

Haziran, 2026

SAĞLIK BİLİMLERİNDE TEORİ VE UYGULAMALAR

EDİTÖRLER

DOÇ. DR. EMRE GÖKÇEN
DOÇ. DR. EKİM SAĞLAM GÜRMEN

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Doç. Dr. Emre Gökçen & Doç. Dr. Ekim Sağlam Gürmen

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Haziran, 2026

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-6454-03-3

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	13
<i>Staphylococcus aureus</i> İzolatlarında Vana Tipi Vankomisin Direnci:	
Moleküler Mekanizmalar, Ekspresyon ve Klinik Önemi	
Ömer Akgül	
BÖLÜM 2.....	27
Piriformis Sendromu Olan Hastalarda Kas İçi Kortikosteroid ve Lidokain	
Enjeksiyonunun Tedavideki Yeri	
Duygu Öztürk & Halis Harun Öztürk	
BÖLÜM 3.....	31
Kanser Oluşumunda Mikrorna'ların Önemi	
Kevser Şahin & Fatma Özlem Kargın Solmaz	
BÖLÜM 4.....	63
KML, AML ve KLL Hastalıklarında Güncel Moleküler Yaklaşımlar	
Murat Kızılkaya & Eda Balkan	
BÖLÜM 5.....	79
Acil Serviste Kontrast Madde Mitleri: Premedikasyon, Alerjik Reaksiyonlar	
ve Kontrast Nefropatisi	
Furkan Çağrı Oğuzlar & Ahmet Yunus Hatip	
BÖLÜM 6.....	97
Acil Serviste Şokun Yeniden Değerlendirilmesi: Hipotansiyon Öncesi Tanı	
ve Erken Müdahale	
Alperen Koçak & Önder Tomruk	
BÖLÜM 7.....	107
Toksikolojide Güncel Yaklaşımlar	
Elif Burma	
BÖLÜM 8.....	155
Acil Serviste Kendi Görüntülemeni Değerlendirmek: Direkt Grafi,	
Bilgisayarlı Tomografi ve Kritik Gözden Kaçan Bulgular	
İsa Gökhan Yalçın & Furkan Çağrı Oğuzlar	

BÖLÜM 9	167
Kanamalı Hastalarda Antitrombotik Ajanların Etkilerinin Geri Döndürülmesi	
Rabia Öz & İsa Gökhan Yalçın	
BÖLÜM 10	179
Kritik Hastada Damar Yolu Erişimi: Periferik, Santral, İntraosseöz ve Arteriyel Kateterizasyon	
Emine Yağmur Dede &. Nesrin Gökben Beceren	
BÖLÜM 11	195
Kardiyak Arrestte Epinefrin Tartışması: Spontan Dolaşımın Geri Dönüşü, Nörolojik Sonlanım Ve Güncel Kanıtlar	
Ahmet Yunus Hatip & İsa Gökhan Yalçın	
BÖLÜM 12	211
Acil Serviste Kritik Hasta Yönetimi: İlk Dakikalarda Karar Verme ve Önceliklendirme	
Eminhan Uyan & Önder Tomruk	
BÖLÜM 13	229
Dudak Damak Yarıklarında Alveoler Distraksiyon Osteogenezi	
Helin Merve Özalp	
BÖLÜM 14	241
Spondiloartritlerde Tıbbi Beslenme Tedavisi Yaklaşımları	
Dilara Yılmaz & Gülşah Kaner	
BÖLÜM 15	271
Afetlere Yönelik Toplu Beslenme Sistemleri Yönetimine İlişkin Yeni Yaklaşımlar	
Muhammed Emin Köktaş & Muhammet Ali Cebirbay	
BÖLÜM 16	295
Çocuklarda Kasık Şişliğinin Değerlendirilmesi	
Tamer Sekmenli	
BÖLÜM 17	315
Maksilla Fraktürleri: Tanı, Sınıflandırma ve Tedavi Yaklaşımları	
Helin Merve Özalp	

BÖLÜM 18.....	329
Çenelerin Benign Fibro-Osseöz Lezyonları Klinik, Radyolojik Özellikler, Ayırıcı Tanı ve Tedavi Yaklaşımları Muhammed Said Altun & Öyküm Melek Demirci	
BÖLÜM 19.....	341
Zayıflama Diyetlerinde Çeşitlilik ve Popülarite Nazal Bardak Perçinci.....	342
BÖLÜM 20	
Cerrahi Hemşireliğinde Giyilebilir Teknolojiler Mesut Meşe	
BÖLÜM 21.....	381
Biyofiziksel Sistemlerde Mantık: Karbon Tabanlı Hesaplamadan IOBNT Bağlamında Moleküler Entegrasyon Özlem Coşkun	
BÖLÜM 22.....	399
Trans Bireylerde Ses Terapisi Sinem Raşıtoğlu & Elife Barmak	
BÖLÜM 23.....	419
Hemşirelikte Yapay Zekâ ve Karar Destek Sistemleri: Teori, Etik ve Klinik Kullanım Dilek Yalçinkaya	
BÖLÜM 24.....	437
Kolon Divertiküler Hastalığı: Epidemiyoloji, Patofizyoloji, Klinik Özellikler ve Güncel Yönetim Uğur Topal & Burak Aydoğan	
BÖLÜM 25.....	479
Laparoskopik İntraabdominal Cerrahide İnovatif Teknolojiler: Üç Boyutlu Görüntüleme, Floresan (ICG/NIR) Rehberli Cerrahi ve Yapay Zekâ Destekli Navigasyon Ender Bademkiran	

BÖLÜM 26	493
Hipertansiyon Yönetiminde Hemşirenin Rolü	
<i>İlknur Çiçek & Ayşe Kacaroğlu Vicdan</i>	
BÖLÜM 27	515
Geri Çekilen Tıbbi Yayınların Tıp Literatürü Üzerindeki Etkileri ve Çözüm Önerileri	
<i>Rasim Gökmen</i>	
BÖLÜM 28	527
Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT)	
<i>Sinem Küçük & Özcan Budak</i>	
BÖLÜM 29	559
Polikistik Over Sendromunda Yaşam Tarzı Temelli Tedavi Yaklaşımları: Güncel Kanıtlar ve Klinik Uygulamalar	
<i>Elif Korkmaz & Özcan Budak</i>	
BÖLÜM 30	573
Endometriyal Reseptivitenin Ultrasonografik Bir Göstergesi Olarak Endometriyum Kalınlığı: İmplantasyon, Gebelik Sonuçları ve Gelecek Perspektifleri	
<i>Esra Ulusoy & Özcan Budak</i>	
BÖLÜM 31	591
Sistemik Skleroz	
<i>Nezahat Ekici</i>	
BÖLÜM 32	621
COVID-19'da Sitokin ve Kemokin Yanıtı: İmmünopatogenez, Biyobelirteçler ve Klinik Yorum	
<i>Onur Alkan</i>	
BÖLÜM 33	651
Dahiliye Perspektifinden Hipertiroidi ve Tirotoksikoz	
<i>Özge Özsoy</i>	

BÖLÜM 34.....	663
Periodontal Rejenerasyonda Güncel Biyomateryal Yaklaşımları	
<i>Tuğçe Yapışoğlu & Hatice Balcı Yüce</i>	
BÖLÜM 35.....	679
Peri-İmplant Hastalıklar: Etiyoloji, Tanı ve Tedavi Yaklaşımları	
<i>Tuğçe Yapışoğlu & Hatice Balcı Yüce</i>	
BÖLÜM 36.....	691
Pediatri Kliniklerinde Çalışan Hemşirelerde İş Doyumu	
Gülşah Salıhoğlu & Gülcan Kendirkıran	
BÖLÜM 37.....	703
Medikal Estetiğin; Sosyal, Finansal ve Hukuki Boyutlarına İlişkin Analiz	
Kemal Yaman & Hasan Alvanoğlu	
BÖLÜM 38.....	729
Nanomateriyallerin Diş Hekimliğindeki Rolü: Antimikrobiyal, Rejeneratif ve Terapötik Uygulamalar	
Safa Kurnaz Şevval Çakıcı Kurnaz	
BÖLÜM 38.....	745
Egzotik Ev Kuşlarında Klinik Yaklaşım: Anatomi, Muayene, Laboratuvar Tanısı, Görüntüleme, Anestezi ve Arka Ekstremitte Patolojileri	
Samet Yılmaz & Eyüp Tolga Akyol	
BÖLÜM 39.....	765
Maksiller Sinüs Tabanı Yükseltmesinde Karşılaşılan Komplikasyonlar ve Tedavi Seçenekleri	
Tülay Çilel	
BÖLÜM 40.....	773
Diş Hekimliğinde PRP ve PRF Uygulamaları	
Dilek Menziletoğlu	
BÖLÜM 41.....	797
Bıldırcın Spermisi Özellikleri ve Suni Tohumlama	
Mehmet Emin Alabıçak & Gökhan Koçak	

BÖLÜM 42	811
ÇOCUKLARDA UYKU TERÖRÜ: KLİNİK ÖZELLİKLER, TANI ve YÖNETİM	
Seçil Cezaroğlu	
BÖLÜM 43	821
Çocuk Diş Hekimliğinde Deep Learning Uygulamaları: Tanı, Tedavi Planlaması ve Gelecek Perspektifleri	
Merve Güngör & Buket Ayna	
BÖLÜM 44	833
Protetik Diş Tedavisinde 3D Yazdırma Teknolojilerinin Güncel Kullanım Alanları ve Klinik Gelişmeler	
Münevver Elif Başyazıcı & Türker Akar & Evrem Gülnahar	
BÖLÜM 45	849
Biyoaktif Kompozitler, Cam İyonomer Simanlar Ve Kalsiyum Silikat Esaslı Materyallerin Restoratif Diş Hekimliğinde Kullanım	
Görkem Kervancıoğlu & Ebru İrem Teke & Derya Gürsel Sürmelioglu	
BÖLÜM 46	875
Nikotinamid Mononükleotid (NMN): Kimyasal Yapısı, Metabolizması, Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı ve Mevzuatsal Değerlendirme	
Fatma Paçal & Handan Mert & İnci Söğütlü	
BÖLÜM 47	885
Astaksantin Kimyasal Yapısı, Metabolizması ve Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı	
Fatma Paçal & Handan Mert & İnci Söğütlü	
BÖLÜM 48	897
Köpeklerde Angular Deformite ve Şirujikal Yaklaşımları	
Birol Özdil & Fehmiye Gümüş Özdil	
BÖLÜM 49	923
Küresel Bir Pestisit Olan Endosulfanın Histolojik, Fizyolojik ve Toksikolojik Etkisine Yönelik Olarak Yapılan Araştırmaların Değerlendirilmesi	
Erhan Şensoy	
BÖLÜM 50	937
Hamilelerde ve Yenidoğanda Ağız ve Diş Sağlığı	
Gözde Karaeren & Arife Kaptan	

BÖLÜM 51.....	961
Diyabet ve Periodontitis Arasındaki Çift Yönlü İlişki	
Özge Yüksekaya	
BÖLÜM 52.....	971
Sigara ve Diş Vitalitesi: Hücresel, Vasküler ve Klinik Yansımalar	
Özge Yüksekaya & İrfan Yüksekaya	
BÖLÜM 53.....	985
Kaynaştırma Ortamında Özel Gereksinimli Çocukların Karşılaştıkları	
Psikolojik Zorluklar ve Çözüm Stratejileri	
Cumhur Demiralp & Çiğdem Müge Haylı & Dilek Demir Kösem & Mehmet Zeki Avcı	
BÖLÜM 54.....	997
Sağlıkta İnovasyon Dersi Kapsamında Paramedik Öğrencilerinin Geliştirdiği	
Projelerin Tematik Analizi	
Esra Demirci Ecevit & Yeter Çuvadar Baş	
BÖLÜM 55.....	1011
Maksiller Gömülü Santral Keserler: Etiyoloji, Tanı ve Tedavi Yaklaşımları	
Tuğçe Kayacı & Mine Geçgelen Cesur	
BÖLÜM 56.....	1025
Periodontitis ve Osteoporoz: Ortak Patofizyolojikmekenizmalar ve Klinik Etkileşimler	
Elif Mercan Topcu & Tuğba Aydın	
BÖLÜM 57.....	1039
Le Fort 1 Osteotomisi ve Modifikasyonları	
Emine Diker & Onur Yılmaz	
BÖLÜM 58.....	1067
Prematüre Bebeklerde Bağışıklama: Güncel Yaklaşımlar ve Özel Durumlar	
Sedanur Tetik & Damla Geçkalan	
BÖLÜM 59.....	1115
Endodontik Tedavili Dişlerin Otolog Dentin Grefti Kaynağı Olarak Kullanımı: Hazırlama Protokolleri, Klinik Bulgular ve Güvenlik Açısından Değerlendirme	
Hazal Faiz Arslanparçası	

BÖLÜM 60	1131
Temel Hemşirelik Bakımında Güvenli Uygulama Davranışları Klinik Risklerin Erken Tanınması ve Önlenmesi	
Tuğba Demiroğlu Dost	
BÖLÜM 61	1147
Dijitalleşen Hemşirelik Bakımı Klinik Karar Destek Sistemleri, Chatbotlar ve Hasta Güvenliği Perspektifinden Yeni Bir Bakım Paradigması	
Tuğba Demiroğlu Dost	
BÖLÜM 62	1171
Kardiyak Amiloidoz:Taniya Götüren İpuçları: Klinik Manifestasyonlar Ve Elektrokardiyografide Kırmızı Bayraklar	
Nesligül Yıldırım	
BÖLÜM 63	1179
Erkek Köpeklerde Üreme Organları, Spermanın Alınması ve Spermatolojik Muayeneler	
Hüseyin Tutumlu & Gökhan Koçak	
BÖLÜM 64	1193
Veteriner Mikrobiyolojide Gelişmiş Mikroskopi	
Cesur Köksal Özbahar & Uçkun Sait Uçan	
BÖLÜM 65	1219
Sığırlarda Şap Hastalığına Güncel Yaklaşım	
Yalçın Aydın	
BÖLÜM 66	1227
Kanatlı Tüberkülozu: Epidemiyoloji, Patogenez, Patoloji, Tanı ve Kontrol Stratejileri	
Esra Manavoğlu Kirman & Kübra Asena Terim Kapakin & Esra Dereli	
BÖLÜM 67	1247
Mikrobiyal Disbiyoz, Titanyum Salınımı ve Peri-İmplantitis	
Aysan Lektemür Alpan	
BÖLÜM 68	1261
Halitozis	
Pınar Güvenç & Deniz Çetin	

BÖLÜM 69.....1271

**Biyoseramik Kanal Dolgu Materyallerinin Klinik Performansı ve
Biyouyumluluğu: Güncel Kanıt Işığında Kapsamlı Bir Değerlendirme**
Doğuş Bayraktar

BÖLÜM 70.....1285

**Sünnet Operasyonlarında Sakral Erektör Spina Blok ile Kaudal Blok'un
Postoperatif Analjezik Etkinliğinin Karşılaştırılması**
Ebru Çanakçı & İlker Coşkun & Hakan Çiftçi & Zübeyir Cebeci & Anıl Kılınç & Onur
Yalçın & Volkan Altınok

BÖLÜM 71.....1301

**Çocuklarda Dikkat ve Kaygı Problemlerine Yönelik Alternatif ve
Tamamlayıcı Müdahaleler: Refleksoloji Perspektifi**
Şenay Şirin & Arzu Özyürek

BÖLÜM 72.....1319

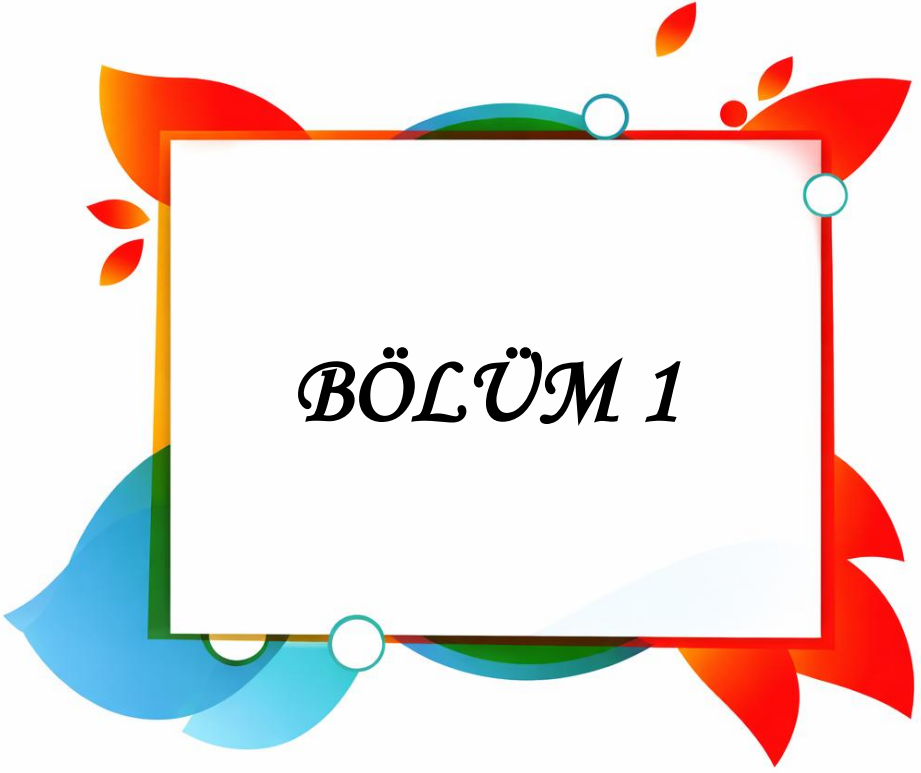
**5395 Sayılı Çocuk Koruma Kanunu Kapsamındaki Sağlık Tedbirlerinin
Bowen Aile Sistemleri Kuramı Bağlamında Değerlendirilmesi**
Büşra Engenç & Yunus Kara

BÖLÜM 73.....1349

Solunum Kinezyolojisi
Beyza Pursah & İsmail Uysal & Bircan Yücekaya

BÖLÜM 74.....1359

Bağ Doku Biyomekaniği
İlay Narin & İsmail Uysal & Bircan Yücekaya



BÖLÜM 1

***Staphylococcus aureus* İzolatlarında Vana Tipi Vankomisin Direnci: Moleküler Mekanizmalar, Ekspresyon ve Klinik Önemi**

Ömer Akgül¹

Giriş

Staphylococcus aureus, hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonların en yaygın nedenlerinden biridir ve stafilokok enfeksiyonlarının tedavisi, bu bakteri türünün antibiyotiklere dirençli hale gelme yeteneği nedeniyle karmaşıktır. Vankomisin, metisiline (metisilin) dirençli *S. aureus* (MRSA) kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde tercih edilen ilaçtır, ancak vankomisin kullanımındaki artış, iki tip glikopeptit dirençli *S. aureus*'un ortaya çıkmasına yol açmıştır. İlki, vankomisine ara dirençli *S. aureus* olarak adlandırılan, kalınlaşmış ve zayıf çapraz bağlanmış bir hücre duvarı ile ilişkilidir ve bu da glikopeptitleri tutan periferde asil-D-alanil-D-alanin (X-D-Ala-D-Ala) hedeflerinin birikmesine neden olur (8). İkinci tip, vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA), *Enterococcus* spp.'den edinimden kaynaklanır. Tn1546 transpozonu tarafından taşınan vanA operonunun yüksek düzeyde dirençle sonuçlanmasıdır (4, 5).

Glikopeptitler, peptidoglikanın pentapeptit öncüllerinin C-terminal D-Ala-D-Ala'sına bağlanarak gram-pozitif bakterilerde hücre duvarı sentezini inhibe eder ve böylece transglikozilasyon ve transpeptidasyon reaksiyonlarını bloke eder (30). Glikopeptitlere karşı yüksek düzeyde direnç ilk olarak 1988 yılında enterokoklarda bildirilmiştir (19, 41), bu antibiyotiğin klinik uygulamaya girmesinden yaklaşık 30 yıl sonra olmuştur. O zamandan beri, glikopeptit dirençli enterokoklar tüm dünyaya yayılmıştır. Bugüne kadar, enterokoklarda yedi tip direnç (VanA, -B, -C, -D, -E, -G ve -L) tanımlanmıştır; Bunlar, (i) glikopeptitlere karşı azaltılmış bir afiniteye sahip yeni bir hedefin (VanA, -B, -D tipinde D-Ala-D-laktat [D-Ala-D-Lac] veya VanC, -E, -G ve -L tipinde D-Ala-D-serin [D-Ala-D-Ser] ile biten peptidoglikan öncülleri) sentezinden ve (ii) normal D-Ala-D-Ala ile sonlanan öncüllerin ortadan kaldırılmasından sorumlu olan belirli operonlara (vanA, -B, -C, -D, -E, -G ve -L) karşılık gelir (28).

¹ Doç. Dr., Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, Türkiye, 0000-0002-8757-2970

İlk aydınlatılan ve en yaygın olan VanA tipi direnç, glikopeptitlere, vankomisine ve teikoplanine karşı yüksek düzeyde dirençle karakterize edilir ve kromozomal veya plazmitte yer alan transpozon Tn1546 veya yakından ilişkili elementler tarafından aracılık edilir. Tn3 transpozon ailesine ait olan bu 11 kb'lık hareketli genetik element, transpozisyon (ORF1 ve ORF2 ürünleri), direnç ifadesinin düzenlenmesinden (VanR ve VanS), D-Lac ile sonlanan modifiye peptidoglikan öncüllerinin sentezinden (VanH ve VanA), normal öncüllerin hidrolizinden (VanX ve VanY) ve bilinmeyen bir işlevden (VanZ) sorumlu dokuz polipeptidi kodlar. ORF1 ve ORF2 sırasıyla, transpozonun hareketlerinden sorumlu bir transpozaz ve bir resolvazı kodlar. VanH, piruvatı D-Lac'a indirgeyen bir dehidrojenazdır ve VanA, peptidoglikan sentezinde D-Ala-D-Ala dipeptidinin yerini alan D-Ala-D-Lac depsipeptidinin oluşumuna olanak sağlayan bir ligazdır. Bu ikame, geç peptidoglikan öncüllerinin glikopeptitlere olan afinitesini önemli ölçüde azaltır. VanX D,D-dipeptidaz ve VanY D,D-karboksiptidaz, duyarlılık yolunun ortadan kaldırılmasında rol oynar: ilki, konak kromozomal D-Ala: D-Ala ligazı tarafından oluşturulan D-Ala-D-Ala dipeptidini hidrolize ederek D-Ala-D-Ala ile biten peptidoglikan öncüllerinin seviyesinin azaltılmasına olanak tanır ve ikincisi, geç peptidoglikan öncüllerinin terminal kalıntısını, özellikle VanX tarafından D-Ala-D-Ala'nın ortadan kaldırılması tamamlanmadığında üretilen pentapeptit öncüllerinin terminal D-Ala'sını hidrolize eder (5). Glikopeptitler tarafından VanA tipi direncin indüklenebilir ifadesi, VanR/VanS iki bileşenli sistem tarafından düzenlenir. İki protein, kültür ortamında glikopeptitlerin varlığına yanıt olarak direnç genlerinin ifade seviyesini kontrol eder. Membranla ilişkili bir sensör olan VanS, sitoplazmik alanında glikopeptitler ortamda bulunduğu fosforile edilen bir histidin kalıntısı içerir. VanR, aktif VanS'den bir aspartat kalıntısı üzerindeki fosforil grubunu kabul eden bir transkripsiyon aktivatörüdür. Böylece VanS, VanR'nin fosforilasyon seviyesini kontrol eder. VanR'nin fosforile formu, PRES promotörüne bağlanarak vanH, vanA, vanX ve vanY genlerinin ve PREG promotörüne bağlanarak vanR ve vanS genlerinin eş transkripsiyonunu aktive eder (3, 10).

15 yıl önce *Enterococcus* türlerinden *S. aureus*'a vanA gen kümesinin in vitro ve in vivo bir modelde aktarımı gösterilmişti (23), bu da böyle bir olayın insanlarda da meydana gelebileceğini düşündürmektedir. Nitekim, 2002 yılında, vanA operonunun edinimi nedeniyle glikopeptitlere yüksek düzeyde direnç gösteren (vankomisin MIC >256 g/ml; teikoplanin MIC= 128 g/ml) ilk MRSA klinik izolatu (VRSA-1) Michigan'da tespit edildi (36). O zamandan beri 11 VanA tipi MRSA suşu izole edildi: 9'u Amerika Birleşik Devletleri'nde (7'si Michigan'dan, 1'i Pensilvanya'dan ve 1'i New York'tan) (17, 21, 45), 1'i Hindistan'da (Kalküta) (33) ve 1'i İran'da (Tahran) (1).

Enterococcus'tan MRSA'ya glikopeptit direncinin aktarımı

Şimdiye kadar tespit edilen 11 VRSA suşu arasında, vanA gen kümesi en az 10 suшта bir plazmite atanmıştır. İran'da izole edilen suş için operonun yeri hakkında henüz veri bulunmamaktadır. VRSA-8 hariç, aynı hastadan izole edilen VRSA suşu ile birlikte glikopeptit dirençli bir *Enterococcus* sp. de izole edilmiştir; bu da MRSA suşlarının Tn1546'yı glikopeptit dirençli enterokoklardan edindiğini güçlü bir şekilde düşündürmektedir. Vankomisin direncinin kazanılması bir veya iki genetik olaydan kaynaklanabilir. İlk adım, *Enterococcus* vericisinden *S. aureus* alıcısına konjugasyon yoluyla plazmit transferidir. Bazı enterokokal plazmitler stafilokoklarda verimli bir şekilde çoğalabilir ve yeni konakta stabil bir şekilde korunabilir. Diğerleri çoğalmada daha az etkilidir: hücre bölünmesi sırasında kaybolurlar ve yavrularda seyreltilirler. Ancak ikinci bir adımda, Tn1546 gelen plazmitten alıcıdaki yerleşik bir replikona (plazmit veya kromozom) transpozisyon yapabilir; edinilen plazmit intihar geni iletim vektörü gibi davranır ve gelen DNA yasadışı rekombinasyon yoluyla kurtarılır. Transpozisyon, transpozonun yerleştirme bölgesinin incelenmesiyle VRSA-1'de gösterilmiştir. Tn1546, Tn3 transpozon ailesine aittir ve bu elementlerin yerleştirilmesi, hedef DNA'nın 5 bp'lik doğrudan bir kopyalanmasını oluşturur. VRSA-1'de, endojen yerleşik plazmitteki hedef bölgede 5 bp'lik bir AAGTT kopyalanması bulunmuştur (26, 44). Amerika Birleşik Devletleri'nde izole edilen dokuz VRSA suşu arasında üçü (VRSA-3, -5 ve -6) enterokokal vanA plazmidini korudu (tek adımlı transfer), oysa VRSA-1, -7, -8, -9 ve -10'da Tn1546 enterokokal plazmitten stafilokokal bir plazmide geçti (iki adımlı transfer) (45). VRSA-2'deki yaklaşık 120 kb'lık vanA plazmidi karakterize edilmemiştir (40).

VanA Tipi Direncin Düşük ve Yüksek Düzeyli VRSA Suşlarında Moleküler ve Fenotipik Karakterizasyonu

VRSA-2 ve VRSA-3 olmak üzere iki suş, glikopeptitlere karşı direnç seviyelerinde diğerlerinden farklıdır (17, 21). Vancomisine karşı orta düzeyde direnç (sırasıyla MIC'ler 32 g/ml ve 64 g/ml) ve teikoplanine karşı düşük direnç (sırasıyla MIC'ler 4 g/ml ve 16 g/ml) gösterirler. Bu izolatlar düşük seviyeli dirençli VRSA (LLRVRSA) olarak adlandırılır. Bu suşlardaki vanA gen kümelerinin PCR haritalaması ve DNA dizilemesi ile yapılan analiz, dirençte rol oynayan tüm yapısal genlerin mevcut olduğunu ve Tn1546'dakiyle aynı sırada olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, IS1216V ve IS1251 olmak üzere iki ekleme dizisi, sırasıyla ORF1'in yerine ve vanSH genler arası bölgeye eklenmiş olup, direnç enzimleri için yapısal genleri sağlam bırakmıştır (Şekil 1B) (7, 27). Buna karşılık, geriye kalan VRSA suşları her iki glikopeptide karşı da yüksek düzeyde direnç gösterdi (vankomisin MIC >256 g/ml; teikoplanin MIC >32 g/ml)

ve yüksek düzeyde dirençli VRSA (HLR-VRSA) olarak adlandırıldı. Yedi HLR-VRSA suşunun tamamı bir prototip Tn1546 elementi barındırıyordu. Hindistan'ın Kalküta şehrinden (33) ve İran'ın Tahran şehrinden (1) izolatlar için, dirençten sorumlu operonun tipik bir vanA operonu olduğuna dair net bir kanıt yoktur.

Direnç genlerinin ekspresyonunun analizi, LLR- ve HLR-VRSA izolatlarında VanX ve VanY D,D-peptidazlarının aktivitelerinin yanı sıra geç peptidoglikan öncüllerinin nispi miktarlarının birbirine ve VanA tipi enterokoklardakilere benzer olduğunu ortaya koymuştur (26, 27). Ayrıca, kültür ortamında glikopeptitlerin yokluğunda, UDP-N-asetilmuramil-pentapeptit tüm suşlar tarafından sentezlenen ana geç peptidoglikan öncülü iken, indükleyici varlığında büyümeden sonra UDP-N-asetilmuramil-pentadepsipeptit baskın öncülü olmuştur. Benzer sonuçlar, in vitro elde edilen bir transkonjugant için vankomisin varlığında ve yokluğunda hücre duvarı öncülü birikiminin analiziyle de elde edilmiştir (34). Benzer şekilde, VanX ve VanY aktiviteleri glikopeptitlerle indüksiyondan sonra önemli ölçüde daha yüksek olmuştur (26, 27). Bu veriler bir araya getirildiğinde, vanA gen kümesinin uyarılabilir ekspresyonunu ve vanA operonunun *S. aureus*'ta verimli heterolog ekspresyonunu doğrulamaktadır.

İki LLR-VRSA suşunda, Tn1546 transpozaz genini bozan bir ekleme dizisinin bir kopyası vardı. Bu proteinin yokluğunda, genetik element artık transpoze edilemez. Replika plaklama yöntemiyle yapılan çalışma, seçici baskı yokluğunda gece boyunca kültürleme sonrasında LLR-VRSA suşlarında glikopeptit direncinin yüksek oranda (%50 civarında) kaybolduğunu, oysa aynı koşullar altında HLR-VRSA izolatlarında direncin tamamen stabil olduğunu göstermiştir (26, 27). LLR-VRSA suşlarında direncin kaybı muhtemelen, direnç belirleyicisini taşıyan enterokokal plazmidin yeni konakta verimsiz replikasyonundan kaynaklanmaktadır (26, 27).

Daha önce de belirtildiği gibi, VanA tipi direnç glikopeptitler tarafından indüklenebilir. Ortamda antibiyotik yokluğunda direnç yolu ifade edilmezken, bir indükleyici (vankomisin veya teikoplanin) varlığında direnç mekanizması aktive olur. Direncin fenotipik ifadesinden önceki gecikme, (i) D-Lac ile sonlanan peptidoglikan öncüllerinin sentezi ve (ii) VanX ve VanY'nin ardışık eylemiyle duyarlılık yolunun ortadan kaldırılması için gerekli zamana karşılık gelir. Vancomycin tarafından direncin indüklenmesi, LLR-VRSA'da (>8 saat) HLR-VRSA'ya (yaklaşık 3 saat) kıyasla büyük ölçüde gecikmiştir (26, 27). Vancomycin varlığında büyümenin yeniden başlamasından önceki bu uzun gecikme fazı, otomatik in vitro duyarlılık test yöntemleriyle direncin tespit edilememesinden sorumlu olabilir (40). Konakçının büyümesinin gecikmesi ile vanA operonunu taşıyan plazmidin kararsızlığının birleşimi, LLR-VRSA fenotipinden sorumludur.

Glikopeptitlerin ve β -laktamların VRSA'ya karşı sinerjik aktivitesi. *vanA* operonunu edinmiş tüm *S. aureus* suşları, glikopeptit yokluğunda yetiştirildiklerinde metisiline dirençlidir. Tedavide elde edilebilen konsantrasyonlarda vankomisin (veya teikoplanin) ve oksasiline, hem in vitro hem de bir hayvan modelinde (15, 27) VRSA'ya karşı güçlü bir sinerjik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Metisilin direnci, β -laktamlar için düşük afiniteli bağlanma gösteren *mecA* geni tarafından kodlanan ek bir penisilin bağlayıcı protein olan PBP2'nin sentezinden kaynaklanmaktadır (32). PBP2, β -laktamların varlığında aktif kalan bir transpeptidazdır (TPaz), oysa bu antibiyotik sınıfı *S. aureus*'un tüm doğal penisilin bağlayıcı proteinlerini etkisiz hale getirir (9, 31). Transglikozilaz (TGase) ve TPase aktivitesine sahip bifonksiyonel PBP2'nin PBP2 ile işbirliği, metisiline karşı yüksek düzeyde direnç elde etmek için gereklidir (35). β -laktamların varlığında, PBP2'nin penisiline duysuz TGase alanı işlevsel kalır ve stafilokok peptidoglikan sentezi için PBP2'nin TPase aktivitesiyle işbirliği yapar (29). Ayrıca, PBP2'nin TGase ve TPase aktivitelerinin vankomisin varlığında VRSA büyümesi için gerekli olduğu gösterilmiştir (35). Vankomisin ve oksasiline gibi her iki ilaç sınıfının temsilcilerinin varlığında, bakteriler, transpeptidasyon adımıyla PBP2 için substrat olmayan D-Ala-D-Lac ile biten modifiye peptidoglikan öncülleri sentezler. Oksasiline, PBP2'nin TPase aktivitesini devre dışı bıraktığı için peptidoglikan sentezi gerçekleşemez ve bu da bakterinin ölümüne yol açar.

Bu nedenle, vankomisin ve β -laktamların kombinasyonları, suşun her iki ilaç sınıfına karşı yüksek düzeyde direncine rağmen VRSA ile enfekte olmuş hastalar için başarılı bir tedavi olabilir. Bu, endokardit tavşan modelinde test edilmiştir (15). VRSA-1 ile enfekte tavşanların nafsilin (bir β -laktam antibiyotik) tek başına, vankomisin tek başına veya kombinasyonla tedavisi, nafsilin artı vankomisin ile yapılan tedavinin, her iki antibiyotikle yapılan monoterapiye kıyasla bakteriyel yükte ve organ sterilizasyonunda önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir.

VRSA suşları arasında glikopeptit bağımlılığı

Vankomisine bağımlı enterokoklar, kültür ortamında yalnızca vankomisin varlığında büyüyebilirler. Bu tür suşlar in vitro, hayvan modellerinde ve uzun süre vankomisin ile tedavi edilen hastalardan izole edilmiştir (11, 13, 18, 38, 42). Bu bakteriler, inaktif kromozomal olarak kodlanmış bir D-Ala:D-Ala ligazına sahiptir ve bu nedenle hücre duvarını sentezlemek için *vanA* tarafından kodlanan D-Ala:D-Lac ligazının aktivitesine bağımlıdırlar (6, 16, 38, 42). VRSA-7 suşu, in vitro olarak büyüme için glikopeptitlere kısmi bağımlılık göstermiştir (Şekil 5). Bu suşta *ddl* geninin sekans tayini, asparagin-lizin (N308K) ikamesine yol açan bir nokta mutasyonunu ortaya çıkardı ve bu da D-Ala:D-Ala ligaz

aktivitesinde 1.000 kat azalmaya neden oldu (22). İndükleyici yokluğunda bu suşun zayıf büyümesinden iki faktör sorumludur: VanR/VanS sistemi tarafından vanA operonunun gevşek düzenlenmesi nedeniyle direnç genlerinin düşük seviyede ekspresyonu (2) ve vanA gen kümesinin çok kopyalı bir plazmit üzerinde bulunmasından kaynaklanan bir gen dozaj etkisi. Kültür ortamında vankomisin yokluğunda bile, VRSA-7 esas olarak D-Ala-D-Lac ile biten öncülleri sentezler ve bunlar, daha önce tartışıldığı gibi, PBP2 için substrat değildir. Bu nedenle, VRSA-7 D-Ala:D-Ala ligazının inaktivasyonu ve çok kopyalı bir plazmit üzerindeki vanA gen kümesinin edinimi, işlevsel bir mecA geninin varlığına rağmen konak bakterinin metisiline karşı yüksek duyarlılığına yol açar.

MRSA'da VanA tipi direncin biyolojik maliyeti

Biyolojik maliyet, antibiyotik direncinin istikrarını ve yayılımını belirleyen faktörlerden biridir. MRSA klonlarının dünya çapındaki yayılımı, metisilin direncini sağlayan stafilokok kromozomal kaset mec (SCCmec) elementini barındırmanın maliyetini telafi etme yetenekleriyle ilişkilendirilmiştir (12). Bazı vankomisin ara dirençli *S. aureus* izolatlarında mecA geninin silinmesi, β -laktamlara ve glikopeptitlere eş zamanlı direncin *S. aureus* için çok maliyetli olduğunu göstermektedir (24). VRSA-1, VRSA-5, VRSA-6 ve VRSA-1'e izojenik bir alıcı MRSA suşu (HIP11713)'un üstel büyüme oranlarının nicelleştirilmesi, (i) vankomisin yokluğunda VRSA suşlarının büyüme oranlarının duyarlı MRSA'ninkine benzer olduğunu, bu durumun dirençli suşların Tn1546 edinimi nedeniyle fitness'ındaki azalmanın indüksiyon yokluğunda minimal olduğunu ve (ii) vankomisin ile direnç indüklendiğinde, VRSA suşlarının büyüme oranında indüklenmemiş muadillerine ve duyarlı MRSA suşuna göre önemli bir azalma olduğunu ortaya koymuştur (14). İndüksiyonu takiben fitness'taki azalma yaklaşık %20 ila %38 olarak değerlendirilmiş olup, bu da VanA tipi direncin konakçı için önemli bir biyolojik maliyetle ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak, izojenik bir VRSA-1 transkonjugantı ile bir MRSA alıcısı arasında yapılan rekabet deneyleri, iki suş aynı ortamda indükleyici olmadan karıştırıldığında, transkonjugantın alıcıya kıyasla 10 nesil başına %0,4 ila %3 oranında rekabet dezavantajı gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu hafif uyum yükü, van operonunun bazal ekspresyon seviyesi ile çoklu kopyalı bir plazmit üzerindeki kümenin varlığından kaynaklanan gen dozaj etkisine bağlanabilir. En iyi doğal koşulları taklit eden rekabet deneylerinde, transkonjugantın MRSA alıcısından daha hızlı bir şekilde ortadan kaldırılması, VRSA klinik izolatlarının düşük yayılım seviyesini kısmen açıklayabilir. İndüksiyon yokluğunda minimal uyum maliyeti, direnci korurken konakçının uyumunu geri kazandıran telafi edici mutasyonların seçilmesine yol açabilir.

VanA tipi vankomisin direncinin yayılması. Amerika Birleşik Devletleri'nden elde edilen dokuz VRSA suşundan yedisi Michigan'da izole edilmiştir. Bu suşların darbeli alan jel elektroforezi desenlerinin analizi, beşinin ABD'de, özellikle sağlık hizmeti ortamında en yaygın olan USA100 soyundan olduğunu göstermiştir (20, 47). Bu soyun suşları genellikle çoklu dirençlidir ve glikopeptit direncinin ek olarak kazanılması tedavi üzerinde dramatik bir etkiye sahip olabilir.

Geniş konak aralığına sahip konjugatif Inc18 benzeri enterokokal vanA plazmidi en az beş suşta mevcuttu ve bu plazmid grubunun direnç vericisi olarak olası bir rolüne işaret ediyordu (25, 47). Inc18 benzeri plazmidlerin, Amerika Birleşik Devletleri'nin tüm coğrafi bölgelerini temsil eden diğer eyaletlerden izole edilen enterokoklara göre Michigan'da izole edilen enterokoklarda (%3,6) istatistiksel olarak daha sık olduğu gösterilmiştir (%0,1). Ayrıca, bu plazmitler *Enterococcus faecalis*'te diğer *Enterococcus* türlerine göre daha yaygın olarak bulunur. Bu durum, dokuz ABD VRSA suşunun yedisinin Michigan'da izole edilmiş olmasını ve yedi Michigan VRSA suşunun beşinin VanA tipi *E. faecalis* ile ilişkili olmasını açıklayabilir. Bu gözlemlerle tutarlı olarak, *Enterococcus* spp.'den *S. aureus*'a Inc18 benzeri bir vanA plazmitinin konjugatif transferi in vitro olarak 10^7 sıklığında elde edildi ve plazmit yeni konakta korundu (48). Konjugasyon başarılı olduğunda, transkonjugantların büyük çoğunluğu (%75) birkaç alt kültürden sonra vankomisine karşı direncini kaybetti ve bu da plazmitin nispeten kararsızlığını doğruladı.

Kısıtlama modifikasyonu muhtemelen *S. aureus* tarafından yabancı DNA'nın alınmasını kontrol eden ana mekanizmadır (43). Bu sistem, belirli hedef DNA dizilerindeki kalıntılara bir metil grubu ekleyerek konak genomunu kısıtlamadan korur ve hücreye giren modifiye edilmemiş yabancı DNA'yı kısıtlar (bir inceleme için bkz. referans 44). İki spesifik DNA dizisini spesifik olmayan bir ara parça ile ayıran SauI tip I sistemi, üç alt birimi kodlayan genlerden oluşur: DNA metilasyonunda rol oynayan HsdM; DNA özgüllüğünü belirleyen HsdS; ve kısıtlamadan sorumlu HsdR. Bu kısıtlama modifikasyon sisteminin, diğer türlerden *S. aureus*'a hareketli genetik elementlerin transferini engellediği ve farklı *S. aureus* soylarının izolatları arasında direnç genlerinin yayılmasını sınırladığı gösterilmiştir (43). Ayrıca, bazı suşların diğerlerinden daha iyi alıcı olduğu görülmektedir (39). Konjugasyon deneylerinde alıcı olarak test edilen beş *S. aureus* suşundan (üç VRSA klinik izolatu ve COL ve RN4220 suşları) sadece biri (VRSA-1) başarılı bir alıcıydı (48). Bu bulgular, biyolojik maliyet deneylerinden elde edilenlerle birlikte, *S. aureus*'ta vankomisin direncinin sınırlı yayılımını açıklayabilir.

Zaten antibiyotiklere çoklu dirençli olan *S. aureus* suşları tarafından yüksek düzeyde vankomisin direncinin kazanılması önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu tür bakterilerle enfekte olan hastalar için ciddi bir endişe kaynağı olmasına rağmen, çeşitli biyolojik kısıtlamalar nedeniyle VRSA'nın yayılımının şimdiye kadar sınırlı kaldığı görülmektedir. Bununla birlikte, indüksiyon yokluğunda minimal biyolojik maliyet nedeniyle, bu tür klinik izolatların yayılma potansiyeli hafife alınmamalıdır.

Sonuç

VanA tipi vankomisin direnci, *Staphylococcus aureus*'ta antibiyotik direncinin evriminde kritik bir dönüm noktasını temsil etmekte olup, özellikle enterokoklardan kazanılan vanA operonu ve buna aracılık eden mobil genetik elemanlar (özellikle Tn1546) sayesinde yüksek düzey glikopeptid direncine yol açmaktadır. Bu direnç mekanizması, hücre duvarı sentezinde hedef değişikliği oluşturarak antibiyotik etkinliğini azaltmakta ve klinik tedavi seçeneklerini ciddi ölçüde sınırlamaktadır. Bununla birlikte, direnç genlerinin ekspresyonunun indüklenebilir olması ve bakteriye belirli bir biyolojik maliyet yüklemesi, bu suşların yayılımını kısmen sınırlayan faktörler arasında yer almaktadır. Ancak, uygun genetik ve çevresel koşullar altında bu direnç mekanizmasının farklı bakteri türleri arasında transfer edilebilmesi, potansiyel yayılım riskinin devam ettiğini göstermektedir. Ayrıca, β -laktamlar ile glikopeptidlerin birlikte kullanımında gözlenen sinerjik etki, gelecekte tedavi stratejilerinin yeniden şekillendirilmesi açısından umut verici bir yaklaşım sunmaktadır. Sonuç olarak, VanA aracılı vankomisin direncinin moleküler düzeyde anlaşılması, hem enfeksiyon kontrol politikalarının geliştirilmesi hem de etkili antimikrobiyal tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

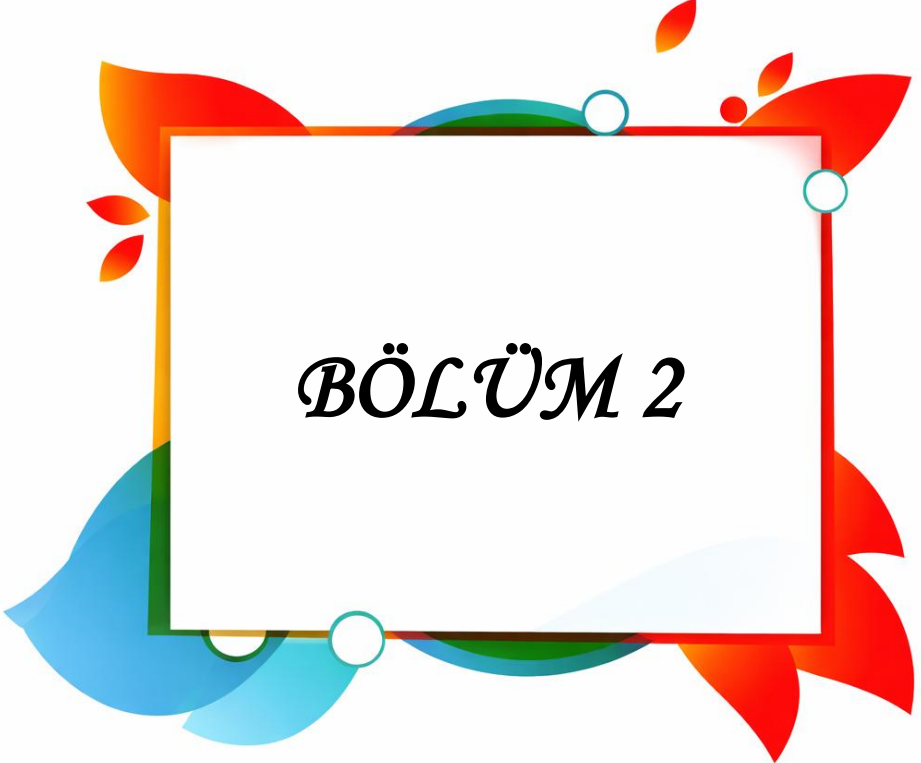
1. Aligholi, M., Emameini, M., Jabalameli, F., Shahsavan, S., Dabiri, H., & Sedaght, H. (2008). Emergence of high-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Imam Khomeini Hospital in Tehran. *Medical Principles and Practice*, 17(5), 432–434.
2. Arthur, M., Depardieu, F., Reynolds, P., & Courvalin, P. (1996). Quantitative analysis of the metabolism of soluble cytoplasmic peptidoglycan precursors of glycopeptide-resistant enterococci. *Molecular Microbiology*, 21(1), 33–44.
3. Arthur, M., Molinas, C., & Courvalin, P. (1992). The VanS–VanR two-component regulatory system controls synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *Journal of Bacteriology*, 174(8), 2582–2591.
4. Arthur, M., Molinas, C., Depardieu, F., & Courvalin, P. (1993). Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *Journal of Bacteriology*, 175(1), 117–127.
5. Arthur, M., Reynolds, P. E., & Courvalin, P. (1996). Glycopeptide resistance in enterococci. *Trends in Microbiology*, 4(10), 401–407.
6. Baptista, M., Depardieu, F., Reynolds, P., Courvalin, P., & Arthur, M. (1997). Mutations leading to increased levels of resistance to glycopeptide antibiotics in VanB-type enterococci. *Molecular Microbiology*, 25(1), 93–105.
7. Clark, N. C., Weigel, L. M., Patel, J. B., & Tenover, F. C. (2005). Comparison of Tn1546-like elements in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Michigan and Pennsylvania. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(2), 470–472.
8. Cui, L., Ma, X., Sato, K., Okuma, K., Tenover, F. C., Mamizuka, E. M., Gemmell, C. G., Kim, M. N., Ploy, M. C., El-Solh, N., Ferraz, V., & Hiramatsu, K. (2003). Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(1), 5–14.
9. de Jonge, B. L. M., Chang, Y. S., Gage, D., & Tomasz, A. (1992). Peptidoglycan composition of a highly methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain. *Journal of Biological Chemistry*, 267(16), 11248–11254.
10. Depardieu, F., Podglajen, I., Leclercq, R., Collatz, E., & Courvalin, P. (2007). Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(1), 79–114.

11. Dever, L. L., Smith, S. M., Handwerger, S., & Eng, R. H. K. (1995). Vancomycin-dependent *Enterococcus faecium* isolated from stool following oral vancomycin therapy. *Journal of Clinical Microbiology*, 33(10), 2770–2773.
12. Ender, M., McCallum, N., Adhikari, R., & Berger-Bächi, B. (2004). Fitness cost of SCCmec and methicillin resistance levels in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(6), 2295–2297.
13. Farrag, N., Eltringham, I., & Liddy, H. (1996). Vancomycin-dependent *Enterococcus faecalis*. *The Lancet*, 348(9038), 1581–1582.
14. Foucault, M. L., Courvalin, P., & Grillot-Courvalin, C. (2009). Fitness cost of VanA-type vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(6), 2354–2359.
15. Fox, P. M., Lampert, R. J., Stumpf, K. S., Archer, G. L., & Climo, M. W. (2006). Successful therapy of experimental endocarditis caused by vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* with a combination of vancomycin and beta-lactam antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(9), 2951–2956.
16. Gholizadeh, Y., Prevost, M., Van Bambeke, F., Casadewall, B., Tulkens, P. M., & Courvalin, P. (2001). Sequencing of the *ddl* gene and modeling of the mutated D-alanine:D-alanine ligase in glycopeptide-dependent strains of *Enterococcus faecium*. *Protein Science*, 10(4), 836–844.
17. Kacica, M., & McDonald, L. C. (2004). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*—New York, 2004. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 53(15), 322–323.
18. Kirkpatrick, B. D., Harrington, S. M., Smith, D., Marcellus, D., Miller, C., Dick, J., Karanfil, L., & Perl, T. M. (1999). An outbreak of vancomycin-dependent *Enterococcus faecium* in a bone marrow transplant unit. *Clinical Infectious Diseases*, 29(5), 1268–1273.
19. Leclercq, R., Derlot, E., Duval, J., & Courvalin, P. (1988). Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *The New England Journal of Medicine*, 319(3), 157–161.
20. McDougal, L. K., Steward, C. D., Killgore, G. E., Chaitram, J. M., McAllister, S. K., & Tenover, F. C. (2003). Pulsed-field gel electrophoresis typing of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from the United States: Establishing a national database. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(11), 5113–5120.
21. Miller, D., Urdaneta, V., Weltman, A., & Park, S. (2002). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51(40), 902.

22. Moubarek, C., Meziane-Cherif, D., Courvalin, P., & P  richon, B. (2008). Abstr. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, abstract C1-4176.
23. Noble, W. C., Virani, Z., & Cree, R. G. A. (1992). Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC-12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiology Letters*, 93(2), 195–198.
24. Noto, M. J., Fox, P. M., & Archer, G. L. (2008). Spontaneous deletion of the methicillin resistance determinant, *mecA*, partially compensates for the fitness cost associated with high-level vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(4), 1221–1229.
25. Patel, J. B., Huskins, W. C., Zhu, W., Jernigan, J. A., Clark, N. C., Anderson, K. F., McDougal, L. K., Chenoweth, C., Alangaden, G. J., & Murray, P. R. (2008). Abstr. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, abstract K-668.
26. P  richon, B., & Courvalin, P. (2004). Heterologous expression of the enterococcal *vanA* operon in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(11), 4281–4285.
27. P  richon, B., & Courvalin, P. (2006). Synergism between beta-lactams and glycopeptides against VanA-type methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterologous expression of the *vanA* operon. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(11), 3622–3630.
28. P  richon, B., & Courvalin, P. (2000). Update on vancomycin resistance. *International Journal of Clinical Practice*, 54(4), 250–254.
29. Pinho, M. G., de Lencastre, H., & Tomasz, A. (2001). An acquired and a native penicillin-binding protein cooperate in building the cell wall of drug-resistant and drug-susceptible staphylococci. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(19), 10886–10891.
30. Reynolds, P. E. (1989). Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 8(11), 943–950.
31. Reynolds, P. E., & Brown, D. F. J. (1985). Penicillin-binding proteins of beta-lactam-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *FEBS Letters*, 192(1), 28–32.
32. Reynolds, P. E., & Fuller, C. (1986). Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*: Presence of identical additional penicillin-binding protein in all strains examined. *FEMS Microbiology Letters*, 33(3), 251–254.

33. Saha, B., Singh, A. K., Ghosh, A., & Bal, M. (2008). Identification and characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Kolkata (South Asia). *Journal of Medical Microbiology*, 57(1), 72–79.
34. Severin, A., Tabei, K., Tenover, F., Chung, M., Clarke, N., & Tomasz, A. (2004). High-level oxacillin and vancomycin resistance and altered cell wall composition in *Staphylococcus aureus* carrying the staphylococcal mecA and the enterococcal vanA gene complex. *Journal of Biological Chemistry*, 279(5), 3398–3407.
35. Severin, A., Wu, S. W., Tabei, K., & Tomasz, A. (2004). Penicillin-binding protein 2 is essential for expression of high-level vancomycin resistance and cell wall synthesis in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the enterococcal vanA gene complex. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(12), 4566–4573.
36. Sievert, D. M., Boulton, M. L., Stolman, G., Johnson, D., Stobierski, M. G., Downes, F. P., Somsel, P. A., Rudrik, J. T., Brown, W., Hafeez, W., Lundstrom, T., Flanagan, E., Johnson, R., Mitchell, J., & Chang, S. (2002). *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 51(26), 565–567.
37. Sievert, D. M., Rudrik, J. T., Patel, J. B., McDonald, L. C., Wilkins, M. J., & Hageman, J. C. (2008). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002–2006. *Clinical Infectious Diseases*, 46(5), 668–674.
38. Sifaoui, F., & Gutmann, L. (1997). Vancomycin dependence in a VanA-producing *Enterococcus avium* strain with a nonsense mutation in the natural D-Ala-D-Ala ligase gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(6), 1409.
39. Sung, J. M., & Lindsay, J. A. (2007). *Staphylococcus aureus* strains that are hypersusceptible to resistance gene transfer from enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(6), 2189–2191.
40. Tenover, F. C., Weigel, L. M., Appelbaum, P. C., McDougal, L. K., Chaitram, J., McAllister, S., Clark, N., Killgore, G., O'Hara, C. M., Jevitt, L., Patel, J. B., & Bozdogan, B. (2004). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(1), 275–280.
41. Uttley, A. H. C., Collins, C. H., Naidoo, J., & George, R. C. (1988). Vancomycin-resistant enterococci. *The Lancet*, 331(8575–8576), 57–58.
42. Van Bambeke, F., Chauvel, M., Reynolds, P. E., Fraimow, H. S., & Courvalin, P. (1999). Vancomycin-dependent *Enterococcus faecalis* clinical isolates and revertant mutants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(1), 41–47.

43. Waldron, D. E., & Lindsay, J. A. (2006). SauI: A novel lineage-specific type I restriction-modification system that blocks horizontal gene transfer into *Staphylococcus aureus* and between *S. aureus* isolates of different lineages. *Journal of Bacteriology*, 188(15), 5578–5585.
44. Weigel, L. M., Clewell, D. B., Gill, S. R., Clark, N. C., McDougal, L. K., Flannagan, S. E., Kolonay, J. F., Shetty, J., Killgore, G. E., & Tenover, F. C. (2003). Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science*, 302(5650), 1569–1571.
45. Weigel, L. M., Donlan, R. M., Shin, D. H., Jensen, B., Clark, N. C., McDougal, L. K., Zhu, W., Musser, K. A., Thompson, J., Kohlerschmidt, D., Dumas, N., Limberger, R. J., & Patel, J. B. (2007). High-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with a polymicrobial biofilm. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(1), 231–238.
46. Yuan, R. (1981). Structure and mechanism of multifunctional restriction endonucleases. *Annual Review of Biochemistry*, 50, 285–315.
47. Zhu, W., Clark, N. C., McDougal, L. K., Hageman, J., McDonald, L. C., & Patel, J. B. (2008). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with Inc18-like vanA plasmids in Michigan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(2), 452–457.
48. Zhu, W., Clark, N. C., & Patel, J. B. (2008). Abstr. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, abstract C2-269.



BÖLÜM 2

Piriformis Sendromu Olan Hastalarda Kas İçi Kortikosteroid ve Lidokain Enjeksiyonunun Tedavideki Yeri

Duygu Öztürk¹ & Halis Harun Öztürk²

1. Giriş

Piriformis sendromu, siyatik sinirin piriformis kası tarafından irritasyonu veya kompresyonu sonucunda gelişen klinik bir durumdur. Genellikle kalça bölgesinde derin yerleşimli ağrı ve alt ekstremiteye yayılan semptomlarla kendini gösterir. Klinik olarak lomber disk patolojileri ile benzerlik göstermesi nedeniyle sıklıkla yanlış tanı alabilmektedir.

Tanı süreci çoğunlukla hasta öyküsü ve fizik muayene bulgularına dayanmaktadır. Görüntüleme yöntemleri ise daha çok ayırıcı tanı amacıyla kullanılmaktadır. Bu durum, etkili ve aynı zamanda tanısallık değeri olan tedavi yöntemlerine olan ihtiyacı artırmaktadır.

2. Patofizyoloji

Piriformis kası, kalça dış rotasyonunda rol oynayan derin yerleşimli bir kastır. Siyatik sinir çoğunlukla bu kasın altından geçmekle birlikte, bazı bireylerde kasın içinden geçebilmektedir. Bu anatomik farklılıklar sinir basısına yatkınlığı artırmaktadır.

Kas spazmı, mikrotravmalar, aşırı kullanım veya inflamatuvar süreçler piriformis kasında kalınlaşmaya ve sertleşmeye neden olarak siyatik sinirin mekanik olarak etkilenmesine yol açar. Bunun sonucunda nöropatik karakterde ağrı ortaya çıkar.

¹ Dr., Uzman Doktor, Kırklareli Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ORCID:

² Dr. Öğr. Üyesi, Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi, ORCID: 0000-0002-7966-9238

3. Tedavi Yaklaşımları

Piriformis sendromunda tedavi genellikle konservatif yöntemlerle başlar. Ancak dirençli olgularda girişimsel yöntemler ön plana çıkmaktadır.

3.1. Lidokain Enjeksiyonu

Lidokain, sinir iletimini geçici olarak bloke eden lokal anestetik bir ajandır. Piriformis kasına uygulanması durumunda kısa sürede ağrı kontrolü sağlar. Aynı zamanda tanınal amaçlı olarak da kullanılabilir; enjeksiyon sonrası ağrının azalması, tanıyı destekleyici bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

3.2. Kortikosteroid Enjeksiyonu

Kortikosteroidler, inflamasyonu baskılayarak dokudaki ödemi azaltır ve sinir üzerindeki basının hafiflemesine katkı sağlar. Bu etkisi sayesinde daha uzun süreli semptom kontrolü sağlanabilmektedir. Özellikle kronik vakalarda tercih edilmektedir.

3.3. Kombine Enjeksiyon

Lidokain ve kortikosteroidin birlikte uygulanması, hem hızlı hem de kalıcı etki oluşturmaya açısından avantaj sağlamaktadır. Lidokainin erken dönemde sağladığı rahatlama, kortikosteroidin gecikmeli fakat uzun süreli etkisi ile desteklenmektedir.

4. Tartışma

Girişimsel enjeksiyon tedavileri, piriformis sendromunun yönetiminde önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle konservatif yöntemlerden fayda görmeyen hastalarda bu uygulamalar etkili bir alternatif sunmaktadır.

Literatürde, bu tedavi yaklaşımının ağrı düzeylerinde belirgin azalma sağladığı ve hastaların günlük yaşam aktivitelerinde iyileşmeye katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte enjeksiyonun doğru anatomik bölgeye uygulanması tedavi başarısını doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle görüntüleme eşliğinde uygulanması önerilmektedir.

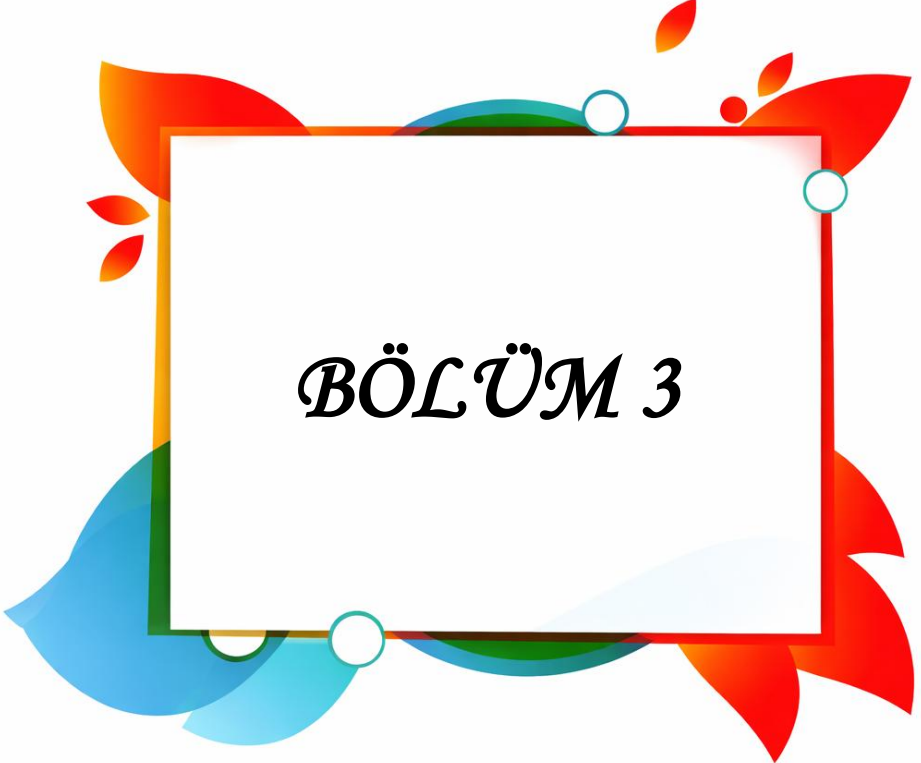
5. Sonuç ve Öneriler

Piriformis sendromu, doğru tanı ve uygun tedavi planlaması gerektiren bir klinik durumdur. Kas içi lidokain ve kortikosteroid enjeksiyonları, özellikle dirençli vakalarda etkili ve güvenilir bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

Uygulamanın görüntüleme yöntemleri eşliğinde yapılması, başarı oranını artırmaktadır. Gelecekte daha geniş örneklemli çalışmalar ile bu tedavi yönteminin etkinliğinin daha net ortaya konması beklenmektedir.

Kaynakça

- Boyajian-O'Neill, L. A., McClain, R. L., Coleman, M. K., & Thomas, P. P. (2008). Diagnosis and management of piriformis syndrome. *Journal of the American Osteopathic Association*, 108(11), 657–664.
- Fishman, L. M., Anderson, C., & Rosner, B. (2002). Botulinum toxin and physical therapy in piriformis syndrome. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 81(12), 936–942.
- Hanania, M., & Kitain, E. (1998). Steroid injections in piriformis syndrome treatment. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 23(2), 223–228.
- Hopayian, K., & Song, F. (2010). Clinical features of piriformis syndrome: Systematic review. *European Spine Journal*, 19(12), 2095–2109.



BÖLÜM 3

Kanser Oluşumunda Mikrorna'ların Önemi

Kevser Şahin¹ & Fatma Özlem Kargın Solmaz²

1.GİRİŞ

Kanser, günümüzde dünya çapında ölüm oranlarını artıran en önemli sağlık sorunlarından biridir. Bu hastalık, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi ve büyümesi sonucu vücutta yayılabilen malign bir durumu ifade eder. Kanser gelişiminde birçok genetik ve çevresel faktör rol oynamakla birlikte, son yıllarda moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, kanserin oluşumunu daha derinlemesine anlamamıza olanak sağlamıştır. Özellikle, mikroRNA'ların kanser oluşumundaki rolü son zamanlarda önemli bir araştırma konusu olmuştur.

MikroRNA'lar (miRNA'lar), gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan, kısa ve tek iplikli RNA molekülleridir. Bu moleküller, hedef genlerin transkripsiyonel aktivitelerini düzenleyerek hücresel işlevleri ve çeşitli biyolojik süreçleri etkileyebilir. MikroRNA'ların kanserle ilişkisini anlamak, kanserin erken teşhisi ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde yeni perspektifler sunmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, belirli mikroRNA'ların kanser hücrelerinde yüksek veya düşük ekspresyon düzeylerine sahip olduğu ve bunun, kanserin gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, mikroRNA'ların kanserli hücrelerin invazyonu, metastazı ve tedaviye yanıtı üzerinde belirgin etkiler yarattığını ortaya koymuştur. MiRNA'lar, kanser hücrelerinin proliferasyonunu artırabilen veya engelleyebilen genlerin ekspresyonunu kontrol ederek, kanserin ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Örneğin, bazı miRNA'lar kanser hücrelerinin metastatik potansiyelini artırırken, bazıları ise tümör baskılayıcı genleri aktive ederek kanserin yayılmasını engelleyebilir (Li ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2017). Ayrıca, mikroRNA'ların kanser tedavisindeki potansiyeli, bu moleküllerin hedeflenerek tedavi stratejilerinin optimize edilebileceğini göstermektedir (Chen ve ark., 2013).

Bu bölümde de, mikroRNA'ların kanser oluşumundaki rolü üzerinde odaklanılmış ve mevcut literatür ışığında bu moleküllerin kanser biyolojisindeki etkileri incelenmiştir.

¹ Eczacı, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ORCID: 0009-0000-6308-1328

² Doç. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-3908-3371

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser; hücrelerin normal büyüme ve bölünme süreçlerindeki kontrol mekanizmasının bozulması sonucu meydana gelen, malign neoplazilerle karakterize bir hastalık grubudur. Lokalizasyonuna ve etkilenen dokuya bağlı olarak farklı isimlerle sınıflandırılmakta olup literatür de yaklaşık 100 farklı kanser türü tanımlanmıştır.

Douglas Hanahan ve Robert Weinberg tarafından 2000 yılında yayınlanan "The Hallmarks of Cancer" (Kanserin Temel Özellikleri) yayınındaki tanımına göre kanserin 6 temel özelliği vardır. Bunlar;

- KontROLSÜZ hücre proliferasyonu
- Apoptozdan kaçış
- Anjiyogenez
- Metastaz yapabilme yeteneği
- Hücre büyüme sinyallerine bağımsız yanıt
- Büyümeyi baskılayan sinyallere direnç ‘tir.

2011 yılında ise bu özelliklere 2 yeni özellik eklenmiştir.

- Enerji metabolizmasının yeniden programlanması (Warburg etkisi)
- İmmün sistemden kaçış mekanizmaları’dır.

Her kanser, temel özelliklerden en az birkaçına sahiptir, ancak hangi özelliklerin baskın olduğu kanser türüne ve bireysel genetik farklılıklara bağlıdır.

2.2. MikroRNA

MikroRNA’lar, genom üzerinde protein kodlayan intron veya ekzon bölgeleri ve protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan, fakat proteine translasyonu gerçekleşmeyen, fonksiyonel RNA molekülleridir. MikroRNA, fonksiyon olarak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan, yaklaşık olarak 18-24 nükleotit uzunluğunda tek iplikçikli bir RNA molekül çeşididir (Shenouda ve Alahari, 2009).

En güncel çalışma, insanda toplam yaklaşık 2.300 olgun miRNA bulunduğunu ve bunların 1.115'inin miRBase veritabanının 22. versiyonunda listelendiğini göstermektedir (Alles ve ark., 2019).

MikroRNA'lar (miRNA), ilk olarak 1993 yılında Victor Ambros laboratuvarında Lee ve çalışma arkadaşları tarafından keşfedilmiş olup, bilimsel

literatür de "mikroRNA" terimi 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Araştırmacılar, model organizma *Caenorhabditis elegans*'ın genetik içeriğini incelerken, lin-4 adı verilen bir genin protein kodlamamasına rağmen 22 nükleotit uzunluğunda küçük bir RNA transkribe ettiğini rapor etmişlerdir.

Bunu takip eden çalışmalarda, 2000 yılında Reinhart ve çalışma arkadaşları, *C. elegans*'ta gelişim zamanlamasının düzenlenmesinde rol oynayan, let-7 olarak adlandırılan 22 nükleotit uzunluğunda farklı bir mikroRNA keşfetmiştir. Yapılan ileri düzey analizler, let-7'nin yalnızca *C. elegans*'a özgü olmayıp, insan dahil birçok türde korunmuş olduğunu ortaya koymuş ve bu bulgu, let-7'nin evrimsel açıdan önemli bir biyolojik fonksiyona sahip olduğunu düşündürmüştür.

İlerleyen yıllarda, lin-4 ve let-7'ye benzer özellikler taşıyan birçok küçük RNA molekülü keşfedilmiş ve bu moleküller mikroRNA (miRNA) olarak sınıflandırılmıştır. Günümüzde, miRNA'ların çok hücreli organizmaların büyük çoğunluğunda bulunduğu ve gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel seviyede düzenlenmesinde kritik roller üstlendiği bilinmektedir (Saydam ve ark., 2011).

2.3. MikroRNA'ların yapısı ve işlevi

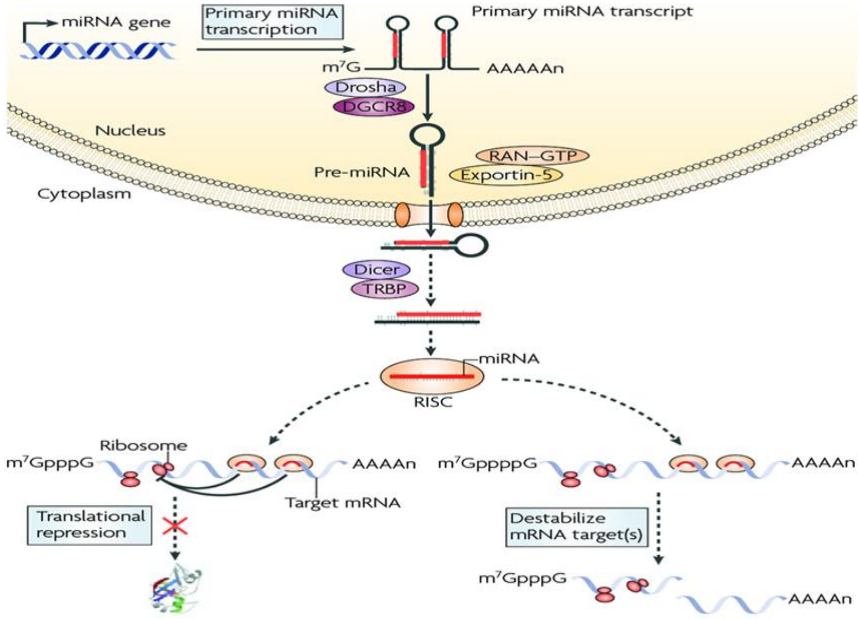
2.3.1. MiRNA 'ların biyosentezi

MikroRNA biyosentezi temelde birbiri ardına gerçekleşen 3 aşamadan oluşur. İlk olarak; çekirdekte gerçekleşen miRNA genlerinden pri-miRNA transkripsiyonu ve pre-miRNA'ya dönüştürülür ikinci olarak pre-miRNA'nın sitoplazmaya taşınır ve işlenir son olarak da RISC kompleksine entegre edilir ve fonksiyonel aktivasyon kazanır.

MikroRNA'lar primer transkript (pri-mRNA) olarak RNA polimeraz II veya RNA polimeraz III tarafından genomik DNA'dan sentezlenir. Uzun bir saç tokası şeklinde kıvrılmıştır. 5'cap ve 3'poli adenilasyon işleminin ardından cap ve poli A kuyruğuna sahip olur. Sonrasında bir RNA III enzim kompleksi olan Drosha ve ona stabilizasyon sağlayan Pasha (DGCR8) tarafından 60-70 nükleotit uzunluğunda çift sarmallı prekürsör-miRNA (pre-miRNA)'ya dönüştürülür. Drosha ve Pasha'nın oluşturduğu bu komplekse mikro işlemci kompleks (mikroprocessor complex) denir.

Pre-miRNA bir çeşit nükleer taşıma reseptörü olan Exportin 5 ve nükleer bir protein olan RAN-GTP'ye bağlanarak sitoplazmaya taşınır. Daha sonra yine RNAz III enzim ailesinden Dicer enzimi ile kesilerek 22 nükleotit uzunluğunda çift sarmallı olgun miRNA meydana gelir. Bu enzim aynı zamanda RISC (RNA indüklenmiş susturma kompleksi) oluşumunu başlatır. Çift iplikli yapının ayrılması ile RISC kompleksi aktive olur. İkiye ayrılan iplikten RISC ile bağlanan iplik fonksiyonel veya kılavuz iplik olarak adlandırılır. Diğer iplik ise yolcu iplik

olarak adlandırılır. RISC kompleksinin substratı olarak derhal degrade olur. MikroRNA' lar RISC kompleksine entegre olduktan sonra iki şekilde fonksiyon gösterir. Bunlardan ilki Argonaute proteinleri yardımıyla kesilerek mRNA yıkımını sağlamak, diğeri ise hedef mRNA' nın 3'UTR bölgesine bağlanarak ribozom tarafından okunmasını engelleyerek translasyonu baskılamaktır.



Şekil 2.1. Mikroma biyosentezi (Lodish ve ark., 2008).

2.3.2. Gen ekspresyonu üzerindeki etkileri

MikroRNA'ların (miRNA'ların) gen ekspresyonu üzerindeki düzenleyici etkileri temel olarak iki ana mekanizmaya dayanmaktadır: translasyonel inhibisyon ve mRNA yıkımı.

Translasyonel İnhibisyon: Bu mekanizma, miRNA'nın hedef mRNA'nın 3' UTR (3' Untranslated Region) bölgesine bağlanmasıyla gerçekleşir. Bu bağlanma, genellikle kısmi komplementerlik gösterir ve özellikle memelilerde baskın olarak gözlemlenen bir düzenleme mekanizmasıdır. miRNA'nın mRNA'ya bağlanması, ribozomların mRNA boyunca ilerlemesini engelleyerek protein sentezinin azalmasına veya tamamen durmasına neden olur. Ancak, bu süreçte mRNA molekülü bozulmadan kalabilir, yani tamamen yıkıma uğramadan hücre içinde varlığını sürdürebilir.

mRNA Yıkımı (Degradasyonu): Eğer miRNA ile hedef mRNA arasındaki baz eşleşmesi tam komplementerlik gösterirse, bu durum Argonaute (AGO) proteinleri aracılığıyla mRNA'nın doğrudan kesilmesine neden olur. Kesilen mRNA, daha sonra eksonükleaz enzimleri tarafından tamamen parçalanarak hücresel sistemden uzaklaştırılır. Bu süreç, hedeflenen mRNA'nın tamamen ortadan kalkmasını sağladığından, ilgili genin ekspresyonu tamamen baskılanmış olur.

Bu iki mekanizma, hücre içinde hassas gen düzenleme süreçlerinin kontrol edilmesini sağlayarak gelişim, hücre döngüsü, farklılaşma ve hastalık süreçlerinde kritik roller üstlenir (Inan ve Kozaci, 2020).

2.3.3. Hücresel süreçlerdeki roller

MikroRNA'lar (miRNA'lar), çeşitli mekanizmalar aracılığıyla hem normal hem de kanser hücrelerinde kritik hücresel süreçleri düzenleyen önemli düzenleyici moleküllerdir.

Hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki rolleri, dokuların gelişimi ve yenilenmesinde temel bir işlev üstlenir. miRNA'lar, apoptoz (programlı hücre ölümü) sürecinde etkin rol oynayarak doku homeostazının korunmasını sağlar ve hasarlı ya da anormal hücrelerin ortadan kaldırılmasına katkıda bulunur.

Bunun yanı sıra, hücre döngüsünün düzenlenmesi miRNA'ların tümör baskılayıcı veya onkogenik işlevlerini ortaya koyan önemli bir mekanizmadır.

MikroRNA'lar, hücre siklusunun ilerleyişini kontrol ederek anormal hücre çoğalmasını engeller ve bu sayede tümör oluşumunun önlenmesine yardımcı olur. Ancak, bu süreçlerin herhangi birinde meydana gelen aksaklıklar veya miRNA ekspresyonundaki anormallikler, kanser başta olmak üzere çeşitli hastalıkların gelişimi, kanser kök hücrelerinin ortaya çıkışı ve hayatta kalması, hipoksi, otofajinin indüksiyonu, çoklu ilaç direncinin gelişimi, epitelial hücre-mezenkimal hücre dönüşümünün oluşumu, hücre göçü, hücre invazyonu, anjiyogenez ve tümör metastazı ile doğrudan ilişkilidir (Inan ve Kozaci, 2020).

MikroRNA'ların bu çok yönlü biyolojik işlevleri, onları hem fizyolojik süreçlerde hem de patolojik durumların moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasında önemli bir araştırma alanı haline getirmektedir (Saydam ve ark., 2011).

2.4. MikroRNA'ların Kanserle İlişkisi

MikroRNA'lar (miRNA'lar), hücre proliferasyonu, apoptoz, hücre döngüsü, farklılaşma ve metastaz gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde kritik

bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda gerçekleştirilen bilimsel çalışmalar ve çoğu miRNA'ların lokalizasyon ve ifadenme profilleri göz önüne alındığında kanserin oluşumu, ilerleyişi ve prognozunda önemli bir düzenleyici faktör olduğunu ortaya koymuştur. Kanserle ilişkilendirilmiş genomik alanlar ya da fragil bölgelerin (kromozomların kırılmaya hassas bölgeleri) %50' sinden fazlasının miRNA' yı kodlayan genlerden oluşması da bu çıkarımı destekler niteliktedir (Aşçı Çelik ve ark., 2013).

Mikrona' ların kanser gelişim sürecine katkıda bulunduğuna dair yapılan ilk çalışma 2001 yılında Calin ve arkadaşlarının Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) hastalığı üzerine yaptığı moleküler çalışmadır.

Bu çalışmada KLL hastalarındaki tümörlü hücrelerde 13q14 gen bölgesinin hastaların yaklaşık %50 'sinde delesyona uğradığı, bu bölgede bulunan mir-15-a ve mir-16-1 genlerinin ekspresyon seviyelerinin azaldığını veya hiç sentezlenmediğini ortaya koydu. Bu genlerin tümör baskılayıcı gen olarak davrandıkları ortaya çıktı ve aynı zamanda miRNA ekspresyon profilinin KLL hastalarının klinik ve biyolojik davranışlarıyla ilişkili olduğunu gösterdi.

Aynı araştırma ekibinin 2004 yılında yayımladığı takip çalışmasında, insan miRNA genlerinin kanser ile ilişkisini incelemek amacıyla 186 miRNA geninin insan genomu üzerindeki lokalizasyonu detaylı bir şekilde haritalandırılmıştır. Çalışmada, bu miRNA genlerinin kromozomal konumları, literatür de daha önce kanser gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilen genetik değişiklikler ile karşılaştırılmıştır.

Analizler, miRNA genlerinin büyük ölçüde heterozigozitenin kaybolduğu ve kromozomal instabilitenin sık gözlemlendiği kırılğan bölgelerde yer aldığını ortaya koymuştur. Bu kırılğan bölgeler, genellikle düşük amplifikasyon seviyelerine sahip minimal bölgeler ve yaygın kromozomal kırılma noktaları ile örtüşmektedir. Bu bölgelerdeki söz konusu moleküler lezyonların neden olduğu genetik bozuklukların, belirli kanser türlerinin gelişiminde kritik bir rol oynadığı belirlenmiştir. İlk olarak kolon kanseri, rektal adenom karsinomlar gibi solid kanserler üzerindeki etkisi kanıtlanmış olup daha sonra birçok yeni kanser türünde etkinliği kanıtlanmıştır.

MikroRNA'lar, kanserin ortaya çıkışında ve ilerlemesinde iki temel mekanizma ile rol oynar: Bunlar Tümör süpresör ve Onkogen mekanizmasıdır.

2.4.1. Onkogenik miRNA' lar

Tümör dokularında ekspresyon seviyeleri artan mikroRNA'lar, onkojenik miRNA'lar veya kısaca onkomirler olarak adlandırılmaktadır. Onkomirler, tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu inhibe ederek hücrel proliferasyonun

kontROLSÜZ bir şekilde artmasına, apoptotik süreçlerin baskılanmasına ve hücreSEL farklılaşmanın bozulmasına neden olur. Bu mekanizmalar aracılığıyla onkomirler, tümör oluşumu ve progresyonunda görev alırlar. Özellikle hücre döngüsü düzenleyicileri, DNA onarım mekanizmaları ve hücreSEL stres yanıtlarını hedef alan onkomirler, malign dönüşüm sürecini destekleyerek kanser gelişimini tetiklemektedir (Tunalı ve Tiryakioğlu, 2010).

İlk keşfedilen onkojenik mikroRNA'lerden (onkomirlerden) biri olan miR-155'in aşırı ekspresyonunun, insanlarda çeşitli malignitelerin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar, miR-155'in özellikle B hücreli lenfomalar, meme kanseri, pankreas kanseri ve akciğer kanseri gibi malign hastalıklarda yüksek düzeyde eksprese edildiğini kanıtlamıştır.

Diğer bir onkomir ise mir-21 ' dir. Bu genin aşırı ekspresyonu ise KLL, pankreas, mide, kolon gibi solid tümörlerde karşımıza çıkmaktadır. Transkripsiyonel olarak Stat3 tarafından IL-6 sinyal yolağıyla aktif duruma geçmektedir. Özellikle invazyon ve metastaz süreçlerinde çok iyi karakterize edilmiştir.

En önemli ve üzerinde sayısız çalışma yapılmış onkomirlerden diğeri de oncomiR-1 diğeri adıyla mir-17-92 gen kümesidir (mir-17, mir-18a, mir-19a, mir-20a, mir-19b-1, mir-92-1). Memeli miRNA onkogenlerinin en iyi karakterize edilmiş setlerinden biridir. Bu gen kümesi onkojenik olduğu gösterilen ilk miRNA' yı kodlayan bir bölgedir. İki mekanizma ile çalıştığı düşünülmektedir. Bunlardan biri; birkaç lenfoma ve kanser türünde görülen 13q31 lokusunun amplifikasyonu (gen kuvvetlendirilmesi) , diğeri ise mir-17-92 gen kümesinden kodlanan pri-miRNA ' nın transkripsiyonel aktivasyonudur (Karagün ve ark., 2014).

Özetle, onkojenik mikroRNA'lar 3 temel süreç üzerinden karsinojen aktivite gösterirler, bunlar: Apoptozisin baskılanması, tümör baskılayıcı genlerin hedeflenmesi ve onkogen aşırı ekspresyonunun yol açtığı hücreSEL duraklamanın (senescence) baskılanmasıdır.

2.4.2. Tümör Baskılayıcı miRNA ' lar

MikroRNA'ların kanserleşme sürecine etkisi ilk olarak 2001 yılında miR-15a ve miR16-1'in keşfedilmesi ile rapor edilmişti. Bu mikroRNA'ların etki mekanizması ise 2005 yılında Cimmino ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışma ile ortaya konmuştur. Bu iki genin ekspresyon seviyelerinin KLL hücrelerinde, anti apoptotik B hücreli lenfoma proteini olan Bcl-2 ' nin üretimi ile ters orantılı olduğu tespit edildi. Böylelikle bu çalışma miR-15a ve miR16-1' in tümör süpresör aktivitesini kanıtlamış oldu.

Let-7 geni ilk keşfedilen miRNA ‘ lardan aynı zamanda tümör baskılayıcı işlev gösterdiği belirlenen ilk miRNA’ lardandır. Yapılan araştırmalar sonucu Let-7 geninin kanserlerde genellikle delesyona uğrayan kromozomal bölgede bulunması ve gen ifadesinin azalmasının onkojenik farklılaşma kaybına yol açtığı belirlenmesi, tümör baskılayıcı etki gösteren bir miRNA olarak kabul edilmesini sağlamıştır (Tunalı ve Tiryakioğlu,2010).

Let-7 ailesi üyesi miRNA‘ larının (Let7-b, Let7-c, Let7-d, Let7-f, Let7-g)post-transkripsiyonel baskılama yoluyla RAS ailesi onkogenlerini kontrol ettiği anlaşılmıştır (Acar ve Yeşilot, 2018).

Tümör süpresör mikroRNAların çalışma prensipleri genel olarak 5 mekanizma üzerinedir:

- Onkogenlerin baskılanması: hedef onkogen mRNA’ larını bağlayarak translasyonu inhibe eder veya bozunmalarına yol açar.
- Apoptozun artırılması: hücre ölümü mekanizmalarını destekleyerek tümörlü hücrelerin büyümesini engellerler.
- Hücre döngüsü düzenlenmesi: G1-S ve G2-M geçişlerini kontrol eden proteinleri hedef alarak anormal hücre proliferasyonunu durdururlar.
- Epitel-mezenkimal geçişin (EMT) engellenmesi: metastatik özellik kazandıran genleri baskılayarak kanser türlerinin yayılmasını önlerler.
- Epigenetik düzenleme: DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları üzerinde etkili olup gen ekspresyonunu değiştirirler (He ve Hannon, 2004, Esquela-Kerscher ve Slack, 2006, Zhang ve ark., 2017).

Onkojenik mikroRNA’ lar ve tümör süpresör mikroRNA ‘lar genellikle kanserlere spesifiktir fakat hem onkojen hem de tümör süpresör özellik gösteren mikroRNAlar da vardır. Örneğin miR-29a KLL ve akciğer kanserinde tümör süpresör özellik gösterirken meme kanserinde onkogen özellik gösterir.

MiRNA ekspresyon profillerindeki bozulmaların, incelenen çoğu tümörde mevcut olduğu gösterilmiştir. Ancak, miRNA'ların onkogen mi yoksa tümör baskılayıcı olarak mı sınıflandırılması gerektiği, karmaşık ekspresyon dinamikleri nedeniyle önemli bir zorluk teşkil etmektedir. MiRNA'ların ekspresyon paternleri, spesifik doku türlerine ve hücrel farklılaşma düzeylerine bağlı olarak değişiklik göstermekte olup, bu durum sınıflandırmayı güçleştirmektedir. Öncelikle, miRNA ekspresyonundaki değişimlerin doğrudan kanserin tetikleyicisi mi yoksa hücrel fenotip değişikliklerinin bir sonucu mu olduğu her zaman net değildir. Ek olarak, tek bir miRNA birden fazla hedef geni düzenleyebilir. Bu faktör, miRNA'ların dokuya özgü ekspresyonu ile

birleştğinde, aynı miRNA'nın belirli bir bağlamda tümör baskılayıcı, farklı bir bağlamda ise onkogenik etki gösterebilmesine yol açmaktadır (MacFarlane ve Murphy, 2010).

Onkogenik ve tümör süpresör miRNAları toplamak ve daha detaylı araştırmalar yapmak için çeşitli çevrimiçi kaynak ve veritabanları bulunmaktadır. Bunlar; OncoMir Kanser Veritabanı, OncomiRDB, MiRCancer, HMDD, PhenomiR, Oncomir.

Tablo 1. Bazı önemli tümör baskılayıcı miRNAlar ve hedefleri

miRNA	Hedef Genler	İşlevi	İlişkili Kanserler
miR-34a	SIRT1, MYC, MET, BCL-2	Hücre döngüsünü durdurur, apoptozu artırır	Akciğer, meme, prostat kanseri
let-7 ailesi	RAS, HMGA2, MYC	Onkogen ekspresyonunu baskılar, kanser kök hücrelerini inhibe eder	Akciğer, meme, beyin kanseri
miR-200 ailesi	ZEB1, ZEB2	EMT'yi baskılar, metastazı engeller	Meme, akciğer, kolon kanseri
miR-15a/16-1	BCL-2, CCND1	Apoptozu tetikler, hücre proliferasyonunu baskılar	Lösemi, prostat, meme kanseri
miR-101	EZH2, MCL-1	Epigenetik düzenleme, anti-apoptotik genlerin baskılanması	Prostat, meme, mide kanseri
miR-29 ailesi	DNMT3A, DNMT3B	DNA metilasyonunu düzenler, tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu artırır	Akciğer, meme, lösemi

2.5. Kanser Türlerine Göre miRNA'ların Rolü

Farklı kanser türlerinde belirli mikroRNA'lar, tümör baskılayıcı ya da onkogenik roller üstlenerek tümörün başlangıcı, progresyonu ve tedaviye yanıt süreci üzerinde önemli düzenleyici etkiler göstermektedir. Çeşitli kanser türlerinde önemli mikroRNA ' lar ve işlevleri:

miR-21 ; yaygın bir onkogenik miRNA' dır. En çok çalışılmış miRNA'lardan biridir ve çeşitli solid tümörlerde (meme, akciğer, kolon, pankreas, glioblastom vb.) aşırı ekspresyon gösterir. Tümör baskılayıcı genler olan PTEN, PDCD4 ve TPM1'in translasyonunu baskılayan miR-21, hücre çoğalmasını desteklerken apoptozu engeller (Chan ve ark., 2005).

Bu özelliğiyle kanser hücrelerinin hayatta kalmasını kolaylaştırır. Özellikle meme kanserinde miR-21 düzeyinin artışı, hastalığın ilerlemesi ve kemoterapiye

direnç gelişimiyle ilişkilendirilmiştir.

let-7 Ailesi ; tümör baskılayıcı rol oynarlar. let-7 ailesine ait miRNA'lar, kanser gelişimini baskılayan önemli moleküllerdir. Bu miRNA'lar, başta RAS ve HMGA2 olmak üzere birçok onkogenin ekspresyonunu azaltır (Johnson ve ark.,2005). Özellikle akciğer kanserinde let-7 düzeylerindeki azalma, hücresel proliferasyonun kontrolsüz şekilde artmasına neden olur. let-7'nin düşük ekspresyonu, kötü prognozla da ilişkilendirilmiştir.

miR-155 ; onkojenik miRNA' lardan biridir. İmmün sistem ve onkogeneiz arasında bir köprü gibidir. Başta Hodgkin lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma olmak üzere çeşitli hematolojik malignitelerde yüksek düzeyde eksprese edilir. Bu miRNA, tümör baskılayıcı olan SHIP1 ve SOCS1 gibi genleri hedef alarak hücre içi sinyal yollarında dengesizlik yaratır(Eis ve ark., 2005). Aynı zamanda immün yanıtın düzenlenmesinde de rol oynayan miR-155, hem inflamasyon hem de onkogenezi tetikleyebilecek çift yönlü bir molekül olarak değerlendirilmektedir.

miR-34a ; tümör baskılayıcı miRNA çeşididir. p53 tümör baskılayıcı proteini tarafından regüle edilen bir miRNA'dır ve hücre döngüsünün durdurulması ile apoptozun indüklenmesinde görev alır. BCL2 ve MYC gibi kanserle ilişkili genleri hedef alarak anti-tümör etki gösterir (He ve ark., 2007).

Kolon ve pankreas kanseri gibi malignitelerde miR-34a'nın azalması, p53 aracılı hücre ölümü mekanizmasının sekteye uğramasına neden olur.

miR-10b ; onkojenik miRNA' dır. Özellikle meme kanserinde metastatik potansiyelin belirleyicilerinden biri olarak tanımlanmıştır. HOXD10 genini baskılayarak hücre göçü ve invazyonunu artırır (Ma ve ark., 2007).

miR-10b'nin yüksek düzeyde ifade edilmesi, kanser hücrelerinin uzak dokulara yayılma kapasitesini artırır ve bu da hastalık seyrinin kötüleşmesine yol açar.

miR-200 Ailesi; tümör baskılayıcı olarak çalışırlar. Epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) baskılayan ve böylece metastazı önleyen tümör baskılayıcı miRNA'lardır. ZEB1 ve ZEB2 transkripsiyon faktörlerini hedef alarak hücrelerin göç ve invazyon yeteneklerini azaltırlar (Korpal ve ark., 2008).

Özellikle pankreas ve yumurtalık kanseri gibi solid tümörlerde bu miRNA'ların ekspresyonunun azalması, hücrelerin invaziv özellikler kazanmasına neden olmaktadır.

2.5.1. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, genetik ve epigenetik değişimlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan heterojen bir hastalıktır. Özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHOAK) ve küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılır. Her iki tipte de miRNA'lar tümör baskılayıcı ya da onkogenik (onkomiR) işlev görebilir.

Bazı miRNA'lar, onkogen ekspresyonunu baskılayarak tümör oluşumunu önler:

Let-7 ailesi: RAS onkogenlerini baskılayarak hücre proliferasyonunu sınırlar. Let-7 düzeyinin azalması, KHOAK'da agresif tümör fenotipiyle ilişkilendirilmiştir (Johnson ve ark., 2005).

miR-34a: p53 hedefi olan bu miRNA, hücre siklusu düzenlenmesi ve apoptoz indüklenmesinde görev alır. Akciğer kanseri dokularında ekspresyonu sıklıkla azalır (He ve ark., 2007).

miR-200 ailesi: Epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT)'i baskılayarak invazyonu ve metastazı sınırlar (Viswanathan ve ark., 2008).

Bazı miRNA'lar ise tümör baskılayıcı genleri hedef alarak tümör gelişimini destekler:

miR-21: PTEN ve PDCD4 gibi tümör baskılayıcıları baskılayarak hücre proliferasyonu ve invazyonunu artırır. Akciğer kanseri dokularında sıklıkla aşırı eksprese olur (Gao ve ark., 2011).

miR-155: İmmün regülasyon ve enflamatuar yanıtlarla ilişkili olup, kanser hücrelerinde proliferasyonu destekler (O'Connell ve ark., 2008).

Akciğer kanserinde, miRNA biyogenezinde görev alan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), bireysel kanser duyarlılığını etkileyebilir.

AGO1 rs636832 (A>G): G alleli taşıyan bireylerde akciğer kanseri riski daha düşüktür (Liu ve ark., 2014).

miR-196a2 rs11614913 (T>C): C alleli, özellikle sigara içmeyen Çinli kadınlarda akciğer kanseri riskini artırır (Hu ve ark., 2008).

miR-4293 rs12220909 (G>C): GC/CC genotipleri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri riskini azaltabilir (Yang ve ark., 2016).

Ayrıca bazı mikroRNA ' ların genetik varyasyonları da kanserin ilerlemesine katkıda bulunur. Örneğin, miR-502'nin SET8 genine bağlanmasını etkileyen rs16917496 (T>C) varyasyonu, SET8'in daha az üretilmesine neden olur. Bu durum, hücre bölünmesinin düzgün işlemlerini engeller ve kanser hücrelerinin

kontROLSÜZ çoğalmasına yol açar. miR-135a/b'nin CD133 genindeki rs2240688 (A>C) varyasyonu, miRNA'nın hedef genle bağlanma yeteneğini düşürür ve böylece CD133 miktarı azalır. Bu değişim, kanser kök hücrelerinin özelliklerini zayıflatır. miR-335'in BIRC5 üzerinde etkisi olan rs2239680 (T>C) varyasyonu, miRNA'nın BIRC5 ile bağlanma gücünü azaltır ve BIRC5'in üretiminin artmasına sebep olur. Bu artış, kanser hücrelerinin ölümüne karşı direnç kazanmasına neden olur. Son olarak, miR-629'un NBS1 genindeki rs2735383 (G>C) varyasyonu, genin doğru çalışmasını engeller ve NBS1'in daha az üretilmesine yol açar. Bu durum, DNA tamir mekanizmalarını zayıflatarak kanser hücrelerinde daha fazla genetik hata oluşmasına neden olur (Soyacak,2018, Cipollini ve Gemignani, 2014).

2.5.2. Meme Kanseri

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında görülen kanser sebepli ölümlerin başında gelmektedir. Genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin birleşimiyle gelişen bu hastalık, biyolojik çeşitlilik gösterir ve tedaviye verilen yanıtlar kişisel farklılıklar arz eder. Meme kanseri, meme dokusundaki hücrelerin kontROLSÜZ bir şekilde büyümesi ve yayılması sonucu ortaya çıkar. Bu kanser türünün anlaşılması ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi, son yıllarda moleküler biyolojiye dayalı yenilikçi yöntemlerle önemli bir hız kazanmıştır. Özellikle mikroRNA'lar (miRNA'lar), genetik materyalin düzenlenmesinde kilit rol oynayan moleküller olarak dikkat çekmektedir. miRNA'lar, meme kanseri hücrelerinin biyolojik süreçlerini doğrudan etkileyerek, tümörlerin büyümesini, metastaz yapmasını ve tedaviye yanıtlarını yönlendirebilir. Bu nedenle, miRNA'ların meme kanserinin erken teşhisi ve tedavi hedeflerinin belirlenmesinde önemli bir biyomarker olarak kullanılması mümkündür (Zhang ve ark.,2020; Smerekanych ve ark., 2020).

Meme kanserinde öne çıkan mikroRNA 'lar ve işlevleri;

miR-21, meme kanserinde en sık aşırı eksprese edilen miRNA'lardandır. Tümör baskılayıcı genlerden PTEN, PDCD4 ve TPM1'i hedef alarak hücre proliferasyonunu ve invazyonu artırır. Yüksek miR-21 ekspresyonu, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Iorio ve ark., 2005).

miR-155, bağışıklık sistemi ile ilişkili işlevlerinin yanı sıra meme kanseri hücrelerinde onkogenik etkiler de gösterir. SOCS1 ve FOXO3a gibi genlerin baskılanması ile hücre proliferasyonu artar ve apoptoz baskılanır. Yüksek miR-155 ekspresyonu, kötü prognoz ve metastatik potansiyelle ilişkilendirilmiştir (Kong ve ark., 2010).

miR-10b, meme kanserinde özellikle metastaz sürecine doğrudan katkı sağlar. HOXD10 genini baskılayarak RhoC aktivitesini artırır ve böylece hücre göçü ve

invazyonu teşvik eder. miR-10b düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda genellikle uzak metastaz riski daha fazladır.

Özellikle triple negatif meme kanserinde miR-10b yüksekliği agresif klinik seyirle bağlantılıdır (Ma ve ark., 2007).

miR-34a, p53 yolu ile regüle edilen bir tümör baskılayıcı miRNA'dır. Bu molekül, BCL2, CDK6 ve SIRT1 gibi genleri baskılayarak hücre döngüsünün durmasına ve apoptozun tetiklenmesine katkı sağlar. Meme kanserinde düşük miR-34a düzeyleri, kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir ve bu durum tümör hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına neden olabilir (Rokavec ve ark., 2014).

miR-125b, HER2 ve ERBB2 gibi onkogenleri hedef alarak hücre proliferasyonunu sınırlar. Meme kanseri dokularında düşük düzeyde bulunması, HER2 pozitif alt tiplerde daha agresif seyirle ilişkilendirilmiştir (Scott ve ark., 2007).

MiR-200 ailesi meme kanseriyle yakından ilişkilidir. Özellikle de miR-200c, meme kanserinde metastatik süreci kontrol eden en önemli miRNA'lerden biridir. ZEB1 ve ZEB2 gibi EMT ile ilişkili transkripsiyon faktörlerini baskılayarak hücre yapısının korunmasına ve invazyonun engellenmesine yardımcı olur. Düşük miR-200c ekspresyonu, yüksek metastaz riski ile ilişkilendirilmiştir (Korpal ve ark., 2008).

2.5.3. Prostat Kanseri

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen malign tümörlerden biri olup, özellikle ileri yaş grubundaki bireylerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Prostat bezi, erkek üreme sisteminin bir parçası olarak seminal sıvının üretiminde rol alır ve hormonlara, özellikle androjenlere duyarlı bir dokudur. Bu nedenle prostat kanserinin gelişimi de büyük oranda hormonal dengenin bozulmasıyla ilişkilidir.

Hastalığın başlangıcı genellikle sessiz seyretmekte olup, ileri evrelere gelene kadar belirgin klinik bulgular görülmeyebilir. Bu durum, erken tanının zorluğunu artırmakta ve tarama yöntemlerinin önemini ortaya koymaktadır. Günümüzde prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinin ölçülmesi ve dijital rektal muayene (DRM) erken tanı sürecinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte PSA testi, özgüllüğü düşük olması nedeniyle zaman zaman yanlış pozitif sonuçlara da yol açabilmektedir (Heidenreich ve ark., 2014).

Moleküler düzeyde bakıldığında, prostat kanserinin oluşumunda genetik yatkınlık, epigenetik değişiklikler, inflamasyon ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda, mikroRNA (miRNA) gibi küçük, düzenleyici RNA moleküllerinin prostat kanseri biyolojisinde rol oynadığı ortaya konmuştur.

MiRNA'ların gen ekspresyonu üzerindeki etkileri sayesinde, hem tanı hem de tedavi süreçlerinde hem de biyobelirteç olarak değerlendirilmeleri mümkündür (Porkka ve ark., 2007; Fabris ve ark., 2016).

Tedavi seçenekleri hastalığın evresine göre değişkenlik göstermekte olup; aktif izlem, cerrahi (radikal prostatektomi), radyoterapi, hormonal tedavi ve kemoterapi gibi yöntemler uygulanabilmektedir. Özellikle lokalize prostat kanserlerinde kür sağlanabilirken, metastatik hastalıkta tedavinin amacı yaşam süresini uzatmak ve semptomları kontrol altında tutmaktır (NCNN, 2024).

miR-21, prostat kanseri dahil birçok kanser türünde onkogenik özellik göstermektedir. Bu miRNA, PTEN gibi tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu baskılayarak hücre proliferasyonunu artırır ve apoptozisi engeller. PTEN'in baskılanması, PI3K/AKT sinyal yolunun aktive olmasına ve tümör ilerlemesine neden olur (Krichevsky ve Gabriely, 2009).

miR-141, genellikle prostat kanseri hastalarının serumunda yüksek düzeyde bulunur ve bu nedenle hem tanısal hem de prognostik bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Hücre migrasyonu ve invazyonu üzerinde etkili olan miR-141, özellikle metastatik prostat kanseri ile ilişkilendirilmiştir (Mitchell ve ark., 2008).

Öte yandan, miR-34a tümör baskılayıcı bir miRNA olarak bilinmektedir. Bu miRNA, CD44 gibi kök hücre belirteçlerini hedef alarak tümör kök hücrelerinin yayılımını azaltır. Bu durum, tümörün yeniden oluşma potansiyelini ve metastaz yeteneğini sınırlar (Liu ve ark., 2011).

Aynı zamanda p53 sinyal yolunun bir çıktısı olan miR-34a, hücre döngüsü durması ve apoptoz gibi antitümör süreçleri desteklemektedir.

miR-221/222 kümesi de prostat kanserinde sıkça araştırılmıştır. Bu miRNA'lar p27^Kip1 ve p57^Kip2 gibi hücre döngüsü düzenleyicilerini hedef alarak hücre proliferasyonunu teşvik eder. Bu durum, prostat kanseri hücrelerinin daha agresif bir fenotipe dönüşmesine neden olabilir (Galardi ve ark., 2007).

Buna ek olarak, miR-200c, epitel-mezenkimal geçiş (EMT) sürecinin baskılanmasında görev alır. Bu miRNA, ZEB1 ve ZEB2 gibi EMT ile ilişkili transkripsiyon faktörlerini hedef alarak hücrelerin invazif özellik kazanmasını engeller. Bu etkisi nedeniyle miR-200c, prostat kanserinde metastazın baskılanmasında kritik bir rol oynar (Gregory ve ark., 2008).

2.5.4. Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde hem insidans hem de mortalite açısından en sık görülen maligniteler arasında yer almakta ve özellikle gelişmiş

ülkelerde halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. KRK, kolon veya rektum mukozasındaki normal epitel hücrelerinin genetik ve epigenetik değişimlerle malign transformasyon geçirmesi sonucu gelişir. Hastalığın etiyopatogenezi, hücre proliferasyonu, apoptoz, DNA tamiri ve hücre sinyal iletimi gibi birçok temel biyolojik sürecin bozulmasıyla ilişkilidir. Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar, kolorektal karsinogenezde mikroRNA'ların (miRNA'lar), DNA metilasyonu, kromatin modifikasyonları ve somatik mutasyonlar gibi epigenetik ve genetik değişimlerle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. KRK'nin erken tanı, tedaviye yanıt ve prognozunu öngörülmesinde bu biyobelirteçlerin klinik kullanıma entegrasyonu, bireyselleştirilmiş tıbbın gelişmesine katkı sağlamaktadır (Arnold ve ark., 2017; Dienstmann ve ark., 2017).

miR-21, KRK'de en iyi tanımlanmış onkomiRNA'lardan biridir. PTEN, PDCD4 ve TPM1 gibi tümör baskılayıcı genleri hedef alarak hücre proliferasyonunu ve metastatik potansiyeli artırır. Bu nedenle, miR-21'in yüksek ekspresyonu kötü prognoz ve kemoterapi direnci ile ilişkilendirilmiştir (Valeri ve ark., 2009).

miR-143 ve miR-145 ise normal kolonik dokularda yüksek oranda eksprese edilen, ancak kolorektal tümör dokularında önemli ölçüde baskılanmış tümör baskılayıcı miRNA'lar arasında yer alır. Bu miRNA'lar, RAS, KRAS ve ERK5 gibi proliferasyonla ilişkili hedef genlerin negatif düzenlenmesini sağlayarak hücre büyümesini sınırlarlar. Bu nedenle, ekspresyonlarının azalması KRK patogenezinde etkili olabilir (Michael ve ark., 2003; Akao ve ark., 2007).

miR-135a/b genleri ise APC mRNA'sını hedef alarak Wnt/ β -katenin yollarının aktivasyonuna neden olur. Bu durum, KRK'de sık görülen Wnt sinyalizasyonunun aberrant aktivasyonu ile paralellik gösterir. APC geninin baskılanması hücre proliferasyonunun kontrolsüz artmasına ve tümöral dönüşüme zemin hazırlar (Nagel ve ark., 2008).

miR-200c ve miR-141, epitel-mezenkimal geçişi (EMT) düzenleyen ZEB1 ve ZEB2 genlerini hedef alarak metastaz sürecini inhibe ederler. Bu miRNA'ların azalan ekspresyonu, hücre adezyonunun kaybına ve invazyon kapasitesinin artmasına yol açabilir (Hur ve ark., 2013).

miR-34a, p53 tümör baskılayıcı geninin transkripsiyonel hedefidir ve hücre döngüsünü durdurma, apoptozu indüklemeye gibi işlevler üstlenir. KRK'de miR-34a'nın baskılanması, p53 yolu üzerindeki düzenleyici kontrolün bozulmasına neden olur ve bu da tedaviye direnç ile ilişkilendirilmiştir (Siemens ve ark., 2011).

2.5.5. Endometriyum Kanseri

Endometriyum kanseri, gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık görülen jinekolojik maligniteler arasında yer almakta olup, sıklıkla postmenopozal dönemde teşhis edilmektedir. Hastalığın etiyolojisinde östrojen bağımlılığı, obezite, hipertansiyon, diyabet ve nulliparite gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (Morice ve ark., 2016). Endometriyum kanserleri, genellikle tip I (endometrioid) ve tip II (seröz, berrak hücreli) olmak üzere iki temel histolojik alt tipe ayrılmakta ve bu sınıflandırma, prognostik ve tedavi edici yaklaşımları belirlemede kritik rol oynamaktadır. Son yıllarda, moleküler biyoloji alanındaki ilerlemeler sayesinde, endometriyum kanserinde genetik ve epigenetik değişikliklerin yanı sıra, mikroRNA'ların (miRNA) hastalığın başlangıcı, progresyonu ve tedaviye yanıtı üzerindeki etkileri de dikkatle incelenmektedir.

miR-200 ailesi (özellikle miR-200c), endometriyum kanserinde epitel-mezenkimal geçiş (EMT) sürecinin baskılanmasında kritik rol oynar. Bu miRNA, ZEB1 ve ZEB2 gibi transkripsiyon faktörlerini hedef alarak hücre adezyonunu artırır ve metastatik potansiyeli sınırlar. Ancak, miR-200c ekspresyonunun artışı bazı agresif tümör fenotiplerinde farklı şekillerde yorumlanabilmektedir (Chen ve ark., 2020).

miR-205, hem tümör baskılayıcı hem de onkojenik rollere sahip olabilen çift yönlü bir düzenleyici olarak tanımlanmıştır. PTEN tümör baskılayıcı genini hedef alarak PI3K/AKT sinyal yolunu aktive eder ve hücre proliferasyonunu teşvik edebilir. Bununla birlikte, bazı durumlarda E-cadherin ekspresyonunu artırarak metastatik potansiyeli azaltabilir (Iorio ve ark., 2007).

miR-34a, p53 yolaklarıyla ilişkili olarak hücre döngüsünü düzenleyen bir başka önemli miRNA'dır. Notch1 ve Bcl-2 gibi onkojenik faktörleri hedef alarak apoptozun aktive edilmesine katkıda bulunur. Endometriyum kanseri örneklerinde düşük miR-34a ekspresyonu, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Zeng ve ark., 2020).

miR-182 ise özellikle endometrioid tip endometriyum kanserinde aşırı eksprese olup FOXO1 gibi tümör baskılayıcıları baskılayarak hücre proliferasyonu ve invazyonu artırabilir. Bu da miR-182'nin potansiyel bir onkomiR olduğunu göstermektedir (Myatt ve ark., 2010).

miR-152, DNA metiltransferaz 1 (DNMT1) üzerindeki baskılayıcı etkisiyle dikkat çeker. Hipometilasyon yoluyla tümör baskılayıcı genlerin yeniden ekspresyonuna olanak sağlayarak tümör gelişimini inhibe eder. Bu özellik, miR-152'nin epigenetik düzenlemede önemli bir aktör olduğunu ortaya koymaktadır (Yokoi ve ark., 2012).

miR-210, hipoksi koşullarında en çok ifade edilen mikroRNA'lardandır ve endometriyum kanserinin agresifliğini artırmada önemli bir rol oynar. Hipoksi durumunda, HIF-1 α (hipoksi indüklenabilir faktör 1 α) tarafından aktive edilen miR-210, oksijen seviyelerinin düşük olduğu ortamda hücrelerin hayatta kalmasını destekler. Endometriyum kanserinde miR-210, PTEN, Cul2, ve Ferroportin gibi tümör baskılayıcı genleri hedef alarak hücrelerin proliferasyonunu ve invazyonunu artırır. Ayrıca, miR-210'un yüksek ekspresyonu, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ve kanser hücrelerinin kemoterapiye karşı direncini artırabilir.

miR-423, endometriyum kanserinin invazyon ve metastaz özelliklerini düzenleyen onkojenik bir mikroRNA olarak tanımlanmıştır. miR-423, özellikle PTEN ve p27^{Kip1} gibi genleri hedef alarak hücre döngüsünü hızlandırır ve tümör hücrelerinin büyümesini destekler. Bunun yanı sıra, miR-423'ün ekspresyonu arttığında, kanser hücrelerinin invazyon kapasitesinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Endometriyum kanserinde miR-423'ün yüksek ekspresyonu, hastalığın ilerleyişiyle doğrudan ilişkilidir ve bu miRNA'nın potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (Zhang ve ark., 2017).

2.5.6. Lösemi (Kan Kanseri)

Lösemi, kemik iliği ve kan hücrelerini etkileyen bir kanser türüdür ve genellikle hızlı hücre çoğalması, anormal hücrelerin yayılması ve işlevsel hücrelerin kaybı ile karakterizedir (Palanichamy ve Rao, 2014). Dünya genelinde kanserle ilişkili ölümlerin önemli bir kısmını oluşturan lösemi, çocuklar ve yetişkinler arasında farklı formlarda görülmektedir (Chen ve ark., 2013). Erken teşhis ve tedaviye rağmen, lösemnin tedaviye dirençli formları ve nüks etme oranları hala önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (Zhang ve ark., 2017). Lösemi, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişebilir (Roush ve Slack, 2008). Son yıllarda yapılan araştırmalar, lösemi gelişiminin moleküler düzeydeki karmaşıklığına dikkat çekmekte ve mikroRNA'lar (miRNA'lar) gibi gen düzenleyici moleküllerin bu hastalığın gelişimi ve seyrindeki rolünü incelemektedir (Garofalo ve Croce, 2011). MikroRNA'lar, kanser dahil birçok hastalıkta gen ekspresyonunu düzenleyen küçük RNA molekülleri olarak tanımlanır ve lösemi hücrelerinde genetik ve epigenetik değişiklikleri etkileyerek hastalığın patogenezi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Palanichamy ve Rao, 2014). MiRNA'lar, lösemnin tanı, prognoz ve tedaviye yanıt gibi çeşitli aşamalarında etkili olabilecek potansiyel biyomarkerler olarak öne çıkmaktadır (Chen ve ark., 2013). Bu bağlamda, lösemiye özgü miRNA'ların belirlenmesi, hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve tedavi yaklaşımlarının iyileştirilmesine olanak sağlayabilir (Zhang ve ark., 2017).

Lösemi üzerinde etkili olan bazı önemli miRNA'lar arasında miR-155, miR-

34a ve miR-181a yer alır.

miR-155, özellikle akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) gibi lösemi türlerinde yüksek seviyelerde ekspresyon gösterir. MiR-155'in hedef genleri arasında, hücre döngüsünü düzenleyen genler ve apoptoz yolaklarını hedef alarak hücre çoğalmasını ve hayatta kalmayı destekler (Palanichamy ve Rao, 2014). MiR-34a ise p53 yolakları ile ilişkili bir miRNA olup, hücrede genetik hasara yanıt olarak ekspresyonu artar ve apoptoz yolaklarını aktive eder.

Lösemi hücrelerinde miR-34a seviyeleri genellikle düşüktür, bu da hücrelerin apoptozdan kaçmasını sağlar (Chen ve ark., 2013). MiR-181a, hücre farklılaşmasında yer alır ve lösemi hücrelerinde bu miRNA'nın baskılanması, anormal hücre büyümesine yol açabilir. Bu miRNA'nın hedef genleri arasında hücre büyüme ve farklılaşmayı düzenleyen transkripsiyon faktörleri bulunur (Zhang ve ark., 2017).

Bunun yanı sıra, miR-15a/16 ailesi, lösemi hücrelerinde genellikle düşük seviyelerde bulunur ve bu durum hücrelerin apoptozdan kaçmasına ve kanser gelişimine yol açabilir. MiR-15a ve miR-16, anti-apoptozik genlerin (BCL-2 gibi) ekspresyonunu inhibe ederek apoptozun aktivasyonunu sağlar, bu da lösemi hücrelerinin aşırı çoğalmasına engel olur (Garofalo ve Croce, 2011). Ayrıca, miR-21'in lösemi hücrelerinde aşırı ekspresyonu, hücre proliferasyonunu artırır ve kanser hücrelerinin hayatta kalma süresini uzatır, bu da tedaviye direncin artmasına yol açabilir (Roush ve Slack, 2008).

2.5.7. Glioblastoma

Glioblastoma, beyin ve omurilikteki glial hücrelerden kaynaklanan en agresif ve yaygın tümör türlerinden biridir. Genellikle yüksek maligniteye sahip olup, hızlı hücre çoğalması, invaziv büyüme ve tedaviye direnç gibi özellikleri ile tanınır. Glioblastoma, beynin herhangi bir bölgesinde gelişebilir ancak genellikle serebral hemisferlerde ortaya çıkar. Bu tümör türü, tedaviye yanıt vermemesi, nüks etme oranlarının yüksek olması ve genel sağkalım süresinin kısa olmasıyla dikkat çeker (Lathia ve ark., 2015). Glioblastomaların büyük çoğunluğu, beyin tümörlerinin en kötü prognozlu formu olarak kabul edilen ve yaşam süresini ciddi şekilde kısaltan glioblastoma multiforme (GBM) formunda görülür. GBM'lerin tedavisinde, cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi genellikle birleştirilmiş tedavi yaklaşımları olarak kullanılsa da, tedavi sonrası nüks etme oranı hala yüksektir (Furnari ve ark., 2007).

Son yıllarda yapılan moleküler ve genetik araştırmalar, glioblastoma gelişiminin oldukça karmaşık bir süreç olduğunu göstermektedir. Bu süreçte birçok moleküler yolak, genetik mutasyon ve epigenetik değişiklik rol

oynamaktadır. Glioblastoma, genetik heterojenite ve mikroçevre faktörlerinin etkisiyle hızla evrimleşen bir hastalıktır, bu da tedaviye direnç geliştirmesinin temel nedenlerinden biridir (Venkatamani ve ark., 2019). Glioblastoma hücrelerinde sıklıkla görülen bazı genetik değişiklikler, EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) amplifikasyonu, p53 mutasyonu ve PTEN (fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) yollarında mutasyonlar) gibi önemli moleküllerin işlev kayıplarını içerir. Bunun yanı sıra, glioblastomada mikroRNA'ların (miRNA'lar) rolü de dikkat çekici bir şekilde araştırılmaktadır. MiRNA'lar, gen ekspresyonunu post-transkripsiyonel düzeyde düzenleyerek hücrelerin proliferasyonunu, apoptozunu ve invazyonunu kontrol eder (Bartel, 2009). Glioblastoma üzerindeki miRNA etkileri, hastalığın tedaviye yanıtını, hastalığın ilerleyişini ve prognozunu doğrudan etkileyebilir.

2.6. MikroRNA'ların Tanı ve Tedavide Kullanımı

2.6.1. MiRNA 'ların Biyobelirteç Olarak Kullanılması

MikroRNA'lar, yüksek özgüllükleri, kolayca erişilebilir olmaları ve yüksek duyarlılıkları nedeniyle birçok hastalık için umut verici biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar, mikroRNA'ların biyolojik sıvılarda son derece stabil olduğunu ve bu sıvılardan rahatça elde edilebildiğini göstermektedir. Bu; mikroRNA'ları, kan veya diğer sıvı biyopsilerden kolayca izole etme imkanı sunarak, klinik uygulamalarda büyük avantaj sağlamaktadır. Ayrıca, mikroRNA'lar, belirli doku ve hücre tiplerine özgü olma eğilimindedir. Örneğin, miRNA-122-5p, karaciğerde yüksek seviyelerde bulunurken, miRNA-140, kıkırdak dokusunda yoğun olarak ifade edilmektedir. Bu özellikleri, mikroRNA'ların bir hastalığın başlangıcı ve seyrini izlemek için ideal biyolojik göstergeler olmasını mümkün kılar. MikroRNA'lar ayrıca hastalıkların ilerlemesi veya tedaviye verdiği yanıt ile paralel olarak seviyelerinde değişiklikler gösterir. Bu nedenle, mikroRNA'lar, hastalıkların doğru tanısı, ilerlemesinin prognozu, tedavi süreçlerinin yönlendirilmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde invazif olmayan bir yaklaşım sunar.

Birçok araştırma, kanser hastalarının plazma ve serum örneklerinde değişmiş miRNA profillerini tanımlamıştır. Örneğin, mide kanserinde miR-20a-5p ve miR-221'in seviyelerinin arttığı belirlenmiştir. Serumdaki miR-221-3p, miR-378c-3p ve miR-744-5p düzeyleri, hastalığın klinik semptomlar göstermeden önceki dönemde bile tanı koymaya yardımcı olabilir. Kolorektal kanserde ise, miR-21-5p ve miR-29-3p'nin plazma ve serumda düzenli olarak değişiklik gösterdiği bulunmuştur. Bu mikroRNA'ların seviyeleri, hastalığın ilerlemesiyle güçlü bir korelasyon gösterir ve kanserin tanısı için yüksek duyarlılık ve özgüllük sunabilir.

Diğer kanser türlerinde de benzer şekilde, dolaşımdaki miRNA'lar erken tanı için umut verici biyomarkerlerdir. Örneğin, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için 34 miRNA dizisinin bir paneli, hastalığın erken evrelerini yüksek doğrulukla tespit edebilir. Ayrıca, kanser tedavisinin etkinliğini değerlendiren birçok miRNA seti, tedaviye yanıtı izlemek ve hastalığın tekrarlama riskini tahmin etmek için kullanılır.

MiRNA'lar sadece kanser değil, Alzheimer hastalığı, romatoid artrit ve obezite gibi diğer sağlık sorunlarında da tanı ve prognoz belirleyicisi olarak potansiyel taşıır. Bu biyomarkerlerin klinik kullanımı, tanı araçlarını daha hassas hale getirerek, hastalıkların erken tespiti ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için büyük fırsatlar sunmaktadır.

Son olarak, miRNA tabanlı tanı araçları, mevcut tanı yöntemlerine büyük katkı sağlamaktadır. Örneğin, miRview™ Mets paneli, kanserlerin tespiti için %90 doğruluk sağlarken, RosettaGX Reveal paneli de tiroid nodullerinin ayırıcı tanısında yüksek özgüllük ve duyarlılık sunmaktadır. Bu araçlar, özellikle invaziv olmayan testler ile daha hızlı ve doğru tanı konulmasına olanak tanır (Ho ve ark., 2022).

2.6.2. Terapötik hedef olarak miRNA 'lar

2.6.2.1. Tümör baskılayıcı miRNA tabanlı tedavi stratejileri (miRNA mimikleri)

miRNA mimikleri, çift iplikli yapılar oluşturabilen küçük, sentetik dizilerdir ve endojen miRNA'larla tam uyum gösterir. Bu diziler, siRNA'lar gibi çift iplikli bir yapı meydana getirirken, klasik tek iplikli yapılar yerine tam eşleşme sağlarlar. Bu özellik, RISC kompleksinin çift iplikli yapıyı, tek iplikli yapıya kıyasla daha verimli bir şekilde kullanabilmesini sağlar. miRNA antagonistleri, hastalıkta aktif olan endojen miRNA'ları devre dışı bırakmak amacıyla geliştirilirken, miRNA mimikleri, miRNA fonksiyonundaki eksiklikleri düzeltmek için kullanılır. miRNA replasman tedavisi olarak da bilinen bu tedavi yöntemi, hastalık durumunda eksik olan normal miRNA'ları sağlıklı hücrelerde yeniden ifade etmeyi amaçlar.

miRNA tabanlı tedavi stratejileri, kanser ve viral enfeksiyonlar gibi hastalıklarda protein üretimini sınırlayarak hastalıkları durdurmayı hedefler. Birçok firma, doğrudan miRNA'lar veya modifiye edilmiş miRNA'lar kullanarak RNA interferans (RNAi) yoluyla tedavi geliştirme çalışmalarına başlamıştır. Özellikle kanser tedavisinde, tümör baskılayıcı miRNA'lar genellikle düşük seviyelerde ifade edilir. Bu durumda, miRNA mimikleri, düşük seviyelerde olan veya işlevini yerine getiremeyen miRNA'ların yeniden aktive edilmesi için kullanılır. Bu sayede, kanser hücrelerinin büyümesi ve metastaz yapma

potansiyeli engellenebilir. Örneğin, miRNA-34a, tümör baskılayıcı bir miRNA'dır ve genellikle kanser hücrelerinde düşük seviyelerde bulunur. MiRNA-34a'nın yeniden etkinleştirilmesi, tümörlerin büyümesini engelleyebilir ve kanser tedavisinde olumlu bir etki sağlayabilir. Bu nedenle miRNA mimikleri, kanser tedavisinde hücresel düzeyde müdahale etmek için güçlü bir araçtır. Bu yüzden tedavi yöntemleri arasında miR-34 öne çıkar. Bu miRNA, p53 yolaklarına dahil olup kanser karşıtı etkiler gösterdiği saptanmıştır. Lipit tabanlı miR-34'ü taklit eden bir ajan geliştirilmiş ve yapılan fare modellerinde akciğer ve prostat kanseri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu ajan, tümör büyümesini ve metastazı engellemeyi başarmıştır. Ayrıca, insan dışı primatlarla yapılan bir diğer çalışma ise Santaris adlı Danimarkalı bir firma tarafından geliştirilen SPC-3649 adlı bileşiği içermektedir. Bu bileşik, karaciğerde ekspresyon gösteren ve hepatit C virüsünün (HCV) çoğalmasında önemli bir rol oynayan miR-122'yi hedef alan LNA-anti-miR yapısındadır. İnsanlarda ilk kez miRNA antagonistlerinin kullanıldığı bu tedavi, HCV tedavisinde faz I aşamasında başarılı sonuçlar elde etmiştir. Santaris firması, bu bileşiğin aynı zamanda hiperkolesterolemi ile ilişkili genleri de düzenlediğini raporlamıştır (Görür ve Tamer, 2011).

miRNA mimiklerinin potansiyeli sadece kanserle sınırlı değildir; aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve genetik bozukluklar gibi diğer hastalıkların tedavisinde de araştırılmaktadır. miRNA mimikleri, spesifik hastalıklar için gereken miRNA düzeylerini artırarak tedaviye yanıtı iyileştirebilir.

miRNA Mimiklerinin Diğer Tedavi Alanlarındaki Kullanımı

Kardiyovasküler Hastalıklar: MiRNA-1 gibi miRNA'lar, kalp kası hücrelerinin sağlıklı işleyişini düzenler. MiRNA-1'in işlevi kaybolduğunda, miRNA-1 mimikleri kullanılarak kalp kası hücrelerinin yeniden yapılandırılması sağlanabilir.

Nörolojik Hastalıklar: Parkinson ve Alzheimer gibi nörolojik hastalıklarda miRNA-9 ve miRNA-34 gibi miRNA'lar düşük seviyelerde ifade edilir. Bu miRNA'ların yerine geçebilecek mimikler, sinir hücrelerinin korunmasını sağlayarak, hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabilir.

Genetik Bozukluklar: Kistik fibrozis gibi genetik hastalıklar, belirli miRNA'ların eksikliği nedeniyle gelişebilir. Bu hastalıklarda, eksik miRNA'ların yerine miRNA mimikleri kullanılarak tedavi edilebilir.

miRNA Mimiklerinin Avantajları ve Zorlukları

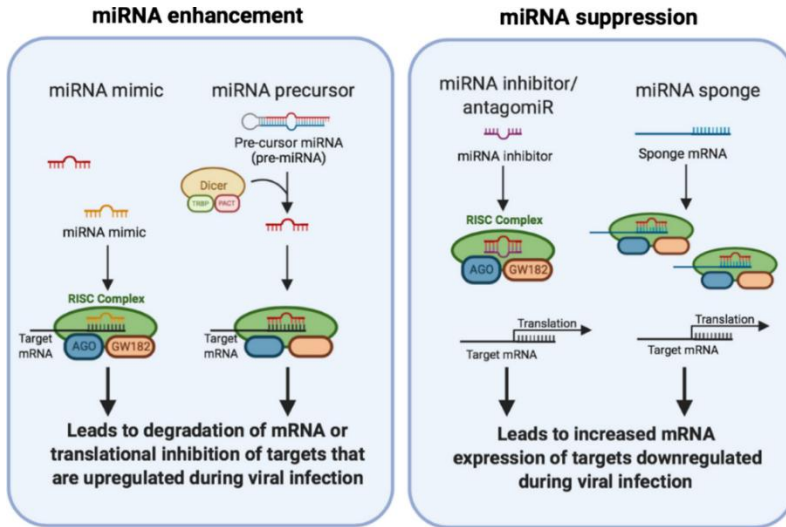
MiRNA mimikleri, yüksek özgüllük ve etkinlik sağlama potansiyeline sahip olmakla birlikte, bazı zorluklarla da karşılaşmaktadır. Bu zorluklar şunlardır:

Biyoyararlanım: MiRNA mimiklerinin hedef hücelere etkili bir şekilde taşınması zordur. Bunun için genellikle lipid nanopartiküller veya virüs tabanlı taşıma sistemleri gibi araçlar kullanılır.

Toksisite: MiRNA mimiklerinin kullanımı, hedef dışı etkilere veya toksik reaksiyonlara yol açabilir. Bu nedenle, tedavi sürecinde dikkatli dozajlama ve hedefleme gereklidir.

Klinik Uygulamalar: MiRNA tabanlı tedaviler hala klinik denemeler aşamasındadır ve bu tedavilerin uzun vadeli etkileri ve güvenliği hakkında daha fazla bilgi gereklidir.

MiRNA mimikleri, kanser ve diğer hastalıkların tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Bu moleküller, belirli miRNA'ların işlevlerini taklit ederek, hücresel düzeyde tedaviye müdahale eder ve hastalıkların seyrini değiştirme potansiyeline sahiptir. MiRNA mimikleri, genetik hastalıkların tedavisinde yeni bir çağı başlatabilir ve daha hedeflenmiş tedavi stratejileri sunabilir. Ancak, bu tedavi yaklaşımının klinik uygulamalarda daha yaygın hale gelmesi için daha fazla araştırma ve geliştirme yapılması gerekmektedir (Görür ve Tamer, 2011).



Şekil 2. MikroRNA mimikleri ve MikroRNA süngerleri (Hum ve ark., 2021).

2.6.2.2. Onkogenik miRNA tabanlı tedavi stratejileri (miRNA Süngerleri)

miRNA süngerleri, miRNA'ların hedef alındığı ve bağlandığı özgül hedeflere karşı bir tür "inhibitör" olarak işlev gören RNA molekülleridir. Bu süngerler, miRNA'nın hedef mRNA üzerinde etkili olmasına engel olmak için, miRNA'nın

bağlanacağı bölgeleri içerir. Yapısal olarak, miRNA süngerleri, hedeflenen miRNA'nın bağlanma dizilerinin tekrarlarını içerir. Bu diziler, hedef miRNA'nın bağlanmasını engelleyerek onun biyolojik etkilerini nötralize eder. Bu bağlanma genellikle miRNA'nın "seed region" olarak bilinen kısmıyla gerçekleşir, çünkü bu bölge miRNA'nın mRNA'ya bağlanmasında en önemli rolü oynar.

miRNA süngerlerinin fonksiyonel kullanımı, birkaç önemli terapötik hedefi içerir:

miRNA Aktivitesinin Baskılanması: miRNA süngerleri, istenmeyen miRNA etkinliğini baskılayarak, hücresel süreçleri normale döndürebilir. Örneğin, kanser gibi hastalıklarda, anormal şekilde düzenlenen miRNA'lar kanser hücrelerinin büyümesini destekleyebilir. miRNA süngerleri, bu miRNA'ların etkilerini engelleyerek tedaviye yardımcı olabilir.

Genetik Terapi: miRNA süngerleri, belirli miRNA'ların baskılamalarını çözerek genetik hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Özellikle, eksik veya düşük ekspresyon gösteren genlerin işlevlerini iyileştirme potansiyeline sahiptir.

Regülasyon ve Hedefleme: miRNA'ların biyolojik süreçlerde rolü genellikle karmaşıktır. miRNA süngerleri, biyolojik düzenlemeyi modüle ederek hücre işlevselliğini kontrol etmek için kullanılabilir. Örneğin, hücre döngüsü, farklılaşma, apoptoz gibi süreçler miRNA'lar aracılığıyla düzenlenebilir ve bu süreçlerin bozulması kanser gibi hastalıklara yol açabilir. miRNA süngerleri bu süreçlerin yeniden dengelenmesine yardımcı olabilir.

3. SONUÇ

Son yıllarda yapılan araştırmalar, mikroRNA'ların (miRNA'ların) kanser biyolojisi üzerindeki etkilerini net bir şekilde ortaya koymuştur. Ancak bu etkiler, tek yönlü ve basit mekanizmalarla açıklanamayacak kadar karmaşıktır. Çünkü her bir miRNA, çok sayıda hedef geni düzenleyebilirken, bir gen de birçok farklı miRNA tarafından kontrol edilebilmektedir. Bu karşılıklı etkileşim ağı, kanserin gelişim sürecinde miRNA'ların hem tümör baskılayıcı hem de onkojenik roller üstlenebilmesini mümkün kılar.

Bu çift yönlü etki durumu, miRNA'ların tedavi hedefi olarak kullanımını hem umut verici hem de dikkatli olunması gereken bir alan hâline getirmiştir. Literatürde, bazı miRNA'ların tümör baskılayıcı genleri inhibe ederek kanser hücrelerinin daha agresif bir hale gelmesine yol açtığı rapor edilmiştir. Örneğin, miR-21'in çoğu kanser türünde aşırı ekspresyon göstermesi ve bu durumun kötü prognozla ilişkilendirilmesi, bu molekülün hem biyobelirteç hem de tedavi hedefi olarak önemini artırmaktadır. Öte yandan, let-7 ailesi gibi miRNA'ların birçok tümörde düşük ekspresyon gösterdiği ve bu durumun tümör baskılayıcı etkilerinin kayıyla ilişkili olduğu bilinmektedir.

Bununla birlikte, miRNA'ların biyobelirteç olarak kullanımı konusunda henüz standart bir uygulamaya geçilememiştir. Klinik uygulamaya yönelik en büyük zorluklardan biri, aynı miRNA'nın farklı kanser türlerinde farklı etkilere sahip olabilmesidir. Bu da kişiye özel tedavi yaklaşımlarını zorunlu kılar. Örneğin, bir hastada miR-34a'nın baskılanması tümör ilerlemesini durdurabilirken, başka bir hastada bu miRNA'nın baskılanması olumsuz sonuçlar doğurabilir. Bu durum, klinik çalışmalarda dikkatle ele alınması gereken bireysel genetik ve epigenetik farklılıkları gündeme getirmektedir.

MikroRNA'ların ayrıca kemoterapiye direnç gelişiminde de rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bazı çalışmalar, belirli miRNA'ların ilaç taşıyıcı proteinlerin ekspresyonunu artırarak hücrelerin ilaçlara karşı direnç geliştirmesini sağladığını göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında, miRNA profillerinin belirlenmesi sadece hastalığın tanısında değil, tedaviye yanıtın öngörülmesinde de büyük önem taşıyabilir.

Bu derlemede incelenen veriler, miRNA'ların sadece kanserin moleküler mekanizmalarını anlamada değil, aynı zamanda daha etkili ve hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirmede de kilit rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak henüz bu potansiyelin rutin klinik uygulamaya taşınması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, mikroRNA'ların kanser gelişimindeki rolleri hem temel bilim hem de klinik araştırmalar açısından büyük bir önem taşımaktadır. MiRNA'lar, hücre proliferasyonu, apoptoz, anjiyogenez ve metastaz gibi temel kanser süreçlerini düzenleyebilme kapasiteleri sayesinde, hem biyobelirteç hem de tedavi hedefi olarak umut vadetmektedir. Ancak, bu moleküllerin karmaşık etkileşim ağları içinde çalıştığı ve farklı hücresel bağlamlarda farklı etkiler gösterebildiği unutulmamalıdır.

Kişiselleştirilmiş tıp anlayışının geliştiği günümüzde, mikroRNA profillemesinin bireye özgü tanı ve tedavi stratejilerinde kullanılması önemli bir adım olabilir. Ancak bunun için hem temel bilim çalışmalarının hem de klinik araştırmaların daha fazla desteklenmesi ve standardizasyonunun sağlanması gerekmektedir. Ayrıca, miRNA'lara yönelik hedefli tedaviler geliştirilirken olası yan etkiler ve sistemik etkiler de dikkatle değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, mikroRNA'lar, kanserin daha iyi anlaşılması ve tedavi edilmesinde gelecekte önemli bir rol üstlenebilir. Ancak bu potansiyelin tam anlamıyla hayata geçirilebilmesi, çok disiplinli çalışmalarla desteklenmiş, dikkatli ve etik sınırlar içinde ilerleyen bir araştırma süreciyle mümkün olacaktır. Bu bağlamda, önümüzdeki yıllarda mikroRNA'ların klinik onkoloji pratiğinde daha geniş bir yer bulacağı ve hasta sonuçlarını olumlu yönde etkileyeceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Acar, Ç. A., Yeşilot, Ş., 2018. Kanserde mikroRNA'lar ve ilaç yanıtı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 25(4), 498-507.
- Akao, Y., Nakagawa, Y., Iio, A., Naoe, T., 2007. MicroRNA-143 and -145 in colon cancer. DNA and Cell Biology, 26(5), 311–320.
- Alles, J., Fehlmann, T., Fischer, U., Backes, C., Galata, V., Minet, M., Hart, M., Abu-Halima, M., Anandan, S., Meese, E., Keller, A., 2019. An estimate of the total number of true human miRNAs. Nucleic Acids Research, 47(7), 3353–3364.
- Arnold, M., Sierra, M. S., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F., 2017. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut, 66(4), 683–691.
- Aşçı Çelik, D., Aslan Koşar, P., & Özçelik, N., 2013. MikroRNA'lar ve kanser ile ilişkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 20(3), 121–127.
- Bartel, D. P., 2009. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions. Cell, 136(2), 215–233.
- Chan, J. A., Krichevsky, A. M., & Kosik, K. S. (2005). MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. Cancer Research, 65(14), 6029-6033.
- Chen, H., Li, Z., Zhang, L., Zhang, L., Zhang, Y., Wang, L., 2020. MicroRNA-200c inhibits the metastasis of triple-negative breast cancer by targeting ZEB2, an epithelial-mesenchymal transition regulator. Annals of Clinical & Laboratory Science, 50(4), 519–526.
- Chen, P., Price, C., Li, Z., Li, Y., Cao, D., Wiley, A. 2013. miR-9 is an essential oncogenic microRNA specifically overexpressed in mixed lineage leukemia–rearranged leukemia. PNAS, 110(29), 11511–11516.
- Chen, X., Ba, Y., Ma, L., 2013. Characterization of microRNA expression profiles in human cancers. Cancer Research, 73(17), 5521–5530.
- Cipollini, M., Gemignani, F., 2014. MicroRNA binding site polymorphisms as biomarkers in cancer management and research. Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 7, 153–163.
- Dienstmann, R., Vermeulen, L., Guinney, J., Kopetz, S., Tejpar, S., Tabernero, J. (2017). Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. Nature Reviews Cancer, 17(2), 79–92.
- Eis, P. S., Tam, W., Sun, L., Chadburn, A., Li, Z., Gomez, M. F., Lund, E., Ladd, M., Grimes, H. L., Pandolfi, P. P., & Jacobson, M. D., 2005. Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas. Proceedings of the

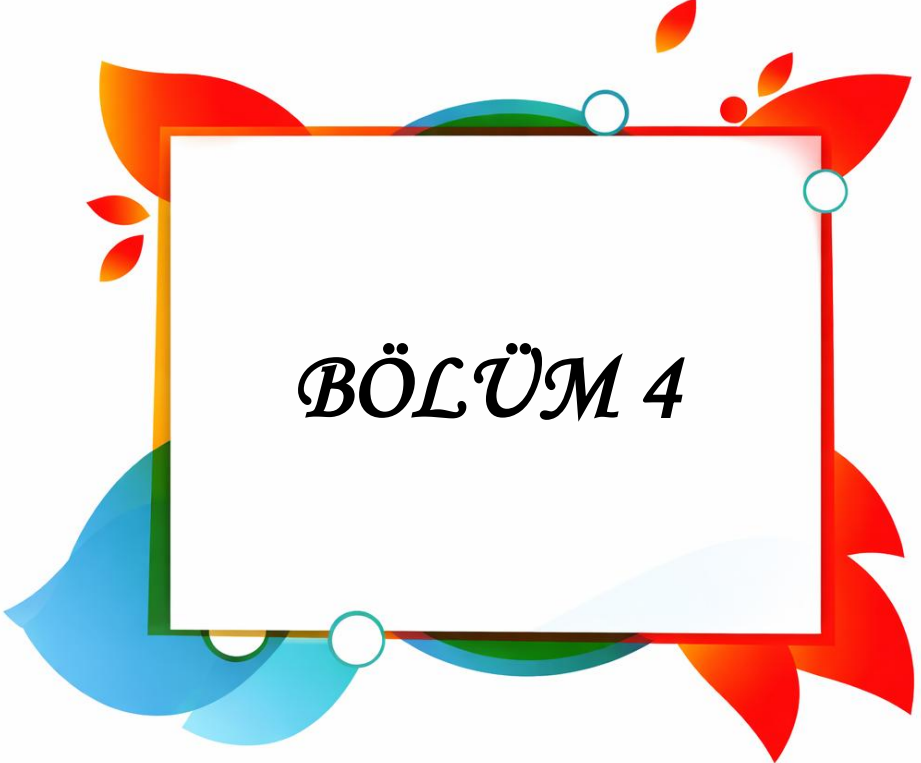
- National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS), 102(10), 3627–3632.
- Esquela-Kerscher, A., Slack, F. J. (2006). Oncomirs—microRNAs with a role in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 6(4), 259–269.
- Fabris, L., Ceder, Y., Chinnaiyan, A. M., Jenster, G., Sorensen, K. D., Tomlins, S., Visakorpi, T., Calin, G. A., 2016. The potential of microRNAs as prostate cancer biomarkers. *European Urology*, 70(2), 312–322.
- Furnari, F. B., Fenton, T., Bachoo, R. M., Mukasa, A., Stommel, J. M., Stegh, A., Hahn, W. C., Ligon, K. L., Louis, D. N., Brennan, C., Chin, L., DePinho, R. A., Cavenee, W. K., 2007. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes & Development*, 21(21), 2683–2710.
- Galardi, S., Mercatelli, N., Giorda, E., Massalini, S., Ciafrè, S. A., Ricciardi, C., Fazi, F., Farace, M. G., 2007. miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1. *Journal of Biological Chemistry*, 282(32), 23716–23724.
- Garofalo, M., Croce, C. M., 2011. microRNAs: Master regulators as potential therapeutics in cancer. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 51, 25–43.
- Gao, X., Qin, T., Mao, J., Zhang, J., Fan, S., Lu, Y., Sun, Z., Zhang, Q., 2011. MiR-20a acted as a ceRNA of lncRNA PTENPL and promoted bladder cancer cell proliferation and migration by regulating PDCD4. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(15), 2955–2964.
- Görür, A., Tamer, L., 2011. MikroRNA’ların Terapötik Kullanımı. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(3), 1–6.
- Gregory, P. A., Bert, A. G., Paterson, E. L., Barry, S. C., Tsykin, A., Farshid, G., Vadas, M. A., Khew-Goodall, Y., Goodall, G. J., 2008. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nature Cell Biology*, 10(5), 593–601.
- Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., Mason, M. D., Matveev, V., Mottet, N., & Schmid, H. P., 2014. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology*, 65(2), 467–479.
- He, L., Hannon, G. J. (2004). MicroRNAs: Small RNAs with a big role in gene regulation. *Nature Reviews Genetics*, 5(7), 522–531.
- He, L., He, X., Lim, L. P., de Stanchina, E., Xuan, Z., Liang, Y., Xue, W., Zender, L., Magnus, J., Ridzon, D., Jackson, A. L., Linsley, P. S., Chen, C., Lowe, S. W., & Hannon, G. J., 2007. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature*, 447(7148), 1130–1134.

- He, L., He, X., Lowe, S. W., Hannon, G. J. (2007). microRNAs join the p53 network—another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nature Reviews Cancer*, 7(11), 819–822.
- Ho, P. T. B., Clark, I. M., Le, L. T. T. (2022). MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7167.
- Hur, K., Toiyama, Y., Takahashi, M., Balaguer, F., Nagasaka, T., Koike, J., Hemmi, H., Koi, M., Boland, C. R., Goel, A., 2013. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis. *Gut*, 62(9), 1315–1326.
- Hu, Z., Chen, J., Tian, T., Zhou, X., Gu, H., Xu, L., Shen, H., 2008. Genetic variants of miRNA sequences and non-small cell lung cancer survival. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(7), 2600–2608.
- Inan, M., Kozaci, L.D. 2020. MikroRNA'ların Sinyal Yolaklarına Etkileri ve İlişkili Hastalıklar. *Tıpta Yenilikçi Yaklaşımlar Dergisi*, 1(1), 21-37.
- Iorio, M. V., Ferracin, M., Liu, C.-G., Veronese, A., Spizzo, R., Sabbioni, S., Croce, C. M., 2005. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Research*, 65(16), 7065–7070.
- Iorio, M. V., Visone, R., Di Leva, G., Donati, V., Petrocca, F., Casalini, P., Taccioli, C., Volinia, S., Liu, C. G., Alder, H., Calin, G. A., Ménard, S., Croce, C. M., 2007. MicroRNA signatures in human ovarian cancer. *Cancer Research*, 67(18), 8699–8707.
- Johnson, S. M., Grosshans, H., Shingara, J., Byrom, M., Jarvis, R., Cheng, A., Labourier, E., Reinert, K. L., Brown, D., Slack, F. J., 2005. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell*, 120(5), 635–647.
- Karagün, B. Ş., Antmen, B., Şaşmaz, İ., Kılınç, Y., 2014. MikroRNA ve kanser. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 12(1), 45–56.
- Kong, W., He, L., Coppola, M., Guo, J., Esposito, N. N., Coppola, D., Cheng, J. Q., 2010. MicroRNA-155 regulates cell survival, growth, and chemosensitivity by targeting FOXO3a in breast cancer. *Journal of Biological Chemistry*, 285(23), 17869–17879.
- Korpai, M., Lee, E. S., Hu, G., Kang, Y. (2008). The miR-200 family inhibits epithelial–mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Journal of Biological Chemistry*, 283(22), 14910–14914.
- Krichevsky, A. M., Gabriely, G., 2009. miR-21: a small multi-faceted RNA. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13(1), 39–53.
- Lathia, J. D., Mack, S. C., Mulkearns-Hubert, E. E., Valentim, C. L., Rich, J. N., 2015. Cancer stem cells in glioblastoma. *Genes & Development*, 29(12), 1203–1217.

- Liu, C., Kelnar, K., Vlassov, A. V., Brown, D., Wang, J., & Tang, D. G., 2011. Distinct microRNA expression profiles in prostate cancer stem/progenitor cells and tumor-suppressive functions of let-7. *Cancer Research*, 71(18), 5950–5960.
- Liu, C., Rennie, W. A., Carmack, C. S., Kanoria, S., Spangler, R. K., Patel, V., Huang, Y., 2014. Effects of genetic variations on microRNA:target interactions. *Nucleic Acids Research*, 42(15), 9543–9552.
- Li, S., Guo, Y., Chen, J., Chen, W., Zheng, P., Wang, Y., 2018. The role of microRNA in the regulation of cardiovascular diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5, 98.
- MacFarlane, L.-A., Murphy, P. R., 2010. MicroRNA: Biogenesis, function and role in cancer. *Current Genomics*, 11(7), 537–561.
- Ma, L., Teruya-Feldstein, J., Weinberg, R. A., 2007. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature*, 449(7163), 682–688.
- Michael, M. Z., O' Connor, S. M., van Holst Pellekaan, N. G., Young, G. P., James, R. J., 2003. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Molecular Cancer Research*, 1(12), 882–891.
- Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., Wyman, S. K., Pogosova-Agadjanyan, E. L., Peterson, A., Noteboom, J., O'Briant, K. C., Allen, A., Lin, D. W., Urban, N., Drescher, C. W., Knudsen, B. S., Stirewalt, D. L., Gentleman, R., Vessella, R. L., Nelson, P. S., Martin, D. B., Tewari, M., 2008. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 105(30), 10513–10518.
- Morice, P., Leary, A., Creutzberg, C., Abu-Rustum, N., Darai, E., 2016. Endometrial cancer. *The Lancet*, 387(10023), 1094–1108.
- Myatt, S. S., Wang, J., Monteiro, L. J., Christian, M., Ho, K. K., Fusi, L., Dina, R. E., Brosens, J. J., Ghaem-Maghamsi, S., Lam, E. W.-F., 2010. Definition of microRNAs that repress expression of the tumor suppressor gene FOXO1 in endometrial cancer. *Cancer Research*, 70(1), 367–377.
- Nagel, R., le Sage, C., Diosdado, B., van der Waal, M., Oude Vrielink, J. A., Bolijn, A., Meijer, G. A., Agami, R., 2008. Regulation of the adenomatous polyposis coli gene by the miR-135 family in colorectal cancer. *Cancer Research*, 68(14), 5795–5802.
- O'Connell, R. M., Rao, D. S., Chaudhuri, A. A., & Baltimore, D., 2008. Sustained expression of microRNA-155 in hematopoietic stem cells causes a myeloproliferative disorder. *The Journal of Experimental Medicine*, 205(3), 585–594.

- Palanichamy, J. K., Rao, D. S., 2014. miRNA dysregulation in cancer: towards a mechanistic understanding. *Frontiers in Genetics*, 5, Article 54.
- Porkka, K. P., Pfeiffer, M. J., Waltering, K. K., Vessella, R. L., Tammela, T. L. J., Visakorpi, T., 2007. MicroRNA expression profiling in prostate cancer. *Cancer Research*, 67(13), 6130–6135.
- Rokavec, M., Li, H., Jiang, L., Hermeking, H., 2014. The p53/miR-34 axis in development and disease. *Journal of Molecular Cell Biology*, 6(3), 214–230.
- Roush, S., Slack, F. J., 2008. The let-7 family of microRNAs. *Trends in Cell Biology*, 18(10), 505–516.
- Saydam, F., Değirmenci, İ., & Güneş, H. V., 2011. MikroRNA'lar ve kanser. *Dicle Tıp Dergisi*, 38(1), 113–120.
- Scott, G. K., Goga, A., Bhaumik, D., Berger, C. E., Sullivan, C. S., Benz, C. C., 2007. Coordinate suppression of ERBB2 and ERBB3 by enforced expression of micro-RNA miR-125a or miR-125b. *Journal of Biological Chemistry*, 282(2), 1479–1486.
- Shenouda, S. K., Alahari, S. K., 2009. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor. *Cancer and Metastasis Reviews*, 28(3–4), 369–378.
- Siemens, H., Jackstadt, R., Hüntten, S., Kaller, M., Hermeking, H., 2011. miR-34 and SNAIL form a double-negative feedback loop to regulate epithelial-mesenchymal transitions. *Cell Cycle*, 10(24), 4256–4271.
- Soyacak, A., 2018. MikroRNA Polimorfizmleri ve Kanser. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 1(1), 47–51.
- Tunalı, N. E., Tiryakioğlu, N. Ö., 2010. Kanserde mikroRNA'ların rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 30(5), 1690–1700.
- Valeri, N., Croce, C. M., Fabbri, M., 2009. Pathogenetic and clinical relevance of microRNAs in colorectal cancer. *Cancer Genomics & Proteomics*, 6(4), 195–204.
- Venkataramani, V., Tanev, D. I., Strahle, C., Studier-Fischer, A., Fankhauser, L., Kessler, T. 2019. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature*, 573(7775), 532–538.
- Viswanathan, S. R., Daley, G. Q., & Gregory, R. I., 2008. Selective blockade of microRNA processing by Lin28. *Science*, 320(5872), 97–100.
- Yang, C.-D., Hsu, S.-D., Lin, Y.-L., Lee, W.-J., Chang, T.-H., Shrestha, S., Huang, H.-D., 2016. miRTarBase 2016: updates to the experimentally validated miRNA-target interactions database. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), D239–D247.
- Yokoi, A., Matsuzaki, J., Yamamoto, Y., Yoneoka, Y., Takahashi, K., Shimizu, H., Uehara, T., Ishikawa, M., Ikeda, S., Sonoda, T., Kato, K., 2012. Clinical

- significance of plasma microRNA-152 in ovarian cancer. *Cancer Science*, 103(5), 932–939.
- Zhang, C., Bai, G., Zhu, W., Bai, D., Zhang, Q., Li, S., Wang, Q., Li, M., 2017. Identification of miRNA-mRNA network associated with acute myeloid leukemia survival. *Medical Science Monitor*, 23, 4705–4714.
- Zhang, N., Zhao, W., Wang, L., Zhang, H., Liu, Y., Han, D., et al., 2020. LncRNA BCRT1 promotes breast cancer progression by targeting miR-1303/PTBP3 axis. *Molecular Cancer*, 19, 85.
- Zeng, S. Y., Liu, C. Q., Zhuang, Y., Chen, Y. 2020. LncRNA ROR promotes proliferation of endometrial cancer cells via regulating Notch1 pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(11), 5970–5978.



BÖLÜM 4

KML, AML ve KLL Hastalıklarında Güncel Moleküler Yaklaşımlar

Murat Kızılkaya¹ & Eda Balkan²

1. Giriş

Hematolojik maligniteler, dünya genelinde onkolojik morbidite ve mortalitenin önemli bir bölümünü oluşturan heterojen bir hastalık grubudur. Bu bölümde Kronik Myeloid Lösemi (KML), Akut Myeloid Lösemi (AML) ve Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) hastalıklarının moleküler temelleri ve güncel tedavi yaklaşımları ele alınmıştır. Son 20 yılda genomik teknolojilerdeki hızlı gelişmeler bu hastalıkların patofizyolojisini büyük ölçüde aydınlatmış, tanı ve tedavi stratejilerini kökten dönüştürmüştür.

KML'de BCR-ABL1 onkoproteinini hedefleyen tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) geliştirilmesiyle kronik evredeki hastaların büyük çoğunluğu normal yaşam beklentisine kavuşmuştur [1]. AML'de ise uzun süre yoğun kemoterapiye dayalı bir tedavi anlayışı hâkimken, FLT3, IDH1/IDH2 ve NPM1 gibi sürücü mutasyonların tanımlanması hedefe yönelik ajanların önünü açmıştır [2]. KLL tedavisinde Bruton tirozin kinaz (BTK) ve BCL2 inhibitörleri, geleneksel kemoimmünoterapi rejimlerinin yerini almaya başlamış ve tedavi algoritmasını yeniden biçimlendirmiştir [3].

İzleyen bölümlerde her üç hastalığın moleküler biyolojisi, klinik açıdan anlamlı genetik belirteçleri ve bunları hedef alan tedavi stratejileri sırasıyla sunulmaktadır. Tedavilerin etki mekanizmaları, direnç yolları ve geleceğe dönük perspektifler de bu çerçevede tartışılmaktadır.

2. Kronik Myeloid Lösemide Moleküler Yaklaşımlar

2.1. BCR-ABL1 Füzyon Geni ve Patofizyoloji

KML, 9. ve 22. kromozomlar arasındaki t(9;22)(q34;q11) dengeli translokasyonu sonucunda oluşan Philadelphia (Ph) kromozomuna bağlı klonal bir myeloid neoplazmdır [4]. Bu resiprokal translokasyon, 22. kromozomdaki BCR geninin 9. kromozomdaki ABL1 geniyle birleşmesine neden olur. Oluşan BCR-ABL1 füzyon geni, konstitüif tirozin kinaz aktivitesine sahip bir onkoprotein kodlar. Kırılma noktasının konumuna göre üç izoform ortaya

¹ Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Ağrı, Türkiye.
ORCID: 0000-0001-7674-4223

² Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Erzurum, Türkiye.
ORCID: 0000-0002-7065-8161

çıkılmaktadır: p210 (e13a2 veya e14a2, majör BCR-ABL1), p190 (e1a2, minör BCR-ABL1) ve p230 (mikro BCR-ABL1) [5].

BCR-ABL1 onkoproteininin konstitütif kinaz aktivitesi, hücre proliferasyonunu ve hayatta kalımını düzenleyen PI3K-AKT, RAS-MAPK ve JAK-STAT sinyal yollarını aşırı aktive eder. Aynı zamanda DNA hasar yanıt mekanizmalarını baskılayarak genomik instabiliteyi artırır. Bu süreçler, lösemik hücre klonunun kemik iliği ve periferik kanda baskın hale gelmesini sağlar [5]. Hastalık üç klinik aşamada seyredir: kronik evre, akselerasyon evresi ve blast krizi.

2.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri

İmatinib mesilat, BCR-ABL1 kinaz domainindeki ATP bağlanma cebini kompetitif olarak bloke eden ilk TKI olarak 2001 yılında FDA onayı almıştır. IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI571) çalışmasının 5 yıllık verileri, imatinib ile tedavi edilen kronik evre KML hastalarında %89 genel sağkalım oranı ve %82 tam sitogenetik yanıt (CCyR) elde edildiğini göstermiştir [6].

Primer veya sekonder imatinib direnci gelişen hastalar için ikinci kuşak TKI'lar geliştirilmiştir. Dasatinib, nilotinib ve bosutinib; imatinibe kıyasla daha yüksek BCR-ABL1 inhibitör potansiyeline sahiptir ve T315I dışındaki çoğu kinaz domaini mutasyonunu kapsar. ENESTnd çalışması nilotinibin [7], DASISION çalışması ise dasatinibin birinci basamakta daha hızlı ve derin moleküler yanıtlar sağladığını ortaya koymuştur [8]. Ponatinib, T315I kapıcı mutasyonu dahil tüm bilinen mutasyonlara karşı etkilidir [9]. Asciminib ise ABL1 kinazın myristoyl cebine bağlanan STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) mekanizmasıyla direnç yönetiminde yeni bir tedavi yaklaşımı getirmiştir [10]. Tüm TKI'lara dirençli veya blast krizine ilerlemiş olgularda allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (allojenik KHT) önemli bir tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır.

Tablo 1. KML Tedavisinde Kullanılan TKI Kuşakları

Kuşak	İlaç	Hedef / Kapsam	Klinik Kullanım
1. Kuşak	İmatinib	BCR-ABL1 (wild-type)	Birinci basamak KML
2. Kuşak	Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib	Çoğu ABL1 KD mutasyonu (T315I hariç)	1. basamak; imatinib direnci veya intoleransı
3. Kuşak	Ponatinib, Asciminib	T315I dahil tüm mutasyonlar	Dirençli/refrakter KML; T315I pozitif vakalar

2.3. Direnç Mekanizmaları

TKI direncinin en iyi tanımlanmış mekanizması, BCR-ABL1 kinaz domainindeki nokta mutasyonlarıdır. Günümüze kadar 100'den fazla dirençle ilişkili mutasyon tanımlanmıştır. Klinik açıdan en önemli olanlar T315I, E255K/V, Y253H ve F317L/I mutasyonlarıdır [11]. T315I (kapıcı mutasyon), 315. pozisyonadaki treonini izolösinle değiştirerek tüm birinci ve ikinci kuşak TKI'lara tam direnç sağlar. Bu durum, üçüncü kuşak TKI'ların geliştirilmesinin temel nedenidir [9].

BCR-ABL1 bağımlı direnç mekanizmalarının yanı sıra BCR-ABL1 bağımsız mekanizmalar da klinik tabloya katkı sağlar. Bu mekanizmalar arasında BCR-ABL1 gen amplifikasyonu, SRC kinaz ailesinin upregülasyonu (özellikle LYN ve HCK), lösemik kök hücre nişine özgü durgunluk (quiescence) ve efluks pompalarının (ABCB1/MDR1, ABCG2) aşırı ekspresyonu yer almaktadır [11]. Nişe yerleşik lösemik kök hücreleri TKI'lardan bağımsız biçimde varlığını sürdürebilmekte; bu durum, niş hedefli kombinasyon stratejilerinin araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Direnç mekanizmasının doğru belirlenmesi, kurtarma tedavisinin seçiminde belirleyici öneme sahiptir.

2.4. Tedaviden Bağımsız Remisyon

Güncel KML tedavisinde nihai hedef, kalıcı derin moleküler yanıtın (DMR; MR4 veya MR4.5) sağlanması ve uygun hastalarda tedaviden bağımsız remisyona (TFR) ulaşılmasıdır. Avrupa LeukemiaNet (ELN) 2020 önerileri, TFR denemesi için uygunluk kriterlerini tanımlamış; bu girişim için en az iki yıllık sürekli MR4 düzeyinde yanıt ön koşul olarak belirlenmiştir [1].

STIM (Stop Imatinib) çalışması, bu kriterleri karşılayan hastalarda imatinib kesildiğinde yaklaşık %40'ının beş yıllık TFR'yi sürdürebildiğini göstermiştir [12]. İkinci kuşak TKI'larla yürütülen EURO-SKI ve ENESTfreedom çalışmaları bu oranı daha yüksek tutmuştur. BCR-ABL1 transkript düzeyinin dijital PCR ve yeni nesil dizileme (NGS) yöntemleriyle hassas izlenmesi, TFR adaylarının seçimi ve takibinde giderek önem kazanmıştır.

3. Akut Myeloid Lösemide Moleküler Yaklaşımlar

3.1. Genetik Risk Sınıflaması

AML, kök hücre düzeyinde somatik mutasyonların birikmesiyle ortaya çıkan, çok basamaklı bir genetik dönüşüm sürecini yansıtan klonal bir myeloid neoplazmdır. 2022 yılında güncellenen ELN önerileri, AML'yi risk gruplarına göre sınıflandırarak tedavi yönetimine rehberlik etmektedir [2]. Sitogenetik anormallikler ve somatik mutasyonlar birlikte değerlendirilerek düşük, orta ve yüksek risk grupları belirlenir.

Tablo 2. AML'de ELN 2022 Genetik Risk Sınıflaması

Risk Grubu	Genetik Özellikler	Tavsiye Yaklaşım	Edilen
Düşük Risk	t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1, inv(16)/CBFB-MYH11, NPM1 mut (FLT3-ITD negatif), biallelik CEBPA mutasyonu	Standart kemoterapi; allojenik genelleme gerekmez	KHT
Orta Risk	t(9;11)/MLLT3-KMT2A, NPM1 mut + FLT3-ITD, wild-type NPM1 (düşük/yüksek risk dışı), t(8;21)/inv(16) + KIT mutasyonu	Standart tedavi; allojenik duruma göre	KHT
Yüksek Risk	t(6;9)/DEK-NUP214, KMT2A rearanjmanları, t(9;22)/BCR-ABL1, inv(3)/GATA2-MECOM, monosomal karyotip, TP53 mutasyonu; ASXL1/BCOR/EZH2/RUNX1/SF3B1/SRSF2/STAG2/U2AF1/ZRSR2 mutasyonları (NPM1 yoksa)	Allojenik hedefli; protokolleri düşünülmesi	KHT deneysel

AML'deki genetik değişiklikler iki kategoride incelenebilir. Birinci kategoride NPM1, FLT3, DNMT3A ve CEBPA gibi hastalığı başlatan (driver) mutasyonlar yer alır. İkinci kategoride ise IDH1/IDH2, RUNX1, TP53 ve kohezin kompleksi mutasyonları (STAG2, RAD21) bulunmaktadır [2,13]. Birden fazla driver mutasyonun bir arada bulunması klonal evrimi hızlandırır ve prognozu olumsuz etkiler.

3.2. FLT3 İnhibitörleri ve CD33 Hedefli Tedavi

FLT3 (FMS-benzeri tirozin kinaz 3) mutasyonları, AML olgularının yaklaşık %30'unda görülür. Klinik açıdan iki alt tipi önem taşır: iç tandem duplikasyon mutasyonları (FLT3-ITD, %20-25) ve tirozin kinaz domaini nokta mutasyonları (FLT3-TKD, %5-10) [14]. FLT3-ITD mutasyonları, reseptörün ligand bağımsız aktivasyonuna yol açar. Bu durum STAT5, RAS/MAPK ve PI3K/AKT yollarının sürekli aktif kalmasına neden olur; sonuç olarak proliferasyon artar, apoptoz baskılanır.

Midostaurin, FLT3-ITD veya FLT3-TKD mutasyonu taşıyan AML hastalarında standart 7+3 kemoterapi rejimine eklenerek RATIFY çalışmasında genel sağkalımı iyileştirmiştir [15]. Gilteritinib ise ADMIRAL çalışmasında relaps/refrakter FLT3 mutasyonlu AML'de salvaj kemoterapi karşısında üstün genel sağkalım sunmuştur [16]. Quizartinib, QuANTUM-First çalışmasında FLT3-ITD pozitif yeni tanı AML hastalarında standart kemoterapiye eklenerek genel sağkalıma olumlu katkı sağlayarak FDA onayı almıştır [17].

Gemtuzumab ozogamisın (GO), CD33 antijenini hedef alan bir antikor-ilac konjugatıdır. Bireysel hasta verilerinin meta-analizinde GO'nun indüksiyon kemoterapisine eklenmesinin, özellikle düşük ve orta riskli AML'de genel sağkalım ve relaps riskini anlamlı düzeyde iyileştirdiği gösterilmiştir [18]. Bu verilere dayanarak GO, sitogenetik açıdan uygun hastalarda indüksiyon rejimine eklenebilecek bir seçenek olarak değerlendirilmektedir.

3.3. IDH1/IDH2 Mutasyonları

İzositrat dehidrogenaz 1 ve 2 genlerindeki (IDH1/IDH2) kazanç işlevi mutasyonları, AML olgularının yaklaşık %20'sinde görülür. IDH1 (R132) ve IDH2 (R140, R172) neomorfik mutasyonları, izositratın onkometabolit 2-hidroksiglutarata (2-HG) dönüştürülmesine yol açar. 2-HG, α -ketoglutarata bağımlı dioksijenazları (TET2 ve KDM ailesi gibi epigenetik düzenleyici enzimler) inhibe eder. Bu inhibisyon DNA ve histon hipermetilasyonuna neden olmakta; sonuçta farklılaşma blokajı ve lösemik transformasyon gerçekleşmektedir [19].

Enasidenib (IDH2 inhibitörü) ve ivosidenib (IDH1 inhibitörü), relaps/refrakter IDH mutasyonlu AML'de FDA onayı almış ilk oral hedefe yönelik ajanlardır. Enasidenib, IDH2 mutasyonlu relaps/refrakter AML'de tek ajan olarak %19 tam yanıt oranı ve 9.3 ay medyan genel sağkalım sağlamıştır [19]. İvosidenib'in relaps/refrakter IDH1 mutasyonlu AML'deki etkinliği faz I çalışmasında %41.6 genel yanıt oranıyla gösterilmiştir [20]. İvosidenib-azasitidin kombinasyonu ise AGILE çalışmasında, yoğun kemoterapi için uygun olmayan IDH1 mutasyonlu yeni tanı AML hastalarında olaysız sağkalımı uzatmıştır [21].

3.4. BCL2 İnhibisyonu (Venetoklaks)

BCL2, anti-apoptotik bir protein olarak lösemik hücrelerin mitokondriyal apoptoz yolunu baskılar. AML hücrelerinde BCL2'nin aşırı eksprese edilmesi konvansiyonel kemoterapiye direnç yol açar [22]. Venetoklaks, BCL2'yi selektif olarak bloke eden oral bir BH3 mimetik ajandır.

VIALE-A çalışması, yoğun kemoterapi için uygun olmayan yeni tanı AML hastalarında venetoklaks + azasitidin kombinasyonunun medyan genel sağkalımı plasebo koluna kıyasla 14.7'ye karşı 9.6 ay olarak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzattığını göstermiştir [22]. Bu veriler söz konusu kombinasyonu, 75 yaş üstü veya ciddi komorbiditeler nedeniyle yoğun kemoterapi alamayan yeni tanı AML hastalarında uluslararası standart bakım haline getirmiştir. IDH1/IDH2 mutasyonlarının venetoklaks yanıtını artırdığı; buna karşın FLT3-ITD pozitifliği ve PTPN11 mutasyonlarının direnç mekanizmaları arasında gösterilmiştir [23].

3.5. TP53 Mutasyonlu AML ve Yeni Tedavi Yaklaşımları

TP53 mutasyonları, AML olgularının yaklaşık %8-10'unda görülmekte ve ELN 2022 sınıflamasında yüksek risk kategorisine dahil edilmektedir [2]. TP53

mutasyonlu AML; kısa yanıt süreleri ve son derece kötü uzun dönem sağkalım sonuçlarıyla karakterizedir. 5 yıllık genel sağkalım oranı %4-8'i geçmemektedir. Eprenetapopt (APR-246), TP53 proteinini wild-type konformasyonuna döndürmeyi hedefleyen küçük bir moleküldür. Azasitidinle kombinasyonunun hem myelodisplastik sendrom hem de TP53 mutasyonlu AML hastalarını kapsayan faz II çalışmada dikkat çekici yanıt oranları elde edildiği bildirilmiştir [24]. Bununla birlikte, daha geniş ölçekli randomize çalışmaların uzun dönem sonuçları beklenmektedir.

Magrolimab, CD47-SIRPα eksenini hedefleyen bir anti-CD47 monoklonal antikordur. Bu ajan, lösemik hücrelerin makrofajlar tarafından fagositozunu artırmayı hedeflemektedir. Erken faz çalışmalarında magrolimab + azasitidin kombinasyonu, TP53 mutasyonlu AML hastalarında anlamlı yanıt oranları elde edilmiş olsa da faz III ENHANCE çalışması birincil son noktasını karşılayamamış ve ajanın klinik geliştirme süreci askıya alınmıştır [25]. Bu durum, TP53 mutasyonlu AML tedavisinde hâlâ karşılanamamış ciddi bir klinik ihtiyacın var olduğunu göstermektedir.

Menin inhibitörleri (revumenib, ziftomenib), NPM1 mutasyonlu veya KMT2A rearanjmanlı AML'de farklı bir mekanizma üzerinden etki göstermektedir. Bu inhibitörler menin ile KMT2A arasındaki protein-protein etkileşimini bozarak HOX ve MEIS1 gen ekspresyonunu baskılar; böylece farklılaşma blokajını tersine çevirmeyi hedefler. Erken faz çalışmalarda relaps/refrakter bu hasta grubunda kayda değer yanıt oranları elde edilmiştir [26].

4. Kronik Lenfositik Lösemide Moleküler Yaklaşımlar

4.1. Prognostik Moleküler Belirteçler

KLL, klonal CD5+/CD19+/CD23+ B lenfositlerin birikmesiyle karakterize, erişkinlerde en sık görülen lösemi türüdür. Hastalığın klinik seyri son derece değişkendir; bazı hastalar tedavi gerektirmeksizin on yıllar boyunca stabil seyrederken, diğerleri tanı sonrasında hızlı bir progresyon yaşayabilmektedir [3]. Moleküler belirteçlerin doğru saptanması, tedavi kararlarının bireyselleştirilmesi açısından büyük önem taşır.

Genomik risk sınıflamasında en güçlü bağımsız kötü prognostik faktörler FISH analizi ile saptanan del(17p) ve/veya TP53 mutasyonudur. Bu değişiklikler kemoimmünoterapi direncinin temel belirleyicileridir [27]. IGHV (immunoglobulin ağır zincir değişken bölgesi) mutasyonel durumu, KLL klonunun germinal merkez öncesi (mutasyonsuz, U-KLL) ya da postgerminal merkez (mutasyonlu, M-KLL) kökenli olduğunu yansıtır. Mutasyonsuz IGHV, kısalmış progresyonsuz sağkalım (PFS) ve kemoimmünoterapiye zayıf yanıt ile ilişkilendirilmektedir [28]. Bunlara ek olarak del(11q)/ATM kaybı, trizomi 12 ve SF3B1 mutasyonları klinik açıdan önemli diğer prognostik faktörlerdir.

Tablo 3. KLL'de Klinik Öneme Sahip Moleküler Prognostik Belirteçler

Moleküler Belirteç	Kötü Prognozla İlişki	Klinik Önemi
del(17p) / TP53 mutasyonu	Evet — en güçlü bağımsız faktör	Kemoimmünoterapi direnci; BTKi veya BCL2i zorunlu
del(11q) / ATM	Evet	Agresif seyir; BTKi tercih edilmeli
IGHV mutasyonsuz (U-KLL)	Evet	Kısalımış PFS; FCR'ye yanıt zayıf
Trizomi 12	Orta düzey	Atipik morfoloji ile ilişkili; BTKi yanıtı iyi
SF3B1 mutasyonu	Evet	Bağımsız kötü prognoz; splicing disregülasyonu
BTK / PLCG2 mutasyonları	Edinilmiş direnç belirteci	Kovalent BTK inhibitörü direncinin temel mekanizması

4.2. BTK İnhibitörleri: Dirence Karşı Stratejiler

BTK inhibisyonu, KLL tedavisinde tedavi yaklaşımını kökten değiştirmiştir. BTK (Bruton tirozin kinaz), B hücresi reseptörü (BCR) sinyal yolağında çıkış noktasına yakın konumlanmış, B hücresi yaşamı, proliferasyonu ve kemik iliği nişine tutunması için temel bir kinazdır. İbrutinib, BTK'nın C481 rezidüsüne geri dönüşümsüz (kovalent) biçimde bağlanan ilk BTK inhibitörüdür. RESONATE çalışması relaps/refrakter KLL'de ibrutinib üstünlüğünü, RESONATE-2 çalışması ise birinci basamakta ibrutinibin klorambusil karşısında PFS avantajını net biçimde ortaya koymuştur [29].

ALLIANCE (A041202) çalışması, daha önce tedavi almamış yaşlı KLL hastalarında ibrutinib ile ibrutinib + rituximab kombinasyonunun FCR rejiminden üstün PFS sağladığını göstermiştir [30]. İkinci kuşak BTK inhibitörleri akalabrutinib ve zanubrutinib, BTK selektivitesi artırılmış ve hedef dışı etkileri azaltılmış ajanlar olarak geliştirilmiştir. ELEVATE-RR çalışması, daha önce tedavi görmüş yüksek riskli KLL hastalarında akalabrutinibin ibrutinibe non-inferiör etkinlik sağlarken atriyal fibrilasyon ve hipertansiyon riskini azalttığını ortaya koymuştur [31].

ALPINE çalışması, relaps/refrakter KLL ve küçük lenfositik lenfoma (SLL) hastalarında zanubrutinibin ibrutinibe kıyasla hem daha yüksek genel yanıt oranı hem de daha iyi kardiyovasküler yan etki profili sunduğunu göstermiştir [32]. Edinilmiş BTK C481S ve PLCG2 mutasyonları, kovalent BTK inhibitörlerine

direnç mekanizmaları arasında en sık bildirilen değişikliklerdir. Bu hastalarda non-kovalent BTK inhibitörü pirtobrutinib araştırılmaktadır [33].

4.3. BCL2 İnhibisyonu (Venetoklaks)

KLL hücreleri, hücre yaşamı için BCL2 onkoproteinine belirgin bağımlılık gösterir; bu da venetoklaksın KLL'deki etkinliğinin biyolojik temelini oluşturur. CLL14 çalışması, yeni tanı KLL hastalarında birinci basamakta venetoklaks + obinutuzumab (VO) kombinasyonunun klorambusil + obinutuzumab (CO) rejimine karşı 5 yıllık PFS'yi venetoklaks + obinutuzumab kolunda %62.6, klorambusil + obinutuzumab kolunda ise %27.7 olarak bildirmiştir. Venetoklaks grubunda saptanamayan düzeyde MRD (minimal rezidüel hastalık) oranları belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur [34]. VO kombinasyonu yalnızca 12 aylık sabit süreli bir protokol çerçevesinde uygulanarak derin ve kalıcı yanıtlar elde edilmesine olanak tanımaktadır.

MURANO çalışması, relaps/refrakter KLL'de venetoklaks + rituximab kombinasyonunun bendamusin + rituximab rejimini PFS ve genel sağkalım açısından geride bıraktığını göstermiştir [35]. Bu 24 aylık sabit süreli protokol, kemoimmünoterapi içermeyen standart bir seçenek olarak günlük pratiğe girmiştir. Venetoklaks direncinde BCL2 G101V/D103E mutasyonları ile MCL1 ve BCL-XL'nin kompensatuvar upregülasyonu başlıca mekanizmalar olarak tanımlanmıştır.

4.4. BCR Sinyal Yolağı Hedefli Diğer Ajanlar

PI3Kδ (fosfoinozotid 3-kinaz delta), BCR sinyal yolağının aşağısında konumlanmış olup KLL hücrelerinin proliferasyonu ve kemik iliği nişine tutunma mekanizmaları için kritik bir rol oynar. İdelalisib, PI3Kδ'yı selektif olarak bloke eden ilk oral ajandır. Relaps/refrakter KLL'de rituximab ile kombinasyonunda anlamlı PFS avantajları sağlamıştır [36]. Duvelisib (PI3Kδ/γ çift inhibitörü) de relaps/refrakter KLL'de onay almış bir diğer PI3K hedefli ajandır. Bununla birlikte her iki ajanın da kolitis, pnömonitis, hepatotoksisite ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi immün aracılı yan etkileri klinik kullanımlarını önemli ölçüde kısıtlamıştır. BTK inhibitörleri ve venetoklaks bazlı rejimlerin üstün etkinlik ve güvenlik profili, PI3K inhibitörlerinin güncel tedavi algoritmalarındaki konumunu daraltmıştır.

4.5. Kombine Hedefli Tedaviler ve Gelecek Perspektifleri

BTKi ve BCL2i kombinasyonlarına yönelik faz III çalışmalar güncel KLL araştırmalarının odağını oluşturmaktadır. GLOW çalışmasında ibrutinib + venetoklaks kombinasyonu, klorambusil + obinutuzumab rejimiyle kıyaslandığında kombinasyon grubu lehine belirgin PFS avantajı sağlamıştır [37]. CAPTIVATE ve FLAIR çalışmaları, BTKi + BCL2i kombinasyonlarında MRD güdümlü tedavi süresi optimizasyonunu araştırmaktadır. Bu yaklaşımda

tedavi yoğunluğu ve süresi, saptanamayan düzeyde MRD sonuçlarına göre bireyselleştirilmektedir.

Bispesifik antikörler ve CAR-T (kimerik antijen reseptörü T hücresi) tedavisi gelecekteki KLL tedavisinde öne çıkan yaklaşımlardan ikisidir. Anti-CD19 x anti-CD3 bispesifik antikörleri B hücre malignitelerinde etkinlik kanıtlamış olmakla birlikte KLL'deki rolleri araştırılmaya devam edilmektedir. Pirtobrutinib gibi non-kovalent BTK inhibitörleri ise özellikle kovalent BTKi direnci gelişen hastalarda umut verici bir seçenek olarak ön plana çıkmıştır [33]. Hedefli ajanlara dirençte edinilmiş mutasyonların NGS ile gerçek zamanlı izlenmesi, tedavi kararlarında giderek önem kazanmıştır [35].

5. Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

KML, AML ve KLL'nin moleküler biyolojisine ilişkin artan anlayış, her üç hastalığın tedavisinde tedavi stratejilerinin gelişmesine zemin hazırlamıştır. Onkogenik sürücü mekanizmaların aydınlatılması, geleneksel kemoterapinin yerini hedefe yönelik ajanlara bırakan tedavi anlayışında köklü bir değişimi beraberinde getirmiştir. Bu dönüşüm; geliştirilmekte olan ilaç sayısını artırmış, kombinasyon stratejilerini çeşitlendirmiş ve bireyselleştirilmiş tedavinin yolunu açmıştır.

KML'de birinci basamak TKI'lar ile kronik evredeki hastaların büyük çoğunluğunda normal yaşam beklentisine ulaşılmaktadır [1,6]. Üçüncü kuşak TKI'ların ve asciminib gibi STAMP inhibitörlerinin kullanıma girmesi, T315I dahil tüm dirençli mutasyonları kapsayan bir tedavi algoritmasının oluşturulmasını sağlamıştır [9,10]. TFR yaklaşımı ise uzun süreli tam moleküler yanıt elde eden uygun hastalarda tedaviyi sonlandırma imkânı sunarak hem yaşam kalitesini hem de ekonomik sürdürülebilirliği iyileştirmektedir [1,12].

AML'de FLT3 ve IDH1/IDH2 inhibitörlerinin yanı sıra venetoklaks bazlı rejimler, yoğun kemoterapi için uygun olmayan hasta gruplarında sağkalım çıktılarını anlamlı düzeyde iyileştirmiştir [15,16,21,22]. Bununla birlikte, TP53 mutasyonlu yüksek riskli AML; eprenetapopt ve menin inhibitörleri gibi araştırma ajanlarına karşın tedavisi güç bir alt grup olmaya devam etmektedir. Magrolimabın faz III çalışmasının olumsuz sonuçlanması bu alandaki zorluğu bir kez daha ortaya koymuştur [24,25]. Allojenik KHT, yüksek riskli AML'de uygun hastalardaki konsolidasyon stratejisi olarak hâlâ önemli bir seçenektir.

KLL'de BTK ve BCL2 inhibitörlerinin sabit süreli kombinasyon protokolleri, kemoimmünoterapi rejimlerini büyük ölçüde geride bırakmıştır [34,35,37]. İkinci ve üçüncü kuşak BTK inhibitörleri, hem daha iyi yan etki profili hem de kovalent BTKi direncine çözüm sunarak tedavi seçeneklerini genişletmektedir [31,33,32]. MRD güdümlü tedavi optimizasyonu ise süresi ve yoğunluğu bireyselleştirilmiş protokollerin temel bileşeni hâline gelmiştir.

Gelecek perspektiflerinde yeni nesil dizileme (NGS) tabanlı genomik profillemeye ve MRD izlemesi tedavi kararlarını daha da kişiselleştirecektir. Menin inhibitörleri, non-kovalent BTK inhibitörleri, bispesifik antikorlar ve CAR-T hücre tedavileri başta olmak üzere yeni tedavi yaklaşımları, mevcut boşlukları doldurmayı ve uzun dönem sağkalım oranlarını daha da artırmayı hedeflemektedir [25,33]. Yapay zeka tabanlı biyoinformatik yaklaşımlar ise klonal evrim örüntülerinin erken tanınmasında yeni olanaklar sunabilir. Üç hastalık grubunu birlikte değerlendirdiğimizde ortak bir örüntü dikkat çeker: hedefe yönelik tedavilerin klinik pratiğe girmesiyle birlikte direnç mekanizmalarının tanımlanması ve bu mekanizmaları aşan yeni nesil ajanların geliştirilmesi döngüsel bir süreç olarak ortaya çıkmıştır. KML'de TKI kuşakları, AML'de FLT3/IDH inhibitörleri ve KLL'de BTK inhibitörü nesilleri bu döngünün somut örnekleridir. Aynı zamanda her üç alanda da MRD izlemesi ve NGS tabanlı genomik profillemeye, tedavi kararlarının bireyselleştirilmesinde ortak bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bu gelişmeler hematolojik malignitelerin kişiselleştirilmiş tıbbın en aktif uygulama alanlarından biri olmaya devam edeceğine işaret eder.

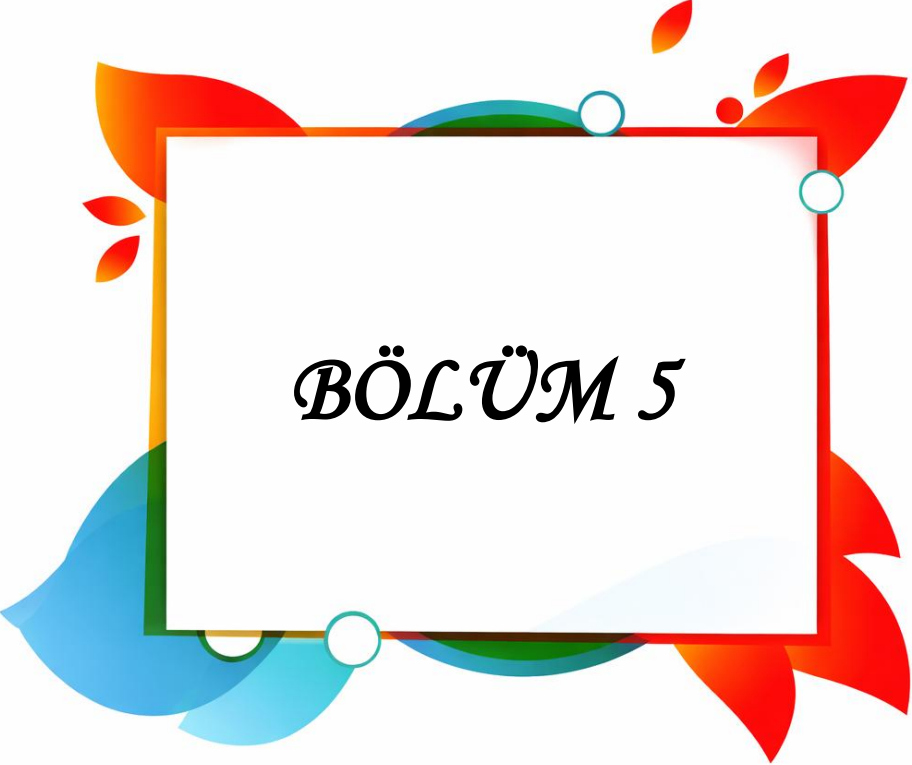
Kaynaklar

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2022;140(12):1345-1377. DOI: 10.1182/blood.2022016867
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-2760. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398
4. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *J Natl Cancer Inst*. 1960;25:85-109.
5. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343-3356. DOI: 10.1182/blood.V96.10.3343
6. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-2417. DOI: 10.1056/NEJMoa062867
7. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-2259. DOI: 10.1056/NEJMoa0912614
8. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-2270. DOI: 10.1056/NEJMoa1002315
9. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-1796. DOI: 10.1056/NEJMoa1306494
10. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138(21):2031-2041. DOI: 10.1182/blood.2020009984
11. Braun TP, Eide CA, Druker BJ. Response and resistance to BCR-ABL1-targeted therapies. *Cancer Cell*. 2020;37(4):530-542. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.006
12. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib

- (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1029-1035. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70258-0
13. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2209-2221. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192
 14. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia.* 2019;33(2):299-312. DOI: 10.1038/s41375-018-0357-9
 15. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(5):454-464. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359
 16. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1728-1740. DOI: 10.1056/NEJMoa1902688
 17. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10388):1571-1583. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00464-6
 18. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):986-996. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70214-5
 19. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130(6):722-731. DOI: 10.1182/blood-2017-03-775010
 20. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med.* 2018;378(25):2386-2398. DOI: 10.1056/NEJMoa1716984
 21. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2022;386(16):1519-1531. DOI: 10.1056/NEJMoa2200970
 22. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-629. DOI: 10.1056/NEJMoa2001288
 23. DiNardo CD, Tiong IS, Quaglieri A, et al. Molecular patterns of response and treatment failure after frontline venetoclax combinations in older patients with AML. *Blood.* 2020;135(11):791-803. DOI: 10.1182/blood.2019003810

24. Cluzeau T, Sebert M, Rahmé R, et al. Eprenetapopt plus azacitidine in TP53-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: a phase II study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies. *J Clin Oncol.* 2021;39(14):1575-1583. DOI: 10.1200/JCO.20.02342
25. Daver N, Senapati J, Maiti A, et al. Phase I/II study of azacitidine with venetoclax and magrolimab in patients with newly diagnosed older/unfit or high-risk AML and relapsed/refractory AML. *Blood.* 2022;140(Suppl 1):393-395.
26. Issa GC, Aldoss I, DiPersio JF, et al. The menin inhibitor revumenib in KMT2A-rearranged or NPM1-mutant leukaemia. *Nature.* 2023;615(7954):920-924. DOI: 10.1038/s41586-023-05812-3
27. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood.* 2014;123(21):3247-3254. DOI: 10.1182/blood-2014-01-546150
28. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1999;94(6):1840-1847. DOI: 10.1182/blood.V94.6.1840
29. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425-2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388
30. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemioimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1808066
31. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3441-3452. DOI: 10.1200/JCO.21.00578
32. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al. Zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: interim analysis of a randomized phase 3 trial (ALPINE). *J Clin Oncol.* 2023;41(5):1035-1045. DOI: 10.1200/JCO.22.01277
33. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet.* 2021;397(10277):892-901. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00245-8
34. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1188-1200. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30443-5

35. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-1120. DOI: 10.1056/NEJMoa1713977
36. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007. DOI: 10.1056/NEJMoa1315226
37. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evid*. 2022;1(7):EVIDoa2200006. DOI: 10.1056/EVIDoa2200006



BÖLÜM 5

Acil Serviste Kontrast Madde Mitleri: Premedikasyon, Alerjik Reaksiyonlar ve Kontrast Nefropatisi

Furkan Çağrı Oğuzlar¹ & Ahmet Yunus Hatip²

1. Giriş

Bilgisayarlı tomografinin (BT) acil tıp pratiğindeki ağırlığı son otuz yılda belirgin biçimde artmış, kontrastlı görüntüleme yan bir araç olmaktan çıkıp klinik karar zincirinin gözle görünür bir halkasına dönüşmüştür. Pulmoner emboliden aort diseksiyonuna, intraabdominal acillerden majör travmaya uzanan geniş bir yelpazede iyotlu kontrast madde (İKM), yalnızca tanı koymanın değil tedavi yolunu seçmenin de bir basamağı hâline gelmiştir. Birleşik Devletler verileri yıllık BT incelemesi sayısının 85 milyonu aştığını, bu çalışmaların yaklaşık yarısının İKM ile yapıldığını ortaya koymaktadır [1]. Acil servislerde BT kullanımı uzun yıllardır istikrarlı biçimde tırmanmış, COVID-19 pandemisinde ise akciğer infiltratları, karın ağrısı ve enfeksiyon odağı araştırmaları için talep edilen tetkikler sayısal olarak yeni bir eşiğe çıramıştır [1,2].

Bu büyüyen kullanım, kontrasta eşlik eden riskleri ve önleyici uygulamaları gündemin merkezine taşımıştır. Ne var ki günümüzde sürdürülen alışkanlıkların önemli bir kısmı, artık piyasada bulunmayan yüksek ozmolaliteli ajanlarla 1980’li yıllarda yapılan çalışmalara dayanmaktadır [3,4]. Düşük ozmolaliteli, non-iyonik formülasyonlara geçildikçe yan etki profili köklü biçimde değişmiş; eski kanıtlara yaslanan birçok pratik ise yerinde kalmıştır. Bu durağanlık, hekim aklında ve protokollerde bir dizi yanlış mite yol açmıştır. Bunlar premedikasyonun hemen her reaksiyonu önleyebileceği varsayımı, “iyot alerjisi” kavramı üzerinden yürütülen kararlar, deniz ürünü alerjisinin kontrast reaksiyonunu öngördüğüne dair inanç, ilk maruziyette alerjik yanıt gelişemeyeceği beklentisi ve kontrast nefropatisinin kaçınılmaz bir komplikasyon olduğu fikri gibi durumlardır [5,6].

Bu mitlerin pratik bedeli yüksektir. Kendini “kontrast alerjisi” olarak beyan eden hastalarda BT istemi ile görüntüleme arasındaki süre, böyle bir öyküsü

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-9214-3994

² Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı ORCID: 0000-0002-7595-2175

bulunmayanlara kıyasla yaklaşık üç katına çıkmaktadır (ortalama 360 dakikaya karşı 118 dakika) [7]. Bu fark salt operasyonel bir ayrıntı değildir; aşırı kalabalık acil servislerde tanı ve tedavinin gecikmesi mortalite, ağrı kontrolünde başarısızlık ve hatta iskemik inme gibi zaman duyarlı tablolarda kötü sonuçlarla doğrudan ilişkilidir [8]. Türkiye’de pandeminin acil servis işleyişine yansımalarını inceleyen yerel veriler de, kontrastlı görüntüleme ihtiyacının ve klinik karar yükünün COVID-19 sürecinde belirgin biçimde arttığını ortaya koymuştur [9].

Bu bölümde, acil tıp hekiminin gündelik pratiğine en sık giren beş kabulü güncel kanıtlarla ele alıp bu davranışların günlük pratiğimiz üzerine etkilerini tartışacağız.

2. Kontrast Maddelerin Kısa Bir Tarihi ve Modern Profili

İyotlu kontrast maddelerin klinik macerası 1950’lerin başına uzanır. 1953-1985 yıllarında kullanılan iyonik diatrizoat gibi ajanlar yaklaşık 1500 mOsm/kg gibi yüksek bir ozmolaliteye sahipti ve buna paralel olarak istenmeyen olay oranı %12’ye varan düzeylerde seyrediyordu [4]. Sodyum ya da lityum iyodür temelli erken jenerasyon bileşikler, görüntüleme için gerekli yüksek iyot konsantrasyonlarında toksisiteyle özdeşleşmiş; sulu formülasyonların ardından sıra non-iyonik, düşük ozmolaliteli ajanlara gelmişti [10]. Bu yeni formülasyonlar damar genişlemesi, bradikardi ve pulmoner hipertansiyon gibi akut etkileri belirgin biçimde azalttı; yine de erken örnekler yüksek viskozite ve böbrekte tutulum gibi sorunlarla mücadeleyi sürdürdü [10]. Modern formülasyonlar bugün düşük toksisite, düşük ozmolalite ve düşük viskoziteyi birlikte sunmakta; bu üçlü, son yirmi yıldır önemli bir yapısal değişikliğe uğramamıştır [1].

Bu dönüşümün klinik yansıması çarpıcıdır. Üç yüz binin üzerinde uygulamayı kapsayan klasik Japon kohort çalışmasında yüksek ozmolaliteli ajanların %12,66 olan istenmeyen olay sıklığı, düşük ozmolaliteli ajanlarda %3,13’e gerilemiş; ciddi reaksiyon oranı ise %0,22’den %0,04’e düşmüştür [4]. Sonraki yıllarda yapılan büyük seriler bu trendi doğrulamıştır. Düşük ozmolaliteli İKM ile yaklaşık 84 bin enjeksiyonu izleyen tek merkezli bir çalışmada toplam reaksiyon sıklığı %0,6 olarak bildirilmiş; reaksiyonların %77’si hafif, %21’i orta, %2’si ciddi şiddette seyretmiştir [11]. Daha büyük bir Kore çok merkezli verisi 196.081 uygulama içinde benzer dağılım göstermiştir [12]. Anafilaksiye bağlı ölüm sıklığı 0,0006 düzeyindedir; bu rakam, penisilin anafilaksisine bağlı ölüm oranının (%0,002) altındadır [13].

Bugün FDA onaylı 48 farklı kontrast preparatı içinde 12 aktif madde bulunmakta; bunların 11’i iyotlu benzen halkası üzerine kuruludur [1]. Klinik

pratikte yaygın kullanılan düşük ozmolaliteli ajanlar arasında iyoheksol, iopamidol, iopromid, ioversol, ioksilan ve iomeprol; yüksek ozmolaliteli grupta ise diatrizoat ve iyotalamat yer almaktadır [14]. Acil servis ortamında uygulanan İKM neredeyse istisnasız düşük ozmolaliteli, non-iyonik formülasyonlardır; bu nokta, 1980'lerden devralınan birçok pratiğin neden artık aynı kanıt değerini taşımadığını anlamak için temel öneme sahiptir [3,4].

3. Reaksiyon Tipleri ve Mekanizmalar

Klinik dilde sıkça karıştırılan “alerji”, “alerji benzeri”, “anafilaktoid” ve “hipersensitivite” terimleri, kontrast madde reaksiyonlarının anlaşılmasında ciddi bir terminolojik karmaşa yaratmaktadır. Bu karmaşayı çözmek için en yararlı yaklaşım, ilaç istenmeyen olaylarının klasik Rawlins-Thompson sınıflandırmasıdır [15]. Tip A reaksiyonlar öngörülebilir, doza bağımlı ve ilacın farmakolojik özellikleriyle ilişkili olaylardır. Tip B reaksiyonlar ise öngörülemez, doza bağımsız, idiyosenkratik nitelikteki hipersensitivite reaksiyonlarını kapsar. İKM'ye bağlı tüm istenmeyen olayların yaklaşık %80'i tip A, geri kalanı ise tip B tablolarıdır [16]. Tip B reaksiyonlar IgE aracılı gerçek alerji veya bilinen mekanizması olmayan non-alerjik hipersensitivite olarak iki ayrı kategoride değerlendirilebilir [5].

Yıllarca “alerji-benzeri” terimi, klinikte alerji testi yapılmadan bu reaksiyonların etiketlenmesinde rutin biçimde kullanılmıştır. Oysa cilt testi pozitifliği, triptaz salınımı ve bazofil aktivasyon testlerinden elde edilen bulgular, özellikle ciddi reaksiyonların önemli bir bölümünün IgE aracılı olabileceğini ortaya koymaktadır [17]. Avrupa çok merkezli verilerinde reaksiyon sonrası 2-6 ay içinde yapılan intradermal testlerin pozitiflik oranı genel popülasyonda %26 düzeyindeyken, ciddi anafilaksi geçirenlerde %52'ye, hipotansiyonla seyreden anafilaksi tablolarında ise %65-82'ye kadar çıkabilmektedir [18,19,20]. Bu veri, ciddi reaksiyonların altında yatan mekanizmanın bir bölümünün gerçek alerjik bir zemine oturduğunu göstermektedir [6].

Klinik pratikte daha pratik bir başka ayırım, reaksiyonun zamanlamasına dayanır. Erken (immediate) reaksiyonlar enjeksiyondan sonraki dakikalar içinde, çoğu zaman ilk 5 dakikada başlar; yaşamı tehdit edici reaksiyonların hemen tamamı 20 dakika içinde ortaya çıkar [14]. Gecikmiş reaksiyonlar 60 dakikadan sonra başlar ve nadiren bir haftaya kadar uzayabilir; en sık 6-12 saat civarında görülür [21]. İKM uygulamalarının %1-3'ünde görülen bu reaksiyonların neredeyse tamamı kutanöz bulgularla seyretmekte; patogeneizde T hücre aracılı immün yanıt rol oynamaktadır [21].

Reaksiyonun şiddeti üç kategoride toplanır. Hafif tablolar lokalize ürtiker, kaşıntı, kızarıklık ve hafif bulantı-kusma gibi kendiliğinden geçen bulguları

kapsar; orta düzey reaksiyonlar yaygın ürtiker, fasial anjiyoödem, hafif bronkospazm ve hafif hipotansiyon gibi tedavi gerektiren bulgularla seyreder; ciddi reaksiyonlar ise hava yolu ödemi, anafilaktoid şok, aritmi, konvülziyon ve nadiren ölümle sonuçlanabilen klinik tabloları içerir [11,22]. Acil servise özgü serilerde de bu dağılım korunur; reaksiyonların büyük çoğunluğu hafiftir ve hastanın yatış durumunu etkilemez [11].

4. Mit 1: Premedikasyon Tüm Kontrast Reaksiyonlarını Önler

Premedikasyonun acil servis kapısından geçen hemen her “kontrast alerjisi” öyküsünün otomatik refleksi hâline gelmesinin tarihsel kökleri vardır. 1980’lerin başında yüksek ozmolaliteli ajanların hâlâ rutin kullanımda olduğu bir dönemde, Lasser ve arkadaşlarının 1987 New England Journal of Medicine’da yayımlanan çalışması, İKM uygulamasından 12 ve 2 saat önce verilen 32 mg metilprednizolonun kontrast reaksiyonlarını yaklaşık %31 oranında azalttığını gösterdi [23]. Aynı çalışma, yalnızca 2 saat öncesinde verilen tek doz steroidin etkisiz olduğunu da belgeledi [23]. Bu sonuç o günün şartlarında önemliydi; ancak çalışmanın asıl amacı, yüksek ozmolaliteli ajanların reaksiyon oranını piyasaya yeni çıkmış düşük ozmolaliteli ajanlardakine yaklaştırmaktı [24].

Aradan geçen kırk yıl içinde kullanılan kontrast maddenin profili köklü biçimde değişti; premedikasyon protokolleri ise büyük ölçüde yerinde kaldı. American College of Radiology (ACR) tarafından önerilen elektif protokol - uygulamadan 13, 7 ve 1 saat önce ağızdan 50 mg prednizon, ardından 1 saat önce 50 mg difenhidramin- uzun süredir altın standart olarak kabul edilmiş; acil ortamda ise 5 saatlik intravenöz hidrokortizon (200 mg, 5 ve 1 saat önce) ya da 40 mg metilprednizolon protokolüne 1 saat önce 50 mg IV difenhidramin eklenerek kullanılmıştır [25].

Premedikasyonun etkinliğini değerlendiren güncel kanıtların özeti rahatsız edicidir. 2022’de yayımlanan büyük bir meta-analizde, düşük ozmolaliteli İKM ile genel reaksiyon oranının premedikasyonla %0,16’dan %0,02’ye düştüğü; ancak bu azalmanın neredeyse tamamen hafif reaksiyonlardan kaynaklandığı gösterildi [26]. Davenport ve Cohan’ın özetlediği gibi, 6-24 saat öncesi verilen metilprednizolon hafif reaksiyon oranını %1,9’dan %0,2’ye indirirken orta ve ciddi reaksiyonlar üzerinde anlamlı bir etki bırakmamaktadır [24]. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology ile American College of Allergy, Asthma & Immunology’nin ortak çalışma grubu, 2020 anafilaksi parametre güncellemesinde rutin profilaktik antihistaminik veya steroid kullanımını destekleyecek kanıt bulunmadığını ifade etmiştir (OR: 1,07; %95 GA: 0,67-1,71) [27]. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) kılavuzu da yüksek riskli hastalar için premedikasyonu önermemekte; bunun yerine alternatif görüntüleme veya farklı bir kontrast ajan kullanılmasını öne çıkarmaktadır [28].

ACR ile American Academy of Allergy, Asthma & Immunology'nin 2025'te yayımladığı ortak konsensüs metni, hafif derecede immediate hipersensitivite reaksiyonu öyküsü olan hastalarda premedikasyonun artık önerilmediğini; bunun yerine inciten ajan biliniyorsa farklı bir İKM'ye geçilmesini önermektedir [29].

Bu yeniden değerlendirmenin ardındaki temel sorulardan biri, ajan değişikliğinin steroidde göre üstünlüğüdür. McDonald ve arkadaşlarının 1973 yüksek riskli hastayı 4360 İKM uygulaması üzerinden izleyen çalışmasında, kontrast ajanını değiştirmek tek başına ya da steroid premedikasyonu ile birlikte, aynı ajanı steroidle vermeye kıyasla tekrar reaksiyon oranlarını anlamlı düşürmüştür [30]. Umakoshi ve arkadaşlarının 2022 meta-analizi de alternatif ajana geçişin reaksiyon riskini ortalama %60 dolayında azalttığını sistematik biçimde doğrulamış; steroid premedikasyonunun ise tek başına anlamlı bir koruyuculuk göstermediğini ortaya koymuştur [31]. Önceki immediate reaksiyon öyküsü olan bir hastada steroid premedikasyonuna rağmen breakthrough reaksiyon riski yaklaşık %10 düzeyindedir; bu reaksiyonların önemli bir bölümü ilk reaksiyona benzer şiddette seyrederken küçük bir grubu daha ağır seyredebilir [32, 33].

Premedikasyonun “her durumda yardımcı” olduğu varsayımı yalnızca etkinlik tartışmasında çürümez; maliyet ve yan etki açısından da ciddi bir bedel taşır. Davenport ve arkadaşlarının yatan hasta verisinde 13 saatlik oral steroid protokolünün BT'ye geçiş süresini 25 saat, ortanca hastanede yatış süresini ise yine 25 saat uzattığı bildirilmiştir. Her bir önlenen reaksiyon için yaklaşık 159 131 dolarlık ek maliyet ve 0,7 hastane kaynaklı enfeksiyon görülmektedir [32]. Bu tablo, sayılarla ifade edildiğinde daha çarpıcı bir hâl alır: tek bir reaksiyona bağlı ölümü önlemek için 56 900 hastanın premedike edilmesi, yaklaşık 130 milyon dolarlık yatak gideri ve 32 hastane kaynaklı enfeksiyon ölümü gerektirmektedir [32]. Premedikasyonun yan etkileri de göz ardı edilebilir değildir; antihistaminiklere bağlı uyku ve araç kullanımında bozulma, kortikosteroidlere bağlı geçici lökositoz, hiperglisemi ve diyabetlilerde 80-150 mg/dL'ye varan glukoz yükselmesi rapor edilmiştir [24].

Belki de en az dikkat çekilen nokta, premedikasyonun yarattığı sahte güven hissidir. Breakthrough reaksiyonlar yalnızca yaşanır olmakla kalmaz, daha önce reaksiyon geçirmiş hastalarda genel popülasyona kıyasla 3-4 kat daha sık görülür [33]. Bu yüzden acil hekiminin önündeki gerçek sorun, premedikasyon yapıp yapmamak değil; reaksiyonu hızlı tanıyacak, gerektiğinde resüsite edecek ekibin ve donanımın radyoloji ünitesine yakınlığıdır. Ülkemizde de acil servise düşme nedeniyle başvuran yaşlı hastaların önemli bir bölümünde kontrastlı BT istemi gerekmekte; bu hasta grubunun komorbidite yükü, premedikasyona karar verirken klinik karar verme sürecini özellikle karmaşıklaştırmaktadır [34]. Akut

kardiyojenik pulmoner ödem gibi kritik klinik tablolarda da prognozun erken biyokimyasal göstergelerle değerlendirilmesi, görüntülemenin gecikmemesi gereken hastaları belirlemede önem kazanmıştır [35].

5. Mit 2: İyot ve Deniz Ürünü Alerjisi Kontrast Reaksiyonu Habercisidir

Acil servis başvurularında en sık karşılaşılan ezbere sorulardan biri “iyot alerjiniz var mı?” yahut “deniz ürünü alerjiniz var mı?” sorusudur. Bu sorgulamanın kökeni 1970’lerde gözlemsel bir korelasyona dayanır; iyot içeren bileşiklere alerjisi olan kişilerin İKM reaksiyonu için yüksek risk taşıdığı varsayımı uzun yıllar literatürün ve uygulamanın bir parçası olmuştur. Oysa son yirmi yılda biriken kanıtlar, bu ilişkinin biyolojik bir temel taşımadığını net biçimde göstermektedir [3].

İlk olarak, “iyot alerjisi” kavramının kendisi yanıltıcıdır. Element düzeyinde iyot, insan tiroidi tarafından sürekli olarak alınan zorunlu bir mikronutrienttir; gerçek bir iyot alerjisi olsaydı bu, yaşamla bağdaşmazdı [36]. “İyot alerjisi” terimi, gerçekte birbirinden tamamen farklı bileşiklere — İKM, povidon-iyot antiseptikleri, amiodaron ve hatta balık ve kabuklu deniz ürünleri — karşı gelişen reaksiyonların kaba bir özetidir [36]. Kabuklu deniz ürünü alerjisi, balığın iyot içeriğine değil, kas dokusundaki tropomiyozin proteinine yönelik IgE aracılı immün yanıtı dayanmaktadır [3,37]. Beaty ve arkadaşları, “deniz ürünü alerjisi olan hastalarda kontrast kullanılmamalıdır” yaklaşımının hekimler tarafından yaygınlaştırılan bir mit olduğunu açıkça ortaya koymuştur [37].

İkinci olarak, povidon-iyot (PVP-iyot) ve İKM molekülleri yapısal olarak birbirine benzemez; immünolojik çapraz reaktiviteyi destekleyecek bir kanıt da yoktur [36,37]. Bu durumun pratik yansıması şudur: PVP-iyot alerjisi öyküsü olan bir hastaya cilt antiseptiği olarak PVP-iyot kullanılmamalı, ancak bu öykü İKM kullanımı için bir kontrendikasyon sayılmamalıdır. Amiodaron’a bağlı reaksiyonlar için de aynı durum geçerlidir; reaksiyon iyot içeriği değil, molekülün kendisi tarafından tetiklenmektedir [5].

ACR Manual on Contrast Media bu yargıyı pratikte de açık biçimde dile getirir: astım, kabuklu deniz ürünü, iyot, povidon-iyot, gadolinyum, mevsimsel alerjenler veya diğer ilaçlara karşı alerjisi olan hastalarda rutin premedikasyon önerilmemektedir [25,29]. Joint Task Force on Practice Parameters da “İKM reaksiyonları ile ilgili olarak iyot alerjisi terimi kullanılmamalıdır” ifadesini açık şekilde öneriler arasına yerleştirmiştir [27].

Kanıt zemini bu denli net olmasına rağmen “iyot alerjisi” sorgusu ve buna dayanan premedikasyon kararı pratikte sürmektedir. Bunun nedenleri arasında klinik ezberin gücü, malpraktis kaygısı ve hızlı karar veren acil servis ortamında ayrıntılı alerji öyküsü almanın güçlüğü sayılabilir. Yine de bu sorunun değerini

reddetmek terk edilemez bir gereklilik hâline gelmiştir; çünkü yararı olmayan bir bilgiye dayanarak verilen “kontrastsız BT” ya da “premedikasyon” kararları, gerçek alerjik hastaları yetersiz değerlendirmekte; alerjisi olmayan hastaları da gereksiz biçimde geciktirmektedir [5]. Tanısal sürecin biyokimyasal ve klinik göstergelerle desteklenmesi gereken iskemik atak ve migren gibi durumlarda da öykü sırasında bu tür hatalı etiketlerin kaldırılması, doğru tetkik akışı açısından kritik öneme sahiptir [38,39].

6. Mit 3: İlk Maruziyette Alerjik Reaksiyon Gelişmez

Klasik immünolojik öğretiye göre tip I aşırı duyarlılık reaksiyonları, allerjenle ilk karşılaşmada sensitizasyonun gerçekleştiği, klinik bulguların ise sonraki maruziyetlerde ortaya çıktığı bir süreçtir. Bu öğretiyi İKM’ye uyarladığımızda doğan beklenti şudur: kontrastla ilk kez tanışan bir hasta anafilaksi geliştirmemelidir. Klinik gözlemler bu beklentinin doğru olmadığını yıllardır göstermektedir.

Brockow ve arkadaşlarının Avrupa çok merkezli çalışmasında, cilt testi pozitif çıkan İKM-reaktif hastaların %30’undan fazlasının reaksiyonu ilk maruziyette geçirmiş olduğu rapor edilmiştir [18]. Hasdenteufel ve arkadaşları, daha önce gadoterik megluminle karşılaşmamış iki hastada ilk uygulamada gelişen anafilaktik şok tablosunu cilt testleriyle doğrulamıştır [40]. Bu örnekler, ilk uygulamada anafilaksinın yalnızca teorik bir olasılık değil klinikte belgelenmiş bir gerçeklik olduğunu göstermektedir.

Bu paradoksu açıklamak için en güçlü hipotez “sessiz sensitizasyon”dur. Hastanın yaşamı boyunca farkında olmadan karşılaşmış olabileceği yapı olarak benzer moleküller — gıda katkıları, kozmetik maddeler, mesleki temaslar — bağışıklık sistemini hazır hâle getirmiş olabilir [5]. Çapraz reaktivite örüntülerinin İKM grupları arasında öngörülemez biçimde dağılıyor olması, bu hipotezin pratik karşılığını güçlendirmektedir [6]. Sonuç olarak, “ilk kez kontrast alacak hastada anafilaksi gelişmez” varsayımı klinik gerçeklikle bağdaşmamaktadır; acil hekiminin daha önce kontrast almamış hastayı da reaksiyon açısından gözlem altında tutması gerekir.

7. Mit 4: “Hızlı” Premedikasyon Acil Şartlarda Etkilidir

Acil servisin kendine özgü zaman baskısı, klasik 13 saatlik protokolün uygulanmasını çoğu zaman imkânsız kılar. Bu boşluğu doldurmak üzere geliştirilen hızlandırılmış protokoller — 4-5 saatte tamamlanan IV hidrokortizon ya da metilprednizolon rejimleri — ACR tarafından kabul edilebilir bir alternatif olarak sunulmakla birlikte, etkinliklerine ilişkin veri büyük ölçüde 1986 yılında Greenberger ve arkadaşlarının yayımladığı 9 hastalık küçük bir vaka serisine dayanmaktadır [41]. ACR Manual, 2 saat veya daha kısa süreli premedikasyon

protokollerinin oral ya da intravenöz hangi rejimde uygulanırsa uygulansın yarar göstermediğini, asgari 4-5 saatlik IV protokolün ise geleneksel 13 saatlik oral protokole noninferior olarak kabul edildiğini belirtmektedir [25].

Akut perkütan koroner girişim için uzun premedikasyona vakti olmayan, IV hidrokortizon veya metilprednizolon ile hızlı profilaksi uygulanan hastalarda breakthrough reaksiyon oranı %1,5 olarak bildirilmiştir [42]. Bu oran, premedikasyonsuz hastalarda gözlenen genel reaksiyon oranıyla pratik olarak aynıdır. Başka bir deyişle, hızlı premedikasyon reaksiyon riskini ölçülebilir biçimde düşürmemektedir.

Bu kanıt zayıflığına karşın 2020’de yapılan bir radyolog anketinde katılımcıların %67’si acil koşullarda hâlâ kortikosteroid premedikasyonunu sürdüreceğini, %30’u ise tetkiki kontrastsız BT’ye çevireceğini bildirmiştir [43]. Acil hekimi için bu, çift yönlü bir tuzaktır: hem yararı kanıtlanmamış bir müdahale ile tanıyı geciktirmek, hem de “alerji” etiketi yüzünden kontrast olmayan bir tetkikle tanısal duyarlılığı feda etmek. Akut göğüs ağrısı veya pulmoner emboli şüphesi gibi tanı için kontrastlı BT’nin görece zorunlu olduğu klinik tablolarda bu gecikmenin maliyeti özellikle yüksektir [7,8]. Acil hekiminin bu denklemde alacağı tutum kanıtlarla uyumlu olmalıdır: hafif reaksiyon öyküsü olan hasta için ajan değişikliği denenmeli; ciddi anafilaksi öyküsünde mümkünse kontrast içermeyen alternatif görüntülemeye yönelinmelidir [29,31].

8. Mit 5: Kontrast Nefropatisi Kaçınılmaz Bir Risktir

Acil servisteki klinik kararı belki de en derinden etkileyen mitlerden biri, intravenöz İKM uygulamasının böbrek fonksiyonunu kaçınılmaz biçimde bozacağı varsayımdır. Bu inanç, 1970-90’larda yapılan ve büyük çoğunluğu yüksek ozmolaliteli ajanlarla intraarteriyel uygulamaları içeren çalışmalardan beslenmiştir. Tarihsel tanım — uygulama sonrası 48-72 saat içinde serum kreatininde bazal değerden $\geq 0,5$ mg/dL ya da ≥ 25 artış — birçok klinisyenin gözünde İKM kullanımıyla otomatik olarak ilişkilendirilen bir oluş olarak yer etmiştir. Oysa son on yılda yapılan büyük ölçekli, propensity-eşleştirmeli çalışmalar bu ilişkiyi köklü biçimde sorgular hâle getirmiştir.

McDonald ve arkadaşları, eşleştirilmiş kohort çalışmalarında düşük ozmolaliteli IV İKM uygulamasının; kontrastsız BT çekilen kontrol hastalarına kıyasla akut böbrek hasarı, diyaliz ihtiyacı veya mortalite üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığını göstermişlerdir; özellikle $eGFR \geq 45$ mL/dak/1,73 m² olan hastalarda kontrast ilişkili nefrotoksitenin kanıta dayalı gerekçesinin büyük ölçüde aşıldığı vurgulanmıştır [44]. Aycock ve arkadaşlarının acil servis odaklı meta-analizi de IV kontrast kullanımının BT sonrası akut böbrek hasarı riskini istatistiksel olarak artırmadığını doğrulamıştır [45].

Bu bulgular ışığında ACR ve National Kidney Foundation'ın 2020 ortak konsensüsü terminolojiyi yeniden çerçevelemiştir [46]. Buna göre “kontrast ile ilişkili akut böbrek hasarı” (contrast-associated AKI, CA-AKI) terimi, İKM uygulamasının ardından gelişen akut böbrek hasarını nedenselliği varsaymadan tanımlamak için kullanılırken; “kontrast indüklü akut böbrek hasarı” (CI-AKI) yalnızca kontrast nedensel olarak kanıtlandığında — klinik pratikte istisnaen mümkün olan bir durum — kullanılmalıdır. Konsensüs metni, $eGFR \geq 30$ mL/dak/1,73 m² olan hastalarda intravenöz İKM kullanımının böbrek fonksiyonu için anlamlı bir risk oluşturmadığını; $eGFR < 30$ olanlarda ise risk değerlendirmesinin bireyselleştirilmesi ve uygun hidrasyonun sağlanması gerektiğini önermektedir [46].

Klasik koruyucu stratejilerin etkinliği de yeniden tartışmaya açılmıştır. PRESERVE çalışması, anjiyografi öncesi sodyum bikarbonat ve N-asetilsisteinin major böbrek olayları, ölüm veya inatçı kreatinin artışı üzerinde plaseboya üstünlük sağlamadığını göstermiştir [47]. Bugün için kabul gören tek müdahale, gerek görülen hastalarda kontrol altına alınmış intravenöz izotonik salin hidrasyonudur [46].

Acil hekimi açısından bu yeniden tanımlama, uzun yıllar devam edegelen bir alışkanlığı bozma çağırısıdır: kreatinini biraz yükselmiş, $eGFR$ 'si 30'un üstünde olan bir hastada zaman duyarlı bir İKM endikasyonu (akut apandisit, pulmoner emboli, aort diseksiyonu) varsa tetkikin “böbrek korunsun” diye reddedilmesi, çoğunlukla tanıyı geciktirip mortalitenin asıl belirleyicisi olan altta yatan hastalığı yöneten süreyi kısaltır. Akut karın gibi tanısız sürecin kritik biçimde görüntülemeye bağlı olduğu durumlarda kontrast korkusunun yarattığı gecikmeler dolaylı zarar yaratır; çocuk ve yetişkin apandisit serileri de BT'nin tanısız kazancının yüksek bir klinik araç olduğunu ortaya koymaktadır [48]. Akut kardiyojenik pulmoner ödem gibi tablolarda da prognozun belirleyici biyobelirteçleri olduğu kadar erken görüntüleme de kritiktir; bu hastalarda kontrast korkusu nedeniyle yapılan gecikmeler dolaylı zarar üretir [35].

9. Acil Servis İçin Pratik Yaklaşım

Yukarıda ele alınan mitler ortadan kaldırıldığında, acil hekiminin önündeki algoritma somut bir form kazanır. Yararı olmayan ön ilaçlar, anlamsız sorular ve kanıta dayanmayan kontrendikasyonlar yerine birkaç açık karar noktası kalır. Tablo 1, bu noktaların pratik bir özetini sunmaktadır.

İlk karar noktası, hastanın gerçek hipersensitivite öyküsünün belirlenmesidir. “İyot alerjisi”, “deniz ürünü alerjisi” veya “kontrastla midem bulanmıştı” gibi ifadeler, gerçek anafilaktoid bir reaksiyon öyküsünden ayrıştırılmalıdır. Daha önce geçirilmiş reaksiyonun şiddeti — hafif (kaşıntı, lokalize ürtiker), orta

(yaygın ürtiker, fasial ödem, hafif bronkospazm) veya ciddi (laringeal ödem, anafilaktoid şok, kardiyak arrest) — sonraki adımı belirler. Hafif reaksiyon öyküsünde, mümkünse farklı sınıftan bir İKM ile devam edilmelidir; rutin premedikasyon önerilmez [29,31]. Orta-ciddi reaksiyon öyküsünde ise alternatif kontrastsız bir görüntüleme yöntemi önce değerlendirilmelidir. Kontrastlı tetkik vazgeçilmezse, mümkünse farklı bir ajan seçilmeli ve resüsitasyon hazır olacak biçimde uygulama yapılmalıdır [29].

İkinci karar noktası, böbrek fonksiyonudur. $eGFR \geq 30$ mL/dak/1,73 m² olan stabil hastalarda intravenöz İKM tek başına akut böbrek hasarı için anlamlı bir risk taşımaz; uygulamadan vazgeçmenin gerekçesi olmayan, gerçek bir endikasyon karşısında tetkik geciktirilmemelidir [46]. $eGFR < 30$ olan veya aktif akut böbrek hasarı bulunan hastalarda karar bireyselleştirilmelidir; uygun hidrasyon ile risk-fayda dengelenebilir.

Üçüncü karar noktası, ekibin reaksiyon yönetimine hazırlığıdır. Reaksiyonların büyük çoğunluğu ilk 5 dakika içinde başlar; yaşamı tehdit edici tabloların hemen tamamı ilk 20 dakikada belirir [14]. Acil hekiminin radyoloji ünitesindeki resüsitasyon arabasının yeri, adrenalin, antihistaminik, kortikosteroid ve volüm yedeklemesi için gerekli intravenöz erişimi bilmesi pratik olarak premedikasyondan daha hayati önem taşır [11,29]. Anafilaktoid reaksiyonlarda intramusküler adrenalin (erişkin için 0,3-0,5 mg; çocukta 0,01 mg/kg 1:1000) gecikmeden uygulanmalı; laringeal ödem ve hipotansiyonda sıvı resüsitasyonu ve havayolu hazırlığı eş zamanlı yapılmalıdır [11,29]. Karbonmonoksit zehirlenmesi veya akciğer ödemi gibi tablolarda kullanımı yaygın olsa da bu alerjik reaksiyonlarda da hipoksinin erken döneminde yüksek akımlı nazal oksijen ya da non-invaziv solunum desteğinin uygun şekilde kullanılması, klinik gidişatı doğrudan değiştirebilir [49].

Dördüncü ve belki de en sık göz ardı edilen karar noktası, “gereksiz olmayan tetkikten kaçınma” ile “gerçekten gerekli olan tetkikin geciktirilmemesi” arasındaki dengedir. Acil ortamında kontrastlı BT’nin tanıyı değiştirme olasılığı yüksek olan hastalar — yaşlı düşme zemininde majör travma şüphesi, akut karın, geçici iskemik atak, pulmoner emboli, akut koroner sendromda eşlik eden patoloji araştırması — gecikmeyi en az kaldıracabilecek gruptur [34,38,39,48]. Buna karşılık, ön test sonrası olasılığı düşük, alternatif yöntemle eşdeğer bilgi alınabilen hastalarda kontrastlı tetkikten kaçınmak rutin uygulamanın doğal parçası olmalıdır. Ancak acil servislerin özellikle ön değerlendirmenin yapılamayacağı akut travma bakımında bu ilkelerin birebir uygulanabileceği yerler olmadığı akılda tutulmalıdır. Sıkça başvuran ani nefes darlığı, akut karın ağrısı veya el-ayak ekstremitelerinde yaralanması gibi yapısal lezyonlarda da ileri kontrastlı görüntülemenin gerekliliği hasta bazında değerlendirilmeli, fizik

muayene ve düz radyografi yetersiz kaldığında tetkik basamağına geçilmelidir [50].

Tablo 1. Acil Serviste İyotlu Kontrast Madde Kullanımı: Karar Algoritması

Adım	Klinik Sorğu	Karar / Eylem
1	Kontrast gerçekten gerekli mi?	Tanısal soru kontrastsız yöntemle yanıtlanabiliyor mu? Yanıt evetse alternatif görüntüleme tercih edilir; hayırsa 2. adıma geçilir.
2	Gerçek bir hipersensitivite öyküsü var mı?	“İyot” veya “deniz ürünü alerjisi” gibi etiketler reaksiyon öyküsü sayılmaz. Gerçek anafilaktoid bulgu yoksa standart uygulamaya geçilir; varsa 3. adıma geçilir.
3	Önceki reaksiyonun şiddeti nedir?	Hafif (kaşıntı, lokal ürtiker): mümkünse farklı sınıftan İKM seçilir; rutin premedikasyon önerilmez. Orta-ciddi (yaygın ürtiker, bronkospazm, hipotansiyon, laringeal ödem): mümkünse alternatif kontrastsız görüntüleme; vazgeçilmezse farklı ajan + planlı premedikasyon + resüsitasyon hazırlığı.
4	Böbrek fonksiyonu uygun mu?	eGFR ≥ 30 mL/dak/1,73 m ² : IV İKM tek başına anlamlı risk taşımaz, tetkik geciktirilmez. eGFR < 30 veya aktif ABH: bireysel karar; izotonik salin hidrasyonu sağlanır.
5	Uygulama ve gözlem nasıl olmalı?	Reaksiyonların %70’i ilk 5 dakikada, yaşamı tehdit edenler ilk 20 dakikada belirir. Resüsitasyon arabası, adrenalin, antihistaminik, kortikosteroid ve sıvı yedeği radyoloji ünitesine yakın konumda hazır bulundurulur.
6	Anafilaktoid reaksiyon gelişirse?	İM adrenalin (erişkin 0,3–0,5 mg; çocuk 0,01 mg/kg, 1:1000) gecikmeden uygulanır; havayolu güvence altına alınır; izotonik sıvı resüsitasyonu başlanır; hipoksi varsa erken yüksek akımlı oksijen veya non-invaziv solunum desteği düşünülür.

10. Sonuç

Acil tıpta kontrast madde kullanımı, klinik karar verme zincirinin görünmez ama belirleyici bir basamağıdır. Bu basamağa eşlik eden mitler — “alerjik benzeri” tanımının bulanıklığından “iyot alerjisi” mitine, hızlı premedikasyonun yararına olan inançtan kontrast nefropatisinin kaçınılmaz risk olduğu varsayımına dek — büyük ölçüde 1970-90’lı yılların yüksek ozmolaliteli ajanlarla yapılmış çalışmalarına yaslanmaktadır. Modern düşük ozmolaliteli formülasyonlar bu zemini köklü biçimde dönüştürmüş, premedikasyonun yarar/zarar dengesini ters çevirmiş, alerji testinin ve ajan değişikliğinin önemini öne çıkarmış, kontrast ile böbrek hasarı arasındaki ilişkiyi yeniden tanımlamıştır.

Acil hekimine düşen görev üç ana eksende toplanabilir: birincisi, “kontrast alerjisi” ifadesini yüzeysel bir etiket olarak kabul etmeyip gerçek hipersensitivite öyküsünden ayırtmak; ikincisi, hafif reaksiyon öyküsünde premedikasyon yerine ajan değişikliğini önceliklendirmek; üçüncüsü, böbrek fonksiyonu sınırlı hastalarda yararı belirsiz koruyucu uygulamaların acil tetkiki geciktirmesine izin vermemektir. Bu üç ilkenin pratiğe yansması, hem hastanın acil servisteki kalış süresini hem de mortaliteyi belirleyen tanısal pencereyi daraltır. Kanıtın gösterdiği gibi, modern İKM güvenli bir ilaçtır; tehlikeli olan, onunla ilgili eski varsayımları sorgulamadan sürdürmektir.

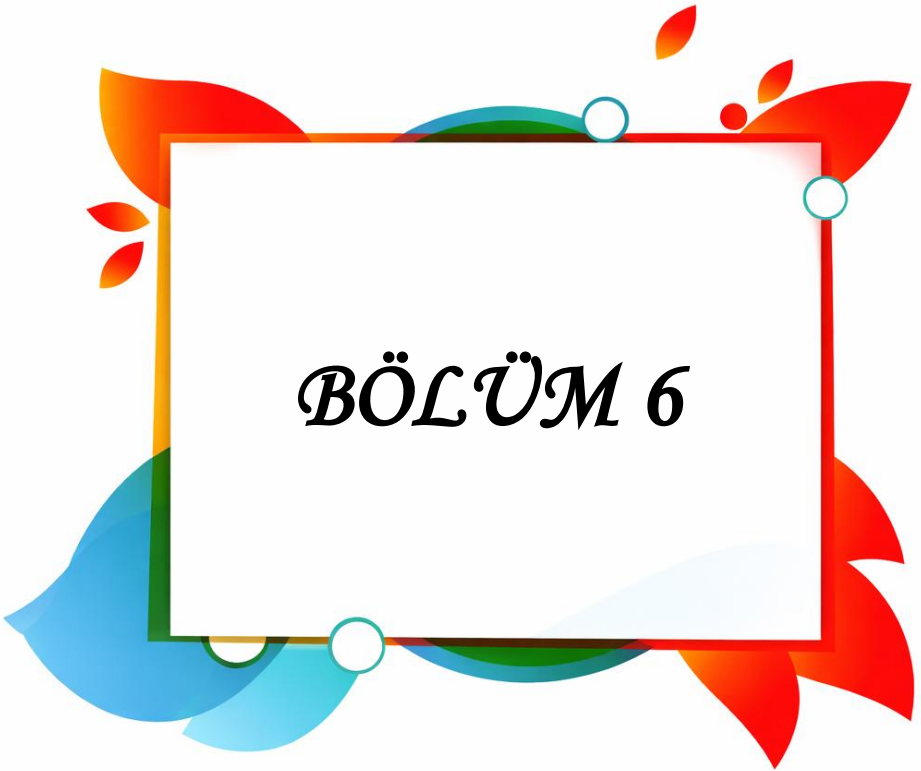
Kaynakça

1. Yeh BM, FitzGerald PF, Edic PM, et al. Opportunities for new CT contrast agents to maximize the diagnostic potential of emerging spectral CT technologies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;113:201-222.
2. Kempter F, Heye T, Vossenrich J, et al. Trends in CT examination utilization in the emergency department during and after the COVID-19 pandemic. *BMC Med Imaging.* 2024;24(1):283.
3. Schabelman E, Witting M. The relationship of radiocontrast, iodine, and seafood allergies: a medical myth exposed. *J Emerg Med.* 2010;39(5):701-707.
4. Katayama H, Yamaguchi K, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology.* 1990;175(3):621-628.
5. Böhm I, Morelli J, Nairz K, Silva Hasembank Keller P, Heverhagen JT. Myths and misconceptions concerning contrast media-induced anaphylaxis: a narrative review. *Postgrad Med.* 2017;129(2):259-266.
6. Brockow K. Immediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. In: Feldweg AM, ed. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2024. Accessed May 12, 2026.
7. Berlyand Y, Fraga JA, Succi MD, et al. Impact of iodinated contrast allergies on emergency department operations. *Am J Emerg Med.* 2022;61:127-130.
8. Chatterjee P, Cucchiara BL, Lazarciuc N, Shofer FS, Pines JM, Mullen MT. Emergency department crowding and time to care in patients with acute stroke. *Stroke.* 2011;42(4):1074-1080.
9. Oğuzlar FÇ, Tomruk Ö. Acil serviste COVID-19 yönetimi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2021;28(COVID-19 Özel Sayı):189-196.
10. Lusic H, Grinstaff MW. X-ray computed tomography contrast agents. *Chem Rev.* 2013;113(3):1641-1666.
11. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(2):409-415.
12. Cha MJ, Kang DY, Lee W, et al. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: a multicenter study of 196 081 patients. *Radiology.* 2019;293(1):117-124.
13. Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med.* 2001;161(1):15-21.
14. Chiu TM, Chu SY. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Biomedicines.* 2022;10(5):1036.

15. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1991:18-45.
16. Ryu JS, Lee Y, Lim KS, et al. Differences between drug-induced and contrast media-induced adverse reactions based on spontaneously reported adverse drug reactions. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142418.
17. Trautmann A, Brockow K, Behle V, Stoevesandt J. Radiocontrast media hypersensitivity: skin testing differentiates allergy from nonallergic reactions and identifies a safe alternative as proven by intravenous provocation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2218-2224.
18. Brockow K, Romano A, Aberer W, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media — a European multicenter study. *Allergy*. 2009;64(2):234-241.
19. Yoon SH, Lee SY, Kang HR, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy*. 2015;70(6):625-637.
20. Kim MH, Lee SY, Lee SE, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One*. 2014;9(6):e100154.
21. Asch D, Callahan MJ, Thomas KL, et al. Management of severe allergic-like contrast media reactions: pitfalls and strategies, from the AJR special series on contrast media. *AJR Am J Roentgenol*. 2024;223(2):e2330044.
22. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy*. 2021;76(5):1325-1339.
23. Lasser EC, Berry CC, Talner LB, et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med*. 1987;317(14):845-849.
24. Davenport MS, Cohan RH. The evidence for and against corticosteroid prophylaxis in at-risk patients. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(2):413-421.
25. American College of Radiology. *ACR Manual on Contrast Media*. 2025 ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2025.
26. Hsieh C, Wu SC, Kosik RO, Lin YC, Lin CB, Su PJ. Pharmacological prevention of hypersensitivity reactions caused by iodinated contrast media: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1673.
27. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al. Anaphylaxis — a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(4):1082-1123.

28. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Agents 10.0. Vienna: ESUR; 2018.
29. Wang CL, Ramsey A, Lang D, et al. Management and prevention of hypersensitivity reactions to radiocontrast media: a consensus statement from the American College of Radiology and the American Academy of Allergy, Asthma, & Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025;13(5):1029-1047.
30. McDonald JS, Larson NB, Kolbe AB, et al. Prevention of allergic-like reactions at repeat CT: steroid pretreatment versus contrast material substitution. *Radiology.* 2021;301(1):133-140.
31. Umakoshi H, Nihashi T, Takada A, et al. Iodinated contrast media substitution to prevent recurrent hypersensitivity reactions: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2022;305(2):341-349.
32. Davenport MS, Mervak BM, Ellis JH, Dillman JR, Dunnick NR, Cohan RH. Indirect cost and harm attributable to oral 13-hour inpatient corticosteroid prophylaxis before contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2016;279(2):492-501.
33. Freed KS, Leder RA, Alexander C, DeLong DM, Kliever MA. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(6):1389-1392.
34. Gül HS, Armağan HH, Karaman K, Tomruk Ö. Evaluation of fall cases presenting to the emergency department. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi.* 2019;26(4):430-434.
35. Vural A, Karapehlivan M, Dolanbay T, Cumaoglu MO, Hatip AY, Cetinkaya Y, Unalan A. 4-h mean lactate clearance as a good predictor of adverse outcome in acute cardiogenic pulmonary edema: a pilot study. *Turk J Biochem.* 2024;49(3):401-409.
36. Dewachter P, Tréchet P, Mouton-Faivre C. "Iodine allergy": point of view. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24(1):40-52.
37. Beaty AD, Lieberman PL, Slavin RG. Seafood allergy and radiocontrast media: are physicians propagating a myth? *Am J Med.* 2008;121(2):158.e1-158.e4.
38. Delikanli M, Beceren NG, Bedel C, Korkut M, Armağan HH. Serum levels of allopregnanolone in migraine patients: a case-control study. *Indian J Health Sci Biomed Res.* 2021;14(1):137-140.
39. Şimşek A, Beceren NG, Armağan HH, Hatip AY, Yalçın İG, Oğuzlar FÇ, Bedel C. The role of allopregnanolone level in the diagnosis of the disease in transient ischemic attack patients. *J Med Dent Invest.* 2025;6:e250135.
40. Hasdenteufel F, Luyasu S, Renaudin JM, et al. Anaphylactic shock after first exposure to gadoterate meglumine: two case reports documented by positive allergy assessment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):527-528.

41. Greenberger PA, Halwig JM, Patterson R, Wallemark CB. Emergency administration of radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77(4):630-634.
42. Jha KK, Thakur L, Yost G, et al. Clinical efficacy of emergency premedication regimen for contrast allergy before percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13(6):e008672.
43. Sodagari F, Davenport MS, Asch D, et al. A survey of practicing radiologists on the use of premedication before intravenous iodinated contrast medium administration. *J Am Coll Radiol.* 2024;21(5):795-804.
44. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology.* 2013;267(1):106-118.
45. Aycock RD, Westafer LM, Boxen JL, Majlesi N, Schoenfeld EM, Bannuru RR. Acute kidney injury after computed tomography: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2018;71(1):44-53.e4.
46. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Use of intravenous iodinated contrast media in patients with kidney disease: consensus statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology.* 2020;294(3):660-668.
47. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al; PRESERVE Trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2018;378(7):603-614.
48. Armağan HH, Duman L, Cesur Ö, Karaibrahimoğlu A, Bilaloğlu E, Hatip AY, Savaş MÇ. Comparative analysis of epidemiological and clinical characteristics of appendicitis among children and adults. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2021;27(5):526-533.
49. Tomruk Ö, Karaman K, Erdur B, Armağan HH, Beceren NG, Oskay A, Bircan HA. A new promising treatment strategy for carbon monoxide poisoning: high flow nasal cannula oxygen therapy. *Med Sci Monit.* 2019;25:605-609.
50. Yalçın İG, Bedel C, Tomruk Ö, Beceren NG, Armağan HH. The investigation of open hand injury patients presenting to emergency department. *J Health Sci Med.* 2018;1(4):75-79.



BÖLÜM 6

Acil Serviste Şokun Yeniden Değerlendirilmesi: Hipotansiyon Öncesi Tanı ve Erken Müdahale

Alperen Koçak¹ & Önder Tomruk²

1. Giriş: Şok Tanımının Evrimi ve Klasik Paradigmanın Sınırlılıkları

Akut dolaşım sal şok, yaşamı tehdit eden ve zamana karşı son derece duyarlı bir acil durumdur (1). Geleneksel klinik yaklaşımda şok tanısı uzun yıllar boyunca arteriyel hipotansiyonun varlığına, yani sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesine dayandırılmıştır. Ancak bu yaklaşım, şokun biyokimyasal ve fizyolojik gerçekliğini tam olarak yansıtmaktan uzaktır. Şok; yetersiz doku perfüzyonu, azalmış hücre sel oksijenasyon, hücre sel hasar ve metabolik değ iş ikliklerle karakterize bir sendromdur ve tüm bu süreçler hipotansiyon gelişmeden çok önce başlayabilmektedir (2). Şokun yalnızca dört ana kategorisi vardır ve bunların her biri esas olarak dört organ sisteminden biriyle ilişkilidir. Hipovolemik şok kan ve sıvı bölmesiyle ilgiliyken, dağılımsal şok vasküler sistemle ilgilidir, kardiyojenik şok birincil kalp fonksiyon bozukluğ undan kaynaklanır ve obstrüktif şok dolaşımın tıkanmasından kaynaklanır (2). Sebebi belirlenmemiş ya da belirlenmeyen şoklara farklılaştırılmamış şok denmektedir.

Acil servis pratiğ inde hipotansiyon odaklı bir tanı anlayışı, ciddi gecikmelere ve tedavi edilebilir durumların ilerlemesine yol açmaktadır. Oysa mevcut kanıtlar göstermektedir ki, özellikle genç hastalarda kompanse tuar vazokonstriksiyon mekanizmaları, kritik sistemik hipoperfüzyon durumunda bile arteriyel kan basıncını normal sınırlar içinde tutabilmektedir (3). Bu durum, klinisyenlerin 'kan basıncı normal, hasta stabil yanılgısına düşmesine ve hayati müdahalelerin ertelenmesine neden olmaktadır. Mevcut klinik kılavuzların büyük çoğunluğu, şokun erken evresindeki yönetim için net bir zaman çizelgesi ve müdahale sıralaması sunmaktan yoksundur. Bu rehberler çoğunlukla etiyolojiye özgü önerileri ayrı başlıklar altında ele almakta, ancak tanı konulmadan önceki kritik ilk dakikaları kapsamamaktadır (1).

Bu bölümde, acil serviste şok tanısının hipotansiyon öncesinde nasıl konulabileceğ i, erken biyokimyasal ve klinik işaretlerin nasıl yorumlanacağı ve

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0009-0001-7942-9867

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0003-2997-1938

ilk 30 dakika içinde hangi müdahalelerin uygulanması gerektiği güncel kanıtlar ışığında ele alınacaktır.

2. Hipotansiyon Öncesi Şok: "Kriptik Şok" Kavramı

Şokun en tehlikeli ve en çok gözden kaçan biçimi, kan basıncının henüz normal sınırlar içinde olduğu ancak doku hipoperfüzyonunun hâlihazırda yerleşmiş olduğu evredir. Kriptik şok; normotansiyon eşliğinde serum laktat düzeyinin ≥ 4 mmol/L olması şeklinde tanımlanmakta ve global doku hipoksisinin biyokimyasal kanıtı olarak kabul edilmektedir (4).

Puskarich ve arkadaşlarının çok merkezli randomize kontrollü çalışmasından elde edilen veriler, kriptik şokun klinik önemini açıkça ortaya koymaktadır. Bu çalışmada kriptik şok grubundaki hastaların hastane içi mortalite oranı %21 olarak saptanmış; bu oran, hipotansiyonla başvuran açık (overt) şok grubundaki %19 mortalite oranıyla istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (4). Bu çarpıcı bulgu, kan basıncının şiddeti ile mortalite riski arasında doğrusal bir ilişki olmadığını; asıl belirleyicinin kan basıncı değil, doku perfüzyon yeterliliği olduğunu kanıtlamaktadır.

Hastane mortalitesinin tek bağımsız belirleyicisinin Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) skoru olduğu gösterilmiştir (4). Bu bulgular, acil servis hekimlerinin serum laktat düzeyi yüksek ancak kan basıncı normal olan hastalara belirgin şok hastalarıyla eşdeğer agresivitede yaklaşımları gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

Hiperlaktatemi tek başına spesifik bir şok göstergesi olmasa da şokun varlığını değerlendirmede duyarlı bir biyobelirteç niteliği taşımaktadır (5). Bu nedenle serum laktata ek olarak kapiller dolum zamanının uzaması, periferik perfüzyonun azalması ve şok indeksinin yükselmesi gibi klinik bulgular, hipotansiyon gelişmeden önce şoku işaret eden değerli göstergeler olarak kabul edilmelidir (2).

3. Klinik Pencerele ve Erken Şok Tanısı: Bütünleşik Bir Yaklaşım

Şokun erken tanısında, her biri farklı bir organ sisteminin perfüzyon durumunu yansıtan üç klinik pencere değerlendirilmelidir: beyin (mental durum değişikliği), böbrekler (idrar çıkışı) ve en önemlisi cilt (2). Bu pencereler, hipotansiyon gelişmeden çok önce yetersiz sistemik perfüzyona dair ipuçları sunar.

3.1. Şok İndeksi: Basit Ama Güçlü Bir Araç

Şok İndeksi (Şİ), kalp hızının sistolik kan basıncına bölünmesiyle elde edilen ve 1967 yılında Allgöwer ve Burri tarafından tanımlanan basit bir parametredir (6). Tek başına değerlendirildiğinde kalp hızı ve sistolik kan basıncının hipovolemik şoku saptamadaki güvenilirliği sınırlı kalmaktadır; ancak bu iki parametrenin oranı olarak ifade edilen şok indeksi, hemodinamik instabiliteyi öngörmekte çok daha başarılı bir araç olarak öne çıkmaktadır (6).

21.853 travma hastasını kapsayan TraumaRegister DGU verilerinden yapılan geniş kapsamlı retrospektif analizde, şok indeksinin hipovolemik şok varlığını ve transfüzyon gereksinimini değerlendirmede güvenilir bir klinik gösterge olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (7). Bu analizde şok indeksinin kötüleşmesi, yaralanma şiddet skorunun artışıyla doğrudan ilişkili bulunmuş; Grup I'de ($\text{Şİ} < 0,6$) mortalite %10,9 iken, Grup IV'te ($\text{Şİ} \geq 1,4$) mortalite %39,8'e yükselmiştir (7).

Klinik açıdan daha da önemli olan bulgu şudur: Şok indeksinin $\geq 0,7-0,8$ değeri, tek başına sistolik kan basıncının normalliğinden bağımsız olarak şokun geçerli bir klinik göstergesi olarak kabul edilmektedir (8). Bu eşik değer, klinisyenlere kan basıncı henüz kritik sınıra ulaşmamışken bile alarm vermesi gereken erken bir uyarı sinyali işlevi görmektedir (8).

3.2. Venöz Kan Gazı ve Laktat: Hızlı Biyokimyasal Değerlendirme

Klinik muayene bulgularını tamamlayan en önemli araç, venöz kan gazı (VKG) analizidir. Serum laktat, hemoglobin ve glukoz düzeyleri dakikalar içinde sonuçlanan bu test, şokun varlığını ve altta yatan etiyolojisini değerlendirmede vazgeçilmez bilgiler sunar (1). Laboratuvar testleri günümüzde yaygın olarak erişilebilir durumda olup elektrolitler, kardiyak belirteçler ve böbrek fonksiyonu hakkında ek bilgi sağlamaktadır.

Serum laktat düzeyinin prognoz ve tedavi kararları üzerindeki belirleyiciliği, kapsamlı araştırmalarla kanıtlanmıştır. Yüksek laktat düzeyi, kan basıncından bağımsız olarak şiddetli sepsiste mortaliteyle güçlü biçimde ilişkilidir; bu durum, laktatın yalnızca bir şok göstergesi olmadığını aynı zamanda bağımsız bir prognostik biyobelirteç olduğunu ortaya koymaktadır (4).

4. Farklılaştırılmamış Şokun İlk 30 Dakikada Yönetimi

Şok tanısı konulan ya da kuvvetle şüphelenilen hastalarda erken ve sistematik bir müdahale yaklaşımı hayati önem taşır. Hipotansif geçirilen sürenin artmasının kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (9). Hem deneyimli hem de deneyimsiz hekimlerin farklılaştırılmamış şok tablosunda net bir eylem planına ihtiyaç duyduğu açıktır. Bu nedenle ilk 30 dakikayı kapsayan, kolay akılda kalıcı ve etiyolojiden bağımsız bir yönetim çerçevesi büyük önem taşımaktadır.

4.1. Farklılaştırılmamış Şokta "ABC'lerin" Korunması

Temel ve ileri yaşam desteğinin sağlanması, hastanın resüsitasyonunda başlangıç ve kritik adım olarak yerleşik bir uygulamadır. Hava yolu açıklığının sağlanması, yeterli ventilasyonun güvence altına alınması ve nabzın değerlendirilmesi tüm hastalarda ilk öncelik olmalıdır (1).

4.2. Farklılaştırılmamış Şokta Vazopressör ve/veya Sıvı İnfüzyonu

Yaşam desteği sağlandıktan sonra hayatta kalmanın temeli organ perfüzyonunun yeniden sağlanmasıdır. Ciddi arteriyel hipotansiyon, kısa süre içinde miyokardiyal hipoperfüzyona ve ölüme yol açabilmektedir (10). Vazopressör ve/veya sıvı infüzyonu, ilk birkaç dakika içinde uygulanmalı; vazopressörlerin erken başlanması, etiyoloji ve şok tipi belirlenene kadar hipoperfüzyon ve organ hasarını sınırlamak açısından makul bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (1).

Sıvı tedavisinin optimal zamanlaması ve vazopressörlerle ilişkisi günümüzde hâlâ tartışmalıdır. VASOSHOCK çalışmasının arka planında belirtildiği üzere, sıvı infüzyonunun hemodinamik etkisi kısa süreli olabilmekte; kan basıncındaki artış bir saat içinde kaybolabilmekte ve bu durum liberal sıvı kullanımına yönelime neden olmaktadır (11). Sıvı resüsitasyonunun bu kısıtlılığı, erken vazopressör kullanımının gerekliliğini destekler niteliktedir. Nitekim erken noradrenalin başlanması acil servis koşullarındaki etkisini değerlendirmeye yönelik prospektif çalışmaların sayısı artmaktadır (11).

Çoğu şok tipinde vazopressör tedavisinde birinci tercih norepinefrindir (2). Ortalama arteriyel basınç hedefi olarak ≥ 65 mmHg şokun ilk evresinde çoğu şok tipi için uygun bir hedef olarak kabul görmektedir (12). Vazopressör uygulaması santral venöz kateter takılmasını beklemeksizin düşük dilüsyonda periferik yoldan başlatılabilir; bu yaklaşım hem zamandan kazandırmakta hem de güvenli görünmektedir (1).

4.3. Farklılaştırılmamış Şokta Tetkik

Hayati destek uygulamalarının ve organ perfüzyonunu güvence altına almaya yönelik müdahalelerin ardından klinisyenler temel tetkiklere hızla geçmelidir. Elektrokardiyogram (EKG) çekilmesi, akut miyokardiyal iskeminin dışlanamadığı tüm olgularda zorunludur. EKG yalnızca akut koroner sendromun dışlanması için değil, aynı zamanda sepsis ve şok hastalarında erken risk sınıflaması açısından da değerli olabilir; frontal QRS-T açısı gibi kolay erişilebilir elektrokardiyografik parametrelerin sepsis hastalarında mortalite öngörüsüne katkı sağlayabileceği bildirilmiştir(13). VKG sonuçları (laktat, hemoglobin, glukoz) ile birlikte kardiyak belirteçler ve elektrolitlerin değerlendirilmesi hem tanısal hem de tedaviyi yönlendirici bilgiler sunmaktadır. Bu adımın şok tanısının ardından 10 dakika içinde tamamlanması önerilmektedir (1).

4.4. Farklılaştırılmamış Şokta Ultrasonografi

Ultrasonografi, farklılaştırılmamış şok hastasının yönetiminde birincil tanısal araç olarak benzersiz avantajlar sunmaktadır. Ultrasonografi; şokun patofizyolojik tipini yüksek doğrulukla hızla ayırt etmekte ve özellikle obstrüktif şok gibi ölümcül patolojilerin varlığında kritik tanısal değer taşımaktadır (14). Bunun yanı sıra sıvı durumu (sıvı yanıtılığı, konjesyon, tolerans), kardiyak

sistolik fonksiyon ve kardiyak tamponad gibi hızla düzeltilebilir durumlar ultrasonografi aracılığıyla değerlendirilebilmektedir.

Ultrasonografinin kullanımı son yıllarda üstel bir büyüme göstermekte ve tüm acil tıp ile yoğun bakım hekimleri için temel bir beceri hâline gelmektedir. Nitekim acil ultrasonografinin uygulanmasının şok hastalarında sağkalımı iyileştirdiğine dair kanıtlar mevcuttur (1).

Odaklanmış ultrasonografi muayenesi şu temel soruları yanıtlamalıdır: Kritik obstrüktif bir patoloji var mı, ciddi sistolik disfonksiyon mevcut mu, hasta sıvı bolusundan yarar görür ya da en azından tolere edebilir mi gibi sorular; kalp, akciğerler ve inferior vena kavanın kısa süren odaklanmış muayenesiyle yanıtlanabilmektedir (1).

4.5. Farklılaştırılmamış Şokta Altta Yatan Etiyolojinin Tedavisi

Şokun dolaşımsal desteğinin yanı sıra etiyolojiye yönelik tedavi, şok yönetiminin ikinci temel direğini oluşturmaktadır (1). Pulmoner emboli için trombolitik tedavi, perikardiyal tamponad için perikardiyosentez, koroner tıkanıklık için revaskülarizasyon ve sepsis için antibiyotik başlanması bu evrede uygulanacak etiyolojiye özgü tedavilerin başında gelmektedir. Septik şokta erken kültür alınması, geniş spektrumlu antibiyotik başlanması ve enfeksiyon kaynağının kontrolü (12); hemorajik şokta kanama kontrolü, transfüzyon ve koagülopatinin tedavisi bu süreçte öncelikle ele alınmalıdır (15). Gastrointestinal sistem kanaması gibi hemorajik şok kaynaklarında, başvuru anındaki vital bulgular, şok indeksi ve hemogram parametreleri erken risk sınıflaması, transfüzyon gereksiniminin öngörülmesi ve girişimsel tedavi önceliğinin belirlenmesi açısından klinik karar sürecine katkı sağlayabilir (16).

4.6. Farklılaştırılmamış Şokta Sistemik Organ Perfüzyonunun Stabilizasyonu

Bu evre, sistemik organ perfüzyonunun stabilize edilmesini ve vital organ desteğinin sürdürülmesini hedefler. İlk resüsitasyon hedeflerine ulaşıldığında hekimler, sistemik organ perfüzyonunu optimize etmek ve organ hasarını azaltmak için daha sofistike ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşıma geçmelidir. İdrar çıkışı, karaciğer hasarı, elektrolitler ve asit-baz dengesinin yeniden değerlendirilmesi bu evrenin temel bileşenlerini oluşturmaktadır (1).

Erken şok yönetiminde sıvı bolus infüzyonu yaygın kullanılmaya devam etmektedir; ancak sıvı yüklenmesi, kapiller geçirgenlik nedeniyle bazı hastalarda ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Birincil hedeflere ulaşıldıktan sonra konjesyon bulgularının araştırılması ve diürez gibi sıvı boşaltım stratejilerinin değerlendirilmesi, klinik değerlendirmenin ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Kapiller dolum zamanı, kısa süreli takip için laktat klirensinden daha duyarlı bir perfüzyon izlem parametresi olarak öne çıkmaktadır (17).

5. Erken Vazopressör Tedavisinin Önemi: Acil Serviste Yeni Bir Yaklaşım

Geleneksel acil servis pratiğinde noradrenalin kullanımı yoğun bakım ünitelerine(YBÜ) özgü bir uygulama olarak görülmüş; acil servislerde ise standart tedavi çoğunlukla sadece intravenöz sıvı resüsitasyonundan ibaret kalmıştır (11). Ancak bu yaklaşım, özellikle sıvıya yanıt vermeyen hipotansif hastalarda ciddi gecikmeler ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir.

VASOSHOCK çalışması, bu paradigmayı doğrudan sorgulamaktadır. Bu çalışma; Danimarka ve İsveç acil servislerinde hipotansif hastalarda erken başlatılan periferik noradrenalin tedavisinin standart sıvı tedavisine kıyasla şok kontrolü ve YBÜ yatış gereksinimi üzerine etkisini araştırmaktadır (11). İskandinav acil servislerinde noradrenalin kullanımının henüz standart bir uygulama olmaması, bu çalışmaya özellikle özgün ve değerli bir nitelik kazandırmaktadır.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, randomizasyondan 90 dakika sonra sistolik kan basıncı >100 mmHg veya ortalama arteriyel basınç >65 mmHg hedefine ulaşan hasta oranıdır (11). Erken vazopressör başlanmasını destekleyen biyolojik gerekçeler güçlüdür: Aşırı vazodilatasyon, şokun en sık görülen patofizyolojisidir ve vazopressör tedavisi gerektirmektedir (18). Vazopressör başlanması kararında yaşamı tehdit eden arteriyel hipotansiyon varlığı, diyastolik kan basıncının <40 mmHg olması, diyastolik şok indeksinin >3 olması ya da sıvı yüklenmesi riski belirleyici olabilmektedir (1).

6. Entegre Yaklaşım: Hipotansiyonu Beklememek

Tüm bu verileri bütünleştiren temel mesaj açıktır: Acil serviste şok yönetiminin merkezine hipotansiyonu değil, doku perfüzyonunu koymak gerekmektedir. Şok; beyin, böbrek ve cilt pencerelerinden izlenen perfüzyon yetersizliğinin, biyokimyasal olarak laktat ve venöz kan gazıyla, hemodinamik olarak ise şok indeksi ve ultrasonografiyle tespit edilebildiği bir sendromdur.

Kriptik şok ile belirgin şokun mortalitesinin birbirinden farklı olmadığını gösteren kanıtlar, erken agresif tarama ve tedavinin zorunluluğunu vurgular niteliktedir (4). Şok türüne özgü etiyolojik tedavi başlanmadan önce, etiyolojiden bağımsız ortak destekleyici adımların kararlılıkla uygulanması hem organ hasarını azaltmakta hem de tanı için gerekli değerlendirme süresini kazandırmaktadır (1).

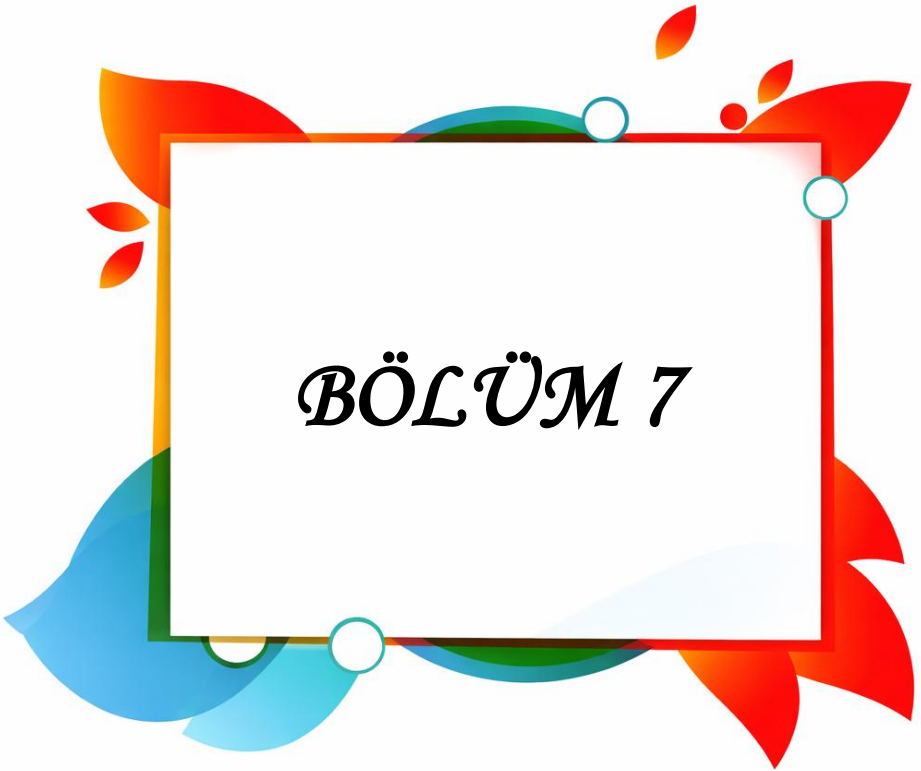
Farklılaştırılmamış şokun ilk yönetimi için net bir plan, iyi tanımlanmış adımlar, hedefler ve zaman çizelgesi gerektirmektedir. ABC'lerin korunması, vazopressör ve/veya sıvı infüzyonuna başlanması, temel tetkikler, ultrasonografi, etiyolojiye yönelik tedavi ve organ perfüzyonunun korunması acil serviste hızlıca sağlanmalıdır.

Acil serviste şokun erken fark edilmesi, ayırıştırma yapılan kadar tedavisine en hızlı şekilde başlanması şok hastalarında mortalite oranlarında ciddi iyileşmeyi sağlayacağı aşikardır.

KAYNAKÇA

1. Hasanin A, Sanfilippo F, Dünser MW, Ahmed HM, Zieleskiewicz L, Myatra SN, et al. The MINUTES bundle for the initial 30 min management of undifferentiated circulatory shock: an expert opinion. *Int J Emerg Med.* 2024;17(1):96.
2. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1726-34.
3. van Genderen ME, Bartels SA, Lima A, Bezemer R, Ince C, Bakker J, et al. Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers. *Anesth Analg.* 2013;116(2):351-6.
4. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Heffner AC, Kline JA, Jones AE. Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock. *Resuscitation.* 2011;82(10):1289-93.
5. Lee SM, An WS. New clinical criteria for septic shock: serum lactate level as new emerging vital sign. *J Thorac Dis.* 2016;8(7):1388-90.
6. Allgöwer M, Burri C. Schockindex. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 1967;92(43):1947-50.
7. Mutschler M, Nienaber U, Münzberg M, Wöfl C, Schoechl H, Paffrath T, et al. The Shock Index revisited - a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the TraumaRegister DGU. *Crit Care.* 2013;17(4):R172.
8. Meng L. Heterogeneous impact of hypotension on organ perfusion and outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2021;127(6):845-61.
9. Brady KM, Hudson A, Hood R, DeCaria B, Lewis C, Hogue CW. Personalizing the Definition of Hypotension to Protect the Brain. *Anesthesiology.* 2020;132(1):170-9.
10. Brunauer A, Koköfer A, Bataar O, Gradwohl-Matis I, Dankl D, Dünser MW. The arterial blood pressure associated with terminal cardiovascular collapse in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(6):719.
11. Bentsen LP, Strøm T, Forberg JL, Tiwald G, Biesenbach P, Kalmrız M, et al. Early initiated noradrenaline versus fluid therapy for hypotension and shock in the emergency department (VASOSHOCK): a protocol for a pragmatic, multi-center, superiority, randomized controlled trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2025;33(1):59.
12. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-247.

13. Çaprak R, Oğuzlar F, Armağan HH, Cesur E. Frontal QRS-T angle as an early predictor of mortality in Sepsis. *Am J Emerg Med.* 2025;96:230-6.
14. Shokoohi H, Boniface KS, Pourmand A, Liu YT, Davison DL, Hawkins KD, et al. Bedside Ultrasound Reduces Diagnostic Uncertainty and Guides Resuscitation in Patients With Undifferentiated Hypotension. *Crit Care Med.* 2015;43(12):2562-9.
15. Kietaihl S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(4):226-304.
16. Çelik A, Armağan HH, Karaman K, Tomruk Ö, Beceren G, Oğuzlar FÇ, et al. VARİS DIŞI ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI HASTALARDA HEMOGRAM PARAMETRELERİ VE VİTAL BULGULARIN GERİYE DÖNÜK İNCELENMESİ. *Medical Journal of Süleyman Demirel University.* 2024;31(1):45-51.
17. Castro R, Kattan E, Ferri G, Pairumani R, Valenzuela ED, Alegría L, et al. Effects of capillary refill time-vs. lactate-targeted fluid resuscitation on regional, microcirculatory and hypoxia-related perfusion parameters in septic shock: a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):150.
18. Jouffroy R, Hajjar A, Gilbert B, Tourtier JP, Bloch-Laine E, Ecollan P, et al. Prehospital norepinephrine administration reduces 30-day mortality among septic shock patients. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):345.



BÖLÜM 7

Toksikolojide Güncel Yaklaşımlar

Elif Burma¹

Zehirlenme, günümüzde küresel ölçekte önemini koruyan başlıca halk sağlığı sorunlarından biridir. Kazara ya da kasıtlı maruziyetler ile ilaç aşırı dozları, dünya genelinde hem morbidite ve mortalite oranlarını artırmakta hem de sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. 2021 yılı verilerine göre, Amerika Toksikoloji Merkezleri tarafından iki milyondan fazla bilinen veya şüpheli insan kaynaklı toksik maruziyet vakasının yönetildiği bildirilmiştir (1). Bunun yanı sıra, 2008 yılı itibarıyla zehirlenmeye bağlı ölümlerin motorlu taşıt kazalarına bağlı ölümleri aşmış olması dikkat çekicidir. Zehirlenmeye bağlı mortalitedeki yaklaşık üç katlık artış, bu olguların yönetiminde rastlantısal yaklaşımlar yerine sistematik ve kanıta dayalı stratejilerin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Toksikolojik acillerde hasta sağkalımı, büyük ölçüde erken dönemde—özellikle ilk saatler içerisinde—uygulanan sistematik ve hedefe yönelik klinik yaklaşıma bağlıdır. Bu nedenle, hastanın ilk değerlendirilmesinden itibaren eksiksiz ve doğru bir stabilizasyon sürecinin yürütülmesi hayati öneme sahiptir. Ayrıca, hem kasıtlı hem de kazara aşırı doz alımlarına bağlı acil servis başvurularındaki artış, toksikolojinin acil tıp pratiğindeki merkezi rolünü daha da belirgin hale getirmektedir.

Zehirlenmiş hastaların yönetimi, tanısal belirsizlikler ve tedavi sürecindeki karmaşıklıklar nedeniyle özgün ve yapılandırılmış bir yaklaşım gerektirir. Bu bölümde, zehirlenmiş hastaların yönetimine ilişkin temel ilkeler ele alınmakta, özellikle başlangıç değerlendirmesi ve erken dönem yönetimi vurgulanmaktadır. Bununla birlikte yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili ajanlar başta olmak üzere sık karşılaşılan toksik maddelerin etki mekanizmaları, klinik bulguları ve tedavi yaklaşımlarına ilişkin genel bir çerçeve sunulmaktadır.

1.Epidemiyoloji

Yasal ve yasa dışı maddelere bağlı gelişen kazara veya kasıtlı zehirlenmeler, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (1,2). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2023 yılında America's Poison Centers tarafından iki milyondan fazla insan maruziyet vakası raporlanmıştır(1). Bu vakalarda genel mortalite oranı %0,13 olarak bildirilirken, olguların %30,7'sinin sağlık kuruluşunda tedavi gerektirdiği ve %7,3'ünün

¹ Uzman Doktor, Trabzon Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Orcid 0000-0003-3910-3691

hastaneye yatış ile sonuçlandığı görülmektedir. On iki yaş altındaki çocuklarda ölümcül maruziyetlerin ise oldukça nadir olduğu belirtilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2016–2019 yılları arasında, kendine zarar verme amacıyla ilaç kullanımına bağlı yaklaşık 270.000 acil servis başvurusu olduğu ve terapötik ilaç kullanımına bağlı olarak ek 1,4 milyon başvurunun gerçekleştiği tahmin edilmektedir(3). Zehirlenme nedeniyle acil servise başvuru oranlarının diğer sanayileşmiş ülkelerde de benzer düzeylerde olduğu bildirilmektedir(4). Altı yaş altındaki çocuklarda zehirlenmelerin büyük çoğunluğu kazara gerçekleşirken, erişkinlerde (≥ 20 yaş) ölümlerin önemli bir kısmı intihar ile ilişkilidir(1). Ayrıca, America's Poison Centers verilerine göre ölümcül vakaların yaklaşık yarısının erkeklerde görüldüğü bildirilmektedir (1,5).

2021 yılında 102.000'den fazla kişi zehirlenme nedeniyle hayatını kaybetmiş olup, bu sayının 2024 yılında 80.000'in biraz üzerine gerilediği bildirilmiştir (6,7). Bu ölümlerin büyük çoğunluğu opioidlerle ilişkili olup, opioidlerin yanı sıra kokain ve psikostimülanlara bağlı ölümlerde 2024 yılında azalma eğilimi gözlenmiştir. Bununla birlikte, opioid ilişkili mortalite halen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak varlığını sürdürmektedir.

Zehirlenmenin intihar vakalarına katkısı coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. İntihar amaçlı zehirlenmelerin İskandinav ülkeleri ve Birleşik Krallık'ta daha sık görüldüğü, buna karşın Doğu Avrupa ile Orta ve Güney Amerika'nın birçok bölgesinde daha düşük oranlarda bildirildiği belirtilmektedir (8).

Tıbbi toksikolog konsültasyonu gerektiren vakalarda en sık karşılaşılan ilaç grupları arasında opioidler (%15,9), etanol (%14,9), opioid dışı analjezikler (%12,8) ve antidepresanlar (%9,0) yer almaktadır (5). Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmalarda analjezikler ve antidepresanlar en sık karşılaşılan ajanlar olarak bildirilmekle birlikte, günümüzde ölümcül aşırı dozların en yaygın nedeninin opioidler olduğu vurgulanmaktadır (4,9,10).

Toksik maruziyetlerin dağılımı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Norveç'te yapılan bir çalışmada (etanol hariç) en sık karşılaşılan ajanların asetaminofen, opioidler ve gama-hidroksibütirat (GHB) olduğu bildirilmiştir (11). Almanya'da yoğun bakım ünitesine zehirlenme nedeniyle yatırılan hastalarda ise (etanol hariç) benzodiazepinler, antidepresanlar ve antihistaminiklerin öne çıktığı gösterilmiştir (12). İsrail zehir danışma merkezi verilerine dayanan bir raporda analjezikler, temizlik ürünleri ve antimikrobiyaller en sık bildirilen ksenobiyotikler arasında yer almaktadır (13).

Türkiye'de akut zehirlenme nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalara ilişkin bir derlemede, tek ajan alımlarında en sık antidepresanlar ve analjeziklerin sorumlu olduğu saptanmıştır (14). Buna karşılık, Afrika ve Doğu

Asya'da pestisitlerin ilaçlara kıyasla daha yaygın zehirlenme nedeni olduğu bildirilmektedir (15,16).

2.Yaklaşımın Genel İlkeleri

Zehirlenmiş hastaların yönetiminde değerlendirme ve tedavi süreçlerinin sistematik, yapılandırılmış ve tutarlı bir yaklaşım çerçevesinde yürütülmesi esastır. İlaç ve toksinlere bağlı zehirlenmeler geniş bir klinik spektrumda prezente olabilir ve travma, enfeksiyon veya diğer eşlik eden patolojilerle birlikte görülebilir. Klinik bulgular; maruz kalınan ajanın özellikleri, maruziyet süresi (akut/kronik), eş zamanlı ilaç kullanımı, komorbid hastalıklar ve çoklu madde alımına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

2.1.Başlangıç Değerlendirme ve Tedavi

Zehirlenmiş hastalarda klinik kötüleşmenin önlenmesi ve hızlı stabilizasyonun sağlanabilmesi için tüm olgularda kısa, sistematik ve hedefe yönelik bir başlangıç değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirme; havayolu açıklığı, vital bulgular, mental durum, pupilla özellikleri ile deri sıcaklığı ve neminin değerlendirilmesini kapsar. İlk aşamada pulse oksimetri, sürekli kardiyak monitörizasyon, elektrokardiyografi (EKG) ve özellikle bilinç değişikliği olan hastalarda kapiller glukoz ölçümü yapılmalıdır. Ciddi maruziyet şüphesi bulunan hastalarda intravenöz damar yolu sağlanmalı, travma olasılığı bulunan hastalarda ise servikal immobilizasyon korunmalıdır.

Havayolu güvenliği; hastanın havayolunu koruyamaması, aspirasyon riski bulunması veya geri döndürülebilir nedenlerin dışlanamaması durumunda sağlanmalı ve gerekli olgularda trakeal entübasyon uygulanmalıdır. Gerektiğinde ileri kardiyak yaşam desteği protokolleri devreye alınmalıdır.

Hipotansiyon başlangıçta intravenöz sıvı bolusları (10–20 mL/kg) ile tedavi edilmelidir. Yanıt alınamayan olgularda altta yatan nedene yönelik spesifik tedaviler ve uygun antidotlar düşünülmelidir. Bilinç değişikliği olan tüm hastalarda kapiller glukoz ölçülmeli; hipoglisemi saptandığında gecikmeden dekstroz uygulanmalıdır (erişkinlerde 25 g, çocuklarda 0,5 g/kg). Gerektiğinde seri glukoz ölçümleri yapılmalıdır.

Opioid intoksikasyonu şüphesi bulunan ve solunum depresyonu gelişen hastalarda nalokson (0,1–2,0 mg IV) uygulanmalıdır (16). Wernicke ensefalopatisini önlemek amacıyla dekstroz öncesi rutin tiamin uygulanmasının mevcut kanıtlarla desteklenmediği; buna karşılık gerçek hipoglisemi varlığında dekstroz tedavisinin geciktirilmesinin zararlı olabileceği bilinmektedir (17,18).

Fizik muayene, sorumlu ajanın belirlenmesi ve toksidromların tanınması açısından temel öneme sahiptir. Muayene; genel görünüm ve mental durum değerlendirmesi ile başlamalı, ardından hasta travma bulguları, enjeksiyon izleri, enfeksiyon ve ekstremiteler patolojileri açısından incelenmelidir. Özellikle koma

veya ensefalopati varlığında santral vücut ısısı ölçülmelidir. Endikasyon varlığında dekontaminasyon işlemleri uygulanmalı ve kardiyotoksisiteyi değerlendirmek amacıyla EKG çekilmelidir.

Sistematik muayenede cilt, gözler, orofarenks, kardiyovasküler sistem ve abdomen dikkatle değerlendirilmelidir. Tremor, fasikülasyon ve karakteristik kokular toksin hakkında ipucu sağlayabilir. Hastanın kıyafetleri ve kişisel eşyaları da olası toksik ajanlar açısından incelenmelidir. Bu süreçte iğne batması riskine karşı gerekli önlemler alınmalı ve tıbbi uyarı bileklikleri gözden kaçırılmamalıdır. Bu kapsamlı yaklaşım tanı ve tedavi sürecinin doğru yönlendirilmesinde kritik rol oynar (3).

2.2.Zehirlenme Tanısı

Zehirlenme tanısının konulması; öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmelerinin birlikte ele alınmasını gerektirir. Bu bütüncül yaklaşım hem sorumlu ajanın belirlenmesi hem de uygun tedavi planının oluşturulması açısından önemlidir.

2.2.1.Öykü

Öykü, zehirlenmenin etiyojisini belirlemede temel bilgi kaynağıdır. Ancak özellikle kasıtlı alımlarda, hastanın bilinç durumu, toksinin etkileri veya eşlik eden psikiyatrik hastalıklar nedeniyle elde edilen bilgilerin güvenilirliği sınırlı olabilir. Bu nedenle öykü mümkün olduğunca doğrulanmalı ve klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

Hastanın güvenilir bilgi veremediği durumlarda paramedikler, aile bireyleri ve diğer tanıklardan bilgi alınmalı; ayrıca tıbbi kayıtlar ve eczane verileri gözden geçirilmelidir. Öykü; psikiyatrik durum, önceki girişimler, madde kullanımı ve mevcut ilaç tedavilerini de içermelidir.

2.2.2.Fizik Muayene

Fizik muayene, toksidromların tanınmasında kritik rol oynar. Mental durum, vital bulgular ve pupilla değerlendirmesi özellikle önemlidir. Sistematik inceleme ile cilt, gözler, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve abdomen değerlendirilmelidir.

Taşikardi, hipertansiyon ve hipertermi semptomimetik veya antikolinergik ajanlarla; bradikardi, hipotansiyon ve solunum depresyonu ise sedatifler ve opioidlerle ilişkilidir. Çoklu ilaç alımlarında karma klinik tablolar görülebilir. Fizik muayene ile öykü arasındaki uyumsuzluk eksik bilgi veya zaman farkı ile ilişkili olabileceğinden hastalar düzenli aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir.

2.2.3.Elektrokardiyografi

EKG, zehirlenmiş hastalarda tanısal ve prognostik açıdan önemli bir araçtır. Kardiyotoksik ajan maruziyeti şüphesi olan tüm hastalarda uygulanmalıdır.

Özellikle QRS ve QTc süreleri dikkatle değerlendirilmelidir. Sodyum kanal blokajı yapan ajanlar QRS genişlemesine, potasyum kanalını etkileyen ajanlar ise QT uzamasına yol açabilir.

2.2.4.Radyolojik İncelemeler

Görüntüleme yöntemleri rutin olarak gerekli değildir ancak seçilmiş olgularda faydalı olabilir. Radyopak maddeler direkt grafilerde saptanabilirken, “body packer” olgularında bilgisayarlı tomografi tercih edilir. Pulmoner komplikasyonlar akciğer grafisinde görülebilir.

2.2.5.Toksikoloji Tarama Testleri

Tarama testleri her hastada gerekli değildir. Ancak şüpheli durumlarda özellikle asetaminofen ve salisilat düzeyleri değerlendirilmelidir. İdrar immünoassay testleri; opiatlar, benzodiazepinler, kokain metabolitleri, barbitüratlar, trisiklik antidepresanlar, tetrahidrokanabinol ve fensiklidin gibi maddelerin saptanmasında kullanılabilir. Bununla birlikte yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuç oranlarının yüksek olması nedeniyle bu testler tek başına tanı koydurucu değildir. Örneğin fentanyl ile ilişkili ciddi bir klinik tablo mevcut olmasına rağmen opiat tarama testi negatif olabilir; buna karşılık bazı ilaçlar (örneğin difenhidramin) yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir.

2.2.6.Diğer Laboratuvar İncelemeleri

Zehirlenmiş hastaların değerlendirilmesinde bazı laboratuvar anormallikleri belirli toksik ajanlar için karakteristik olabilir (Tablo1). Semptomatik hastalarda veya öyküsü güvenilir olmayan ya da bilinmeyen olgularda, başlangıç değerlendirmesi kapsamında en azından idrar analizi ile serum elektrolitleri, kan üre azotu (BUN), kreatinin ve glukoz düzeyleri ölçülmelidir.

Tablo1: Zehirlenmelerde Görülen Başlıca Metabolik Bozukluklar ve İlişkili Ajanlar

ZEHİRLENMELERDE GÖRÜLEN METABOLİK BOZUKLUKLAR VE İLİŞKİLİ AJANLAR		
METABOLİK DURUM	İLİŞKİLİ AJANLAR	KLİNİK NOT
 HİPERKALEMİ 	- Kardiyak glikozidler  - Flörür 	 Kardiyak aritmiler, kas güçsüzlüğü, EKG'de sivri T dalgaları
 HİPOKALEMİ 	- Beta-adrenerjik agonistler (Albuterol, Teofilin, Epinefrin, Metilfenidat, Kafein)  - Diüretikler  - Toluen  - Baryum 	 Kas güçsüzlüğü, kramp, paralizik ileus, EKG'de U dalgaları
 HİPOKALSEMİ 	- Etilen glikol  - Oksalat  - Flörür 	 Tetani, parestezi, konvülsiyon, QT uzaması
 HİPERGLİSEMİ 	- Beta-adrenerjik agonistler (Albuterol, Teofilin, Epinefrin, Kafein) - Kalsiyum kanal blokerleri  - Demir  - Vacor (rodentisit) 	 Poliüri, polidipsi, dehidrasyon, kussmaul solunumu
 HİPOGLİSEMİ 	- Olgunlaşmamış acı meyvesi  - Beta blokerler  - İnsülin  - Oral hipoglisemik ajanlar  - Etanol  - Kinin  - Salisilat 	 Terleme, tremor, konfüzyon, nöbet, koma

Ağır klinik tabloda olan hastalarda değerlendirme genişletilerek serum ketonları, kreatin kinaz, karaciğer fonksiyon testleri, lipaz, iyonize kalsiyum, magnezyum, kan gazı, serum laktat, osmolal gap düzeyleri de incelenmelidir. Şüpheli toksik alkol alımlarında serum osmolalitesi gibi ek testler tanısal açıdan yararlı olabilir. Ayrıca doğurganlık çağındaki tüm kadınlarda gebelik testi yapılması önerilir. Kasıtlı alım şüphesi bulunan hastalarda asetaminofen ve salisilat düzeylerinin ölçülmesi rutin yaklaşımın bir parçası olmalıdır.

2.3.Zehirlenme Yönetimi

Zehirlenmiş hastaların tedavisi; maruz kalınan ajanın özelliklerine, klinik tablonun şiddetine ve başvuru zamanına bağlı olarak planlanır. Tedavi yaklaşımı; destek tedavisi, dekontaminasyon, antidot uygulamaları ve eliminasyonu artırıcı yöntemleri kapsar. Gerektiğinde tıbbi toksikologlar ve zehir danışma merkezleri ile iş birliği yapılması önerilir.

2.3.1.Destek Tedavisi

Destek tedavisi, zehirlenme yönetiminin temelini oluşturur ve birçok hastada tek başına yeterli olabilir. Klinik bulgulara yönelik yaklaşım aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- **Havayolu:** Bilinç baskılanması olan hastalarda aspirasyon riski nedeniyle erken entübasyon düşünülmelidir. Ancak opioid toksisitesi veya hipoglisemi gibi geri döndürülebilir nedenler öncelikle değerlendirilmelidir.

- **Hipotansiyon:** İlk basamak tedavi intravenöz sıvı replasmanıdır; yanıtı olmayan olgularda vazopressör ajanlar (norepinefrin, epinefrin) tercih edilir.
- **Hipertansiyon:** Ajitasyon eşlik ediyorsa benzodiazepinler ilk basamak tedavidir; gerekirse diğer antihipertansif ajanlar kullanılabilir.
- **Aritmiler:** Sodyum kanal blokajına bağlı ventriküler aritmilerde sodyum bikarbonat tedavisi etkilidir.
- **Bradikardi:** Atropin ve gerekirse pacing uygulanabilir.
- **Nöbet:** İlk basamak benzodiazepinlerdir; dirençli durumlarda barbitüratlar tercih edilir.
- **Ajitasyon:** Benzodiazepinler temel tedavidir; refrakter olgularda ileri sedatif ajanlar düşünülebilir.
- **Hipertermi:** Şiddetli hipertermi agresif soğutma yöntemleri (örneğin buzlu su immersiyonu) gerektirir; antipiretikler genellikle etkisizdir.

2.3.2. Dekontaminasyon

Başlangıç stabilizasyonu sağlandıktan sonra, uygun endikasyon varlığında dekontaminasyon uygulanmalıdır. Dekontaminasyonun etkinliği büyük ölçüde uygulama zamanına bağlıdır ve erken dönemde gerçekleştirildiğinde toksin emilimini daha etkili şekilde azaltır.

Maruziyet yoluna göre dekontaminasyon yöntemleri değişiklik gösterir. Topikal maruziyetlerde, özellikle metal içermeyen ajanlar için, bol su veya serum fizyolojik ile yıkama yeterli olup mümkünse acil servise kabul öncesinde gerçekleştirilmelidir. Oral alımlarda ise en sık tercih edilen yöntem aktif kömür uygulamasıdır.

Seçilmiş olgularda tüm bağırsak irrigasyonu, endoskopik veya cerrahi girişimler gibi ileri dekontaminasyon yöntemleri de gerekli olabilir.

2.3.3. Gastrointestinal Dekontaminasyon Yöntemleri

Gastrointestinal dekontaminasyon, toksinin sistemik dolaşıma geçmeden önce uzaklaştırılmasını amaçlar. Güncel yaklaşımlarda, komplikasyon riski ve sınırlı etkinlik nedeniyle bazı yöntemlerin kullanımı belirgin şekilde azalmıştır.

Aktif Kömür

Aktif kömür, geniş yüzey alanı sayesinde birçok toksik maddeyi adsorbe ederek gastrointestinal emilimini azaltır. Ancak metaller, alkoller, lityum ve korozif maddeler üzerinde etkili değildir.

En yüksek etkinlik, alımdan sonraki ilk bir saat içinde uygulandığında elde edilir. Bağırsak motilitesinin olmaması, gastrointestinal perforasyon, kostik madde alımı ve korunmamış havayolu varlığında kontrendikedir. Aktif kömür yalnızca havayolu güvenliği sağlanmış ve aspirasyon riski bulunmayan hastalarda kullanılmalıdır. Entübe hastalarda nazogastrik tüp aracılığıyla uygulanabilir. Aspirasyon en önemli komplikasyon olup pnömonit ve nadiren ARDS gelişimine yol açabilir (19).

Tüm Bağırsak İrrigasyonu

Tüm bağırsak irrigasyonu, özellikle uzatılmış salınlı preparatlar, aktif kömürle yeterince bağlanamayan maddeler (örneğin lityum ve metaller) ve “body packer” olgularında tercih edilir. Genellikle polietilen glikol solüsyonları kullanılarak uygulanır.

Yan etkileri arasında kusma, abdominal distansiyon ve rektal irritasyon yer alır. Barsak seslerinin olmaması veya gastrointestinal perforasyon varlığında uygulanmamalıdır (20).

Diğer Yöntemler

Gastrik lavaj ve ipeka şurubu ile kusmanın indüklenmesi, sınırlı etkinlik ve yüksek komplikasyon riski nedeniyle günümüzde nadiren önerilmektedir. Bu yöntemler yalnızca erken dönemde ve dikkatle seçilmiş hastalarda düşünülebilir; havayolu güvenliği olmayan, korozif madde veya hidrokarbon alımı bulunan ya da hemodinamik instabilitesi olan hastalarda kontrendikedir (21)

Eliminasyonu Artırıcı Yöntemler

Toksin eliminasyonunu hızlandırmaya yönelik yöntemler, seçilmiş hastalarda uygulanır ve özellikle ağır zehirlenmelerde önem kazanır. Bu yöntemler arasında çoklu doz aktif kömür, idrar alkalinizasyonu ve ekstrakorporeal teknikler yer alır.

Çoklu doz aktif kömür, karbamazepin, fenobarbital ve disopiramid gibi ajanların eliminasyonunu artırabilir. İdrar alkalinizasyonu özellikle salisilat ve fenobarbital zehirlenmelerinde etkilidir. Hemodiyaliz ve diğer ekstrakorporeal yöntemler ise lityum, teofilin, salisilatlar ve toksik alkoller (metanol, etilen glikol) gibi maddelerin uzaklaştırılmasında kullanılabilir (22).

2.3.5. Antidotlar

Belirli toksinlere yönelik antidotlar, uygun klinik bağlamda kullanıldığında mortalite ve morbiditeyi azaltabilir. Sık kullanılan antidotlar arasında asetaminofen için N-asetilsistein, opioidler için nalokson, organofosfatlar için atropin ve pralidoksim, metanol ve etilen glikol için fomepizol veya etanol yer almaktadır (22).

Antidotlar farklı mekanizmalarla etki gösterir; toksinin emilimini azaltabilir, bağlanmasını veya nötralizasyonunu sağlayabilir, hedef organ etkilerini

antagonize edebilir ya da toksinin daha zararlı metabolitlere dönüşümünü engelleyebilir. Bu nedenle antidot seçimi yapılırken toksin ve antidotun farmakokinetik özellikleri birlikte değerlendirilmelidir.

Bazı antidotların yarı ömrü toksinden daha kısa olabilir. Örneğin nalokson, opioid kaynaklı solunum depresyonunu hızla düzeltilmesine rağmen etkisinin kısa sürmesi nedeniyle tekrarlayan dozlar gerekebilir. Ampirik antidot yanıtı tanıyı destekleyebilse de uygunsuz kullanımın zararlı olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle flumazenil, nöbet riskini arttırabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Antidot uygulamaları sırasında doz, uygulama süresi ve izlem parametreleri dikkatle planlanmalı; tedavi süresince hastalar yakından izlenmelidir.

Klinik toksikolojide sık karşılaşılan zehirlenmelerde kullanılan başlıca antidotlar ve önerilen doz şemaları Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2: Sık Karşılaşılan Zehirlenmelerde Antidotlar ve Önerilen Tedavi Dozları

ZEHİRLENMELERDE ANTİDOTLAR VE ÖNERİLEN TEDAVİ DOZLARI		
TOKSİN / ZEHİRLENME GRUBU	ANTİDOT / TEDAVİ	ÖNERİLEN DOZ VE UYGULAMA
 Asetaminofen (Parasetamol)	N-asetilsistein (NAC) 	• 200 mg/kg IV dektroz içinde 4 saatte • Ardından 100 mg/kg IV, 16 saatte
 Kolinerjikler (Organofosfatlar, Karbamatlar)	Atropin 	• Hafif toksite: 1–2 mg IV • Orta-ağır toksite: 2–5 mg IV • Sekresyonlar kuruyana kadar her 2–3 dakikada bir tekrar • İdame: toplam yükleme dozunun %10–20’si/saat infüzyon
	Pralidoksim (2-PAM) 	• ≥30 mg/kg IV (15–30 dakikada yavaş infüzyon) • İdame: 8–10 mg/kg/saat infüzyon
 Antikolinerjikler	Fizostigmin 	• 0.5–2 mg IV • 5 dakikada yavaş bolus • Gerekirse 20–30 dakikada bir tekrar
 Benzodiazepinler	Flumazenil 	• 0.2 mg IV yavaş (1–2 dakikada) • Maksimum toplam doz: 2 mg
 β-Blokerler	Glukagon 	• 5 mg IV bolus • Yant yoksa 10–15 dakika sonra tekrar • Yant alırsa: 2–5 mg/saat infüzyon
	Yüksek Doz İnsülin-Euglisemik Tedavisi (HIET) 	• Bolus: 1 ünite/kg IV • İdame: 0.5–10 ünite/kg/saat
	Kalsiyum klorür (%10) 	• 1 g (10 mL) IV yavaş bolus • Santral venöz yol tercih edilir • Maksimum toplam doz: 3 g
	Kalsiyum glukonat (%10) 	• 30 mL IV (periferik yol için uygun)
 Kalsiyum Kanal Blokerleri	Sodyum bikarbonat 	• ORS genişliği varsa 1–2 mEq/kg IV bolus
	Kalsiyum klorür (%10) 	• 10–20 mL IV (santral yol)
	Kalsiyum glukonat (%10) 	• 30–60 mL IV (periferik yol)
	Yüksek Doz İnsülin-Euglisemik Tedavisi (HIET) 	• Bolus: 1 ünite/kg IV • İdame: 0.5–10 ünite/kg/saat
 Siyanür	Vazopressörler 	• Norepinefrin tercih edilir • Hemodinamik yanıt göre titrasyon
	Glukagon 	• Başlangıç: 5 mg IV bolus
	Hidroksikobalamin (Vitamin B12) 	• 70 mg/kg IV • Erişkinde genellikle 5 g • Gerekirse tekrar doz
	Sodyum tiyosülfat 	• 12.5 g IV
 Digoksin	%3 Sodyum nitrit 	• 300 mg IV yavaş infüzyon (5–10 dk)
 Digoksin	Digoksin-spesifik Fab antikorlu (Digoxin Immune Fab) 	• Hayati tehdit eden toksite: 10–20 flakon IV • Orta derecede toksite: 5–10 flakon IV
 İzoniazid	Piridoksin (Vitamin B6) 	• 70 mg/kg IV • Maksimum doz: 5 g
 Metanol / Etilen glikol	Etanol (%10 IV çözeltisi) 	• Yükleme: 8–10 mL/kg • İdame: 1–2 mL/kg/saat
	Oral etanol (%20 çözeltisi)	• Yükleme: 5 mL/kg • İdame: 0.5 mL/kg/saat
	Fomepizol	• Yükleme: 15 mg/kg IV • İdame: 10 mg/kg IV, 12 saatte bir • Hemodiyaliz sırasında doz aralığı 4 saate düşürülür
	Sodyum bikarbonat	• Başlangıç: 1–2 mEq/kg IV bolus • Solunumu olan hastada: 0.04–0.05 mg IV titrasyon • Standart başlangıç: 0.2–1 mg IV • Kardiyorespiratuvar arrestte: ≥2 mg IV
Narkotikler (Opioidler)	Nalokson	• 1–2 mEq/kg IV hızlı bolus • Erişkinde pratik yaklaşım: 2–3 ampul (%0.4, 50 mL) • Gerekirse 5 dakika sonra tekrar • Yaklaşık 250 mL/saat infüzyon
Trisiklik Antidepresanlar	Sodyum bikarbonat	• 1–2 mEq/kg IV hızlı bolus • Gerekirse 1 saat sonra tekrar
Methemoglobinemi	Metilen mavisi	• 1–2 mg/kg IV (%1 çözeltisi) • 5 dakikada yavaş uygulanır • Gerekirse 1 saat sonra tekrar
Lokal Anestezik Toksikitesi (LAST)	Vitamin C (askorbik asit) (GAPD etkisi içinde)	• 300–1000 mg/gün oral • veya ≤10 g IV
	Intravenöz lipid emülsiyonu	• <70 kg hastalar • 1.5 mL/kg bolus • 0.25 mL/kg/dakika infüzyon • ≥70 kg hastalar • 100 mL bolus • 250 mL infüzyon (15–20 dk)

Not: Dozlar erişkinler için geçerlidir. Çocuklarda kiloya göre hesaplanmalıdır. Klinik durum, laboratuvar bulguları ve kurum protokolleri doğrultusunda uygulama yapılmalıdır.

3. Toksidromlar

3.1.Kolinerjik Toksidrom

Giriş:

Kolinerjik toksidrom, asetilkolinesteraz enzim aktivitesinin inhibisyonu sonucunda asetilkolinin sinaptik aralıkta birikmesi ile ortaya çıkan ve belirgin kolinerjik aşırı uyarılma bulguları ile karakterize bir klinik sendromdur. Klinik tablo çoğunlukla muskarinik etkilerin baskın olduğu ve “ıslak (wet)” olarak tanımlanan bulgularla seyrederek. Artmış sekresyonlar bu toksidromun en ayırt edici özelliğini oluşturur.

Kolinerjik toksidrom en sık organofosfat ve karbamat grubu insektisitlere maruziyet sonrası gelişir. Bunun yanı sıra bazı toksik mantar türleri ve sinir ajanları (örneğin sarin) da benzer klinik tabloya yol açabilir (23). Organofosfatlar, tarımda yaygın olarak kullanılan insektisitler olup aynı zamanda sinir gazlarının temel bileşenlerini oluşturur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde bu ajanlarla ilişkili zehirlenmeler önemli bir halk sağlığı sorunu olup sıklıkla intihar girişimleri ile ilişkilidir (24).

Patofizyoloji ve Etki Mekanizması

Kolinerjik toksidromun temelinde, asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonuna bağlı olarak asetilkolinin sinaptik aralıkta birikmesi ve kolinerjik reseptörlerin sürekli uyarılması yer alır. Normal fizyolojik koşullarda asetilkolin, sinaptik iletim sonrası hızla hidrolize edilerek etkisi sonlandırılırken; enzim inhibisyonu bu sürecin bozulmasına ve kolinerjik iletimin belirgin şekilde artmasına neden olur.

Organofosfatlar asetilkolinesteraz enzimine kovalent bağlanarak irreversibl inhibisyon oluşturur. Zamanla gelişen “aging” fenomeni, enzim ile inhibitör arasındaki bağın kalıcı hale gelmesine yol açarak tedaviyi zorlaştırır. Buna karşılık karbamatlar asetilkolinesterazı reversibl olarak inhibe eder ve etkileri genellikle daha kısa sürelidir. Her iki ajan grubu da sinaptik aralıkta asetilkolin birikimine yol açarak kolinerjik sinir iletimini artırır.

Artmış asetilkolin düzeyleri; muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi reseptörlerinin aşırı uyarılmasına neden olur. Bu durum klinikte özellikle muskarinik etkilerin baskın olduğu artmış sekresyonlar, bronkokonstriksiyon ve bradikardi ile karakterize tabloya yol açarken; nikotinik etkiler nöromusküler iletimi etkileyerek kas güçsüzlüğü ve paralizye katkıda bulunur. Santral sinir sistemi tutulumu ise ajitasyon, nöbet ve koma gibi bulgularla kendini gösterebilir.

Klinik Bulgular

Kolinerjik toksidromun klinik bulguları, asetilkolinin muskarinik, nikotinik ve santral sinir sistemi üzerindeki etkilerine bağlı olarak gelişir. Klinik tablo

çoğunlukla muskarinik etkilerin baskın olduğu ve artmış sekresyonlarla karakterize “ıslak (wet)” görünüm ile seyrederek.

Muskarinik etkiler, kolinerjik toksidromun en belirgin bileşenini oluşturur. Artmış sekresyonlar (salivasyon, lakrimasyon, bronkore) ve gastrointestinal hiperaktivite ön plandadır. Bu bulgular sıklıkla **SLUDGE** (salivasyon, lakrimasyon, ürinasyon, defekasyon, gastrointestinal kramplar, emezis) ve **DUMBELLS** (diyare, ürinasyon, miyozis, bronkospazm/bronkore, emezis, lakrimasyon, letarji, salivasyon) mnemonikleri ile özetlenir. Ayrıca miyozis, bradikardi, hipotansiyon ve bronkospazm sık gözlenir. Özellikle bronkore, bronkospazm ve bradikardi (“**3 Killer B’s**”) yaşamı tehdit eden temel bulgulardır.

Nikotinik etkiler, nöromusküler kavşak tutulumu ile ilişkilidir ve kas fasikülasyonları, kas güçsüzlüğü ve ilerleyici paralizi ile kendini gösterir. Solunum kaslarının etkilenmesi, bronşiyal sekresyon artışı ile birlikte solunum yetmezliğinin gelişimine katkıda bulunur. Otonom gangliyon etkilenmesine bağlı olarak taşikardi ve hipertansiyon da görülebilir.

Santral sinir sistemi etkileri arasında ajitasyon, konfüzyon, deliryum, nöbet ve koma yer alır. İleri olgularda santral solunum depresyonu gelişebilir ve bu durum prognozu olumsuz etkileyen önemli bir faktördür.

Klinik bulguların şiddeti; maruz kalınan ajanın türüne (organofosfat veya karbamat), dozuna, maruziyet yoluna ve süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Özellikle organofosfat zehirlenmelerinde gelişen “aging” fenomeni nedeniyle klinik tablo ilerleyici olabilir.

Tanı

Kolinerjik toksidrom tanısı esas olarak **klinik değerlendirmeye** dayanır. Özellikle artmış sekresyonlarla seyreden “ıslak” klinik tablo ve karakteristik muskarinik bulgular tanı açısından güçlü ipuçları sağlar. SLUDGE ve DUMBELLS mnemoniklerinde yer alan bulguların birlikte bulunması, kolinerjik aşırı uyarılmayı destekler.

Tanıyı desteklemek amacıyla laboratuvar testleri kullanılabilir. Plazma psödokolinesteraz ve eritrosit asetilkolinesteraz düzeylerinde azalma, özellikle organofosfat maruziyetinde tanıyı destekleyicidir. Eritrosit asetilkolinesteraz düzeyi, sinaptik enzim aktivitesini daha iyi yansıttığı için klinik açıdan daha değerlidir. Bununla birlikte, bu testlerin sonuçları gecikebileceğinden tedavi kararları laboratuvar doğrulaması beklenmeden verilmelidir.

Ayırıcı tanıda diğer toksidromlar dikkate alınmalıdır. Özellikle opioid toksidromu, sedatif-hipnotik ajanlara bağlı zehirlenmeler ve bazı nörotoksik ajanlar benzer klinik bulgularla karışabilir. Ancak kolinerjik toksidromda belirgin sekresyon artışı ayırıcı tanıda öne çıkan özelliktir.

Şüpheli olgularda maruziyet öyküsü (tarım ilaçları, kapalı alan maruziyeti, intihar girişimi) ve çevresel bilgiler tanıyı destekler. Klinik şüphe varlığında, tanıyı kesinleştirmek için laboratuvar sonuçları beklenmeden tedaviye başlanması önerilir.

Tedavi

Tedavi yaklaşımı; hızlı dekontaminasyon, erken klinik stabilizasyonun sağlanması, antidot tedavisi ve özellikle aşırı sekresyonların kontrol altına alınmasını içeren destek tedavilerine dayanır. Organofosfat ve karbamat zehirlenmelerinde yönetimin temelini antimuskarinik tedavi oluşturur ve bu amaçla atropin kullanılır. Atropin, muskarinik reseptörleri bloke ederek özellikle bronşiyal sekresyonların kontrolünü sağlar ve klinik yanıtı göre titre edilerek uygulanır. Hafif toksisite olgularında başlangıç dozu genellikle 1–2 mg IV iken, orta-ağır toksisite durumlarında 2–5 mg IV bolus uygulanır. Klinik yanıt alınana, özellikle bronkore ve sekresyon artışı kontrol altına alınana kadar dozlar her 2–3 dakikada bir tekrarlanabilir. Yeterli atropinizasyon sağlandıktan sonra toplam yükleme dozunun yaklaşık %10–20'si/saat hızında sürekli infüzyon şeklinde idame tedavisi uygulanabilir. Tedavide temel hedef bronkore, bradikardi ve aşırı sekresyonların kontrol altına alınmasıdır.

Organofosfat zehirlenmelerinde atropine ek olarak oksim grubu antidotlar, özellikle pralidoksim, tedaviye dahil edilmelidir. Pralidoksim, inhibe olmuş asetilkolinesteraz enzimini reaktif ederek nöromusküler iletimin düzelmesine katkı sağlar. Böylece kas güçsüzlüğü, fasikülasyon ve paralizi gibi nikotinik etkilerin geri dönüşü desteklenir. Önerilen başlangıç dozu en az 30 mg/kg IV olup, ilaç 15–30 dakikada yavaş infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. İdame tedavisi genellikle 8–10 mg/kg/saat sürekli infüzyon şeklinde sürdürülür.

Ajitasyon ve nöbet gelişen hastalarda benzodiazepinler tercih edilen ajanlardır; midazolam 1–2 mg IV veya diazepam 5–10 mg IV uygulanabilir. Benzodiazepinler hem nörolojik semptomların kontrolünde hem de sekonder komplikasyonların önlenmesinde önemli rol oynar. Gastrointestinal dekontaminasyon yöntemlerinin kolinerjik toksidromda sınırlı bir yeri vardır ve rutin uygulamaları genellikle önerilmez.

Destek tedavisi kapsamında solunum yetmezliği gelişen hastalarda mekanik ventilasyon uygulanmalı ve hastalar yoğun bakım koşullarında izlenmelidir. Özellikle lipofilik organofosfat ajanlarında yeniden dağılıma bağlı rekürren toksisite gelişebileceğinden uzun süreli monitörizasyon gerekebilir (25,26).

İzlem ve Prognoz

Organofosfat zehirlenmesinde prognoz, erken tanı ve uygun tedavinin zamanında başlanmasına doğrudan bağlıdır. Hastalar özellikle solunum fonksiyonları, sekresyon kontrolü ve nörolojik durum açısından yakın izlem gerektirir. Solunum yetmezliği gelişimi mortaliteyi belirleyen en önemli

faktördür. Erken ve agresif tedavi ile sağkalım belirgin şekilde artırılabilir; ancak gecikmiş olgularda mortalite ve kalıcı komplikasyon riski artmaktadır.

3.2. Antikolinerjik Toksidrom

Giriş

Antikolinerjik toksidrom, muskarinik reseptörlerin inhibisyonu sonucu gelişen ve tipik olarak “kuru” klinik bulgularla karakterize bir zehirlenme tablosudur. Bu sendromda periferik ve santral etkiler sıklıkla birlikte görülmekle birlikte, klinik şiddeti belirleyen temel unsur santral sinir sistemi tutulumunun derecesidir.

Patofizyoloji ve Etki Mekanizması

Antikolinerjik toksidrom, asetilkolinin muskarinik reseptörler üzerindeki etkisinin antagonizma ile inhibe edilmesi sonucu gelişir. Bu durum parasempatik aktivitenin baskılanmasına ve relatif sempatik dominansa yol açar.

Muskarinik reseptör blokajı; sekresyonlarda azalma, gastrointestinal motilitenin yavaşlaması, bronşiyal sekresyonların azalması, midriyazis ve taşikardi gibi etkilerle sonuçlanır. Bu mekanizma, klinikte gözlenen “kuru” tabloyu açıklar.

Santral sinir sistemi etkileri, özellikle lipofilik ajanların kan-beyin bariyerini geçebilmesi ile ortaya çıkar ve ajitasyon, deliryum, halüsinasyonlar ile ağır olgularda koma şeklinde kendini gösterir.

Antikolinerjik toksidrom en sık antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar ve antipsikotikler gibi ajanlara bağlı gelişir. Ayrıca atropin ve skopolamin içeren bitkisel ajanlar (örneğin *Datura* türleri) benzer mekanizmalarla toksisiteye yol açar.

Klinik Bulgular

Antikolinerjik toksidromun klinik bulguları, muskarinik reseptörlerin inhibisyonuna bağlı olarak gelişir ve periferik ile santral etkilerin kombinasyonu şeklinde ortaya çıkar. Klinik tablo tipik olarak “kuru (dry)” görünüm ile karakterizedir ve sekresyonların azalması ayırt edici bir özelliktir.

Periferik etkiler, antikolinerjik toksidromun karakteristik bulgularını oluşturur. Taşikardi, sıcak ve kuru cilt, flushing, midriyazis, azalmış barsak sesleri ve üriner retansiyon sık görülür. Ayrıca hipertermi ve görme bulanıklığı tabloya eşlik edebilir. Bu bulgular klasik olarak **“Hot as a hare, Mad as a hatter, Red as a beet, Dry as a bone, Blind as a bat”** mnemonik ifadesi ile özetlenir ve sırasıyla hipertermi, santral etkiler, flushing, kuruluk ve görme bozukluklarını tanımlar.

Santral sinir sistemi etkileri, klinik şiddetin belirlenmesinde temel rol oynar. Konfüzyon, ajitasyon, deliryum, halüsinasyonlar ve psikoz en sık görülen

bulgulardır. Daha ağır olgularda nöbet ve koma gelişebilir. Santral bulguların belirgin olduğu hastalarda toksisite genellikle daha şiddetlidir ve yakın izlem gerektirir.

Klinik tablo maruz kalınan ajanın türüne, dozuna ve hastanın bireysel özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Antihistaminikler, antidepresanlar, antipsikotikler ve antiparkinson ilaçlar en sık sorumlu ajanlar arasında yer alırken; **Datura** gibi bazı bitkisel toksinler de benzer klinik tabloya yol açabilir(27). Klinik bulgular zaman içinde değişebileceğinden hastaların düzenli aralıklarla yeniden değerlendirilmesi önemlidir.

Tanı

Antikolinerjik toksidrom tanısı büyük ölçüde klinik değerlendirmeye dayanır. Tipik “kuru” görünüm, midriyazis, taşikardi ve santral sinir sistemi bulgularının birlikte bulunması tanı açısından güçlü ipuçları sağlar. Klasik mnemonik ifadede yer alan bulguların varlığı, tanının hızlı şekilde akla getirilmesine yardımcı olur.

Tanıyı destekleyen spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bu nedenle tanı, klinik bulgular ve ayrıntılı öykü ile konulur. Özellikle ilaç kullanımı, olası toksik maruziyetler ve bitkisel ajanlara temas öyküsü dikkatle sorgulanmalıdır.

Ayırıcı tanıda diğer toksidromlar göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle **sempatomimetik toksidrom**, hipertermi ve ajitasyon gibi benzer bulgular nedeniyle antikolinerjik toksisite ile karışabilir. Ancak sempatomimetik tabloda terleme artışı mevcutken, antikolinerjik toksidromda cilt tipik olarak kurudur. Ayrıca kolinerjik toksidrom, opioid zehirlenmeleri ve santral sinir sistemi enfeksiyonları da ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.

Klinik şüphe varlığında, tanıyı kesinleştirmek için ileri testler beklenmeden tedaviye başlanması önerilir. Özellikle santral bulguların ön planda olduğu hastalarda erken tanı ve uygun yönetim, komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Tedavi

Antikolinerjik toksidromun yönetimi büyük ölçüde destek tedavisine dayanır. Öncelikle havayolu, solunum ve dolaşım stabilizasyonu sağlanmalı, hastalar sürekli kardiyak monitörizasyon altında izlenmelidir. Ajitasyon ve nöbetlerin kontrolünde benzodiazepinler ilk basamak tedavi olarak tercih edilir; örneğin midazolam 1–2 mg IV veya diazepam 5–10 mg IV uygulanabilir. Hipertermi gelişen hastalarda etkin fiziksel soğutma yöntemleri uygulanmalı, antipiretiklerin ise bu tabloda genellikle etkisiz olduğu unutulmamalıdır. Kardiyak etkiler arasında en sık sinüs taşikardisi görülür ve çoğu zaman spesifik tedavi gerektirmez. Bununla birlikte QRS genişlemesi veya ciddi ventriküler aritmilerin varlığında sodyum bikarbonat tedavisi endikedir ve genellikle 1–2 mEq/kg

IV bolus şeklinde uygulanır. Erişkin hastalarda pratik yaklaşım olarak 2–3 ampul (%8.4, 50 mL) IV hızlı bolus uygulanabilir.

Santral sinir sistemi bulgularının belirgin olduğu orta ve ağır olgularda fizostigmin, uygun hastalarda spesifik antidot olarak kullanılabilir. Önerilen doz 0.5–2 mg IV olup, ilaç yaklaşık 5 dakika içinde yavaş intravenöz bolus şeklinde uygulanmalıdır. Klinik yanıtı göre 20–30 dakika aralıklarla tekrar doz uygulanabilir. Uygulama sırasında hastanın sürekli kardiyak monitörizasyon altında tutulması gereklidir. Bununla birlikte geniş QRS kompleksi varlığı, trisiklik antidepresan zehirlenmesi veya etiyolojinin belirsiz olduğu durumlar fizostigmin kullanımı için kontrendikasyon oluşturur. Uygunsuz kullanımın kolinerjik toksisiteye, ciddi bradikardiye veya asistoliye yol açabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tedavi dikkatle planlanmalıdır (28).

Antikolinerjik zehirlenmeler çoğunlukla oral alım sonrası geliştiğinden uygun hastalarda gastrointestinal dekontaminasyon düşünülebilir. Bilinci açık ve havayolu güvenliği sağlanmış hastalarda aktif kömür uygulanması faydalı olabilir. Aktif kömür genellikle 1 g/kg (erişkinde tipik olarak 50 g) oral veya nazogastrik yolla uygulanır. Ancak havayolu koruyamayan hastalarda aspirasyon riski nedeniyle bu yöntem tercih edilmemelidir. Gastrik lavaj ve kusturma yöntemleri günümüzde yalnızca seçilmiş olgularda sınırlı endikasyonlarla kullanılmaktadır.

İzlem ve Prognoz

Antikolinerjik toksidromda prognoz genellikle iyi olup, çoğu hasta uygun destek tedavisi ile tamamen iyileşir. Bununla birlikte santral sinir sistemi bulgularının belirgin olduğu olgularda komplikasyon riski artar ve daha yakın izlem gereklidir.

Hastalar özellikle mental durum, kardiyak ritim ve vücut ısısı açısından izlenmelidir. Ajitasyon, deliryum ve hipertermi gelişimi klinik şiddetin göstergesi olup, erken müdahale gerektirir. Kardiyak monitörizasyon, özellikle eşlik eden iletim bozuklukları veya taşiaritmiler açısından önemlidir.

Prognoz; maruz kalınan ajanın türüne, dozuna ve tedaviye başlama süresine bağlıdır. Erken tanı ve uygun tedavi ile mortalite düşüktür; ancak gecikmiş veya ağır olgularda özellikle hipertermi, ciddi ajitasyon ve komplikasyonlara bağlı morbidite artabilir.

3.3.Sempatomimetik Toksidrom

Giriş

Sempatomimetik toksidrom, santral sinir sistemi uyarılması ve artmış adrenerjik aktivitenin bir sonucu olarak ortaya çıkan, karakteristik klinik bulgularla seyreden bir zehirlenme tablosudur. Psikomotor ajitasyon, hipertansiyon, taşikardi, midriyazis, hipertermi ve belirgin terleme en sık

gözlenen bulgular arasında yer alır. Klinik şiddetin artmasıyla birlikte nöbetler, ciddi kardiyak ritim bozuklukları ve yaşamı tehdit eden kardiyovasküler komplikasyonlar gelişebilir.

Bu toksidrom en sık kokain ve amfetamin türevlerine bağlı olarak görülmekle birlikte, kafein, metamfetamin, metilfenidat ve teofilin gibi diğer ajanlar da benzer bir klinik tabloya yol açabilir (29). Bu maddelerin ortak özelliği, sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak yaygın fizyolojik etkiler oluşturmalarıdır.

Patofizyoloji ve Etki Mekanizması

Sempatomimetik toksidromun patofizyolojisi, santral sinir sistemi uyarılması ve adrenerjik sistemin aşırı uyarılmasına dayanır. Bu ajanlar presinaptik sinir uçlarından norepinefrin salınımını artırarak veya geri alımını inhibe ederek sinaptik aralıkta katekolamin birikimine yol açar. Sonuç olarak alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin aşırı aktivasyonu meydana gelir.

Alfa-adrenerjik reseptörlerin uyarılması vazokonstriksiyon ve hipertansiyona neden olurken, beta-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu taşikardi, artmış kardiyak kontraktile ve metabolik hızda artış ile sonuçlanır. Bu yaygın adrenerjik aktivasyon, klinikte gözlenen hiperadrenerjik tabloyu oluşturur.

Özellikle kokain, norepinefrin geri alımını inhibe ederek belirgin vazokonstriksiyon oluşturur ve miyokardiyal iskemi riskini artırır. Ayrıca serotonin geri alımını engelleyerek öforik etkilere katkıda bulunur. Bunun yanı sıra sodyum kanal blokajı yaparak kardiyak iletim sistemini etkiler ve QRS kompleksinde genişlemeye yol açabilir (30).

Klinik Bulgular

Sempatomimetik toksidrom, artmış adrenerjik aktivitenin etkisiyle çoklu organ sistemlerini etkileyen geniş bir klinik spektrum ile seyredir. Klinik tablo genellikle santral sinir sistemi uyarılması ve periferik sempatik aktivitenin birlikte bulunduğu bir hiperadrenerjik durum ile karakterizedir.

Kardiyovasküler sistem bulguları en belirgin klinik özellikler arasındadır. Hipertansiyon ve sinüs taşikardisi sıklıkla görülürken, supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon ve diğer disritmiler gelişebilir. Ayrıca QT uzaması, QRS genişlemesi, miyokardit ve akut koroner sendrom gibi ciddi kardiyak komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Özellikle kokain kullanımına bağlı olarak belirgin vazokonstriksiyon ve miyokardiyal iskemi riski artar (30).

Santral sinir sistemi etkilenimi, ajitasyon, anksiyete ve psikomotor huzursuzluk ile başlar; ilerleyen olgularda nöbet ve koma gelişebilir. Santral uyarılma, klinik şiddetin belirlenmesinde önemli bir göstergedir.

Diğer sistem bulguları arasında midriyazis, hipertermi ve belirgin terleme dikkat çeker. Antikolinergik toksidromdan farklı olarak terleme artışı bu tablo için

ayırt edici bir özelliktir. Pulmoner sistemde astım alevlenmesi, pnömonit ve özellikle kokain kullanımına bağlı pulmoner hemoraji görülebilir. Gastrointestinal sistemde iskemik kolit, barsak nekrozu ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilirken; renal sistemde rabdomiyoliz ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir (31-33).

Klinik bulguların şiddeti, maruz kalınan ajanın türüne, dozuna ve kullanım yoluna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kokain ve amfetamin türevleri en sık sorumlu ajanlar olmakla birlikte, kafein, metamfetamin, metilfenidat ve teofilin gibi diğer maddeler de benzer klinik tabloya yol açabilir (27).

Tanı

Sempatomimetik toksidrom tanısı büyük ölçüde **klinik değerlendirmeye** dayanır. Hipertansiyon, taşikardi, ajitasyon, midriyazis, hipertermi ve özellikle **terleme varlığı** tanı açısından önemli ipuçlarıdır. Klinik olarak hiperadrenerjik durumun varlığı, toksidromun hızlı şekilde tanınmasını sağlar.

Tanıyı desteklemek amacıyla laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Elektrolit düzeyleri, böbrek fonksiyon testleri ve kreatin kinaz ölçümü özellikle rabdomiyoliz ve metabolik komplikasyonların değerlendirilmesinde önemlidir. Elektrokardiyografi, ritim bozuklukları, QRS genişlemesi ve QT uzaması gibi kardiyak etkilerin saptanmasında temel bir incelemedir.

Ayrırcı tanıda diğer toksidromlar dikkate alınmalıdır. Özellikle **antikolinerjik toksidrom**, hipertermi ve ajitasyon gibi benzer bulgular nedeniyle karışabilir; ancak antikolinerjik tabloda cilt kuru iken sempatomimetik toksisitede terleme belirgindir. Kolinerjik toksidrom ise artmış sekresyonlar ve bradikardi ile ayrılır. Ayrıca serotonin sendromu, malign hipertermi ve tirotoksikoz gibi diğer hipertermik durumlar da ayrırcı tanıda değerlendirilmelidir.

Şüpheli olgularda maruziyet öyküsü (uyarıcı madde kullanımı, ilaç alımı) tanıyı destekler. Klinik şüphe varlığında, tanıyı doğrulayıcı testler beklenmeden tedaviye başlanması önerilir. Erken tanı ve uygun yönetim, ciddi kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonların önlenmesinde kritik öneme sahiptir.

Tedavi

Tedavi yaklaşımı esas olarak destek tedavisine dayanır ve hastanın klinik bulgularına göre bireyselleştirilmelidir. Öncelikle havayolu güvenliği sağlanmalı, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sürdürülmelidir. Ajitasyon ve nöbetlerin kontrolünde benzodiazepinler ilk basamak tedavi olarak tercih edilir; örneğin midazolam 1–2 mg IV veya diazepam 5–10 mg IV uygulanabilir. Benzodiazepinler aynı zamanda artmış katekolamin aktivitesine bağlı taşikardi, hipertansiyon ve ajitasyon gibi semptomların azaltılmasına da katkı sağlar.

Hipertermi gelişen hastalarda hızlı ve etkin fiziksel soğutma yöntemleri uygulanmalıdır.

Dirençli hipertansiyon varlığında fentolamin veya sodyum nitroprussid gibi kısa etkili ajanlar kullanılabilir. Fentolamin genellikle 1–5 mg IV bolus şeklinde uygulanırken, sodyum nitroprussid 0.3–10 mcg/kg/dakika IV infüzyon şeklinde titre edilerek verilebilir. Buna karşılık beta-blokerlerin, özellikle kokain toksisitesinde, karşılanmamış alfa-adrenerjik uyarıyı artırarak vazokonstriksiyonu şiddetlendirebileceği için kullanımı önerilmez. Akut koroner sendrom gelişen hastalarda nitrat ve aspirin tedavisi uygulanmalı, gerekli durumlarda kalsiyum kanal blokerleri tedaviye eklenmelidir. Nitrogliserin genellikle 5–10 mcg/dakika IV infüzyon şeklinde başlanır ve klinik yanıtı göre titre edilir. Aspirin ise 160–325 mg oral yükleme dozu şeklinde uygulanabilir.

Sodyum kanal blokajına bağlı gelişen geniş kompleks taşikardilerde sodyum bikarbonat tedavisi etkili olup genellikle 1–2 mEq/kg IV bolus şeklinde uygulanır. Erişkin hastalarda pratik yaklaşım olarak 2–3 ampul (%8.4, 50 mL) IV hızlı bolus uygulanabilir. Gerekli durumlarda tedavi tekrar edilebilir; ancak uygulama sırasında sistemik pH'nın 7.55'in üzerine çıkmamasına dikkat edilmelidir.

Dirençli kardiyotoksisite olgularında intravenöz lipid emülsiyonu tedavisi bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Önerilen uygulama şeması; 70 kg altındaki hastalarda 1.5 mL/kg IV bolus ardından 0.25 mL/kg/dakika infüzyon, 70 kg ve üzerindeki hastalarda ise 100 mL IV bolus ardından 250 mL infüzyonun 15–20 dakika içinde uygulanması şeklindedir (33).

İzlem ve Prognoz

Sempatomimetik toksidromda prognoz genellikle iyi olmakla birlikte, ajanın türü ve klinik şiddete bağlı olarak değişir. Hastalar kardiyovasküler ve nörolojik bulgular açısından yakın izlenmelidir. Sürekli kardiyak monitörizasyon ve hipertermi ile rabdomyoliz açısından takip önemlidir.

Erken tanı ve uygun destek tedavisi ile çoğu hasta iyileşir; ancak ağır olgularda ciddi kardiyovasküler komplikasyonlar ve çoklu organ disfonksiyonu gelişebilir.

3.4.Opioid Toksidrom

Giriş

Opioid kullanımı ve kötüye kullanımı, son yıllarda giderek artan sıklığı ile önemli bir küresel halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Doğal veya sentetik kaynaklı olabilen bu ajanlar, güçlü analjezik ve sedatif etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmakta, ancak aşırı doz veya yanlış kullanım durumlarında ciddi toksisiteye yol açabilmektedir. Doğal opioidler afyon hashaşından elde edilir ve bu grup maddeler tarihsel olarak en eski analjezik ajanlar arasında yer alır (34).

Patofizyoloji ve Etki Mekanizması

Opioidlerin farmakolojik etkileri başlıca μ (mu), κ (kappa) ve δ (delta) reseptörleri üzerinden gerçekleşir. Bu reseptörler G-protein bağlı reseptörler olup aktivasyonları adenilat siklaz inhibisyonu, potasyum kanallarının açılması ve kalsiyum kanallarının kapanması ile sonuçlanır. Bu mekanizmalar nöronal hiperpolarizasyona ve nörotransmitter salınımında azalmaya yol açar.

Özellikle μ -reseptör aktivasyonu, analjezi ve öfori ile birlikte santral sinir sistemi depresyonu ve solunum merkezinde baskılanmaya neden olur. Solunum depresyonu, medulladaki solunum merkezinin karbon dioksit duyarlılığının azalması sonucu gelişir ve opioid toksisitesinde mortalitenin temel mekanizmasını oluşturur.

κ ve δ reseptörleri de analjezik etkilere katkıda bulunmakla birlikte, klinik tabloda daha az belirleyicidir. Ayrıca opioidlerin gastrointestinal sistem üzerindeki inhibitör etkileri, barsak motilitesinde azalma ve konstipasyon ile sonuçlanır.

Bu reseptör düzeyindeki etkilerin toplamı, opioid toksidromda gözlenen santral depresyon, solunum baskılanması ve diğer sistemik bulguların temelini oluşturur.

Klinik Bulgular

Opioid toksidrom, opioid reseptörlerinin aktivasyonu sonucu gelişen ve başlıca santral sinir sistemi ile solunum sistemi üzerinde baskılayıcı etkilerle karakterize bir klinik tabloya sahiptir. Klinik bulgular, kullanılan ajanın türüne, dozuna ve maruziyet şekline bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

Santral sinir sistemi etkileri, genellikle sedasyon, bilinç düzeyinde azalma ve koma ile kendini gösterir. Öfori erken dönemde görülebilmekle birlikte, doz arttıkça yerini santral depresyona bırakır.

Solunum sistemi bulguları, opioid toksisitesinin en kritik bileşenini oluşturur. Solunum sayısında azalma, yüzeysel solunum ve ileri olgularda apne gelişebilir. Solunum depresyonu, mortalitenin en önemli nedenidir.

Göz bulguları arasında miyozis tipik bir bulgu olmakla birlikte, her hastada görülmeyebilir. Özellikle meperidin ve propoksifen gibi bazı ajanların kullanımı veya çoklu ilaç alımlarında pupilla boyutu normal saptanabilir (35).

Diğer sistem bulguları arasında azalmış barsak sesleri, kabızlık, hipotansiyon ve üriner retansiyon yer alır. Ayrıca bazı hastalarda histamin salınımına bağlı ürtikeryal döküntüler gözlenebilir.

Klasik olarak opioid zehirlenmesinde tanımlanan triad; **bilinç düzeyinde azalma, solunum depresyonu ve miyozis** olmakla birlikte, bu üç bulgunun her hastada birlikte bulunması zorunlu değildir.

Farklı opioid ajanlar kendilerine özgü klinik özelliklerle ilişkili olabilir. Dekstrometorfan yüksek dozlarda serotonerjik toksisiteye neden olabilirken, loperamid kardiyak iletim sistemi üzerine etkileri nedeniyle QRS ve QT uzamasına yol açabilir. Meperidin nöbetlerle ilişkilendirilmiş olup pupiller bulgular atipik olabilir. Metadon uzun etkili bir opioid olup QT uzaması ve Torsades de Pointes gelişimi ile ilişkilidir. Tramadol nöbet eşliğini düşürürken, eroin kullanımı akut akciğer hasarı ile ilişkili olabilir (36).

Tanı

Opioid toksidrom tanısı esas olarak **klinik değerlendirmeye** dayanır. Bilinç düzeyinde azalma, solunum depresyonu ve miyozis birlikteliği tanı açısından güçlü bir göstergedir; ancak bu klasik triadın tüm hastalarda bulunmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tanıyı desteklemek amacıyla bazı yardımcı testler kullanılabilir. Arteriyel kan gazı analizi, hiperkapni ve respiratuvar asidozun değerlendirilmesinde önemlidir. Pulse oksimetre ve kapnografi, solunumun izlenmesinde faydalıdır. Elektrokardiyografi özellikle metadon ve loperamid gibi ajanlara bağlı gelişebilecek iletim bozukluklarının saptanmasında gereklidir.

Ayırıcı tanıda diğer santral sinir sistemi depresyonu yapan durumlar dikkate alınmalıdır. Sedatif-hipnotik ilaç zehirlenmeleri, alkol intoksikasyonu, hipoglisemi, intrakraniyal patolojiler ve metabolik nedenler benzer klinik tabloya yol açabilir. Ayrıca pupiller bulguların her zaman tipik olmayabileceği unutulmamalıdır.

Şüpheli olgularda maruziyet öyküsü (ilaç kullanımı, madde kötüye kullanımı) tanıyı destekler. Klinik şüphe varlığında, tanıyı kesinleştirmek amacıyla ileri testler beklenmeden tedaviye başlanması önerilir. Özellikle solunum depresyonunun erken tanınması ve uygun müdahale, mortalitenin azaltılmasında kritik öneme sahiptir (35,36).

Tedavi

Opioid toksisitesinin tedavisinde temel yaklaşım, öncelikle havayolu güvenliğinin sağlanması ve yeterli ventilasyonun sürdürülmesidir. Solunum depresyonu gelişen hastalarda balon-valf-maske ile ventilasyon desteği gerekebilir ve ileri olgularda endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır. Ayrıca tüm hastalarda hipoglisemi olasılığı dışlanmalı ve gerekli durumlarda düzeltilmelidir.

Spesifik antidot olarak kullanılan nalokson, kompetitif opioid reseptör antagonisti olup opioidlere bağlı solunum depresyonunu hızlı şekilde geri çevirebilir. Nalokson uygulaması hastanın klinik durumuna göre titre edilmelidir. Spontan solunumu bulunan ancak solunum depresyonu gelişen hastalarda aşırı opioid yoksunluğunu önlemek amacıyla düşük doz titrasyon önerilir; bu amaçla

başlangıç dozu genellikle 0.04–0.05 mg IV olarak uygulanabilir. Daha belirgin solunum depresyonu bulunan olgularda standart başlangıç dozu 0.2–1 mg IV'dir. Apne, ciddi hipoventilasyon veya kardiyorespiratuvar arrest gelişen hastalarda ise ≥ 2 mg IV nalokson uygulanmalı ve gerekli görülürse 2–3 dakika aralıklarla tekrar edilmelidir.

Naloksonun etki süresinin birçok opioid ajana kıyasla daha kısa olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle özellikle uzun etkili opioid maruziyetlerinde rekürren solunum depresyonu gelişebileceğinden hastalar yakın monitörizasyon altında izlenmelidir. Tekrarlayan bolus gereksinimi bulunan olgularda sürekli nalokson infüzyonu düşünülebilir. Ayrıca opioid toksisitesinde destek tedavisi kapsamında oksijen desteği, sıvı resüsitasyonu ve gerekli durumlarda mekanik ventilasyon uygulanmalıdır (35,36).

İzlem ve Prognoz

Opioid toksidromda prognoz, erken tanı ve uygun tedaviye bağlıdır. Hastalar özellikle solunum fonksiyonları ve bilinç düzeyi açısından yakından izlenmelidir. Nalokson uygulanan olgularda, ilacın etki süresinin birçok opioidden daha kısa olması nedeniyle rekürren solunum depresyonu açısından dikkatli takip gereklidir.

Çoğu hasta uygun tedavi ile tamamen iyileşir; ancak gecikmiş müdahale durumunda hipoksiye bağlı kalıcı nörolojik hasar gelişebilir. Bu nedenle solunum depresyonunun erken tanınması ve yönetimi prognozu belirleyen en önemli faktördür.

3.5.Serotonin Sendromu

Giriş

Serotonin sendromu, santral ve periferik serotonerjik aktivitenin artmasına bağlı olarak gelişen ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilen bir toksidromdur. Klinik tablo; mental durum değişiklikleri, otonom instabilite ve nöromüsküler hiperaktivitenin değişen derecelerde birlikteliği ile karakterizedir. Hastalar çoğunlukla ajitasyon, taşikardi ve hipertansiyon ile başvurur; ağır olgularda ise belirgin hipertermi ve hemodinamik dalgalanmalar gelişebilir.

Patofizyoloji ve Etki Mekanizması

Serotonin sendromunun patofizyolojisi, santral ve periferik sinir sisteminde serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) düzeylerinin artması ve özellikle 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerinin aşırı uyarılması ile ilişkilidir. Bu durum genellikle serotonerjik ilaçların aşırı dozda alınması, doz artışı veya birden fazla serotonerjik ajanın birlikte kullanılması sonucu ortaya çıkar.

Artmış serotonerjik aktivite; nöromüsküler hiperaktivite, mental durum değişiklikleri ve otonom disfonksiyona yol açar. Serotonin düzeyindeki artış, geri

alımın inhibisyonu, metabolizmanın azalması veya salınımın artması gibi mekanizmalarla gerçekleşir. Özellikle 5-HT_{2A} reseptör aktivasyonu, kas aktivitesinde artış ve hipertermi gelişiminde önemli rol oynar.

Klinik Bulgular

Serotonin sendromu, artmış serotonerjik aktiviteye bağlı olarak gelişen ve **nöromüsküler hiperaktivite, otonom instabilite ve mental durum değişiklikleri** ile karakterize bir klinik tabloya sahiptir. Bulgular genellikle hızlı başlangıçlıdır ve kısa sürede progresyon gösterebilir.

Nöromüsküler bulgular, serotonin sendromunun en ayırt edici özellikleri arasında yer alır. Hiperrefleksi, tremor, spontan veya indüklenabilir klonus ve kas rijiditesi sık görülür. Özellikle klonus (spontan, indüklenebilir veya oküler) tanı açısından önemli bir bulgudur. Bu nöromüsküler bulgular sıklıkla alt ekstremitelerde daha belirgindir.

Otonom sistem bulguları arasında hipertermi, taşikardi, hipertansiyon, midriyazis, diyaforez ve artmış barsak sesleri yer alır. Otonom instabilite klinik şiddet arttıkça daha belirgin hale gelir ve ağır olgularda hemodinamik dalgalanmalar görülebilir.

Mental durum değişiklikleri ajitasyon, anksiyete ve konfüzyondan deliryuma kadar değişen bir spektrumda izlenir. Ağır vakalarda bilinç düzeyinde ileri derecede bozulma gelişebilir.

Klinik şiddet; maruz kalınan ajanın türüne, dozuna ve ilaç etkileşimlerine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Özellikle serotonerjik ilaçların aşırı dozları veya kombinasyonları en sık etiyolojik nedenlerdir ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) bu tabloda önemli bir yer tutar (27). Klinik seyir çoğu hastada hızlıdır ve uygun tedavi ile genellikle 24 saat içinde belirgin düzelme sağlanır; ancak monoamin oksidaz inhibitörleri veya uzun yarı ömürlü ajanlara maruziyet durumunda semptomlar daha uzun sürebilir.

Tanı

Serotonin sendromu tanısı esas olarak **klinik değerlendirmeye** dayanır. Tanıda en yaygın kullanılan yaklaşım **Hunter Serotonin Toksikite Kriterleri**'dir (37). Bu kriterlere göre serotonerjik ajan maruziyeti olan bir hastada aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı tanıyı destekler:

Spontan klonus

İndüklenebilir klonus ile birlikte ajitasyon veya diyaforez

Oküler klonus ile birlikte ajitasyon veya diyaforez

Tremor ve hiperrefleksi

Hipertermi (>38°C) ile birlikte kas rijiditesi ve klonus

Tanıyı destekleyen spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bununla birlikte laboratuvar incelemeleri, komplikasyonların değerlendirilmesi ve ayırıcı tanı açısından önemlidir. Kreatin kinaz düzeylerinde artış, laktik asidoz ve elektrolit dengesizlikleri ağır olgularda görülebilir.

Ayırıcı tanıda diğer hipertermik ve nörolojik tablolar dikkate alınmalıdır. Özellikle **sempatomimetik toksidrom**, **antikolinerjik toksidrom**, **nöroleptik malign sendrom** ve **malign hipertermi** benzer klinik bulgularla karışabilir. Ancak serotonin sendromunda klonus ve hiperrefleksi varlığı ayırıcı tanıda belirleyici özelliklerdir.

Şüpheli olgularda ayrıntılı ilaç öyküsü (özellikle serotonerjik ajan kullanımı ve ilaç etkileşimleri) tanıyı destekler. Klinik şüphe varlığında, tanıyı kesinleştirmek amacıyla ileri testler beklenmeden tedaviye başlanması önerilir. Erken tanı ve uygun yönetim, komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Tedavi

Tedavinin temelini serotonerjik ajanların derhal kesilmesi ve destek tedavisinin başlatılması oluşturur. Hastanın oksijenasyonu sağlanmalı, intravenöz sıvı tedavisi uygulanmalı ve sürekli kardiyak monitörizasyon yapılmalıdır. Ajitasyonun kontrolünde fiziksel kısıtlama yerine benzodiazepinlerle sedasyon tercih edilir; bu yaklaşım aynı zamanda otonom bulguların hafiflemesine de katkı sağlar. Haloperidol ve benzeri ajanlar, ısı regülasyonunu bozabilecekleri için önerilmez.

Otonom instabilite gelişen hastalarda tedavi dikkatle yönlendirilmelidir. Hipertansiyon ve taşikardi varlığında kısa etkili ajanlar tercih edilirken, uzun etkili beta-blokerlerden kaçınılmalıdır. Hipotansiyon gelişen olgularda ise uygun vazopressör desteği sağlanmalıdır. Hipertermi yönetiminde temel hedef, artmış kas aktivitesinin kontrol altına alınmasıdır; bu nedenle ağır vakalarda sedasyon, nöromüsküler paralizi ve entübasyon gerekebilir. Antipiretiklerin bu tabloda etkili olmadığı unutulmamalıdır.

Destek tedavisine rağmen semptomların devam ettiği olgularda siproheptadin (cyproheptadine) 4 mg tablet veya 2 mg/5 ml şurup kullanılabilir [12]((38)). Bu ajan serotonin reseptör antagonisti olarak etki gösterir ve özellikle orta-şiddetli vakalarda klinik iyileşmeye katkı sağlayabilir. Ancak yalnızca oral formunun bulunması uygulamada sınırlayıcı olabilir.

İzlem ve Prognoz

Serotonin sendromunda prognoz genellikle iyi olup, çoğu hasta uygun tedavi ile 24–72 saat içinde belirgin düzelme gösterir. Hastalar özellikle vital bulgular, mental durum ve nöromüsküler aktivite açısından yakından izlenmelidir.

Hipertermi ve otonom instabilite varlığı klinik şiddetin göstergesi olup, yoğun izlem gerektirir.

Erken tanı ve tedavi ile mortalite düşüktür; ancak ağır olgularda hipertermi, rabdomiyoliz ve çoklu organ disfonksiyonu gelişebilir. Bu nedenle hızlı progresyon gösterebilen hastalarda yakın takip ve uygun destek tedavisi prognoz açısından kritik öneme sahiptir.

3.6.Asetaminofen (Parasetamol) Zehirlenmesi

Giriş

Asetaminofen (parasetamol), analjezik ve antipiretik etkileri nedeniyle dünya genelinde yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Bununla birlikte, özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedenlerinden biri olarak öne çıkmaktadır (39,40). Geniş terapötik kullanımına rağmen, doz aşımı durumunda ciddi ve potansiyel olarak ölümcül hepatotoksisite gelişebilir.

Patofizyoloji ve Etki Mekanizması

Asetaminofen karaciğerde ağırlıklı olarak glukuronidasyon (%40–67) ve sülfatlama (%20–46) yolları ile metabolize edilerek zararsız bileşiklere dönüştürülür. Daha küçük bir kısmı ise sitokrom P450 enzim sistemi aracılığıyla reaktif ve toksik bir ara metabolit olan N-asetil-p-benzokinon imin (NAPQI)'ye dönüşür.

Terapötik dozlarda oluşan NAPQI, hepatositlerde bulunan glutatyon ile hızla konjuge edilerek detoksifiye edilir. Ancak aşırı doz alımında primer metabolizma yolları doyuma ulaşır ve daha fazla miktarda asetaminofen P450 yoluna yönlendirilir. Bunun sonucunda artan NAPQI üretimi, mevcut glutatyon depolarını tüketir. Glutatyonun yetersiz kalması durumunda NAPQI, hepatoselüler proteinlere bağlanarak hücresel hasar ve nekroza yol açar (41).

Klinik Bulgular ve Seyir

Asetaminofen zehirlenmesi erken dönemde genellikle asemptomatik ya da nonspesifik bulgularla seyredir. Klinik tablo klasik olarak dört evrede incelenir:

İlk 24 saat içinde görülen erken dönemde hastalarda bulantı, kusma, halsizlik ve iştahsızlık gibi nonspesifik şikayetler ön plandadır; bazı hastalar tamamen asemptomatik olabilir. Bu dönemde laboratuvar bulguları çoğunlukla normaldir, ancak nadiren metabolik asidoz veya hipokalemi saptanabilir.

24–72 saatlik dönemde semptomlar belirginleşir ve sağ üst kadranda ağrısı ortaya çıkabilir. Bu evrede hepatoselüler hasarın biyokimyasal göstergeleri olan AST ve ALT düzeylerinde belirgin yükselme izlenir.

72–96 saat arası dönem, hepatik hasarın en şiddetli olduğu evredir. Fulminan karaciğer yetmezliği gelişebilir ve bu tabloya ensefalopati, koagülopati, sarılık,

böbrek yetmezliği, metabolik asidoz, ARDS, sepsis ve serebral ödem eşlik edebilir.

Dördüncü evrede (4 gün–2 hafta) ise hastalar ya iyileşme sürecine girer ya da ilerleyici multiorgan yetmezliği sonucu kaybedilebilir (42,43).

Tanı ve Risk Değerlendirmesi

Asetaminofen toksisitesinde tanı ve tedavi kararı, serum asetaminofen düzeyi ile alım zamanı arasındaki ilişkiye dayanır. Bu amaçla kullanılan Rumack–Matthew nomogramı, akut tek doz alımlarda ve ilk 24 saat içinde hepatotoksosite riskini öngörmede altın standarttır.

Ancak alım zamanının bilinmediği durumlarda veya başvurunun 24 saatten geç olduğu olgularda nomogram kullanılamaz. Bu gibi durumlarda klinik şüphe varlığında tedavi geciktirilmeden başlatılmalıdır.

Tedavi

Asetaminofen zehirlenmesinde tedavi yaklaşımı öncelikle temel yaşam desteği ilkelerine dayanır. Havayolu, solunum ve dolaşım stabilizasyonu sağlanmalı; erken başvuran uygun hastalarda gastrointestinal dekontaminasyon amacıyla aktif kömür uygulanması düşünülmelidir. Aktif kömür genellikle 1 g/kg (erişkinde tipik olarak 50 g) dozunda oral veya nazogastrik yolla uygulanır.

Spesifik tedavinin temelini N-asetilsistein (NAC) oluşturur. NAC, glutatyon depolarını yenileyerek toksik metabolit olan N-asetil-p-benzoquinon imin (NAPQI)’nin detoksifikasyonunu sağlar ve antioksidan etkiler gösterir. Tedavi yaklaşımı; alım zamanı, serum asetaminofen düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri ve klinik tabloya göre belirlenir. Bilinen tek zamanlı akut alımlarda Revised Rumack–Matthew nomogramı hepatotoksosite risk değerlendirmesinde kullanılabilir; ancak zamanı bilinmeyen alımlar, tekrarlayan supratherapötik kullanım veya karaciğer hasarı gelişmiş olgularda geçerli değildir.

N-Asetilsistein (NAC) Tedavisi

Güncel yaklaşımda toplam en az 300 mg/kg NAC uygulanması hedeflenmektedir. Daha düşük anafilaktoid reaksiyon oranı ve uygulama kolaylığı nedeniyle günümüzde en sık tercih edilen intravenöz protokol two-bag (20 saatlik) rejimdir:

- 200 mg/kg NAC, ilk 4 saatlik infüzyon
- ardından 100 mg/kg NAC, sonraki 16 saatlik infüzyon

Klasik three-bag (21 saatlik) rejimde ise sırasıyla:

- 150 mg/kg (1 saat),
- 50 mg/kg (4 saat),
- 100 mg/kg (16 saat)

şeklinde intravenöz infüzyon uygulanır.

Oral NAC alternatif bir seçenektir; ancak gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tolerabilitesi sınırlıdır. Oral protokolde yükleme dozu 140 mg/kg, ardından 70 mg/kg dozunda 4 saatte bir toplam 17 idame dozu uygulanır. Klinik pratikte intravenöz uygulama çoğu merkezde daha sık tercih edilmektedir.

Tedavi; serum asetaminofen düzeyinin saptanamaz hale gelmesi ve karaciğer enzimlerinin düzelme eğilimi göstermesiyle sonlandırılabilir; bu kriterler sağlanmadığı sürece NAC tedavisine devam edilmelidir (44–46).

Zamanı Bilinmeyen Alımlar ve Karaciğer Hasarı

Zehirlenme zamanının bilinmediği veya güvenilir olmadığı durumlarda klinik yaklaşım serum asetaminofen düzeyi ile biyokimyasal parametrelerin birlikte değerlendirilmesine dayanır. Serum asetaminofen düzeyinin ≤ 10 mcg/mL olması ve aminotransferazların normal bulunması durumunda NAC başlanmayabilir. Buna karşılık asetaminofen düzeyinin >10 mcg/mL olması veya AST/ALT yüksekliği saptanması durumunda NAC tedavisi önerilir.

Karaciğer hasarı gelişmiş hastalarda ise serum asetaminofen düzeyinden bağımsız olarak NAC tedavisine gecikmeksizin başlanmalıdır. Bu yaklaşım özellikle gecikmiş başvuru (≥ 12 –24 saat), alım zamanının belirsiz olması veya serumda asetaminofen saptanamaması durumlarında önem taşır. Bu hasta grubunda Revised Rumack–Matthew nomogramı kullanılmamalıdır.

Fulminan Karaciğer Yetmezliği ve Transplant Değerlendirmesi

Fulminan karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda intravenöz NAC tedavisine devam edilmeli ve hastalar karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmelidir. Prognozun belirlenmesinde Modified King's College kriterleri yol göstericidir. Kötü prognoz göstergeleri arasında:

- arteriyel laktatın erken dönemde >3.5 mmol/L veya resüsitasyon sonrası >3.0 mmol/L olması,
- arteriyel pH <7.30 ,
- Grade III–IV hepatik ensefalopati,
- protrombin zamanı >100 saniye,
- serum kreatinin >3.4 mg/dL

yer alır. Bu kriterleri karşılayan hastalarda erken dönemde transplant merkezi ile iletişime geçilmelidir.

Asetaminofen toksisitesinde akut böbrek hasarı nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. Hiperkalemi, dirençli metabolik asidoz, üremi veya ciddi sıvı yüklenmesi gibi standart endikasyonlar varlığında hemodiyaliz uygulanmalıdır.

İzlem ve Prognoz

Prognoz erken tanı ve zamanında başlanan antidot tedavisine bağlıdır. Hastalar serum asetaminofen düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri ve koagülasyon parametreleri açısından yakından izlenmelidir. Erken dönemde başlanan NAC

tedavisi ile çoğu hastada hepatotoksisite önlenabilir; ancak gecikmiş başvurularda akut karaciğer yetmezliği, koagülopati ve ensefalopati gelişebilir. Bu nedenle yüksek riskli hastaların yoğun bakım koşullarında izlenmesi ve gerektiğinde karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir.

3.7.Siklik (Trisiklik) Antidepresan Zehirlenmesi

Giriş

Siklik antidepresanlar, özellikle trisiklik antidepresanlar (TCA), geçmişte depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte günümüzde daha güvenli ajanların geliştirilmesiyle kullanım sıklıkları azalmıştır. Bununla birlikte, dar terapötik aralıkları ve çok yönlü toksik etkileri nedeniyle aşırı doz durumlarında klinik önemlerini korumaktadırlar. Nitekim, aşırı dozla ilişkili ölümlerde en sık yer alan antidepresan gruplarından biri oldukları bildirilmiştir (47,48).

Patofizyoloji ve Etki Mekanizması

TCA toksisitesi, birden fazla reseptör ve iyon kanalı üzerindeki etkilerin birleşimi sonucu ortaya çıkar. Bu ilaçlar antihistaminerjik etkileri nedeniyle belirgin sedasyon ve bilinç düzeyinde azalma oluşturabilir. Antimuskarinik etkiler ise hem santral hem periferik bulgulara yol açar; santral sinir sistemi tutulumu ajitasyon, deliryum ve halüsinasyonlarla kendini gösterirken, periferik etkiler midriyazis, taşikardi, hipertermi, ileus ve üriner retansiyon şeklinde izlenir.

Alfa-adrenerjik reseptör blokajı ortostatik hipotansiyon ve refleks taşikardiye neden olurken, monoamin geri alımının inhibisyonu sempatik aktivitede artışa katkıda bulunur. Bununla birlikte, TCA toksisitesinde en kritik mekanizma hızlı sodyum kanal blokajıdır. Bu etki kardiyak iletiyi yavaşlatır, depolarizasyonu geciktirir ve miyokard kontraktilesini azaltır. Sonuç olarak QRS kompleksinde genişleme, iletim blokları ve ventriküler aritmiler gelişebilir. Ek olarak potasyum kanal blokajı QT uzamasına ve nadiren torsades de pointes gelişimine katkıda bulunur (49).

Klinik Bulgular

TCA zehirlenmesi, hafif antikolinerjik semptomlardan yaşamı tehdit eden kardiyovasküler komplikasyonlara kadar uzanan geniş bir klinik spektrumda seyreder. Bulgular genellikle alımdan sonraki ilk birkaç saat içinde ortaya çıkar.

Erken dönemde hiperrefleksi, miyoklonus, ataksi, konuşma bozukluğu, letarji ve dezoryantasyon gibi nörolojik bulgular ile sinüs taşikardisi dikkat çeker. Daha

ağır zehirlenmelerde ise ventriküler aritmiler, belirgin hipotansiyon, solunum depresyonu, bilinç kaybı ve nöbetler gelişebilir (50,51).

Tanı

Trisiklik antidepresan (TCA) zehirlenmesi tanısı büyük ölçüde **kllinik bulgular ve elektrokardiyografik değerlendirme** ile konulur. Erken dönemde ortaya çıkan nörolojik semptomlar (letarji, konfüzyon, ajitasyon) ile birlikte sinüs taşikardisi ve antikolinerjik bulgular tanıyı düşündürmelidir. Ancak klinik tablo değişken olabileceğinden, tek bir bulgunun varlığı tanı koydurucu değildir.

Tanıda **elektrokardiyografi (EKG)** en önemli araçtır. QRS kompleksinin genişlemesi, PR ve QT uzaması ile aVR derivasyonunda terminal R dalgası varlığı TCA toksisitesi için karakteristiktir ve aynı zamanda prognoz açısından da belirleyicidir. Özellikle QRS süresinin ≥ 100 ms olması nöbet riskini, ≥ 160 ms olması ise ventriküler aritmi riskini artırır. Bazı olgularda Brugada benzeri paternler de görülebilir (52).

Laboratuvar incelemeleri tanıyı doğrulamaktan çok komplikasyonların değerlendirilmesine yöneliktir. Arteriyel kan gazı analizi metabolik asidozu ortaya koyabilir; elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri ve serum laktat düzeyi hastanın genel durumunun değerlendirilmesinde yardımcıdır. Spesifik serum TCA düzeylerinin ölçümü rutin klinik pratikte sınırlı olup tanıdan ziyade destekleyici bilgi sağlar.

Ayrıcı tanıda diğer santral sinir sistemi depresyonu ve kardiyotoksisiteye yol açan durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle diğer antikolinerjik ajanlar, sedatif-hipnotik ilaç zehirlenmeleri ve kardiyak iletim bozukluğu yapan ilaçlar benzer klinik tablolarla karışabilir.

Şüpheli olgularda ayrıntılı ilaç öyküsü ve maruziyet bilgisi tanıyı destekler. Klinik şüphe varlığında, tanıyı kesinleştirmek için ileri testler beklenmeden tedaviye başlanması önerilir (50-52).

Tedavi

TCA zehirlenmesinde yaklaşım, diğer toksikolojik acillerde olduğu gibi havayolu, solunum ve dolaşımın hızlı şekilde değerlendirilmesi ve stabilizasyonu ile başlar. Bilinç düzeyi azalmış hastalarda aspirasyon riski nedeniyle erken entübasyon düşünülmelidir. Oksijen desteği sağlanmalı ve gerekli durumlarda mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Dolaşımın değerlendirilmesinde intravenöz sıvı tedavisi ilk basamak yaklaşımı oluşturur ve tüm hastalar sürekli kardiyak monitörizasyon altında izlenmelidir.

Uygun hastalarda, özellikle erken başvurularda gastrointestinal dekontaminasyon amacıyla aktif kömür uygulanması toksin emilimini azaltabilir. Aktif kömür genellikle 1 g/kg (erişkinde tipik olarak 50 g) dozunda oral veya nazogastrik yolla uygulanır. Ancak geç başvurularda rutin kullanımı önerilmez ve hasta bazlı değerlendirme yapılmalıdır.

TCA toksisitesinde tedavinin temelini sodyum bikarbonat oluşturur. Bu tedavi özellikle QRS genişlemesi, ventriküler aritmi, sıvıya dirençli hipotansiyon veya metabolik asidoz varlığında endikedir. Sodyum bikarbonat hem sodyum yükü sağlayarak hem de plazma alkalinizasyonu yoluyla sodyum kanal blokajını antagonize eder. Önerilen başlangıç dozu 1–2 mEq/kg IV hızlı bolustur. Erişkin hastalarda pratik yaklaşım olarak 2–3 ampul (%8.4, 50 mL) IV hızlı bolus uygulanabilir; gerekli durumlarda tedavi 5 dakika sonra tekrar edilebilir. Hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan sonra yaklaşık 250 mL/saat hızında infüzyon tedavisine geçilebilir. Tedavi sırasında hedef arteriyel pH'nın 7.50–7.55 aralığında tutulması ve QRS kompleksinin daralması amaçlanır.

Nöbet gelişimi durumunda ilk tercih benzodiazepinlerdir; örneğin midazolam 1–2 mg IV veya diazepam 5–10 mg IV uygulanabilir. Dirençli nöbet olgularında fenobarbital kullanılabilir; ancak sodyum kanal blokajını artırabileceği için fenitoin önerilmez. Hipotansiyon yönetiminde intravenöz sıvılar ilk basamak tedavi olup, yanıtız hastalarda norepinefrin tercih edilen vazopressördür.

Dirençli kardiyotoksisite olgularında intravenöz lipid emülsiyonu tedavisi bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Önerilen uygulama şeması; 70 kg altındaki hastalarda 1.5 mL/kg IV bolus ardından 0.25 mL/kg/dakika infüzyon, 70 kg ve üzerindeki hastalarda ise 100 mL IV bolus ardından 250 mL infüzyonun 15–20 dakika içinde uygulanması şeklindedir.

TCA toksisitesinde bazı ilaçlar klinik tabloyu kötüleştirebileceğinden kullanılmamalıdır. Özellikle sınıf I ve III antiaritmikler, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, fizostigmin ve flumazenil kontrendike kabul edilir (53).

İzlem ve Prognoz

TCA zehirlenmesi olan hastalar en az 24 saat süreyle kardiyak monitörizasyon altında izlenmelidir. QRS süresi normale dönene kadar yakın takip gereklidir. Mortalitenin başlıca nedenleri ventriküler aritmiler ve refrakter hipotansiyondur.

TCA toksisitesinde prognozu belirlemede en önemli parametre QRS süresidir. QRS süresinin 100 ms üzerinde olması nöbet riskinde artış ile ilişkiliyken, 160 ms ve üzerindeki değerler ventriküler aritmi riskinin belirgin şekilde arttığını gösterir. Ayrıca aVR'de 3 mm'den büyük terminal R dalgası ciddi toksisite göstergesi olarak kabul edilir. Bu nedenle erken tanı, uygun monitörizasyon ve

zamanında başlanan sodyum bikarbonat tedavisi, klinik sonuçların iyileştirilmesinde kritik öneme sahiptir.

3.8.Salisilat (Aspirin) Zehirlenmesi

Giriş

Asetilsalisilik asit (aspirin), analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra antiplatelet etkisi nedeniyle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların profilaksisinde yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Reçetesiz temin edilebilmesi ve geniş kullanım alanı nedeniyle hem kazara hem de kasıtlı aşırı doz alımları klinik pratikte sık karşılaşılan bir durumdur (54).

Patofizyoloji ve Etki Mekanizması

Salisilatlar, siklooksijenaz (COX) enzimini irreversibl olarak inhibe ederek prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan sentezini azaltır. Bu etki, trombosit fonksiyon bozukluğu ve gastrointestinal mukozal hasar gelişimine zemin hazırlar. Ayrıca medulladaki kemoreseptör tetikleme bölgesinin uyarılması bulantı ve kusma ile sonuçlanır.

Yüksek dozlarda salisilatların toksik etkileri daha belirgin hale gelir. Solunum merkezinin doğrudan uyarılması hiperventilasyona yol açarak erken dönemde respiratuvar alkaloz gelişmesine neden olur. Bunun yanı sıra mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun ayrılması (uncoupling) ve Krebs döngüsünün inhibisyonu sonucu hücresel enerji üretimi bozulur ve laktat birikimi ile yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ortaya çıkar. Bu süreçlerin birleşimi, salisilat toksisitesinin karakteristik özelliği olan karma asit-baz bozukluğunu oluşturur (55).

Klinik Bulgular

Salisilat zehirlenmesi akut ve kronik formlar halinde görülebilir ve klinik bulgular bu iki durumda farklılık gösterebilir.

Akut toksisite genellikle gastrointestinal semptomlarla başlar. Bulantı, kusma ve epigastrik rahatsızlık erken dönemin en sık görülen bulgularıdır. Serum düzeylerinin artmasıyla birlikte tinnitus, işitme azalması, baş dönmesi ve belirgin hiperventilasyon ortaya çıkar. İlerleyen dönemde santral sinir sistemi tutulumu belirginleşerek ajitasyon, halüsinasyon, deliryum, nöbet ve bilinç düzeyinde azalma gelişebilir. Metabolik etkiler arasında hipertermi ve yüksek anyon açıklı metabolik asidoz dikkat çeker. Ağır olgularda böbrek yetmezliği, akut akciğer hasarı ve trombosit fonksiyon bozukluğuna bağlı kanama eğilimi gelişebilir.

Kronik salisilat toksisitesi ise genellikle daha sinsiyirlidir ve özellikle yaşlı hastalarda görülür. Klinik tablo çoğu zaman nonspesifik olup sepsis, ketoasidoz,

deliryum, demans veya kalp yetmezliği gibi durumlarla karışabilir. Bu nedenle tanıda gecikme sık görülür ve bu durum morbidite ile mortaliteyi artırır.

Tanı ve Değerlendirme

Tanı klinik bulgular ile birlikte serum salisilat düzeylerinin değerlendirilmesine dayanır. Ancak serum düzeyleri ile klinik durum her zaman paralel olmayabileceğinden, özellikle kronik toksisitede klinik değerlendirme ön planda tutulmalıdır. Asit-baz dengesinin seri olarak izlenmesi ve anyon açıklığının değerlendirilmesi önemlidir.

Tedavi

Salisilat zehirlenmesinde tedavi, temel yaşam desteği ilkeleri doğrultusunda havayolu, solunum ve dolaşımın hızlı şekilde stabilizasyonu ile başlar. Bununla birlikte bu hasta grubunda ventilasyon yönetimi özel önem taşır. Entübasyondan mümkün olduğunca kaçınılmalı, zorunlu durumlarda ise hastanın mevcut hiperventilasyon düzeyine yakın dakika ventilasyonu sağlanmalıdır; aksi takdirde gelişen hipoventilasyon, respiratuvar kompensasyonun kaybına, asidozun derinleşmesine ve hızlı klinik kötüleşmeye yol açabilir.

Destek tedavisinin önemli bir bileşeni intravenöz sıvı replasmanıdır. Hipovolemi ve metabolik asidozun düzeltilmesi hedeflenir. Erken başvuran uygun hastalarda gastrointestinal dekontaminasyon amacıyla aktif kömür uygulanması salisilat emilimini azaltabilir. Aktif kömür genellikle 1 g/kg (erişkinde tipik olarak 50 g) dozunda oral veya nazogastrik yolla uygulanır. Büyük miktarda veya uzatılmış salınlı preparat alımlarında tüm bağırsak irrigasyonu seçilmiş olgularda düşünülebilir.

Salisilat toksisitesinde temel tedavi yaklaşımlarından biri serum ve idrar alkalinizasyonudur. Bu amaçla sodyum bikarbonat uygulanır. Başlangıç tedavisinde genellikle 1–2 mEq/kg IV bolus uygulanır; erişkin hastalarda pratik yaklaşım olarak 2–3 ampul (%8.4, 50 mL) IV hızlı bolus verilebilir. Ardından sodyum bikarbonat infüzyonuna geçilerek serum pH'sının yaklaşık 7.50–7.55 aralığında tutulması hedeflenir. Bu yaklaşım, salisilatın iyonize formunu artırarak hücre içine geçişini azaltır ve renal eliminasyonunu hızlandırır. Tedavi sırasında hipokalemi gelişebileceğinden serum potasyum düzeyleri yakından izlenmeli ve gerekli durumlarda replasman yapılmalıdır.

Ajitasyon veya nöbet gelişen hastalarda benzodiazepinler tercih edilir; örneğin midazolam 1–2 mg IV veya diazepam 5–10 mg IV uygulanabilir. Hipertermi gelişmesi durumunda hızlı fiziksel soğutma yöntemleri uygulanmalıdır.

Ağır toksisite durumlarında hemodiyaliz hayat kurtarıcıdır. Klinik kötüleşme, şiddetli asit-baz bozukluğu, bilinç değişikliği, akut akciğer hasarı, böbrek yetmezliği veya alkalinizasyon tedavisine yanıtızsızlık varlığında hemodiyaliz endikedir. Ayrıca ciddi salisilat düzey yüksekliği olan hastalarda erken hemodiyaliz düşünölmelidir (56).

İzlem ve Prognoz

Hastalar seri salisilat düzeyleri ve asit-baz durumları açısından yakından izlenmelidir. Klinik seyir özellikle ilk saatlerde hızlı değişebileceğinden dinamik değerlendirme esastır. Erken tanı ve uygun tedavi ile prognoz genellikle iyi olmakla birlikte, gecikmiş tanı ve yetersiz tedavi ciddi komplikasyonlara ve mortalite artışına yol açabilir.

Salisilat zehirlenmesinde erken dönemde tinnitus varlığı önemli bir uyarıcı bulgudur ve karakteristik karma asit-baz bozukluğunun tanınması klinik yönetimde kritik rol oynar. Alkalinizasyon tedavisi çoğu hastada temel yaklaşımı oluştururken, uygun hastalarda zamanında başlanan hemodiyaliz yaşam kurtarıcı olabilir.

3.9.Kardiyak Glikozid (Digoksin) Toksisitesi

Giriş

Kardiyak glikozidler, yüzyıllardır kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ajanlar olup yüksükotu, inci çiçeğı ve zakkum gibi bitkilerde doğal olarak bulunur. Günümüzde bu grubun en önemli temsilcisi olan digoksin, özellikle konjestif kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir (57). Bununla birlikte, dar terapötik indeksi nedeniyle toksisite riski klinik açıdan önemini korumaktadır.

Patofizyoloji ve Etki Mekanizması

Digoksinin temel etki mekanizması, kardiyak hücre membranında bulunan Na^+/K^+ -ATPaz pompasının inhibisyonudur. Bu inhibisyon sonucunda hücre içi sodyum düzeyi artarken potasyum düzeyi azalır; artan sodyum, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ değıştirici üzerinden hücre içi kalsiyum birikimine yol açar. Artmış kalsiyum konsantrasyonu pozitif inotropik etkiyi oluştururken, aynı zamanda kardiyak otomatisitenin artmasına ve repolarizasyon süresinin kılmasına neden olur. Bu elektrofizyolojik değışiklikler, özellikle aritmi gelişimi açısından temel patofizyolojik zemini oluşturur (58).

Klinik Bulgular ve Seyir

Digoksin toksisitesi klinik olarak akut ve kronik formlar halinde ortaya çıkabilir. Akut toksisite genellikle yüksek doz alımı sonrasında gelişir ve erken

dönemde bulantı, kusma, karın ağrısı, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi nonspesifik gastrointestinal ve nörolojik bulgularla kendini gösterir. İlerleyen dönemde konfüzyon, bilinç değişikliği ve koma gibi santral sinir sistemi bulgularına ek olarak, bradikardi, atriyoventriküler bloklar ve çeşitli supraventriküler veya ventriküler aritmiler gelişebilir. Akut toksisiteye sıklıkla hiperkalemi eşlik eder ve bu durum kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir. Görsel semptomlar arasında klasik olarak tanımlanan ksantopsi (sarı-yeşil görme) nadir olmakla birlikte, daha sık olarak nonspesifik görme bozuklukları izlenebilir (59).

Kronik digoksin toksisitesi ise daha çok yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyon bozukluğu veya ilaç etkileşimleri (örneğin kalsiyum kanal blokerleri, amiodaron, beta-blokerler ve diüretikler) zemininde gelişir. Klinik tablo genellikle daha sinsi seyirlidir ve halsizlik, yorgunluk, konfüzyon ve deliryum gibi nonspesifik bulgularla prezente olabilir. Kronik toksisitede ventriküler aritmiler daha sık görülürken, serum potasyum düzeyi çoğu zaman normal veya düşük olabilir. Ayrıca serum digoksin düzeyleri yalnızca hafif artmış olabilir; bu nedenle tanıda tek başına güvenilir değildir ve mutlaka klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir (58).

Tanı ve Değerlendirme

Tanı, klinik bulgular, elektrokardiyografik değişiklikler ve serum digoksin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi ile konur. EKG’de çeşitli ileti bozuklukları ve aritmiler görülebilir; ancak hiçbir bulgu tek başına tanı koydurucu değildir. Bu nedenle klinik şüphe her zaman ön planda tutulmalıdır.

Tedavi

Tedavinin temelini destek tedavisi ve yaşamı tehdit eden komplikasyonların hızlı yönetimi oluşturur. İlk yaklaşımda havayolu güvenliği sağlanmalı, gerekli durumlarda oksijen desteği ve mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Hipotansiyon varlığında intravenöz sıvı tedavisi başlanmalı ve hastalar sürekli kardiyak monitörizasyon altında izlenmelidir. Erken dönemde başvuran uygun hastalarda gastrointestinal dekontaminasyon amacıyla aktif kömür uygulanması düşünülebilir. Aktif kömür genellikle 1 g/kg (erişkinde tipik olarak 50 g) dozunda oral veya nazogastrik yolla uygulanır.

Bradikardi ve iletim bozuklukları gelişen hastalarda semptomatik olgularda atropin uygulanabilir. Atropin genellikle 0.5–1 mg IV bolus şeklinde uygulanır ve klinik yanıtı göre tekrar edilebilir. Bununla birlikte kardiyak glikozid toksisitesinde en önemli tedavi seçeneği, hayatı tehdit eden toksisite varlığında kullanılan spesifik antidot olan digoksin-spesifik Fab antikor fragmanlarıdır (Digoxin immune Fab). Bu tedavi özellikle ciddi ventriküler aritmiler, yüksek dereceli atriyoventriküler blok, hemodinamik instabilite veya belirgin

hiperkalemi varlığında endikedir. Dozlama alınan digoksin miktarı veya serum digoksin düzeyine göre hesaplanabilmekle birlikte, bilinmeyen alımlarda ampirik tedavi uygulanabilir. Hayatı tehdit eden toksisite varlığında erişkin hastalarda genellikle 10–20 flakon IV Digoxin immune Fab uygulanırken, orta derecede toksisite olgularında 5–10 flakon IV yeterli olabilir.

Hiperkalemi yönetimi digoksin toksisitesinde özel önem taşır. İnsülin-glukoz kombinasyonu uygulanabilir; örneğin 10 ünite regüler insülin IV ile birlikte 25 g dekstroz verilmesi sık kullanılan bir yaklaşımdır. Metabolik asidoz eşlik eden olgularda sodyum bikarbonat tedavisi düşünülebilir ve genellikle 1–2 mEq/kg IV bolus şeklinde uygulanır. Erişkin hastalarda pratik yaklaşım olarak 2–3 ampul (%8.4, 50 mL) IV hızlı bolus uygulanabilir. Kalsiyum kullanımının güvenliği ise tartışmalıdır; geçmişte ventriküler aritmi riskini artırabileceği düşünülmüş olup bu nedenle dikkatli değerlendirilmelidir (60).

İzlem ve Prognoz

Hastalar kardiyak monitörizasyon altında izlenmeli, elektrolit dengesizlikleri düzeltilmeli ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Erken tanı ve uygun tedavi ile prognoz genellikle iyidir; ancak tedavi edilmediği durumlarda ciddi aritmiler ve ölüm gelişebilir.

3.10.Beta-Bloker Toksisitesi

Giriş

Beta-adrenerjik antagonistler (beta-blokerler), kardiyovasküler, nörolojik ve oftalmolojik hastalıkların tedavisinde uzun süredir yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bununla birlikte, aşırı doz alımları ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili olup, klinik toksikoloji açısından önemli bir zehirlenme grubunu oluşturur (61). Toksisite, ilacın farmakolojik özelliklerine, selektivitesine ve lipofilitesine bağlı olarak değişken klinik tablolarla ortaya çıkabilir.

Patofizyoloji ve Etki Mekanizması

Beta-blokerler etkilerini β -adrenerjik reseptörleri kompetitif olarak inhibe ederek gösterir. Bu reseptörler başlıca β_1 , β_2 ve β_3 alt tiplerinden oluşur ve farklı dokularda farklı fizyolojik roller üstlenir. β_1 reseptörleri miyokard ve böbrekte bulunur; kalp hızını ve kontraktileti artırırken renin salınımını uyarır. Bu reseptörlerin blokajı sonucunda bradikardi, negatif inotropi ve renin salınımında azalma meydana gelir. β_2 reseptörleri ise bronş düz kası, vasküler yapı ve metabolik dokularda yer alır; bronkodilatasyon, vazodilatasyon ve glukoz metabolizmasında rol oynar. Bu reseptörlerin inhibisyonu bronkospazm ve glukoneogenez ile glikojenolizin baskılanmasına yol açabilir. β_3 reseptörleri ise daha çok adipoz dokuda bulunur ve lipoliz ile termogenez süreçlerinde rol oynar.

Beta-blokerler farmakolojik özelliklerine göre β_1 -selektif ve nonselektif ajanlar olarak sınıflandırılır. Nonselektif ajanlar, özellikle β_2 blokajına bağlı olarak daha belirgin sistemik etkilere neden olabilir. Lipofilik özellik gösteren beta-blokerler (örneğin propranolol), kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemi üzerinde belirgin etkiler oluşturabilir; bu durum nöbet, deliryum ve koma gibi nörolojik bulguların ortaya çıkmasına zemin hazırlar (62).

Klinik Bulgular ve Seyir

Klinik bulgular çoğunlukla kardiyovasküler sistem üzerine yoğunlaşır ve en sık bradikardi ile hipotansiyon şeklinde ortaya çıkar. Sinüs düğümü baskılanması ve atriyoventriküler iletimde yavaşlama, iletim bozukluklarına yol açabilir. Bununla birlikte, parsiyel agonist aktiviteye sahip bazı ajanlarda başlangıçta taşikardi ve hipertansiyon gözlenebilir. Bazı beta-blokerler, özellikle potasyum kanal blokajı yapan ajanlar (örneğin sotalol), QT uzamasına ve ciddi ventriküler aritmilere neden olabilir. Santral sinir sistemi tutulumu, özellikle lipofilik ajanlarla ilişkili olup, deliryum, koma ve nöbet şeklinde prezente olabilir. Ayrıca bronkospazm ve hipoglisemi gibi sistemik etkiler de klinik tabloya eşlik edebilir (62).

Tanı ve Değerlendirme

Tanı büyük ölçüde klinik bulgulara dayanır ve hastanın ilaç öyküsü ile birlikte değerlendirilir.

Tedavi

Tedavide temel yaklaşım, havayolu, solunum ve dolaşımın hızlı şekilde stabilizasyonunu içeren destek tedavisidir. Erken dönemde başvuran uygun hastalarda gastrointestinal dekontaminasyon amacıyla aktif kömür uygulanabilir. Aktif kömür genellikle 1 g/kg (erişkinde tipik olarak 50 g) dozunda oral veya nazogastrik yolla uygulanır. Özellikle uzatılmış salınımlı preparat alımlarında yakın monitörizasyon gereklidir.

Tedavinin ana hedefi kardiyak debiyi artırmak ve hayati organ perfüzyonunu sağlamaktır. İlk basamakta intravenöz sıvı tedavisi uygulanır. Semptomatik bradikardi gelişen hastalarda atropin kullanılabilir; atropin genellikle 0.5–1 mg IV bolus şeklinde uygulanır ve klinik yanıtla göre tekrar edilebilir.

Spesifik tedavide en önemli ajanlardan biri glukagondur. Glukagon, beta reseptörlerinden bağımsız olarak adenilat siklaz aktivasyonunu artırarak hücre içi cAMP düzeyini yükseltir ve böylece miyokard kontraktilitesini artırır. Önerilen başlangıç dozu 5 mg IV bolus olup, yanıt alınamazsa 10–15 dakika sonra tekrar uygulanabilir. Klinik yanıt alınan hastalarda 2–5 mg/saat sürekli infüzyon şeklinde idame tedavisi sürdürülebilir.

Refrakter hipotansiyon durumlarında vazopressör ajanlar kullanılabilir; özellikle epinefrin veya norepinefrin tercih edilen ajanlardır. Ağır ve dirençli olgularda yüksek doz insülin-euglisemi tedavisi (HIET) önemli bir tedavi seçeneğidir. HIET protokolünde başlangıçta 1 ünite/kg IV bolus regüler insülin uygulanır, ardından 0.5–10 ünite/kg/saat infüzyon şeklinde devam edilir. Tedavi sırasında eş zamanlı dekstroz infüzyonu ve sık glukoz-potasyum monitörizasyonu gereklidir.

Beta-bloker toksisitesinde yardımcı tedavi olarak kalsiyum uygulanabilir. Kalsiyum klorür genellikle 1 g (%10, 10 mL) IV yavaş bolus şeklinde uygulanır ve tercihen santral venöz yoldan verilmelidir; maksimum toplam doz genellikle 3 g'dır. Alternatif olarak periferik uygulama için 30 mL %10 kalsiyum glukonat kullanılabilir.

Bazı beta-blokerlerin sodyum kanal blokajı özelliği göstermesi nedeniyle geniş QRS kompleksli aritmiler gelişebilir. Bu durumda sodyum bikarbonat tedavisi endikedir ve genellikle 1–2 mEq/kg IV hızlı bolus şeklinde uygulanır. Erişkin hastalarda pratik yaklaşım olarak 2–3 ampul (%8.4, 50 mL) IV hızlı bolus uygulanabilir.

Dirençli kardiyotoksisite olgularında intravenöz lipid emülsiyonu tedavisi bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Önerilen uygulama şeması; 70 kg altındaki hastalarda 1.5 mL/kg IV bolus ardından 0.25 mL/kg/dakika infüzyon, 70 kg ve üzerindeki hastalarda ise 100 mL IV bolus ardından 250 mL infüzyonun 15–20 dakika içinde uygulanması şeklindedir. Seçilmiş olgularda geçici kardiyak pacing, intraaortik balon pompası veya ekstrakorporeal dolaşım destek yöntemleri düşünülebilir (62).

İzlem ve Prognoz

Hastalar sürekli kardiyak monitörizasyon altında izlenmeli, elektrolit ve glukoz düzeyleri düzenli olarak değerlendirilmelidir. Erken tanı ve uygun tedavi ile prognoz genellikle iyidir; ancak tedavi edilmediği durumlarda ciddi kardiyovasküler komplikasyonlar gelişebilir.

3.11.Kalsiyum Kanal Blokeri (KKB) Toksisitesi

Giriş

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB), hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve çeşitli aritmilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Geniş kullanım alanları ve hem hemen salınımlı hem de uzatılmış salınımlı formlarının bulunması nedeniyle, aşırı doz alımlarına bağlı toksisiteyi klinik pratikte önemli bir yer tutar (63). Özellikle uzatılmış salınımlı preparatlar, gecikmiş ve uzamış toksisite tablolarına yol açabilmesi açısından klinik açıdan dikkat gerektirir.

Patofizyoloji ve Etki Mekanizması

KKB'leri temel olarak L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek etkilerini gösterir ve farmakolojik özelliklerine göre iki ana gruba ayrılır: dihidropiridinler ve non-dihidropiridinler. Dihidropiridin grubu (örneğin amlodipin ve nifedipin), ağırlıklı olarak vasküler düz kaslar üzerinde etki göstererek belirgin vazodilatasyona neden olur. Bu durum sistemik vasküler direncin azalmasına ve buna bağlı olarak refleks taşikardi gelişmesine yol açabilir. Buna karşılık non-dihidropiridin ajanlar (örneğin verapamil ve diltiazem), miyokardiyal hücrelerde kalsiyum girişini inhibe ederek negatif inotropik ve kronotropik etki oluşturur; bu da kalp hızında azalma, ileti yavaşlaması ve kardiyak debide düşüş ile sonuçlanır. Aşırı doz durumlarında bu farmakolojik farklılıklar belirginleşir; dihidropiridinler daha çok vazodilatör şok ile ilişkilendirilirken, non-dihidropiridinler belirgin miyokard depresyonu ve iletim bozukluklarına neden olur (57).

Klinik Bulgular ve Seyir

Klinik bulgular çoğunlukla kardiyovasküler sistem üzerinden ortaya çıkar. Hipotansiyon ve bradikardi en sık gözlenen bulgular olup, özellikle non-dihidropiridin zehirlenmelerinde sinüs bradikardisi ve atriyoventriküler bloklar ön plandadır. Dihidropiridin toksisitesinde ise erken dönemde refleks taşikardi görülebilir, ancak ağır vakalarda miyokard depresyonu gelişmesiyle birlikte bradikardi de tabloya eşlik edebilir. KKB'lerin santral sinir sistemi ve pulmoner sistem üzerinde doğrudan primer etkileri genellikle sınırlıdır; bu nedenle nörolojik bulgular çoğunlukla hipotansiyona bağlı serebral hipoperfüzyon sonucunda gelişir. Ağır toksisite durumlarında kardiyojenik pulmoner ödem ve akut akciğer hasarı gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (57).

Tanı ve Değerlendirme

Tanı büyük ölçüde klinik bulgular, ilaç öyküsü ve hemodinamik değerlendirmeye dayanır. Tedavinin ilk basamağı hava yolu, solunum ve dolaşımın stabilizasyonudur. Erken dönemde başvuran hastalarda gastrointestinal dekontaminasyon amacıyla aktif kömür uygulanabilir; uzatılmış salınımlı preparat alımlarında ise tüm bağırsak irrigasyonu uygun hastalarda düşünülebilir.

Tedavi

Tedavinin temel amacı kardiyak debiyi artırmak ve doku perfüzyonunu sağlamaktır. Bu doğrultuda intravenöz sıvı resüsitasyonu ilk basamak yaklaşımı oluşturur ve hastalar sürekli kardiyak monitörizasyon altında izlenmelidir. Erken dönemde başvuran uygun hastalarda gastrointestinal dekontaminasyon amacıyla aktif kömür uygulanabilir. Aktif kömür genellikle 1 g/kg (erişkinde tipik olarak

50 g) dozunda oral veya nazogastrik yolla uygulanır. Özellikle uzatılmış salınımlı preparat alımlarında yakın monitörizasyon gereklidir.

Spesifik tedavide kalsiyum replasmanı önemli bir yer tutar. Kalsiyum klorür genellikle 10–20 mL %10'luk solüsyon şeklinde IV uygulanır ve tercihen santral venöz yol kullanılmalıdır. Alternatif olarak periferik uygulama için 30–60 mL %10 kalsiyum glukonat tercih edilebilir. Gerekli durumlarda klinik yanıtla göre tekrar doz uygulanabilir. Bu tedavi miyokard kontraktilitesini artırarak hipotansiyon ve ileti bozukluklarının düzelmesine katkı sağlar.

Glukagon, beta reseptörlerinden bağımsız olarak hücre içi cAMP düzeyini artırarak kardiyak fonksiyonları destekleyebilir ve özellikle ilk tedavilere yanıt alınamayan durumlarda kullanılabilir. Önerilen başlangıç dozu 5 mg IV bolus olup, klinik yanıtla göre tekrar uygulanabilir.

Refrakter hipotansiyon varlığında norepinefrin gibi vazopressör ajanlar tercih edilir. Ağır ve dirençli vakalarda yüksek doz insülin-euglisemi tedavisi (HIET), miyokardiyal enerji kullanımını artırarak kontraktiliteyi belirgin şekilde iyileştirebilir ve günümüzde en etkili tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilmektedir. HIET protokolünde başlangıçta 1 ünite/kg IV bolus regüler insülin uygulanır, ardından 0.5–10 ünite/kg/saat infüzyon şeklinde devam edilir. Tedavi sırasında eş zamanlı dekstroz infüzyonu uygulanmalı ve serum glukoz ile potasyum düzeyleri yakından izlenmelidir.

Lipofilik ajanların söz konusu olduğu durumlarda intravenöz lipid emülsiyonu tedavisi düşünülebilir. Önerilen uygulama şeması; 70 kg altındaki hastalarda 1.5 mL/kg IV bolus ardından 0.25 mL/kg/dakika infüzyon, 70 kg ve üzerindeki hastalarda ise 100 mL IV bolus ardından 250 mL infüzyonun 15–20 dakika içinde uygulanması şeklindedir.

Dirençli kardiyojenik şok olgularında intraaortik balon pompası, geçici mekanik dolaşım destek sistemleri veya ekstrakorporeal dolaşım destek yöntemleri uygulanabilir (63).

İzlem ve Prognoz

Hastalar sürekli kardiyak monitörizasyon altında izlenmeli, elektrolit dengesi ve hemodinamik parametreler yakından takip edilmelidir. Erken tanı ve agresif tedavi yaklaşımı ile prognost önemli ölçüde iyileştirilebilir; ancak gecikmiş müdahale durumlarında ciddi kardiyovasküler komplikasyonlar gelişebilir.

3.12.Toksik Alkol Zehirlenmeleri

Giriş

Toksik alkoller; başlıca metanol, etilen glikol ve izopropanol olup, nispeten nadir görülmelerine rağmen ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu ajanlar genellikle endüstriyel ürünlerde ve evsel kimyasallarda bulunur ve çoğunlukla kazara ya da kasıtlı alımlar sonucu zehirlenmeye yol açar. Erken tanı ve uygun tedavi uygulanmadığında, özellikle santral sinir sistemi, böbrekler ve görme sistemi üzerinde geri dönüşümsüz hasar gelişebilir (64).

Patofizyoloji ve Etki Mekanizması

Toksik alkollerin klinik etkileri büyük ölçüde kendilerinden ziyade metabolitlerine bağlıdır. Bu maddeler karaciğerde alkol dehidrogenaz (ADH) enzimi aracılığıyla metabolize edilir ve ortaya çıkan toksik metabolitler organ hasarına yol açar.

Metanol, cam temizleyiciler ve çözücüler gibi ürünlerde bulunur ve metabolizması sonucunda formaldehit ve ardından formik asit oluşur. Formik asit, mitokondriyal sitokrom oksidazı inhibe ederek hücresel solunumu bozar ve özellikle retina ile optik sinirde hasara neden olur.

Etilen glikol, antifriz ve çeşitli temizlik ürünlerinde yer alır. Metabolizması sonucu oluşan glikolik asit ve oksalik asit, şiddetli metabolik asidoza yol açar. Oksalik asit kalsiyum ile birleşerek kalsiyum oksalat kristalleri oluşturur ve bu durum renal tübüler hasar ile akut böbrek yetmezliğine neden olur.

İzopropanol ise antiseptik ve dezenfektanlarda bulunur ve asetona metabolize edilir. Diğer toksik alkollerden farklı olarak metabolitleri asidik değildir; bu nedenle belirgin metabolik asidoz genellikle görülmez (64) .

Klinik Bulgular

Toksik alkol zehirlenmelerinde klinik tablo alınan ajana bağlı olarak farklılık gösterir.

Metanol zehirlenmesinde görme bozuklukları ön plandadır ve hastalar bulanık görme ya da “kar fırtınası” şeklinde tarif edilen görsel semptomlarla başvurabilir. Buna baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç değişikliği ve yüksek anyon açıklı metabolik asidoz eşlik edebilir. İleri olgularda kalıcı görme kaybı gelişebilir.

Etilen glikol zehirlenmesi genellikle üç fazlı bir seyir gösterir. Erken dönemde santral sinir sistemi depresyonu ve sarhoşluk benzeri tablo görülürken, ardından kardiyopulmoner bulgular ve son olarak renal yetmezlik gelişir. Hipokalsemi, kas spazmları ve nöbetler tabloya eşlik edebilir.

İzopropanol zehirlenmesi daha çok santral sinir sistemi depresyonu ile karakterizedir. Serebellar disfonksiyon, hipotansiyon ve hemorajik gastrit görülebilir. Bu ajan için tipik olarak metabolik asidozun olmaması ayırt edici bir özelliktir.

Tanı ve Laboratuvar Bulguları

Tanı, klinik şüphe ile birlikte laboratuvar bulgularının değerlendirilmesine dayanır. Osmolar açıklığın (osmolar gap) artmış olması toksik alkol varlığını düşündürürken, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz özellikle metanol ve etilen glikol zehirlenmeleri için karakteristiktir.

İdrarda kalsiyum oksalat kristallerinin saptanması etilen glikol zehirlenmesi açısından önemli bir ipucudur. Ayrıca elektrolit ve glukoz değişiklikleri de tanıya katkı sağlayabilir (64).

Tedavi

Tedavi yaklaşımı öncelikle hastanın stabilizasyonuna ve metabolik bozuklukların düzeltilmesine yöneliktir. Havayolu, solunum ve dolaşımın güvence altına alınması esastır. Hipotansiyon veya dehidratasyon varlığında intravenöz sıvı tedavisi uygulanmalı, hastalar asit-baz dengesi, elektrolitler ve böbrek fonksiyonları açısından yakından izlenmelidir.

Spesifik tedavide temel ajan fomepizoldür. Fomepizol, alkol dehidrogenaz enzimini inhibe ederek metanol ve etilen glikolün toksik metabolitlere dönüşümünü engeller. Erken dönemde başlanması prognozu belirgin şekilde iyileştirir. Önerilen yükleme dozu 15 mg/kg IV olup, ardından 10 mg/kg IV dozunda 12 saatte bir idame tedavisi uygulanır. Uzamış tedavi gerektiren olgularda otoindüksiyon nedeniyle doz artırımını gerekebilir. Hemodiyaliz sırasında ise fomepizol eliminasyonu arttığından ek doz uygulamaları gerekebilir.

Fomepizolün bulunmadığı durumlarda etanol alternatif antidot olarak kullanılabilir. İntravenöz uygulamada genellikle %10 etanol solüsyonu tercih edilir; yükleme dozu yaklaşık 8 mL/kg, idame dozu ise 1–2 mL/kg/saat şeklindedir. Oral etanol uygulaması da bir seçenek olup, %20'lik solüsyon şeklinde yükleme dozu 5 mL/kg ve idame dozu 0.5 mL/kg/saat olarak uygulanabilir.

Şiddetli metabolik asidoz varlığında sodyum bikarbonat tedavisi uygulanabilir. Başlangıç tedavisi genellikle 1–2 mEq/kg IV bolus şeklindedir. Erişkin hastalarda pratik yaklaşım olarak 2–3 ampul (%8.4, 50 mL) IV hızlı bolus uygulanabilir. Özellikle metanol zehirlenmesinde serum alkalinizasyonu, formik asidin doku penetrasyonunu azaltarak toksisiteyi sınırlayabilir.

Şiddetli metabolik asidoz, yüksek toksik alkol düzeyleri, görme bozukluğu, böbrek yetmezliği, son organ hasarı veya klinik kötüleşme varlığında

hemodiyaliz endikedir ve hayat kurtarıcıdır. Hemodiyaliz hem toksik alkollerin hem de toksik metabolitlerin eliminasyonunu hızlandırırken aynı zamanda metabolik asidozun düzeltilmesine katkı sağlar.

Destekleyici olarak vitamin tedavileri uygulanabilir. Metanol zehirlenmesinde folik veya folinik asit (genellikle 50 mg IV, 6 saatte bir) kullanımı formik asidin metabolizmasını destekler. Etilen glikol zehirlenmesinde ise piridoksin (50–100 mg IV) ve tiamin (100 mg IV) uygulanması toksik metabolitlerin daha az zararlı ürünlere dönüşümünü kolaylaştırabilir (65).

İzlem ve Prognoz

Toksik alkol zehirlenmelerinde izlem; klinik durum ile birlikte arteriyel kan gazı, anyon açıklığı, ozmolal gap, elektrolitler ve böbrek fonksiyonlarının düzenli takibini içerir. Metabolik asidozun düzelmesi tedavi etkinliğinin temel göstergesidir. Metanol zehirlenmesinde görme bulguları, etilen glikol zehirlenmesinde ise renal fonksiyonlar özellikle izlenmelidir. Fomepizol tedavisi toksik alkol düzeyleri güvenli sınırlara inene kadar sürdürülmeli, hemodiyaliz sonrası rebound toksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Prognoz erken tanı ve tedaviye bağlı olup, gecikmiş olgularda kalıcı görme kaybı veya böbrek yetmezliği gelişebilir; şiddetli asidoz ve koma kötü prognoz göstergeleridir (64).

4.Taburculuk ve Yatış Kararı

Zehirlenme olgularında başlangıç değerlendirme, uygun tedavi ve kısa süreli gözlem sonrasında hastanın yönetimi; mevcut klinik bulgular ve öngörülen toksisite şiddetine göre belirlenir. Bu aşama, hem gereksiz yatışların önlenmesi hem de yüksek riskli hastaların uygun düzeyde izlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Hafif toksisite bulguları olan ve klinik olarak stabil seyreden hastalar, semptomlar tamamen gerileyene kadar acil serviste gözlem altında tutulabilir. Bu hastalarda genellikle 4–6 saatlik izlem süresi yeterli olmaktadır. İzlem süresince yeni semptom gelişimi ya da klinik kötüleşme saptanmayan olgular uygun bilgilendirme ile taburcu edilebilir.

Orta düzey toksisite bulguları bulunan ya da öykü ve laboratuvar verilerine göre potansiyel risk taşıyan hastalarda ise daha uzun süreli izlem gereklidir. Bu hastaların servis veya gözlem ünitesine yatırılarak yakın takip edilmesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

Ağır toksisite gelişen, vital bulguları instabil olan veya hızlı klinik kötüleşme riski taşıyan hastalar ise yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir. Özellikle solunum yetmezliği, ciddi kardiyak ritim bozuklukları veya bilinç düzeyinde belirgin baskılanma varlığında ileri düzey destek tedavileri gerekeceğinden yoğun bakım yatışı geciktirilmemelidir.

Kasıtlı aşırı doz alımı olan tüm hastalarda, klinik durumdan bağımsız olarak taburculuk öncesinde psikiyatrik değerlendirme yapılması gereklidir. Bu yaklaşım, olası tekrar girişimlerin önlenmesi açısından önem taşır.

Referanslar

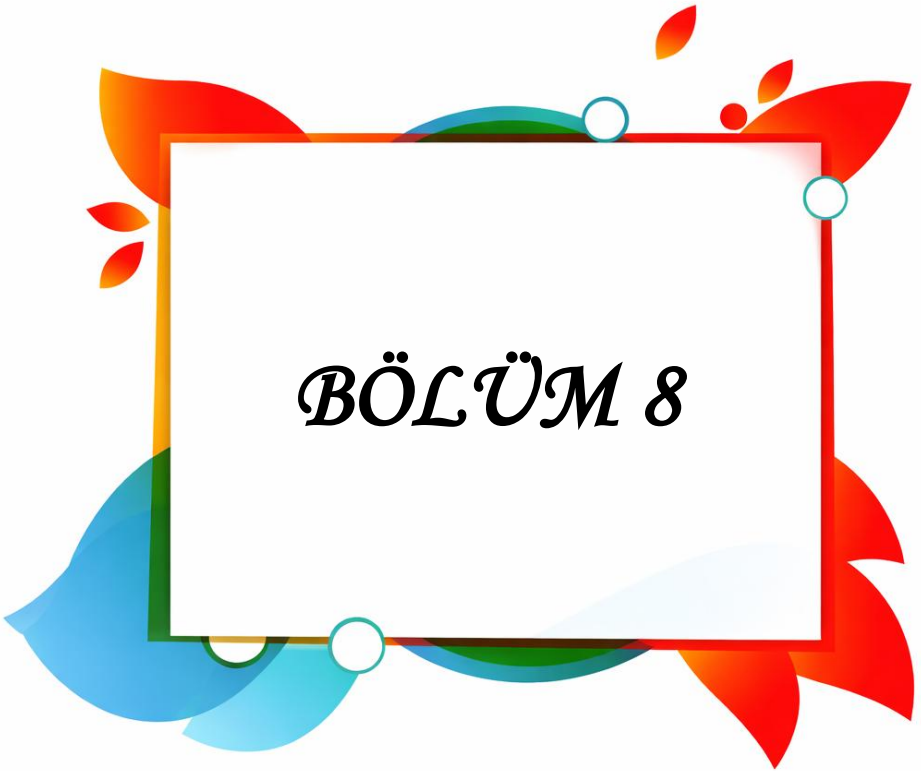
- 1.Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2023 Annual Report of the National Poison Data System® (NPDS) from America's Poison Centers®: 41st Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2024;62(9):793-1070.
- 2.World Health Organization. International Programme on Chemical Safety: Poisoning Prevention and Management [Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://www.who.int/ipcs/poisons/en/>
- 3.Geller AI, Ehlman DC, Lovegrove MC, Budnitz DS. National estimates of emergency department visits for medication-related self-harm: United States, 2016-2019. Inj Prev. 2022;28:545-550.
- 4.Burillo-Putze G, Munne P, Dueñas A, et al. National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. Eur J Emerg Med. 2003;10:101-104.
- 5.Amaducci AM, Campleman SL, Li S, et al. The Toxicology Investigators Consortium 2022 Annual Report. J Med Toxicol. 2023;19:313-441.
- 6.Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Unintentional injury for all ages, 2021. WISQARS (Web-based Injury Statistics Query and Reporting System) [Internet]. Atlanta: CDC; [cited 2023 Nov 15]. Available from: <https://wisqars.cdc.gov/>
- 7.National Center for Health Statistics. US overdose deaths decrease almost 27% in 2024 [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2025 [cited 2025 Jul 28]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs_press_releases/2025/20250514.htm
- 8.Ajdacic-Gross V, Weiss MG, Ring M, et al. Methods of suicide: international suicide patterns derived from the WHO mortality database. Bull World Health Organ. 2008;86:726-732.
- 9.UK Health Security Agency. National Poisons Information Service Report 2021 to 2022 [Internet]. London: UK Health Security Agency; [cited 2023 Nov 15]. Available from: <https://www.npis.org/Download/NPIS%20report%202021-22.pdf>
- 10.Breen P, Butt A. Deaths related to drug poisoning in England and Wales: 2021 registrations [Internet]. London: UK Office for National Statistics; 2022 [cited 2023 Nov 15]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsrelatedtodrugpoisoninginenglandandwales/2021registrations>

- 11.Hovda KE, Bjornaas MA, Skog K, et al. Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (I): pattern of poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46:35-41.
- 12.Sorge M, Weidhase L, Bernhard M, et al. Self-poisoning in acute care medicine 2005-2012. *Anaesthesist*. 2015;64:456-462.
- 13.Bentur Y, Lurie Y, Cahana A, et al. Poisoning in Israel: Annual Report of the Israel Poison Information Center, 2017. *Isr Med Assoc J*. 2019;21:175-178.
- 14.Yaylaci S, Genc AB, Demir MV, et al. Retrospective evaluation of patients followed up with acute poisoning in intensive care unit. *Niger J Clin Pract*. 2016;19:223-228.
- 15.Z'gambo J, Siulapwa Y, Michelo C. Pattern of acute poisoning at two urban referral hospitals in Lusaka, Zambia. *BMC Emerg Med*. 2016;16:2.
- 16.Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*. 2012;367:146-155.
- 17.Schabelman E, Kuo D. Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: a literature review. *J Emerg Med*. 2012;42:488-494.
- 18.Tate JR, Nixon PF. Measurement of Michaelis constant for human erythrocyte transketolase and thiamin diphosphate. *Anal Biochem*. 1987;160:78-87.
- 19.Adams BK, Mann MD, Aboo A, et al. Prolonged gastric emptying half-time and gastric hypomotility after drug overdose. *Am J Emerg Med*. 2004;22:548-554.
- 20.American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: Whole bowel irrigation. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42:843-854.
- 21.Manoguerra AS, Cobaugh DJ. Guideline on the use of ipecac syrup in the out-of-hospital management of ingested poisons. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43:1-10.
- 22.Dart RC, editor. *Medical Toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- 23.Greene S, Harris C. General management of poisoned patients. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, et al., editors. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
- 24.Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, et al. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet*. 2008;371(9612):597-607.
- 25.Roberts JR. Diagnosis and treatment of poisoning due to pesticides. In: Krieger RI, editor. *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*. 3rd ed. New York: Academic Press; 2010.

26. Eddleston M, Singh S, Buckley N. Organophosphorus poisoning (acute). *Clin Evid.* 2005;13:1744-1755.
27. Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
28. Dawson AH, Buckley NA. Pharmacological management of anticholinergic delirium: theory, evidence and practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):516-524.
29. Richards JR, Garber BG, Laurin EG, Albertson TE. Treatment of toxicity from amphetamines, related derivatives, and analogues: a systematic clinical review. *Drug Alcohol Depend.* 2015;150:1-13.
30. Phillips KR, Luk DL, Soor RA. Cocaine cardiotoxicity: a review of the pathophysiology, pathology, and treatment. *J Clin Med.* 2019;8(12):2225.
31. Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med.* 1990;112:897-903.
32. Osborn HH, Tang M, Bradley K, et al. New onset bronchospasm or recrudescence of asthma associated with cocaine abuse. *Acad Emerg Med.* 1997;4:689-692.
33. Gosselin S, Hoegberg LCG, Levine M, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2016;54(10):899-923.
34. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2004 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2005;23:589-666.
35. Sporer KA. Acute heroin overdose. *Ann Intern Med.* 1999;130:584-590.
36. Wightman R, Perrone J, Scagos R, Nelson LS. Likeability and abuse liability of commonly prescribed opioids. *J Med Toxicol.* 2012;8(4):335-340.
37. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM.* 2003;96:635-642.
38. Mills KC. Serotonin syndrome: a clinical update. *Crit Care Clin.* 1997;13:763-783.
39. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013;17:587-607.
40. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med.* 2004;22:335-404.

41. Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, Slattery JT. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67:275-282.
42. Fontana RJ. Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin North Am.* 2008;92:761-794.
43. Waring WS, Stephen AF, Malkowska AM, Robinson OD. Acute acetaminophen overdose is associated with dose-dependent hypokalaemia: a prospective study of 331 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:325-328.
44. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet.* 2002;359:558-563.
45. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, et al. Improvement by acetylcysteine of hemodynamic and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med.* 1991;324:1852-1857.
46. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975;55:871-876.
47. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, McMillan H, Ford M. 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st annual report. *Clin Toxicol (Phila).* 2014;52:1032-1283.
48. Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ.* 2002;325:991-995.
49. Fanoe S, Kristensen D, Fink-Jensen A, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J.* 2014;35:1306-1315.
50. White N, Litovitz T, Clancy C. Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. *J Med Toxicol.* 2008;4:238-250.
51. Bateman DN. Tricyclic antidepressant poisoning: central nervous system effects and management. *Toxicol Rev.* 2005;24:181-186.
52. Life in the Fast Lane (LITFL). ECG changes in TCA toxicity [Internet]. Sydney: LITFL; 2024 [cited 2025 Jul 28]. Available from: <https://litfl.com/tricyclic-overdose-sodium-channel-blocker-toxicity/>
53. Teece S, Hogg L. Glucagon in tricyclic overdose. *Emerg Med J.* 2003;20:264-265.
54. Herres J, Ryan D, Salzman M. Delayed salicylate toxicity with undetectable initial levels after large-dose aspirin ingestion. *Am J Emerg Med.* 2009;27:1173.e1-1173.e3.

- 55.O'Malley GF. Emergency department management of the salicylate-poisoned patient. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25:333-346.
- 56.Greenberg MI, Hendrickson RG, Hofman M. Deleterious effects of endotracheal intubation in salicylate poisoning. *Ann Emerg Med.* 2003;41:583-584.
57. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev.* 2004;23(4):223-238.
- 58.Chan BS, Isbister GK, Kirkpatrick CMJ, Duffull SB. Diagnosis and practical management of digoxin toxicity: a narrative review and consensus. *Eur J Emerg Med.* 2023;30(6):395-402.
- 59.Fariduddin MM, Oster JR, Singer I. Digoxin toxicity and the kidney. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):585-600.
- 60.Levine M, O'Connor AD, Padilla-Jones A, Gerkin RD. The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *J Emerg Med.* 2011;40(1):41-46.
- 61.Love JN, Howell JM, Litovitz TL, Klein-Schwartz W. Acute beta blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(3):275-281.
- 62.Kerns W 2nd. Management of beta-adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32(1):45-65.
- 63.St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, et al. Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med.* 2017;45(3):e306-e315.
- 64.Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):208-225.
65. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(4):415-446.



BÖLÜM 8

Acil Serviste Kendi Görüntülemeni Değerlendirmek: Direkt Grafi, Bilgisayarlı Tomografi ve Kritik Gözden Kaçan Bulgular

İsa Gökhan Yalçın¹ & Furkan Çağrı Oğuzlar²

Giriş

Acil servis (AS) hekimi, görüntüleme tetkiklerinin istemini yapan, sonuçlarını klinik bağlamla ilişkilendiren ve çoğu zaman radyolog raporu eline ulaşmadan önce hasta yönetimine ilişkin geri dönüşü olmayan kararlar veren bir klinisyendir. Özellikle gece ve hafta sonu nöbetlerinde, 24 saat radyolog desteğine erişimin sınırlı olduğu merkezlerde, ilk yorumun büyük çoğunluğu hâlâ tedaviyi yürüten klinisyen tarafından yapılmaktadır. Bu durum, “kendi görüntülemeni değerlendirmek” kavramını acil tıp pratiğinin merkezine yerleştirir ve bu beceriyi ikincil bir beceri olmaktan çıkarıp temel bir yetkinlik düzeyine taşır.

Tanısal hata literatürü, bu yetkinliğin klinik önemini güçlü biçimde desteklemektedir. Acil serviste oluşan tanısal hataların önemli bir bölümünün görüntüleme yorum farklılıklarıyla ilişkili olduğu, bu farklılıkların bir kısmının ise hasta sonuçlarını doğrudan etkileyecek “klinik olarak anlamlı” düzeyde bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir; ancak bildirilen oranlar metodolojik heterojenite nedeniyle önemli ölçüde değişkendir (1,2). Acil hekiminin görüntülemeyi yorumlama becerisindeki eksiklikler yalnızca gözden kaçan tanılarla değil; aynı zamanda gereksiz konsültasyonlar, hatalı sevkler ve uzamış AS kalış süreleri ile de ilişkilidir.

Bu bölüm, acil serviste sıklıkla istenen direkt grafilerin ve bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiklerinin sistematik yorumuna yönelik kanıta dayalı bir çerçeve sunmayı; özellikle klinik sonuçları belirleyici nitelikte olup sıklıkla gözden kaçırılan bulguları vurgulamayı amaçlamaktadır. Vurgu, ezbere dayalı radyolojik tanımlamalardan çok, AS perspektifiyle klinik karar verme süreçlerine entegre edilmiş bir okuma disiplini geliştirme üzerinedir.

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-9445-5265

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-9214-3994

Kavramsal Çerçeve: Hata Anatomisi ve Sistemik Yaklaşım Gerekliliği

Görüntüleme Yorumunda Bilişsel ve Algısal Hatalar

Radyolojik yorum hataları geleneksel olarak iki ana kategoriye ayrılır: bulgunun fark edilmediği algısal (perceptual) hatalar ve bulgunun fark edildiği ancak yanlış yorumlandığı bilişsel (cognitive) hatalar. Yapılan analizlerde, görüntüleme hatalarının büyük çoğunluğunun algısal kaynaklı olduğu, yani “bakıldığı hâlde görülmediği” bildirilmektedir; bilişsel hatalar ise sıklıkla “memnuniyet duyma yanılgısı” (satisfaction of search), çapa yanılgısı (anchoring bias) ve teşhis kapanması (premature closure) gibi sistemik biliş hatalarıyla ilişkilidir (3,4).

Acil servis ortamı, bu hata türlerinin oluşması için neredeyse ideal bir zemin oluşturur: yüksek hasta yoğunluğu, sık kesintiler, eksik klinik bilgi, eş zamanlı çoklu görev yükü ve karar verme baskısı bir araya geldiğinde, dikkatin tek bir belirgin bulguya kilitlenip eş zamanlı ikinci bir patolojinin gözden kaçırılması olasılığı belirgin biçimde artar. Bu nedenle “sistemik okuma” yalnızca pedagojik bir alışkanlık değil, aktif bir hata azaltma stratejisidir.

Klinik–Radyolojik Entegrasyon

Görüntülemenin tek başına okunması, AS bağlamında çoğunlukla yetersiz kalır. Aynı radyolojik bulgu farklı klinik senaryolarda tamamen farklı anlamlar taşıyabilir; örneğin minimal bir plevral efüzyon, travmalı bir hastada hemotoraksi düşündürürken; dispne ile başvuran yaşlı bir hastada kalp yetmezliği lehine yorumlanabilir. Bu nedenle “kendi görüntülemeyi değerlendirme” pratiği, görüntüyü hastadan bağımsız bir nesne olarak değil; öykü, fizik muayene ve laboratuvar verilerinin bütünleyici bir parçası olarak ele almayı gerektirir.

Acil Serviste Direkt Grafi: Yapılandırılmış Okuma ve Sık Gözden Kaçan Bulgular

Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi, AS’de en sık başvuru alan görüntüleme yöntemi olmaya devam etmektedir ve bu yaygınlık paradoksal biçimde hem en sık yorumlanan hem de en sık yanlış yorumlanan tetkiktir. Sistemik bir okuma şeması (örneğin teknik kalite → trakea ve mediasten → kalp gölgesi ve hiluslar → akciğer parankimi → plevra → diyafragma ve subdiyafragmatik alan → kemik yapılar ve yumuşak dokular) algısal hataları azaltmak için önerilmektedir; bununla birlikte standart bir okuma sırasının üstünlüğünü kesin olarak kanıtlayan randomize bir kanıt mevcut değildir ve mevcut öneriler büyük ölçüde uzman görüşüne dayanmaktadır.

Pnömotoraks. Supin pozisyonda çekilen akciğer grafisinde pnömotoraksın klasik “apikal plevral hat” bulgusu sıklıkla görülmez; bunun yerine derin sulkus işareti (deep sulcus sign), tek taraflı artmış lüseni ve kardiyak silüetin keskin

görünümü gibi dolaylı bulgular değerlendirilmelidir. Travma hastalarında, özellikle hemodinamik instabilitesi olanlarda, supin grafinin pnömotoraks için duyarlılığı sınırlıdır; akciğer ultrasonografisi ve BT, daha yüksek tanısal performans sunmaktadır (5). Bu nedenle yüksek klinik şüphe varlığında negatif bir grafi tanıyı dışlamak için yeterli değildir.

Pnömomediastinum ve özofagus perforasyonu. Spontan veya travmatik pnömomediastinum, trakea boyunca uzanan ince havalı hatlar, “continuous diaphragm sign”, subkutan amfizem veya pnömooperikardiyum şeklinde kendini gösterebilir. Boerhaave sendromunda akciğer grafisi başlangıçta normal görünebilir; sol plevral efüzyon, mediastinal genişleme veya pnömomediastinum gibi gecikmiş bulgular görüldüğünde gecikmiş tanı zaten ciddi morbiditeye yol açmış olabilir.

Pulmoner ödem. Kerley B çizgileri, perihilar “kelebek” dağılımı, üst lob vasküler yeniden dağılımı ve kardiyomegali, sol kalp yetmezliği lehine bulgulardır. Ancak akut akciğer hasarı veya akut respiratuvar distres sendromunda (ARDS) görülen bilateral infiltrasyonlar kardiyak ödemden ayırt edilemeyebilir; bu noktada klinik bağlam, B-tipi natriüretik peptid düzeyleri ve yatak başı ultrasonografi (B-line paterni) tamamlayıcı role sahiptir.

Gözden kaçan bulgular için yüksek riskli bölgeler. Akciğer apeksleri (pancoast tümörü, küçük apikal pnömotoraks), retrokardiyak alan (alt lob konsolidasyonu, hiatal herni, aort patolojileri), kostofrenik sinüsler (küçük plevral efüzyon), diyafragma altı (serbest hava), kemik yapılar (kosta kırıkları, litik lezyonlar) ve yumuşak dokular (subkutan amfizem) sistematik olarak gözden geçirilmelidir. “Memnuniyet duyma yanılması”nın klasik örneği, belirgin bir pnömoni odağı saptandıktan sonra eş zamanlı bir kosta lezyonunun fark edilmemesidir.

Abdominal Direkt Grafi

Abdominal direkt grafinin AS’deki rolü, BT’nin yaygınlaşmasıyla belirgin biçimde daralmıştır. Bununla birlikte akut karın ağrısı, acil serviste görüntüleme gereksiniminin en sık nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir ve görüntüleme seçimi çoğu zaman klinik ön değerlendirme ile şekillenmektedir (6). Mevcut kanıtlar, akut karın ağrısı değerlendirmesinde direkt grafinin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğunu; perforasyon, obstrüksiyon ve yabancı cisim dışındaki endikasyonlarda sınırlı klinik fayda sağladığını göstermektedir (7). Buna karşın, hâlâ ilk basamak görüntüleme olarak kullanıldığı pek çok merkez bulunmaktadır; bu nedenle yorum becerisi pratik önemini korumaktadır. Hava-sıvı seviyeleri, dilate bağırsak ansları, serbest hava (özellikle ayakta veya sol lateral dekübit pozisyonda) ve safra taşı/böbrek taşı görünümleri sistematik olarak değerlendirilmelidir.

Kas-İskelet Sistemi Grafileri

Travma değerlendirmesinde, AS’de en sık gözden kaçan kırıklar; skafoid kırıkları, radial baş kırıkları (sail sign / posterior fat pad), pelvik halka kırıkları, vertebral kompresyon kırıkları, kalkaneus kırıkları ve pediatrik popülasyonda büyüme plağı yaralanmalarıdır. Skafoid kırığı klinik şüphesi yüksek olup başlangıç grafileri normal olan hastalarda, kanıtlar tekrar grafi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya BT ile ileri inceleme yapılmasını desteklemektedir; ancak optimum stratejinin maliyet-etkinliği konusunda kılavuzlar arasında farklılıklar bulunmaktadır (8).

Pediatrik dirsek travmasında posterior yağ yastığı işaretinin varlığı, görünür kırık olmasa bile okkült bir suprakondiler ya da radial baş kırığına işaret edebilir ve bu bulgu klinik olarak ihmal edilmemelidir. Servikal omurga grafilerinde yetersiz görüntüleme (özellikle C7-T1 bileşkesi) sık karşılaşılan bir tuzaktır; bu nedenle yüksek riskli travma hastalarında NEXUS ve Kanada Servikal Omurga Kuralı gibi klinik karar kuralları çerçevesinde BT’ye geçiş tercih edilmektedir.

Tablo 1. Acil Serviste Direkt Grafide Sıklıkla Gözden Kaçan Bulgular

Anatomik Bölge	Sıklıkla Gözden Kaçan Bulgu	Klinik Sonuç
Akciğer apeksi	Küçük pnömotoraks, pancoast tümörü	Tansiyon pnömotoraks; gecikmiş onkolojik tanı
Retrokardiyak alan	Alt lob pnömonisi, hiatal herni	Tedavisiz pnömoni; volvulus
Diyafragma altı	Pnömoperitoneum	Gecikmiş perforasyon tanısı
Kostofrenik sinüs	Küçük efüzyon/hemotoraks	Drenaj gecikmesi
Kemikler (akciğer grafisinde)	Kosta kırıkları, litik lezyonlar	Atlanmış travma/malignite
Skafoid	Okkült kırık	Avasküler nekroz, kaynamama
Dirsek (pediatrik)	Posterior yağ yastığı işareti	Okkült suprakondiler kırık
Pelvis	Ramus kırıkları	Hemodinamik instabilite riski

Acil Serviste Bilgisayarlı Tomografi: Kritik Bulgular ve Yorum Çerçevesi

BT’nin AS’deki yaygınlaşması tanısal doğruluğu belirgin biçimde artırmış; ancak görüntüleme hacminin büyümesi, klinisyenin BT okuma yetkinliği konusundaki sorumluluğunu da paralel biçimde artırmıştır. Acil hekiminin tüm

BT bulgularını uzman radyolog düzeyinde yorumlaması beklenmemekle birlikte; hayatı tehdit eden, zaman duyarlı bulguları tanımak temel bir yetkinlik düzeyinde tutulmalıdır.

Kraniyal Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastsız kraniyal BT, AS'de akut nörolojik şikâyetlerin ilk basamak görüntülemesidir. Sistematik bir okuma şeması, kanama, kitle etkisi, iskemi belirtileri, hidrosefali ve kemik patolojilerini sırayla değerlendirmeyi içerir.

İntrakraniyal kanama. Epidural hematoma klasik biconvex (mercimek) şekli ve suture hatlarını aşmaması, subdural hematoma ay biçiminde olması ve suture hatlarını geçebilmesi, subaraknoid kanamada sulcus ve sisternalarda hiperdens görünüm, intraparenkimal kanamada belirgin sınırlı hiperdens kitle başlıca patognomik bulgulardır. Bununla birlikte küçük subaraknoid kanamalar, izodens (subakut) subdural hematomlar ve posterior fossa lezyonları kolayca gözden kaçabilir. Klinik şüphenin yüksek olduğu ve BT'nin negatif geldiği subaraknoid kanama olgularında lumbal ponksiyon veya BT anjiyografisinin rolü tartışmalı olmaya devam etmekte; bazı kılavuzlar modern BT'nin yüksek duyarlılığını öne çıkararak lumbal ponksiyon eşliğini yükseltmeyi önerirken, diğerleri klasik yaklaşımı korumaktadır (9).

Akut iskemik inme. Erken iskemik değişiklikler (hiperdens orta serebral arter işareti, insular ribbon kaybı, gri-beyaz cevher ayrımının silinmesi, sulcal silinme) gözden kaçırılması en sık görülen bulgular arasındadır. ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) skoru, anterior dolaşım inmesinde tedavi kararını standardize etmek için önerilmektedir; ancak değerlendiriciler arası uyum sınırlı olabilir. Trombektomi adaylarının belirlenmesinde BT anjiyografi ve BT perfüzyon çalışmaları, geç pencere (6-24 saat) tedavi seçimini destekleyen kanıtlar ışığında giderek artan biçimde önerilmektedir (10).

Herniasyon bulguları. Orta hat kayması, bazal sisternaların silinmesi ve unkal herniasyon, hızlı nöroşirürjikal müdahale gerektiren bulgulardır ve gözden kaçırılmaları doğrudan mortalite ile ilişkilidir.

Toraks Bilgisayarlı Tomografisi

Pulmoner emboli. BT pulmoner anjiyografi, pulmoner embolinin tanısında referans yöntem olarak yer almaktadır. Ancak segmenter ve subsegmenter dolma defektlerinin klinik anlamlılığı tartışmalıdır; özellikle izole subsegmenter emboli olgularında antikoagülasyon kararı, klinik bağlam, eşlik eden derin ven trombozu varlığı ve hasta risk profili göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmektedir; kılavuzlar arasında bu noktada belirgin farklılıklar mevcuttur (11). Sağ ventrikül/sol ventrikül oranı, septal düzleşme ve trombüs yükü, masif/submasif emboli açısından önemli prognostik göstergelerdir.

Aort patolojileri. Akut aort sendromları (aort diseksiyonu, intramural hematoma, penetran aortik ülser) yüksek mortalite ile ilişkilidir ve BT anjiyografi tanıda standart yöntemdir. İntimal flep, çift lümen, gerçek/yalancı lümen ayrımı ve dal damar tutulumu sistematik olarak değerlendirilmelidir. Stanford Tip A diseksiyonunun cerrahi aciliyeti göz önüne alındığında, asendan aortanın özellikle dikkatli değerlendirilmesi kritik önem taşır.

Travmatik bulgular. Toraks travmasında pnömotoraks, hemotoraks, pulmoner kontüzyon, trakeobronşiyal yaralanma, kosta kırıkları (özellikle flail chest) ve aortik yaralanma sistematik olarak aranmalıdır. Sternum kırıkları ve skapula kırıkları, ciddi enerji travmasının göstergeleridir ve eşlik eden iç organ yaralanmaları açısından uyarıcı olmalıdır.

Abdominopelvik Bilgisayarlı Tomografi

Apandisit. Yetişkinde BT'nin akut apandisit tanısındaki performansı yüksek olmakla birlikte, MRG ve ultrasonografi özellikle pediatrik popülasyonda ve gebelerde radyasyondan kaçınma stratejisinin parçası olarak tercih edilebilir. Genişlemiş apendiks çapı, periapendiküler yağ doku inflamasyonu, fekalit ve duvar kalınlaşması başlıca bulgulardır.

Akut pankreatit. BT, özellikle lokal komplikasyonların ve pankreatik nekrozun değerlendirilmesinde klinik karar sürecine katkı sağlar. Yapılan çalışmalar pankreatik nekroz riskinin yalnızca görüntüleme bulgularıyla değil, inflamatuvar indeksler ve elektrokardiyografik parametreler gibi klinik göstergelerle birlikte ele alınabileceğini göstermektedir (12).

Mezenterik iskemi. Yüksek mortalitesi ve klinik olarak nonspesifik prezentasyonu nedeniyle, mezenterik iskemi “büyük taklitçilerden” biridir. BT anjiyografide superior mezenterik arter veya ven trombozu, bağırsak duvarında pnömatoz, portal venöz hava ve duvar boyalanmasında değişiklikler kritik bulgulardır; özellikle geriatrik popülasyonda multidetektör BT anjiyografi ile D-dimer kombinasyonunun tanısal değerlendirmeye katkı sağlayabileceği bildirilmiştir (13). Ancak erken evrelerde BT yanıltıcı biçimde normal görünebilir. Klinik şüphenin yüksek olduğu olgularda, görüntüleme negatif olsa dahi seri değerlendirme ve gerektiğinde tekrar görüntüleme önerilmektedir.

İnce bağırsak obstrüksiyonu ve strangülasyon. Geçiş noktası, dilate proksimal anslar, sıvı-hava seviyeleri ve distal kollabe anslar tipik obstrüksiyon bulgularıdır. Strangülasyon lehine bulgular—duvar kalınlaşması, mukozal boyanmada azalma, mezenterik ödem, asit ve pnömatoz—acil cerrahi konsültasyonu gerektirir.

Üriner sistem. Kontrastsız BT, üreter taşının tanısında standart yöntemdir; ancak özellikle tekrarlayan başvurularda kümülatif radyasyon dozu göz önünde bulundurularak ultrasonografinin ilk basamak yöntem olarak değerlendirilmesi giderek artan biçimde önerilmektedir.

Tablo 2. Acil Serviste BT’de Kritik ve Sıklıkla Gözden Kaçan Bulgular

Anatomik Bölge	Kritik Bulgu	Tipik Tuzak
Kraniyum	Küçük subaraknoid kanama	Sulkusta minimal hiperdens; geçici izodens evre
Kraniyum	Erken iskemik değişiklikler	Sübtıl gri–beyaz ayırım kaybı, insular ribbon
Kraniyum	Posterior fossa lezyonu	Kemik artefaktı altında lezyon
Toraks	Subsegmenter pulmoner emboli	Klinik anlamlılığı tartışmalı
Toraks	Aort diseksiyonu	İntimal flep küçük/kısa segmentte sınırlı
Abdomen	Erken mezenterik iskemi	BT başlangıçta normal görünebilir
Abdomen	Bağırsak strangülasyonu	Duvar boyanmasında ince azalma
Pelvis	Okkült pelvik kırık	Sakrum kırıkları yatay kesitlerde gizli

Tartışmalı Alanlar ve Güncel Tartışmalar

Acil serviste görüntülemenin kullanımı, klinik etkinlik, hasta güvenliği ve kaynak kullanımı arasında süregelen bir denge arayışını içerir. Birkaç tartışmalı alan, “kendi görüntülemeni değerlendirme” pratiğinin gelecekteki yörüngesini belirleyecektir.

Radyasyon maruziyeti ve aşırı görüntüleme. Özellikle pediatrik popülasyonda ve genç erişkinlerde kümülatif BT maruziyetinin uzun dönem onkolojik riskleri konusunda artan farkındalık, “image gently” ve “image wisely” gibi inisiyatiflerin gelişmesine yol açmıştır. Klinik karar kurallarının (PECARN, Kanada BT Baş Kuralı, Ottawa Ayak Bileği Kuralları, NEXUS) uygun kullanımı, gereksiz görüntülemeyi azaltabilmektedir; ancak gerçek dünya uyumu hâlâ değişkendir.

Yapay zekâ destekli yorum. Son yıllarda derin öğrenme tabanlı görüntü tanıma algoritmaları, intrakraniyal kanama, pulmoner emboli, pnömotoraks ve büyük damar oklüzyonu gibi zaman duyarlı bulguların saptanmasında klinisyene yardımcı araçlar olarak öne çıkmıştır. Erken kanıtlar duyarlılık artışı ve raporlama süresinde kısalma açısından umut verici olmakla birlikte, yanlış pozitiflik, üretici çıkar çatışmaları ve genelleştirilebilirlik konuları henüz çözüme

kavuşmamıştır; düzenleyici otoritelerin onay süreçleri ve klinik validasyon çalışmaları halen sürmektedir (14).

Tele-radyoloji ve dış raporlama. Tele-radyoloji, özellikle düşük yoğunluklu merkezlerde yedi yirmi dört saat raporlama olanağı sağlamakla birlikte; klinik bağlamdan kopuk yorum, geri bildirim eksikliği ve sorumluluk paylaşımı konularında tartışmalar sürmektedir.

Acil hekiminin yorumunun “resmi” statüsü. AS hekiminin görüntüleme yorumunun belgelenmesi ve radyolog raporu ile karşılaştırılması konusu hem eğitim hem de medikolegal açıdan önemli bir tartışma alanıdır. “Discrepancy” çalışmaları, klinisyen–radyolog uyumunun büyük ölçüde yüksek olduğunu; ancak klinik olarak anlamlı farklılıkların azımsanmayacak bir oranı temsil ettiğini göstermektedir. Bu farklılıkların önemli bir kısmı, geri bildirim mekanizmaları olmadan klinisyene ulaşmamakta; bu da öğrenme döngüsünü zayıflatmaktadır.

Geleceğe Yönelik Perspektifler ve Araştırma Boşlukları

Acil serviste klinisyen tarafından yapılan görüntüleme yorumu hem eğitim hem de teknoloji eksenlerinde dönüşmektedir. Önümüzdeki on yılda öne çıkması beklenen alanlar arasında yapay zekâ destekli karar destek sistemlerinin AS iş akışlarına entegrasyonu, yapılandırılmış raporlama formatları, klinik–radyolojik korelasyonu zorunlu kılan elektronik kayıt sistemleri ve simülasyon tabanlı görüntüleme yorum eğitimleri sayılabilir.

Buna karşın, mevcut literatürde önemli araştırma boşlukları sürmektedir. AS hekiminin görüntüleme yorum performansını standart bir şekilde ölçen, validasyonu yapılmış bir araç henüz yaygın olarak benimsenmemiştir. Yorum hatalarının hasta sonuçları üzerindeki gerçek etkisi, geri bildirim mekanizmalarının etkinliği, yapay zekâ destekli yorumun klinik karar verme üzerindeki uzun vadeli etkileri ve farklı eğitim modellerinin karşılaştırmalı etkinliği, gelecekteki çalışmaların öncelikli konuları arasındadır.

Klinik Olarak Uygulanabilir Temel Noktalar

Acil serviste görüntülemenin etkili yorumu, klinik karar verme zincirinin ayrılmaz bir halkasıdır ve bu yetkinlik, deneyim, sistematik okuma alışkanlığı ve sürekli geri bildirim ile gelişir. Aşağıdaki ilkeler, günlük pratiğe doğrudan aktarılabilir niteliktedir:

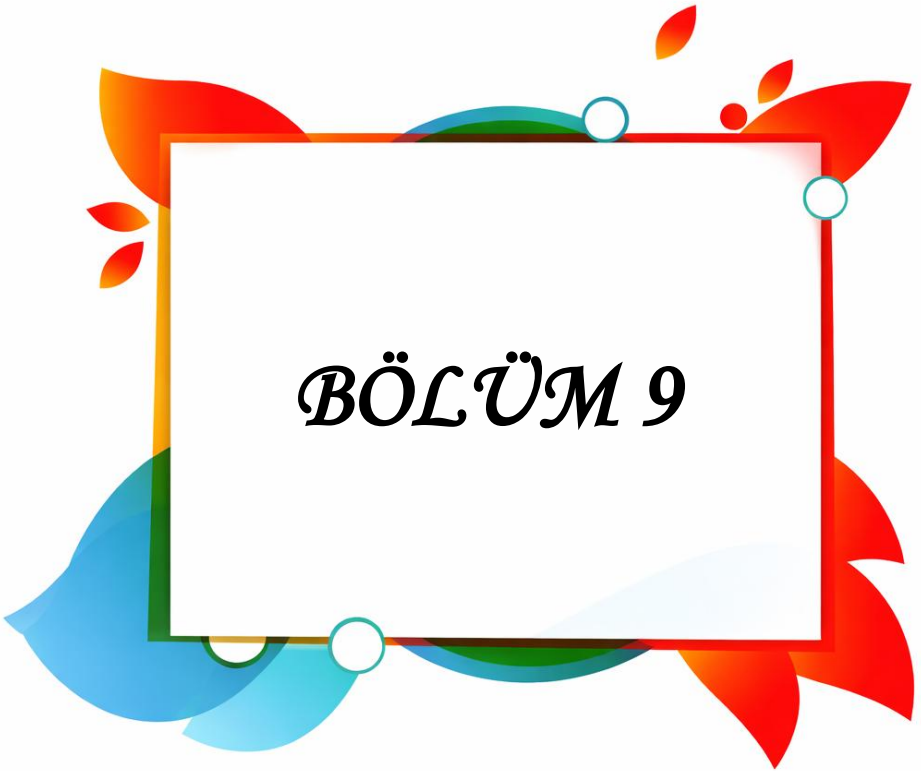
Görüntüleme yorumu, hastayı görmeden başlamaz; öykü ve fizik muayene, görüntülemenin “ön testi” işlevi görür ve klinik şüphe, görüntülemenin negatif sonucuyla otomatik olarak ortadan kalkmaz. Sistematik bir okuma sırası geliştirmek—özellikle yüksek riskli bölgelere (apeksler, retrokardiyak alan, diyafragma altı, posterior fossa, mezenter) odaklı bir kontrol listesi—algısal hataları azaltır. “Memnuniyet duyma yanılgısı”nın farkında olmak ve belirgin bir bulgu saptandıktan sonra dahi okumayı sürdürmek, eş zamanlı patolojilerin

atlanmasını önler. Klinik karar kurallarının uygun kullanımı hem aşırı görüntülemeyi hem de gereksiz radyasyon maruziyetini azaltır. Yüksek klinik şüphe durumunda negatif bir başlangıç görüntülemesi tanıyı dışlamaz; ileri tetkik, tekrar görüntüleme veya gözlem sıklıkla en güvenli yaklaşımdır. Acil hekimi–radyolog iletişimi, klinik bağlamın paylaşılması ve geri bildirim döngüsünün kapatılması; hem hasta güvenliğini hem de hekimin sürekli mesleki gelişimini destekler. Son olarak, kişinin yorum sınırlarının farkında olması ve yardım istemekten çekinmemesi, profesyonel olgunluğun bir göstergesidir ve acil hasta bakımında en sürdürülebilir hata azaltma stratejisidir.

Kaynaklar

1. Brady AP. Error and discrepancy in radiology: inevitable or avoidable? *Insights Imaging*. 2017;8(1):171-182. doi:10.1007/s13244-016-0534-1.
2. Bruno MA, Walker EA, Abujudeh HH. Understanding and confronting our mistakes: the epidemiology of error in radiology and strategies for error reduction. *Radiographics*. 2015;35(6):1668-1676. doi:10.1148/rg.2015150023.
3. Berlin L. Radiologic errors, past, present and future. *Diagnosis (Berl)*. 2014;1(1):79-84. doi:10.1515/dx-2013-0012.
4. Croskerry P. The importance of cognitive errors in diagnosis and strategies to minimize them. *Acad Med*. 2003;78(8):775-780. doi:10.1097/00001888-200308000-00003.
5. Alrajhi K, Woo MY, Vaillancourt C. Test characteristics of ultrasonography for the detection of pneumothorax: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2012;141(3):703-708. doi:10.1378/chest.11-0131.
6. Yolcu S, Karacan TŞ, Beceren NG, et al. Acil servisinde bir yıl süreyle başvuran travma dışı erişkin karın ağrılı hastaların incelemesi. *Genel Tıp Derg*. 2015;25(1):1-7.
7. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging; Scheirey CD, Fowler KJ, Therrien JA, et al. ACR Appropriateness Criteria® Acute Nonlocalized Abdominal Pain. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(11S):S217-S231. doi:10.1016/j.jacr.2018.09.010.
8. Mallee WH, Wang J, Poolman RW, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging versus bone scintigraphy for clinically suspected scaphoid fractures in patients with negative plain radiographs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD010023. doi:10.1002/14651858.CD010023.pub2.
9. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54(7):e314-e370. doi:10.1161/STR.0000000000000436.
10. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi:10.1161/STR.0000000000000211.
11. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in

- collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
12. Oğuzlar FÇ, Cesur E, Armağan HH, et al. Frontal QRS-T angle and inflammatory indices as predictors of pancreatic necrosis in acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(44):e45692. doi:10.1097/MD.00000000000045692
 13. Gün B, Yolcu S, Değerli V, et al. Multi-detector angio-CT and the use of D-dimer for the diagnosis of acute mesenteric ischemia in geriatric patients. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;20(5):376-381. doi:10.5505/tjtes.2014.57639.
 14. Katzman BD, van der Pol CB, Soyer P, Patlas MN. Artificial intelligence in emergency radiology: A review of applications and possibilities. *Diagn Interv Imaging*. 2023;104(1):6-10. doi:10.1016/j.diii.2022.07.005.



BÖLÜM 9

Kanamalı Hastalarda Antitrombotik Ajanların Etkilerinin Geri Döndürülmesi

Rabia Öz¹ & İsa Gökhan Yalçın²

1. Giriş

Antitrombotik ajanlar temelde; koroner, serebral, periferik arter hastalıkları, atriyal fibrilasyon ve venöz tromboemboli gibi kardiyovasküler hastalıkların sekonder korunmasında kullanılmakta, tekrarlayan iskemik olayların görülme sıklığını azaltarak sağkalıma katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte bu ajanların kullanımı ile katastrofik sonuçları olan kanama komplikasyonları da iyi bilinmektedir [1].

Dünya çapında her yıl yaklaşık 40 bin ton aspirin üretilmektedir. Sadece Amerika'da 50 milyondan fazla insan aspirin kullanırken, 4 milyondan fazla insan ise oral antikoagülan tedavi kullanmaktadır. Dünya genelinde direkt etkili oral antikoagülan satışı milyarlarca dolarlık bir seviyeye ulaşmıştır ve her geçen gün bu seviye artmaktadır. Bu durum dünya genelinde bu ilaçları kullanmakta olan çok fazla sayıda insanın da kanama komplikasyonu yaşayabileceğini düşündürmektedir [1].

Kanama riski çoğunlukla ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine bağlıdır ve bu risk güvenlik profili en iyi olan ilaçlarda dahi mevcuttur. Örneğin; direkt etkili oral antikoagülan ilaçların yaygın kullanımının, K vitamin antagonistlerinin kullanımındaki pratik sınırlamaları aşacağı ve kanama komplikasyonlarının önemli ölçüde azalacağı öngörülmesine rağmen, acil servislerde halen artan oranlarda direkt etkili oral antikoagülanlara bağlı kanama nedenli başvurular görülmektedir [1]. Majör kanamalarda risk direkt etkili oral antikoagülanlarda vitamin K antagonistlerine göre yaklaşık %40 daha az olmasına rağmen, mutlak risk halen önemli düzeydedir [2].

2. Antiplatelet Etkiyi Geri Döndüren Ajanlar

Antitrombotik ajanların etkilerinin geri döndürülmesi, kanamanın zararlı etkilerinden korunmada kullanılabilir. Trombosit transfüzyonu ve faktör replasmanına ek olarak, ilaca spesifik bağlanan monoklonal antikorlar ve

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı
ORCID: 0009-0008-8965-2756

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-9445-5265

rekombinant faktörler gibi daha yeni hedefe yönelik stratejiler de antitrombotik ilaçların etkilerinin geri döndürülmesinde kullanılmaktadır [1].

Tablo 1. Antitrombotik ajanlar ve etkilerinin geri döndürülmesinde kullanılan başlıca stratejiler

Ajan	Hedef / Mekanizma	Geri döndürücü / Strateji	Doz	Etki başlangıcı / süresi
Aspirin	COX-1 (geri dönüşümsüz)	Trombosit transfüzyonu. Desmopressin: seçilmiş olgularda düşünülebilir. rFVIIa: rutin önerilmez; yalnızca refrakter, yaşamı tehdit eden kanamada uzman görüşüyle.	1 doz trombosit süspansiyonu	Hızlı
Klopidogrel / Prasugrel	P2Y12 (geri dönüşümsüz)	Trombosit transfüzyonu	2 doz trombosit transfüzyonu	5-7 gün sonra etki kaybolur
Tikagrelor	P2Y12 (geri dönüşümlü)	Bentracimab: ruhsat/erişilebilirlik durumu ülkeye göre değişir; yerel temin ve onay koşulları kontrol edilmelidir	6 g IV bolus + infüzyon rejimi	5 dk / 24 saat
Vitamin K antagonistleri (warfarin)	Vitamin K bağımlı faktörler	4F-PCC; vitamin K; (TDP)	PCC 20-50 IU/kg; vitamin K 5-10 mg IV	Dakikalar / 24 saat
Dabigatran	Direkt trombin (Faktör IIa)	İdarucizumab	2 × 2.5 g IV	Hemen / çoğu hastada yaklaşık 24 saat
Faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban)	Faktör Xa	Andexanet alfa; (4F-PCC)	Düşük doz: 400 mg IV bolus + 4 mg/dk 120 dk infüzyon (toplam 480 mg). Yüksek doz: 800 mg IV bolus + 8 mg/dk 120 dk infüzyon (toplam 960 mg).	2 dk / 12 saat

Unfraksiyone / DMA heparin	Antitrombin aracılı Faktör IIa/Xa	Protamin sülfat	Her 1 mg heparin için 1 mg protamin	Hızlı

COX-1: siklooksijenaz-1; rFVIIa: rekombinant Faktör VIIa; PCC: protrombin kompleks konsantresi; 4F-PCC: 4 faktörlü PCC; TDP: taze donmuş plazma; DMA: düşük molekül ağırlıklı; IV: intravenöz. Parantez içindeki ajanlar alternatif/ikincil seçeneklerdir.

2.1. Aspirin, Klopidoğrel ve Prasugrel Etkisinin Geri Döndürülmesi

Aspirin günümüzde vasküler hastalıklarda sıklıkla kullanılan bir ajandır. Dakikalar içinde intestinal emilime uğrar. Portal dolaşım aracılığıyla siklooksijenaz-1 enzimine geri dönüşümsüz olarak asetiller; böylece tüm trombositlerde tromboksan A2 sentezini inhibe eder. Dakikalar içinde metabolize edildiği ve metabolitleri inaktif olduğu için yeni sentezlenen trombositleri etkilemez. Yeni sentezlenen kısım tüm trombositlerin yaklaşık %10'u olduğu düşünüldüğünde, trombosit sayısı $200 \times 10^9/L$ olan bir kişi, en son 3 gün önce aspirin kullandıysa en azından 60 bin normal fonksiyonlu trombositte sahip olduğu söylenebilir. Buna ek olarak, spesifik bir antidotu olmamasına rağmen, aspirin etkileri 1 doz trombosit süspansiyonu (1 adet trombosit aferezi ya da 5 adet havuzlanmış trombosit süspansiyonu) ile geri döndürülebilir. Ayrıca gözlemsel çalışmalar göstermiştir ki rekombinant Faktör VIIa, in vitro ortamda aspirine bağlı trombosit inhibisyonunu geri döndürebilir [3].

Desmopressin de intraoperatif kanamanın hızlı bir şekilde durdurulmasında değerli bir alternatif olabilir [1, 3]. Desmopressin trombosit fonksiyonlarını, von Willebrand faktör ve Faktör VIII salınımını artırarak iyileştirir ve genellikle Hemofili A ya da von Willebrand Hastalığı gibi genetik geçişli hemostaz bozukluğu olan hastalarda kullanılması önerilir [1]. Ancak antiplatelet etkili ilaç altında majör kanama (Ör: intrakraniyal kanama) ya da majör cerrahi işlemde (Ör: nöroşirürjik ya da oftalmolojik cerrahi) de kullanılması düşünülebilir [1, 4]. Desmopressinin standart dozu $0.3-0.4 \mu g/kg$ 'dır, 100 mL izotonik salin içine konularak 30 dakikada intravenöz infüzyon şeklinde verilir ve hızlı bir şekilde etkisi görülür [4]. Bununla birlikte desmopressin ile ilgili çelişkili veriler olduğu ve bu verilerin görece küçük ve kanıt düzeyi düşük olan çalışmalardan geldiği de akılda tutulmalıdır [1].

Klopidoğrel ADP-bağımlı trombosit aktivasyon yolağını inhibe eden bir tienopiridin türevidir. İnaktif bir ilaçtır ve karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile aktif formuna dönüşür. Bu aktif form da trombositlere (P2Y12 reseptörüne) geri dönüşümsüz bağlanarak glikoprotein IIb/IIIa'nın ADP ile indüklenen aktivasyonunu inhibe eder. Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda etkili olduğu geniş hasta kitleleri olan birçok çalışmada gösterilmiştir. Klopidoğrel'in etkisi, çoğu hastada ilacın bırakılmasını takiben 5-7 gün içinde ortadan kaybolur. Aspirine benzer şekilde klopidoğrel'in de spesifik

bir antidotu yoktur. Trombosit transfüzyonu klopidoğrel etkisinin geri döndürülmesinde de etkilidir ancak klopidoğrele bağılı trombosit disfonksiyonu aspirine göre daha ciddi olarak düşünülür ve nöroşirürjik cerrahi planlanan hastalarda 2 doz trombosit transfüzyonu (2 adet trombosit aferezi ya da 10 adet havuzlanmış trombosit) verilmesi önerilir. Her bir dozun trombosit sayısını 50000 artıracakı düşünülür. Bununla birlikte, randomize kontrollü PATCH çalışmasında, antiplatelet tedavi altında spontan intraserebral kanama gelişen hastalarda trombosit transfüzyonunun ölüm veya bağımlılık riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle travmatik olmayan spontan intraserebral kanamada antiplatelet tedavi altında trombosit transfüzyonu rutin olarak önerilmemelidir; cerrahi gereksinim, kanama yeri, son ilaç alım zamanı ve trombosit fonksiyon testi varlığına göre bireyselleştirilmelidir [5].

Rekombinant Faktör VIIa ve desmopressinin aspirine benzer şekilde klopidoğrel etkisinin geri döndürülmesinde de kullanılabilecek alternatifler olduğunu söyleyen çalışmalar literatürde mevcuttur. Bunların sayısı kısıtlı ve kanıt düzeyi düşüktür [3].

Prasugrel trombositlere geri dönüşümsüz bağlanarak etki eden diğeri bir tienopiridin türevidir. Oral alımını takiben hızlı bir şekilde ve neredeyse tamamen emilir. Prasugrelın antitrombosit etkisi klopidoğrele göre daha fazladır çünkü daha etkili bir metabolizması vardır ve genetik polimorfizmlerden sıklıkla etkilenen sitokrom P450 enzim sistemine daha az bağımlıdır. Aspirin ve klopidoğrel gibi prasugrelın etkisinin geri döndürülmesi de yine en iyi trombosit transfüzyonu ile sağlanabilmektedir. Trombosit transfüzyonunun dozu klopidoğrele benzerdir [4].

2.2. Tikagrelor Etkisinin Geri Döndürülmesi

Tikagrelor trombositlerdeki P2Y12 reseptörüne geri dönüşümlü olarak bağlanarak etki gösteren bir antitrombotik ilaçtır. Oral alım sonrası hızla emilir ve antiagregan etkisi erken dönemde başlar. Trombosit inhibisyonunun süresi yaklaşık 3-5 gündür. Tienopiridin türevidiğeri ajanlardan önemli bir farkı etkisinin geri dönüşümlü oluşudur. Tikagrelorun klopidoğrele göre daha potent, prasugrel ile benzer antiplatelet etkileri vardır [6].

Trombosit transfüzyonu, antiplatelet ilaç etkilerinin geri döndürülmesinde, başlangıçta hem karmaşık olmayan hem de ekonomik bir yol olarak görülüyordu. Ancak tikagrelor alan hastalarda trombosit transfüzyonunun etkisini değerlendiren birçok çalışma, antiagregan etkinin geri dönüşünün transfüzyon ile tikagrelorun son dozu arasındaki zamana bağılı olduğunu gösterdi. Bu da acil durumlarda kullanımının kısıtlanacakı anlamına gelmektedir [6]. Yeni transfüze edilen trombositlerin inhibisyonundan kaçınmak için ilaçların en son verildiğeri süreye dikkat edilmelidir. Tikagrelor, P2Y12 reseptörlerine geri dönüşümlü bağlandığı için yeniden dağılım ile transfüze edilen trombositlere de bağlanabilir [1, 6].

Bentricimab (MEDI2452 olarak da bilinir); serbest tikagrelora, P2Y12 reseptörüne bağlandığından yaklaşık 100 kat daha güçlü şekilde bağlanan bir nötralizan rekombinant insan monoklonal antikorudur. Sağlıklı gönüllülerde yapılan plasebo kontrollü randomize Faz 1 çalışmada, mükemmel tolere edilebildiği ve trombosit reaktivitesinde protrombotik rebound etki yapmadığı görüldü. Etkisi 5 dakikada başlayıp, 16-24 saat boyunca devam etmiştir. REVERSE-IT Faz 3 çalışmasında ise hastaların %90'dan fazlasında minimum 5-10 dakikalık infüzyon ile 24 saatte hemostaz kontrolü sağladığı görüldü. Uygulama dozu 6 g 10 dakika IV bolus sonrasında, 6 g 4 saatte IV infüzyon yüklemesini takiben 6 g 12 saatte IV infüzyon şeklinde verilmelidir. Bentricimab, tikagrelor etkisinin hızlı geri döndürülmesi için geliştirilmiş spesifik bir ajan olmakla birlikte, klinik erişilebilirliği ve ruhsat durumu ülkelere göre değişmektedir; bu nedenle acil servis algoritmalarında kullanılmadan önce yerel onay ve temin koşulları dikkate alınmalıdır [1, 6, 7, 14].

3. Antikoagülan Etkiyi Geri Döndüren Ajanlar

Antikoagülan ajanlar arteriyel ve venöz tromboemboli tedavi ve profilaksisinde yaygın olarak kullanılan ajanlardır. Vitamin K antagonistleri (VKA) ve direkt oral antikoagülanlar (DOAK) olarak ayrılırlar. DOAK'lar, Faktör IIa'yı inhibe eden dabigatran ve Faktör Xa'yı inhibe eden apiksaban, edoksaban ve rivaroksabandan oluşur. DOAK'lar, venöz tromboemboli tedavisi ve non-valvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme profilaksisinde VKA kadar etkili ancak daha az kanama riski ile ilişkilidir. DOAK'lar ile gastrointestinal kanama riski daha yüksek olmakla birlikte, intrakraniyal kanama ve mortalite riski warfarine göre daha düşüktür. Üst gastrointestinal sistem kanaması, acil servislerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmekte; hastaların prognozunun ve mortalitesinin öngörülmesinde hemogram parametreleri, vital bulgular ve risk skorlamaları kullanılmaktadır [8]. Ayrıca üst gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle acil servise başvuruların özellikle ilkbahar aylarında arttığı bildirilmiştir [9]. Koagülasyon takibi olmadan sabit dozda kullanılabilir olması nedeniyle direkt oral antikoagülanların kullanımı, vitamin K antagonistlerine göre daha elverişlidir. Sonuç olarak, direkt oral antikoagülanlar günümüzde birçok endikasyon için kılavuzlarda vitamin K antagonistlerine tercih edilirler [2]. Bununla birlikte, başlangıçta direkt oral antikoagülanların ortaya çıkan rolüne duyulan coşku, etkinin geri döndürülmesinde vitamin K antagonistleri gibi net bir hedef olmaması nedeniyle azaldı. Çok yakın bir zamanda, direkt trombin inhibitörü (dabigatran) ya da faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, edoksaban, apiksaban, betriksaban) ile tedavi edilen hastalar için spesifik antidotlar onaylanmış ya da geliştirilme aşamasındadır [1].

3.1. Vitamin K Antagonistlerinin Etkisinin Geri Döndürülmesi

Vitamin K antagonistleri ile ilişkili kanaması olan hastalarda, protrombin kompleks konsantresi (PCC) kullanımı ile hemostaz sağlanabilir ve dakikalar içinde INR normalize edilebilir. İçerisinde yüksek oranda vitamin K ilişkili faktörler bulunur. 3 faktörlü PCC içinde Faktör II, IX ve X varken, 4 faktörlü PCC içinde Faktör II, VII, IX ve X bulunur [1, 2]. Normal hemostazı sağlamada TDP'ye oranla hem daha hızlı hem de daha güvenilirdir. Nitekim randomize kontrollü bir çalışmada 4 faktörlü PCC'nin, vitamin K antagonisti kullanan ve majör kanama ile başvuran hastalarda taze donmuş plazmaya kıyasla INR'yi daha hızlı normalize ettiği ve hemostatik etkinlik açısından non-inferior olduğu gösterilmiştir [10]. İçeriğindeki pıhtılaşma faktörleri konsantre halde bulunması nedeniyle TDP gibi volüm yüklenmesi riski yoktur. Yaklaşık olarak 10 mL PCC, 600 mL TDP ile eşdeğer kabul edilebilir. Ayrıca viral olarak inaktif ve içeriğinde immünglobulin bulundurmaması nedeniyle viral bulaş ve transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI) olası değildir [2, 3].

PCC'nin optimal dozu net değildir. Birçok çalışmada 20-50 IU/kg uygulama dozu olarak belirlenmiştir ancak daha düşük dozlarda da etkili olabildiğini gösteren veriler raporlanmıştır. 4 faktörlü PCC'nin 25-50 IU/kg dozunda verildiği bir çalışmada hem intrakraniyal hem ekstrakraniyal kanamada DOAK etkisini de %80 hastada geri döndürdüğü görülmüştür [2]. Bununla birlikte, PCC dikkatli kullanılmalıdır; çünkü normal INR değerine rağmen aşırı kullanılması durumunda protrombotik bir etkiyle arteriyel ve venöz tromboz riskini artırabilir [1, 3].

Vitamin K antagonistlerinin etkisinin geri döndürülmesinde PCC bulunamazsa uygulanabilecek diğer seçenek taze donmuş plazmadır (TDP). Plazma proteinlerine ek olarak tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir. Kanama kontrolünü sağlayabilir ancak bunun için 10-15 mL/kg dozunda verilmesi gerekeceğinden birkaç ünite birden verilmesi gerekir. Ayrıca kan grubu testleri, TDP'lerin eritilmesi ve transfüze edilmesi süreci acil durumlarda kanaması olan hastalarda bir miktar gecikmeye sebep olabilir. TDP transfüzyonu sıklıkla akut akciğer hasarı (TRALI), özellikle kardiyak problemi olan yaşlı bireylerde dolaşimsal yüklenme (TACO) ve alerjik reaksiyonlarla da ilişkilidir [1, 3].

Rekombinant Faktör VIIa (rFVIIa); warfarin kullanımı, travma, karaciğer yetmezliği ve trombosit disfonksiyonu gibi birçok kanama bozukluğunda kullanılabilir. rFVIIa hızlı bir şekilde (dakikalar içinde) INR'nin düzelmesini sağlayabilir ve özellikle intraoperatif hemostazın sağlanmasında kullanılmak için uygundur. Optimal dozu net değildir. Genellikle kanaması olan hemofili hastalarında kullanılan daha düşük bir doz (kanama duruncaya kadar her 2-3 saatte bir 90-120 µg/kg) yeterli olur [3]. Bununla birlikte, rFVIIa'nın vitamin K antagonisti geri döndürülmesinde kullanımı endikasyon dışıdır ve tromboembolik olay riski nedeniyle yalnızca seçilmiş olgularda düşünülmelidir.

Vitamin K antagonistlerinin etkilerini geri döndürmede kullanılabilen diğer bir ajan ise vitamin K'dır. Hem intravenöz olarak hem oral olarak verilebilir. Ancak kanamalı hastada etkinin acil bir şekilde geri döndürülmesinde oral formun etki başlangıcının yavaş oluşu, öngörülemez oluşu ve formülasyonlardaki çeşitlilik nedeniyle rolü yoktur, en hızlı şekilde INR kontrolü için intravenöz yol tercih edilir. INR'deki düzelme 2 saat içinde başlar, tam düzelme 24 saat içinde sağlanabilir. Genellikle önerilen intravenöz doz 5-10 mg'dır. Tromboz riskinde intrinsik bir artış ile ilişkisi yoktur ancak anafilaksi açısından dikkatli olunmalıdır. Bu riski minimize etmek için dakikada 0.5-1 mg hızını aşmayacak şekilde yavaş intravenöz infüzyonla verilmesi önerilir. Persistan INR yüksekliğinde toplam 25 mg dozuna ulaşana kadar 12 saatte bir doz tekrar edilebilir. Subkutan uygulama intravenöz uygulamaya göre daha yavaş etkili ve daha az güvenilir olması nedeniyle tercih edilmez. İntramusküler olarak da uygulanmamalıdır çünkü özellikle supratherapötik INR düzeylerinde kas içi hematoma oluşma riski yüksektir. Özellikle uzun yarı ömürlü warfarin kullanımında, PCC ve TDP ile kombine edilebilir [1-3].

3.2. Faktör IIa (Trombin) İnhibitörlerinin Etkisinin Geri Döndürülmesi

Direkt trombin inhibitörleri diğer bir önemli antikoagülan grubudur. Trombin koagülasyon sürecinin merkezinde yer alır ve sadece fibrinojeni fibrine çevirmekle kalmaz, trombositler ve diğer koagülasyon faktörlerinin en önemli fizyolojik aktivatörüdür. Trombin inhibisyonu heparin ile sağlanabilmektedir. Unfraksiyone heparin (UFH) hastanede yatan hastalarda en çok kullanılan antikoagülanlardan biridir. Protamin sülfat UFH etkilerini geri döndürmede en sık kullanılan ajandır. Balık sperminin nükleusundan elde edilen, katyonik ve yüksek oranda arjinin içeren bir peptittir. Protamin, heparin ile dolaşımdan temizlenen stabil bir tuz formunda bir kompleks oluşturur. Protamin sülfat, histamin deşarjı, bronkokonstrüksiyon ve hipotansiyon oluşmaması için dakikada 5 mg'ı aşmayacak şekilde yavaş infüzyonla verilir. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) için de protamin sülfat kullanılabilir. Kullanılan her 1 mg DMAH için 1 mg protamin sülfat ilk 4 saat içinde verilmelidir [3]. Heparin-antitrombin kompleksinin sınırlı kapasitesi nedeniyle antitrombin-bağımsız antikoagülanlar geliştirilmiştir. Bu antikoagülanların prototipi hirudindir. Dabigatran da oral alımı takiben iyi ve görece stabil biyoyararlanıma sahip bir direkt trombin inhibitörüdür [4].

Direkt trombin inhibitörü olan dabigatranın etkisi idarucizumab ile spesifik olarak geri döndürülebilir. İdarucizumab, dabigatrana 1:1 oranında ve trombine bağlandığından 350 kat daha yüksek afiniteyle bağlanan bir monoklonal antikordur. İdarucizumabın iki ayrı 2.5 g doz halinde, toplam 5 g olacak şekilde 5-10 dakikalık intravenöz uygulaması sonrasında hızlı bir şekilde dabigatranın antikoagülan etkisi geri döner, aPTT normalleşir (Çok yüksek doz dabigatran alınması durumu haricinde). Normal böbrek fonksiyonu olanlarda

idarucizumabın yarılanma ömrü 45 dakikadır. Etki dakikalar içinde başlar; çoğu hastada yaklaşık 24 saatlik bir geri dönüş sağlanır. Böbrek yetmezliği, yüksek dabigatran düzeyi veya rebound antikoagülan etki şüphesinde koagülasyon testleri ve klinik yanıt yeniden değerlendirilmelidir [1, 2]. Prospektif RE-VERSE AD çalışmasında, dabigatran kullanırken kontrolsüz kanama gelişen ya da acil girişim gereken hastalarda idarucizumabın dabigatranın antikoagülan etkisini hızla ve büyük ölçüde tam olarak geri döndürdüğü gösterilmiştir [11].

3.3. Faktör Xa İnhibitörlerinin Etkisinin Geri Döndürülmesi

Direkt oral antikoagülanlar arasında bir diğer grup ise Faktör Xa inhibitörleridir. Prototipleri rivaroksaban ve apiksabandır. Rivaroksaban majör cerrahi işlem yapılan ortopedi hastalarında DMAH ile karşılaştırılmış, rivaroksabanın daha etkili olduğu ancak kanama riskinin benzer olduğu tespit edilmiştir [4]. Apiksaban için de çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Andexanet alfa hem direkt hem indirekt Faktör Xa inhibitörlerinin etkisinin nötralize edilmesinde kullanılabilen spesifik bir rekombinant modifiye faktör varyantıdır. Bir yem gibi davranır, enzimatik aktivitesi olmadan protrombinaz kompleksine bağlanır [1, 2]. Andexanet IV şekilde uygulanabilir ve yarılanma ömrü yaklaşık 1 saattir [2]. ANNEXA-4 çalışmasında, faktör Xa inhibitörü kullanırken akut majör kanama gelişen hastalarda andexanet alfanın anti-faktör Xa aktivitesini belirgin şekilde azalttığı ve hastaların yaklaşık %82'sinde 12. saatte iyi veya mükemmel hemostatik etkinlik sağladığı bildirilmiştir [12].

Andexanet alfanın heparin-antitrombin kompleksiyle etkileşimi klinik açıdan önemlidir; bu durum heparin direnci ve sonraki girişimlerde antikoagülasyon yönetimini zorlaştırabilir. Bu nedenle andexanet alfa, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin için bir geri döndürücü ajan olarak değerlendirilmemelidir [2].

Andexanet faktör Xa inhibitörünün son dozunun ne zaman alındığına bağlı olarak 400-800 mg IV bolus sonrası 480-960 mg (4-8 mg/dk) IV 2 saatte infüzyon şeklinde uygulanır. Etkisi 2 dakika içinde başlar ve 12 saat boyunca devam eder [1, 2].

4. Diğer Hemostatik Ajanlar

Traneksamik asit, plasminojen üzerindeki lizin bağlanma bölgesine bağlanarak plazminojen aktivasyonunu inhibe eden bir lizin derivativesidir, bu şekilde fibrine bağlanma afinitesini de azaltır. Evrensel olarak bir etki geri döndürücü değil hemostatik ajan olarak düşünülmektedir. Yakın zamanda, cerrahi hastaları üzerinde yapılan büyük randomize kontrollü çalışmalarda traneksamik asitin trombotik komplikasyonlarda artış olmadan kanama komplikasyonlarını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Buna karşın, akut gastrointestinal kanaması olan hastalarda yürütülen büyük ölçekli randomize kontrollü HALT-IT çalışmasında, traneksamik asitin kanamaya bağlı ölümü

azaltmadığı ve venöz tromboembolik olay riskini artırdığı gösterilmiştir [13]. Bununla birlikte rivaroksabanın supratherapötik dozlarında tedavi verilen sağlıklı gönüllülerde traneksamik asitin trombin gelişimi ya da ciltteki kanama üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür [1].

Ciraparantag; DMAH ve UFH'e non-kovalent bağlanarak antikoagülan etkilerini geri döndürmesi için geliştirilen küçük bir moleküldür. Beklenmedik şekilde ciraparantagın diğer faktör Xa inhibitörleri ve dabigatrana da bağlanarak antikoagülan etkilerini geri döndürdüğü gösterildi ve bunu albumin gibi diğer plazma proteinlerine ya da sık kullanılan kardiyovasküler, antiepileptik ve anestezi ilaca bağlanmadan yaptığı görüldü.

İntravenöz uygulama sonrası hızla ciraparantagın metabolitleri 12-19 dakikalık yarı ömürleri ile böbrekten temizlenir. Bu bulgulara rağmen ciraparantagın etkinlik ve güvenliğinin kanıtlanması için ciddi kanamaları olan hastalarda daha fazla çalışmalar yapılmasına ihtiyaç var [2].

5. Sonuç

Antitrombotik ilaç kullanımı giderek yaygınlaşmakta ve buna bağlı kanama komplikasyonları acil servislerin önemli bir yükünü oluşturmaya devam etmektedir. Kanamalı hastada doğru yaklaşım; sorumlu ajanın, son alım zamanının ve kanamanın şiddetinin hızla değerlendirilmesini gerektirir. Günümüzde dabigatran için idarucizumab, faktör Xa inhibitörleri için andexanet alfa ve vitamin K antagonistleri için 4 faktörlü PCC gibi hedefe yönelik ve etkinliği kanıtlanmış seçenekler mevcuttur; bentracimab ve ciraparantag gibi ajanlar ise geliştirme aşamasındadır. Antiplatelet ajanların geri döndürülmesinde trombosit transfüzyonunun yeri sınırlıdır; özellikle travmatik olmayan intraserebral kanamada zararlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Acil servis hekiminin, her bir ajanın farmakolojik özelliklerini, spesifik antidotlarını ve doz rejimlerini bilmesi; aynı zamanda geri döndürücü tedavilerin protrombotik risklerini göz önünde bulundurması hasta güvenliği açısından kritik önem taşımaktadır.

Kaynakça

1. Cao D, Amabile N, Chiarito M, et al. Reversal and removal of oral antithrombotic drugs in patients with active or perceived imminent bleeding. *European Heart Journal*. 2023;44(20):1780-1794. doi:10.1093/eurheartj/ehad119
2. van Es N, De Caterina R, Weitz JI. Reversal agents for current and forthcoming direct oral anticoagulants. *European Heart Journal*. 2023;44(20):1795-1806. doi:10.1093/eurheartj/ehad123
3. Beshay JE, Morgan H, Madden C, et al. Emergency reversal of anticoagulation and antiplatelet therapies in neurosurgical patients. *Journal of Neurosurgery*. 2010;112(2):307-318. doi:10.3171/2009.7.JNS0982
4. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(9):1705-1712. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04432.x
5. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2605-2613. doi:10.1016/S0140-6736(16)30392-0
6. Adamski P, Skonieczny G, Hajdukiewicz T, et al. Reversal of platelet inhibition in patients receiving ticagrelor. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2022;23(9):300. doi:10.31083/j.rcm2309300
7. Bhatt DL, Pollack CV, Weitz JI, et al. Antibody-based ticagrelor reversal agent in healthy volunteers. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(19):1825-1833. doi:10.1056/NEJMoa1901778
8. Çelik A, Armağan HH, Karaman K, et al. Varis dışı üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda hemogram parametreleri ve vital bulguların geriye dönük incelenmesi. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*. 2024;31(1):45-51. doi:10.17343/sdutfd.1377814
9. Karaman K, Oğuzlar FÇ, Hatip AY, et al. Effects of seasonal variation on upper gastrointestinal system bleeding in emergency department. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;10(1):44-47. doi:10.22312/sdusbed.487104
10. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234-1243. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283

11. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal — full cohort analysis. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):431-441. doi:10.1056/NEJMoa1707278
12. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(14):1326-1335. doi:10.1056/NEJMoa1814051
13. HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10241):1927-1936. doi:10.1016/S0140-6736(20)30848-5
14. Bhatt DL, Pollack CV, Mazer CD, et al. Bentracimab for ticagrelor reversal in patients undergoing urgent surgery. *NEJM Evidence*. 2022;1(3):EVIDoa2100047. doi:10.1056/EVIDoa2100047



BÖLÜM 10

Kritik Hastada Damar Yolu Erişimi: Periferik, Santral, İntraosseöz ve Arteriyel Kateterizasyon

Emine Yağmur Dede¹ & Nesrin Gökben Beceren²

1. Giriş

Resüsitasyon alanında ilk müdahale sürecinde kritik hasta yönetiminin köşe taşlarından biri, etkili bir damar yolunun güvenle açılmasıdır. Bu amaçla periferik intravenöz (IV) kateterizasyon, santral venöz kateterizasyon, intraosseöz erişim ya da arteriyel kateterizasyon uygulanabilir. Kritik hasta resüsitasyonunun başarısı, doku perfüzyonunun hızla geri kazandırılmasına ve hayati organ fonksiyonlarının korunmasına bağlıdır. Bu sürecin sürdürülebilmesi için damar yolu erişimi; sıvı resüsitasyonu, kan ürünleri ve acil ilaç uygulamaları açısından vazgeçilmez bir basamak oluşturur (1). Ağır travma ve derin şokun eşlik ettiği hastalarda ortaya çıkan vasküler kollaps, periferik venöz erişimi ciddi biçimde güçleştirerek hayati müdahalelerin gecikmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle, “altın saat” olarak tanımlanan kritik zaman diliminde hastanın patofizyolojik gereksinimlerine en uygun vasküler erişim stratejisinin hızla belirlenmesi ve uygulanması, sağkalım oranı ve prognoz üzerinde doğrudan belirleyici rol oynar (2).

Damar yolu erişimi ve seçimi hastanın kliniği, uygulanacak tedavinin niteliği ve beklenen tedavi süresi gibi değişkenlere göre şekillenir.

Klinik Durum: Genel olarak periferik IV erişim daha az ağrılı ve daha güvenli olduğu için ilk tercihtir (3). Ancak periferik vasküler kollapsın eşlik ettiği kardiyak arrest ya da şok tablolarında, vakit kaybetmeden intraosseöz (IO) erişim gibi daha hızlı ve yüksek başarı oranlı alternatiflere geçilmelidir (2).

Uygulanacak Tedavinin Niteliği: Periferik venöz yapıda endotel hasarına yol açabilecek sklerozan ajanların infüzyonunda veya ekstremitasyon hâlinde ciddi doku nekrozu riski taşıyan vazopresör tedavilerinde santral venöz kateterizasyon (SVK) tercih edilmelidir. Bununla birlikte vasküler kollapsın bulunduğu klinik tablolarda santral yol beklenirken vazopresör tedaviye geç kalınmaması adına başlangıçta periferik yolun kullanılması önerilmektedir (4).

¹ Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0009-0009-6951-1945

² Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0001-7902-1477

Tedavi Süresi: Kısa süreli hidrasyon ve ilaç desteği için periferik kateterler yeterli iken; uzun süreli antibiyotik tedavisi ya da sürekli hemodinamik izlemin gerektiği durumlarda santral venöz kateterizasyon veya arteriyel kateterizasyon endikedir (1).

Damar yolu erişimi, invaziv bir girişim olması nedeniyle ciddi enfeksiyon riski taşır ve bu riski azaltmak için standart hijyen ile asepsi kurallarına titizlikle uyulması gerekir. Hazırlık sürecinde uygulayıcılar ellerini özenle yıkamalı; temiz eldiven başta olmak üzere kişisel koruyucu donanımları mutlaka kullanmalıdır. Cilt temizliğinde öncelikle klorheksidin bazlı solüsyonlar tercih edilmeli, bu maddeye kontrendikasyon varlığında iyot tentürü ya da %70 alkol kullanılmalı ve temizlik sonrası giriş noktasına yeniden dokunulmamalıdır (5). Resüsitasyon sırasında, acil koşullarda aseptik kurallar tam olarak sağlanamadan açılan kateterlerin enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla 24 saat içinde çıkarılması ve farklı bir bölgeden yeniden uygulanması önerilmektedir (6).

2. Periferik İntravenöz Kateterizasyon

Periferik IV kateterizasyon ya da kanülasyon, tıp pratiğinde en sık uygulanan invaziv işlemlerden biridir; ilaçların, hidrasyon sıvılarının, kan ürünlerinin ve besin desteklerinin güvenli biçimde infüzyonuna olanak tanır. Klinik uygulamada ilk denemede başarı oranı %65 ile %86 arasında değişmektedir (3). İntravenöz erişim, oral yolla tedaviyi tolere edemeyen hastalarda etkin bir tedavi yolu olarak öne çıkar (7). Acil servislerde sıkça karşılaşılan şiddetli kusma veya malignite kaynaklı oral alım kısıtlılığı olan hastalarda; hidrasyon, ilaç ve beslenme desteği büyük ölçüde bu erişim üzerinden sağlanır. Travma, yüksek enerjili yaralanmalar ve iş kazaları gibi acil servisin en sık başvuru nedenleri arasında yer alan tablolarda da sıvı resüsitasyonu ve gerektiğinde kan ürünü transfüzyonunun zamanında yapılabilmesi için iki adet geniş çaplı periferik damar yolunun erken sağlanması büyük önem taşımaktadır (8). Kritik hastalarda ve resüsitasyon sürecinde, akış hızı en az 100 ml/dk olan iki adet geniş lümenli (18G) periferik IV hattın bulundurulması önerilir (9).

Bunun yanı sıra periferik damar yolu, kritik hastalarda yalnızca tedavi amacıyla değil; akut nörolojik tablolarda da hızlı tanı ve risk sınıflandırması için gerekli olan biyobelirteç ölçümleri (kopeptin, allopregnanolon vb.) ve rutin laboratuvar değerlendirmesi açısından da temel kan örnekleme yolunu oluşturmaktadır (10,11).

Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar: Periferik intravasküler kateterizasyonun tek mutlak kontrendikasyonu, hastanın oral yol gibi daha az invaziv bir yöntemle tedaviyi tolere edebildiği durumlardır (7). Bunun dışında; arteriyovenöz fistül bulunan ekstremiteler, enfekte cilt bölgeleri, yanık dokusu, aşırı ödemli uzuvlar ve motor ya da duyuşsal yetersizliği olan ekstremiteler bölgesel kontrendikasyon oluşturur. Sklerozlu, flebitli veya yakın zamanda hematoma gelişmiş damarlar zorunluluk olmadıkça tercih edilmemelidir (12).

Ekipman Seçimi: Ekipman seçimi hastanın klinik durumuna ve tedavinin amacına göre değişir. Kateter boyutu (gauge) 14G ile 24G arasında dağılır. Rutin kullanımda 20-22G yeterli olurken, agresif sıvı tedavisi gereken hastalarda 14-18G kateterler daha uygundur. Akış dinamiği açısından Poiseuille Yasası uyarınca en kısa ve en geniş çaplı kateterler en hızlı infüzyonu sağlar (13).

Anatomik Bölge Seçimi: Periferik IV kateterizasyonda genellikle distal ekstremiteler tercih edilir. Üst ekstremitede el sırtındaki dorsal metakarpal venler en kolay erişilebilen yapılardır. Ön koldaki sefalik ve bazilik venler ile dirsek antekübital fossadaki median kübital ven, geniş çapları nedeniyle sık kullanılır. Alt ekstremitte ve boyun bölgelerinde dış juguler ven, üst ekstremitte erişiminin yetersiz kaldığı ya da şiddetli hacim kaybının söz konusu olduğu hastalarda alternatif olarak değerlendirilir. Alt ekstremitte venleri, derin ven trombozu ve tromboflebit riskinin yüksekliği nedeniyle yalnızca kolda damar yolu bulunamadığında kullanılmalıdır (14).

Komplikasyonlar: Periferik IV uygulamada flebit, ektravazasyon, hematoma, ağrı ve kateter tıkanması gibi sık görülen komplikasyonların yanı sıra; sistemik enfeksiyon, sinir hasarı, arteriyel ponksiyon, kompartman sendromu ve deri nekrozu gibi nadir ancak ciddi komplikasyonlar da bildirilmiştir (15). Kateterlerin rutin olarak değiştirilmesi (örneğin her 72-96 saatte bir) enfeksiyon ya da flebit riskini azaltmamaktadır (16).

Obezite, ödem ve IV ilaç kullanımı öyküsü gibi zor damar yolu öngörülen hastalarda ilk denemede başarıyı artırmak ve komplikasyonların önüne geçmek için hasta başı ultrason rehberliğinin kullanılması önerilir.

3. İntraosseöz (IO) Erişim

IO erişim; özellikle resüsitasyon odası ve hastane öncesi acil bakım gibi zamanla yarışılan ortamlarda, vasküler erişimin sağlanamadığı hastalarda hayat kurtarıcı bir alternatif yöntemdir (9).

Endikasyonlar: Kardiyak arrest sırasında hızlı IV erişimin sağlanamadığı durumlarda gecikmeksizin IO yola geçilmesi önerilir (9). Şok ve ağır travma tablolarında hipotansiyona bağlı olarak periferik venler kollabe olurken, kemik iliği boşluğu kollabe olmaz; bu özellik sıvı ve ilaçların hızla sistemik dolaşıma katılmasını sağlar (2). Güncel kılavuzlar, periferik venöz erişimin sağlanamadığı durumlarda bir dakika içinde IO erişime geçilmesini önermektedir (17).

Avantajlar ve Verimlilik: Sistemik derlemeler ve meta-analizler, travma resüsitasyonunda intraosseöz erişimin IV erişime kıyasla işlem süresini belirgin biçimde kısalttığını ve ilk denemedeki başarı oranını anlamlı ölçüde artırdığını (OR: 1,46) göstermektedir. IO uygulamada ilaçların ve sıvıların biyoyararlanımı ve fizyolojik etkisi, periferik IV yolla eşdeğerdir (18).

Endikasyonlar: Periferik venöz erişimin yetersiz olduğu ve hastanın acil stabilizasyon gerektirdiği durumlarda vazopresörler gibi periferik venlere zarar verebilecek sklerozan veya vezikant ilaçların sürekli infüzyonu için santral yol tercih edilir (1). Ancak septik şok tablolarında, santral yol açılana kadar vazopresörlere periferik yoldan başlanması önerilir (4). Sepsis ve çoklu organ yetmezliği olan hastalarda sıvı tedavisinin yönlendirilmesi için santral venöz izlem gereklidir. Bunun yanı sıra hızlı renal replasman tedavisi için diyaliz kateteri ya da ileri kardiyak izlem için özel kateterlerin yerleştirilmesi de gerekebilir. Şiddetli sıvı kaybı yaşayan veya IV ilaç kullanımı gibi nedenlerle periferik IV erişim olasılığı düşük olan hastalarda santral erişim bir zorunluluğa dönüşebilir (9).

Kontrendikasyonlar ve Bölgesel Kısıtlamalar: Santral venöz kateterizasyon için kesin bir kontrendikasyondan söz edilmemekle birlikte, hastanın klinik durumuna göre belirli bölgelerden kaçınılması gerekebilir. İyatrojenik pnömotoraks riskini önlemek amacıyla solunum yetmezliği bulunan hastalarda subklavyen ven girişiminden kaçınılmalı; internal juguler veya femoral yol tercih edilmelidir (1). Kanama riskinin yönetilmesi için trombolitik ya da antikoagülan kullanan hastalarda subklavyen girişimden kaçınılmalı, mümkünse kompres yapılması mümkün olan femoral ven (özellikle sol femoral) tercih edilmelidir. (9). Boyun travması veya servikal stabilizasyon gerektiren durumlarda internal juguler ven erişimi uygun değildir.

Anatomik Giriş Bölgeleri ve Seçim Stratejileri:

Tablo 1. Santral Venöz Girişim Anatomik Bölge Seçimi (19,20)

Giriş Bölgesi	Klinik Tercih Sebepleri	Özel Durumlar / Sınırlamalar
İnternal Juguler Ven	Gerçek zamanlı ultrason rehberliğinde başarı oranı en yüksek ve en güvenli yollardan biridir.	Servikal immobilizasyonu olanlarda ve İKB artışında kısıtlıdır.
Subklavyen Ven	Genellikle daha konforludur, enfeksiyon oranı düşüktür. Ciddi göğüs travması veya göğüs tüpü olan hastalarda, etkilenen taraftaki subklavyen ven tercih edilmelidir.	Pnömotoraks riski yüksektir. Kompres edilemeyen bir bölgedir.

Giriş Bölgesi	Klinik Tercih Sebepleri	Özel Durumlar / Sınırlamalar
Femoral Ven	Resüsitasyon sırasında CPR'a ara vermeden takılabilir. Pelvik bandaj (~~pelvic binder~~) varlığında ipsilateral (~~aynı taraf~~) arter ve venin çift ponksiyonu bir seçenek olabilir.	Mobilizasyonu kısıtlar, enfeksiyon ve derin ven trombozu (DVT) riski diğer bölgelere göre daha yüksektir.

BT: bilgisayarlı tomografi; CPR: kardiyopulmoner resüsitasyon; DVT: derin ven trombozu; İKB: intrakraniyal basınç.

Teknik ve Uygulama Prensipleri: Santral venöz kateterizasyonun yerleştirilmesinde modern standart, gerçek zamanlı ultrason rehberliğidir; bu yöntem başarı oranını artırırken komplikasyonları azaltır (6). İşlem sırasında standart hijyen kurallarına titizlikle uyulmalıdır. Acil şartlarda aseptik koşullar tam olarak sağlanamadan takılan kateterler 24 saat içinde değiştirilmelidir (1). Kateter yerleştirildikten sonra aspirasyon ve yıkama yapılmalı; malpozisyon olasılığı basınç transdüseri, endovasküler elektrokardiyografi , yatak başı ekokardiyografi (*“rapid atrial swirl sign”*) veya radyolojik görüntüleme ile doğrulanmalıdır (24). Tüm santral venöz kateterler ve femoral hatlar mutlaka dikiş (sütur) ile sabitlenmeli ve yerleştirme derinliği protokolde belgelenmelidir (25).

Komplikasyonlar: Santral venöz kateter uygulamasının ardından çeşitli mekanik ve enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebilir.

Mekanik Komplikasyonlar: Pnömotoraks (özellikle subklavyen girişimlerde), arteriyel ponksiyon, hematoma, malpozisyon, kateter düğümlenmesi ve hava embolisi görülebilir (23).

Enfeksiyon ve Tromboz: Uzun süreli kullanımda kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları ve derin ven trombozu (DVT) riski mevcuttur (12).

Yerleştirme Hataları: Kateter lümenlerinde sızıntı veya ektravazasyon açısından düzenli kontroller yapılmalıdır (24).

Kritik hastada santral venöz kateterin yönetimi, hastanın klinik tablosuna göre dinamik bir karar verme süreci gerektirir; stabilizasyon sonrası kateterin gerekliliği ve pozisyonu günlük olarak yeniden değerlendirilmelidir.

5. Arteriyel Kateterizasyon ve Hemodinamik Monitörizasyon

Kritik hastaların resüsitasyon sürecinde arteriyel hat yerleşimi; invaziv kan basıncı takibi, sık kan gazı analizi ve hemodinamik durumun değerlendirilmesi açısından vazgeçilmez bir girişimdir. Özellikle zamanın kısıtlı olduğu

resüsitasyon odası koşullarında, doğru endikasyonla ve uygun teknikle uygulanması hasta sağkalımı üzerinde belirleyici bir role sahiptir (1).

Endikasyonlar: Şiddetli yaralanması bulunan veya genel durumu kritik seyreden tüm hastaların invaziv arteriyel kan basıncı ölçümüyle izlenmesi önerilir (26). Septik şok ve çoklu organ yetmezliği olan hastalarda sıvı tedavisinin ve vazoaaktif desteğin optimize edilmesi için arteriyel ve santral venöz monitörizasyon rehberliği gereklidir. Spontan dolaşımın geri döndüğü (ROSC) veya kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) uygulanan hastalarda periferik erişim sağlandıktan sonra invaziv kan basıncı ölçümü yapılmalıdır; ancak bu girişim, hayat kurtarıcı diğer müdahaleleri ya da tanılama süreçlerini geciktirmemelidir (9). Şiddetli yanığı bulunan hastalarda; sıvı resüsitasyonunu yönlendirmek amacıyla kalp debisi ölçümü ya da transpulmoner termodilüsyon takibi için arteriyel hat yerleştirilebilir (23).

Kontrendikasyonlar ve Özel Durumlar: Arteriyel hat yerleşimi için mutlak bir kontrendikasyon belirtilmemekle birlikte, hastanın klinik tablosuna göre belirli bölge ve strateji kısıtlamaları söz konusudur. Dolaşımı kompanse edilmiş hastalarda arteriyel hat yerleştirilmesi, bilgisayarlı tomografi (BT) gibi ilk tanısal görüntüleme süreçlerini geciktirmemelidir (25). İntrakraniyal kanama veya serebrovasküler olay şüphesi bulunan hastalarda; anjiyografik prosedürler için sağ femoral arterin saklanması amacıyla sol femoral yaklaşım tercih edilmelidir (27).

Anatomik Giriş Bölgeleri

Tablo 2. Arteriyel Kateterizasyon Anatomik Giriş Bölgeleri

Anatomik Bölge	Tercih Edildiği Durumlar	Özel Hususlar ve Sınırlamalar
Radyal Arter	Periferik nabzın palpe edildiği, stabil/yarı-stabil hastalar.	Distal erişim için standart ve en yaygın seçenektir.
Femoral Arter	Derin şok, kardiyak arrest veya periferik nabzın alınmadığı durumlar.	Resüsitasyon odasında hızlı/güvenilir erişim sağlar. Pelvik bandaj—(~~pelvic binder~~) varlığında, bandajın konumuna göre aynı taraftaki arter ve venin çift ponksiyonu seçenektir.

BT: bilgisayarlı tomografi; USG: ultrasonografi.

Teknik ve Uygulama Standartları

Sonografi (Ultrason) Rehberliği: Arteriyel hat yerleştirilmesinde ultrason kullanımı, özellikle zor vakalarda başarı oranını artırmaktadır (6). Femoral nabızın palpe edilemediği ağır şok hastalarında işlem mutlaka ultrason rehberliğinde veya cut down yöntemiyle gerçekleştirilmelidir (23).

Fonksiyonellik Doğrulaması: Kateterin doğru yerleşimi; kanın aspire edilebilmesi, hattın serum fizyolojik ile yıkanabilmesi ve monitörde tipik bir arteriyel kan basıncı dalga formunun gözlenmesi ile teyit edilir (24).

Asepsi ve Hijyen: Acil koşullarda tam aseptik şartlar sağlanamadan yerleştirilen kateterler, enfeksiyon riskini en aza indirmek için 24 saat içinde çıkarılmalı ve yeni bir bölgeden steril hat açılmalıdır (1).

Sabitlenme ve Takip: Femoral arteriyel erişim noktaları mutlaka sütur ile sabitlenmelidir. Bununla birlikte, radyal arter gibi distal arterlere yerleştirilen kateterlerin dikişle sabitlenmesi rutin bir standart değildir (25).

Komplikasyonlar: Yerleşik arteriyel kateterlerin komplikasyonları arasında vazospazm, tromboz, partikül veya hava embolisi, ilaçların kazara intraarteriyel enjeksiyonu, diseksiyon veya psödoanevrizma oluşumu, iyatrojenik kan kaybı ile lokal veya sistemik enfeksiyon yer almaktadır (28,29). Arteriyel kateterizasyon, kritik hastada yalnızca bir ölçüm aracı değil; aynı zamanda resüsitasyon stratejisinin başarısını izleyen dinamik bir rehber niteliği taşır.

6. Damar Yolu Yönetiminde Yeni Teknolojiler, Skorlama Sistemleri ve Güncel Yaklaşımlar

Görüntüleme Teknolojileri: Periferik vasküler erişimi kolaylaştırmak amacıyla kızılötesi ışık kullanan VeinViewer gibi transillüminasyon cihazları ve Veinlite LED gibi deoksijenize kanın dokudan daha koyu görünmesini sağlayan LED tabanlı sistemler klinik pratiğe girmiştir (30).

İleri Lokal Anestezi: Girişim ağrısını azaltmak amacıyla lokal anesteziklerin cilt penetrasyonunu artıran sonoferez ve iyontoferez gibi ileri teknolojiler kullanılmaktadır (31).

Mekanik İntraosseöz Erişim: Resüsitasyon odasında, özellikle travma hastalarında manuel iğnelerin yerini alan yarı otomatik mekanik IO cihazlar (EZ-IO, BIG, FAST-1); ilk denemede yüksek hız ve başarı oranı sağlamaları nedeniyle güncel kılavuzlarda öncelikli konumdadır (18).

Zor Vasküler Erişim Skorlaması (A-DIVA Skoru): Klinik pratikte hastaların %8-23'ünde zor intravenöz erişim ile karşılaşilmektedir (32). Bu zorluğu öngörmek ve müdahale stratejisini belirlemek amacıyla A-DIVA skoru geliştirilmiştir (33).

Tablo 3. Erişkinlerde Zor IV Yol Açma Skoru

Risk faktörü	Puan
Bilinen zor IV yol açma öyküsü	1
Başarısız ilk deneme veya zor IV yol açma bekleniyor mu?	1
Üst ekstremitte palpasyonu ile dilate ven tanımlanamıyor*	1
Üst ekstremitde inspeksiyonla ven tanımlanamıyor*	1
En büyük dilate venin çapı <3 mm mi?*	1
A-DIVA skoru (toplam puan)	Başarısız ilk deneme oranı
0–1	%4
2–3	%37
4–5	%94

A-DIVA: Erişkin Zor İntravenöz Yol Açma; IV: intravenöz. * Turnike yerleştirildikten sonra. A-DIVA skoru, “evet” yanıtlarının toplam sayısındır.

Klinik Uygulama Önerisi: A-DIVA skoru yüksek olan hastalarda zaman kaybını önlemek amacıyla işleme doğrudan en deneyimli klinisyen başlamalı ve ilk denemeden itibaren ultrasonografi (USG) rehberliği kullanılmalıdır. Hasta başı gerçek zamanlı USG kullanımı, zor vasküler erişimi olan hastalarda günümüzün bakım standardını oluşturmaktadır (34).

Midline Kateterler: Periferik ve santral erişim arasında bir ara yol sunan, genellikle 5-15 cm uzunluğundaki bu kateterler, antekübital fossanın proksimalindeki vena basilica veya vena cephalicaya yerleştirilir. Geleneksel kısa periferik kateterlerle karşılaştırıldığında daha uzun süreli tedaviye olanak tanırırlar; dislokasyon riskleri belirgin biçimde daha düşüktür. Kateterin uzun dönem fonksiyonelliği, damar içinde kalan kısmıyla doğrudan ilişkilidir; kateter gövdesinin %65 ve üzerinin damar içi yatakta kalması durumunda başarısızlık riski en aza inmektedir. Derin periferik venleri hedeflemesi nedeniyle midline kateterlerin USG rehberliğinde yerleştirilmesi standart bir zorunluluktur (35).

7. Sonuç ve Öneriler

Kritik hastaların resüsitasyon sürecinde damar yolu yönetimi; yalnızca teknik bir beceri değil, hastanın sağkalımını doğrudan etkileyen zaman duyarlı bir karar verme sürecidir. Resüsitasyonun “altın saati” içerisinde doğru hastaya, doğru zamanda, doğru erişim yolunun seçilmesi, tedavinin başarısı için temel taşı oluşturur (2).

Hasta Tipine Göre Erişim Yolu Seçim Matrisi

Standart Kritik Hasta: Resüsitasyon odasındaki her yetişkin hastada öncelikle en az iki adet en az 18 G geniş lümenli periferik IV hat sağlanmalıdır. Güvenli, kolay elde edilebilir ve daha az ağrılı olması nedeniyle periferik erişim ilk tercihtir.

Kardiyak Arrest ve Derin Şok: Periferik erişimin bir dakika içinde sağlanamadığı veya imkânsız olduğu durumlarda vakit kaybetmeden IO erişime geçilmelidir. Travma hastalarında IO erişim; ilk denemede başarı oranının periferik IV erişimden daha yüksek olması ve işlem süresinin kısalığı nedeniyle hayat kurtarıcıdır (9).

Hemodinamik Kararsızlık ve Vazoaktif Destek: Periferik erişim yetersiz kaldığında ya da sürekli vazopresör infüzyonu gerektiğinde SVK yerleştirilmelidir. Ancak septik şokta, SVK hazırlığı sürerken vazopresörlere periferik yoldan başlanması, gecikmelerin önlenmesi açısından önerilen bir yaklaşımdır.

Ağır Yaralanma ve İnvaziv Takip: Kritik durumdaki ya da ağır yaralı hastaların tamamında, hassas kan basıncı izlemi için arteriyel hat yerleşimi gereklidir (1).

Hızlı Kontrol Listesi ve Güvenlik Önerileri

Uygulayıcılar için işlem öncesi ve sonrası şu kontrol listesi unsurları kritik önem taşır:

Zorluk Öngörüsü: İşlem öncesinde A-DIVA skoru kullanılarak zor damar yolu riski değerlendirilmeli; riskli hastalarda doğrudan en deneyimli personel ve USG rehberliği tercih edilmelidir.

USG Rehberliği: Periferik IV erişim, SVK ve arteriyel girişimlerde ultrason kullanımı başarıyı artırırken komplikasyonları azaltır (34).

Yer Doğrulama: Tüm kateterler kullanımdan önce aspire edilmeli ve steril salin ile yıkanmalıdır. SVK pozisyonu yatak başında USG veya radyolojik yöntemlerle doğrulanmalıdır (25).

Sabitlenme ve Hijyen: SVK ve femoral arteriyel hatlar mutlaka sütür ile sabitlenmelidir (25). Acil şartlarda tam sterilite sağlanamadan açılan hatlar, enfeksiyon riskine karşı en geç 24 saat içinde değiştirilmelidir (1).

Sonuç olarak kritik hasta yönetiminde damar yolu seçimi statik bir işlem değil; hastanın fizyolojik yanıtına ve beklenen tedavi süresine göre sürekli yeniden değerlendirilmesi gereken dinamik bir stratejidir. Modern teknolojilerin ve kanıt dayalı skorlama sistemlerinin kullanımı; resüsitasyon odasındaki bakım kalitesini ve hasta güvenliğini artırmanın en etkin yoludur.

KAYNAKÇA

1. Struck MF, Bieler D, Henck A, Hermes C, Kegel M, Klein M, Kümper P, Michalski D, Bernhard M. Vascular access for initial treatment of adult emergency patients in the resuscitation room: short summary of recommendations from the German national S1 guideline. *Int J Emerg Med.* 2025;18(1):187.
2. Leidel BA, Kirchhoff C, Bogner V, Stegmaier J, Mutschler W, Kanz KG, Braunstein V. Is the intraosseous access route fast and efficacious compared to conventional central venous catheterization in adult patients under resuscitation in the emergency department? A prospective observational pilot study. *Patient Saf Surg.* 2009;3(1):24.
3. Carr PJ, Rippey JC, Cooke ML, Bharat C, Murray K, Higgins NS, Foale A, Rickard CM. Development of a clinical prediction rule to improve peripheral intravenous cannulae first attempt success in the emergency department and reduce post insertion failure rates: the Vascular Access Decisions in the Emergency Room (VADER) study protocol. *BMJ Open.* 2016;6(2):e009196.
4. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, Möller MH, Alshamsi F, Azevedo LCP, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2026. *Crit Care Med.* 2026;54(4):725–812.
5. Gorski LA, Hadaway L, Hagle ME, Broadhurst D, Clare S, Kleidon T, Meyer BM, Nickel B, Rowley S, Sharpe E, Alexander M. Infusion Therapy Standards of Practice, 8th Edition. *J Infus Nurs.* 2021;44(1S Suppl 1):S1–S224.
6. Poulsen E, Aagaard R, Bisgaard J, Sørensen HT, Juhl-Olsen P. The effects of ultrasound guidance on first-attempt success for difficult peripheral intravenous catheterization: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2023;30(2):70–77.
7. Göransson KE, Johansson E. Indication and usage of peripheral venous catheters inserted in adult patients during emergency care. *J Vasc Access.* 2011;12(3):193–199.
8. Bedel C, Armağan HH, Oğuzlar FÇ, Tomruk Ö, Beceren NG. Acil servise başvuran iş kazalarının değerlendirilmesi. *Genel Tıp Dergisi.* 2021;31(1):12–17.
9. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, Van de Voorde P, Madar J, Zideman D, Mentzelopoulos S, Bossaert L, Greif R, Monsieurs K, Svavarsdóttir H, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation.* 2021;161:1–60.
10. Yılmaz DY, Armağan HH, Karaman K, Şirin FB, Bozkurt M, Karaibrahimoğlu A, Yalçın İG, Beceren NG, Tomruk Ö. Clinical use of coeptin in migraine patients admitted to the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2020;38(9):1910–1914.

11. Şimşek A, Beceren NG, Armağan HH, Hatip AY, Yalçın İG, Oğuzlar FÇ, Bedel C. The role of allopregnanolone level in the diagnosis of the disease in transient ischemic attack patients. *J Med Dent Invest.* 2025;6:e250135.
12. Saseedharan S, Bhargava S. Upper extremity deep vein thrombosis. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2012;2(1):21–26.
13. Reddick AD, Ronald J, Morrison WG. Intravenous fluid resuscitation: was Poiseuille right? *Emerg Med J.* 2011;28(3):201–202.
14. Tager IB, Ginsberg MB, Ellis SE, Walsh NE, Dupont I, Simchen E, Faich GA. An epidemiologic study of the risks associated with peripheral intravenous catheters. *Am J Epidemiol.* 1983;118(6):839–851.
15. Marsh N, Webster J, Ullman AJ, Mihala G, Cooke M, Chopra V, Rickard CM. Peripheral intravenous catheter non-infectious complications in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs.* 2020;76(12):3346–3362.
16. Webster J, Osborne S, Rickard CM, Marsh N. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD007798.
17. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2015;95:100–147.
18. Wang D, Deng L, Zhang R, Zhou Y, Zeng J, Jiang H. Efficacy of intraosseous access for trauma resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg.* 2023;18(1):17.
19. Hoskins SL, do Nascimento P Jr, Lima RM, Espana-Tenorio JM, Kramer GC. Pharmacokinetics of intraosseous and central venous drug delivery during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2012;83(1):107–112.
20. Miller L, Philbeck T, Montez D, Puga T. Volunteer studies of pain management during intraosseous infusion. *Ann Emerg Med.* 2010;56(3 Suppl):S142.
21. Olaussen A, Williams B. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: Which intraosseous device is best in the prehospital setting? *Emerg Med J.* 2011;28(8):717–718.
22. Lazaar S, Mazaud A, Delsuc C, Durand M, Delwarde B, Debord S, Aubrun F, Bouvet L, Rimmelé T. Ultrasound guidance for urgent arterial and venous catheterisation: randomised controlled study. *Br J Anaesth.* 2021;127(6):871–878.
23. Alarcon JD, Rubiano AM, Okonkwo DO, Alarcón J, Martínez-Zapata MJ, Urrútia G, Bonfill Cosp X. Elevation of the head during intensive care management in people with severe traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD009986.

24. Apfelbaum JL, Rupp SM, Tung A, Connis RT, Domino KB, Grant MD, Mark JB. Practice Guidelines for Central Venous Access 2020: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. *Anesthesiology*. 2020;132(1):8–43.
25. Struck MF, Friedrich L, Schleifenbaum S, Kirsten H, Schummer W, Winkler BE. Effectiveness of different central venous catheter fixation suture techniques: An in vitro crossover study. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222463.
26. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2017;60(2):171–206.
27. Hubar I, Fischer M, Monaco T, Gräsner JT, Westenfeld R, Bernhard M. Development of the epidemiology and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest using data from the German Resuscitation Register over a 15-year period (EpiCPR study). *Resuscitation*. 2023;182:109648.
28. Weiss BM, Gattiker RI. Complications during and following radial artery cannulation: a prospective study. *Intensive Care Med*. 1986;12(6):424–428.
29. Andreev A, Kavnikov T, Petkov D, Penkov P. Severe acute hand ischemia following an accidental intraarterial drug injection, successfully treated with thrombolysis and intraarterial Iloprost infusion. Case report. *Angiology*. 1995;46(10):963–967.
30. Krueger A. Need help finding a vein? *Nursing*. 2007;37(6):39–41.
31. Becker BM, Helfrich S, Baker E, Lovgren K, Minugh PA, Machan JT. Ultrasound with topical anesthetic rapidly decreases pain of intravenous cannulation. *Acad Emerg Med*. 2005;12(4):289–295.
32. Jacobson AF, Winslow EH. Variables influencing intravenous catheter insertion difficulty and failure: an analysis of 339 intravenous catheter insertions. *Heart Lung*. 2005;34(5):345–359.
33. van Loon FHJ, van Hooff LWE, de Boer HD, Koopman SSHA, Buise MP, Korsten HHM, Dierick-van Daele ATM, Bouwman ARA. The Modified A-DIVA Scale as a Predictive Tool for Prospective Identification of Adult Patients at Risk of a Difficult Intravenous Access: A Multicenter Validation Study. *J Clin Med*. 2019;8(2):144.
34. Tada M, Yamada N, Matsumoto T, Takeda C, Furukawa TA, Watanabe N. Ultrasound guidance versus landmark method for peripheral venous cannulation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):CD013434.
35. Sandhu NP, Sidhu DS. Mid-arm approach to basilic and cephalic vein cannulation using ultrasound guidance. *Br J Anaesth*. 2004;93(2):292–294.



BÖLÜM 11

Kardiyak Arrestte Epinefrin Tartışması: Spontan Dolaşımın Geri Dönüşü, Nörolojik Sonlanım Ve Güncel Kanıtlar

Ahmet Yunus Hatip¹ & İsa Gökhan Yalçın²

1. Giriş ve Klinik Önem

Kardiyak arrest, modern sağlık sistemlerinde kaydedilen önemli gelişmelere rağmen yüksek mortalite oranlarıyla seyretmeye devam eden ve güncelliğini koruyan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastane dışı kardiyak arrest (HDKA) sonrasında hastaneden taburcu edilebilen hasta oranı dünya genelinde yaklaşık %10 düzeyinde kalırken, bu hastaların yalnızca sınırlı bir bölümü nörolojik açıdan kabul edilebilir bir fonksiyonel iyileşme ile yaşamını sürdürebilmektedir. Bu sonuçlar, yaklaşık altmış yıldır kardiyopulmoner resüsitasyon uygulamalarının temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilen farmakolojik tedavilerin gerçek klinik etkilerinin yeniden ve eleştirel bir bakış açısıyla değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Epinefrin, kardiyak arrest resüsitasyonunda ilk kez 1960'lı yıllarda kullanılmaya başlanmış ve güçlü randomize klinik çalışma verilerinin bulunmamasına rağmen kısa sürede standart tedavinin ayrılmaz bir bileşeni hâline gelmiştir (1,2). Takip eden yaklaşık elli yıllık süreçte ilacın kullanımı büyük ölçüde fizyolojik temellere, deneysel hayvan çalışmalarına ve gözlemsel klinik verilere dayandırılmıştır. Bununla birlikte, 2018 yılında yayımlanan ve 8000'den fazla hastayı kapsayan PARAMEDIC2 çalışması (3), epinefrinin 30 günlük sağkalım üzerinde sınırlı bir yarar sağladığını, ancak nörolojik açıdan iyi sonlanımlı sağkalımı anlamlı düzeyde artırmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, uzun yıllardır kabul gören yaklaşımın yeniden sorgulanmasına neden olmuş ve epinefrin kullanımına ilişkin tartışmaları yeni bir boyuta taşımıştır. Günümüzde odak noktası yalnızca “epinefrin uygulanmalı mı?” sorusu değil; aynı zamanda “hangi hastalarda, hangi zamanda ve hangi doz stratejisiyle uygulanmalıdır?” sorularıdır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD
ORCID: 0000-0002-7595-2175

² Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD
ORCID: 0000-0001-9445-5265

Acil servis pratiğinde kardiyak arrest yönetiminin erken dönemini şekillendiren en önemli unsurlar; yüksek kalitede göğüs kompresyonlarının sürdürülmesi, uygun hastalarda erken defibrilasyon uygulanması ve geri döndürülebilir nedenlerin gecikmeden tanınarak tedavi edilmesidir. Epinefrin, bu temel girişimlerin alternatifi değil, onların etkinliğini desteklemeyi amaçlayan bir farmakolojik ajan olarak değerlendirilmelidir. Ancak ilacın yararlı ve olası zararlı etkilerinin büyük ölçüde aynı moleküler mekanizmalar üzerinden ortaya çıkması, epinefrin kullanımını klinik açıdan olduğu kadar etik açıdan da tartışmalı bir konu hâline getirmektedir. Bu bölümde, acil servis hekimlerinin günlük uygulamada karşılaştığı temel sorulara yanıt vermek amacıyla epinefrinin kardiyak arrestteki yeri; altta yatan patofizyolojik mekanizmalar, mevcut bilimsel kanıtlar, güncel kılavuz önerileri ve gelecekteki araştırma alanları ışığında bütüncül ve eleştirel bir bakış açısıyla ele alınacaktır.

2. Patofizyoloji: Mekanik Temeller ve Klinik Yansımalar

Epinefrinin kardiyak arrest sırasında gösterdiği farmakolojik etkilerin anlaşılması, ilacın hem klinik yararlarının hem de olası olumsuz sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Doğal bir katekolamin olan epinefrin, dozuna bağlı olarak hem α -adrenerjik hem de β -adrenerjik reseptörler üzerinde etkili olmakla birlikte, kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında kullanılan dozlarda baskın etki α -1 reseptörleri aracılığıyla gelişen periferik vazokonstriksiyondur.

2.1. α -Adrenerjik Etki ve Koroner Perfüzyon Basıncı

Göğüs kompresyonları sırasında epinefrinin sistemik vasküler direnci artırması, aortik diyastolik basıncın yükselmesine yol açar. Bunun sonucunda koroner perfüzyon basıncı (CPP; aort ile sağ atriyum arasındaki diyastolik basınç farkı) artar. Deneysel ve klinik çalışmalardan elde edilen güçlü veriler, CPP'nin 15-20 mmHg'nin üzerinde tutulmasının spontan dolaşımın geri dönüşü (ROSC) olasılığını belirgin şekilde artırdığını göstermektedir (4,5). Epinefrinin onlarca yıldır ileri kardiyak yaşam desteği (İKYD) algoritmalarında merkezi bir konumda yer almasının temel nedeni de bu hemodinamik etkidir. Kardiyak arrest sırasında yeterli miyokardiyal perfüzyon basıncının sağlanması, kalbin yeniden organize elektriksel aktivite oluşturabilmesi ve etkili mekanik kontraksiyon geliştirebilmesi için gerekli temel koşullardan biridir..

2.2. β -Adrenerjik Etki ve Postresüsitasyon Miyokardiyal Disfonksiyon

Epinefrinin β -1 reseptörleri üzerinden oluşturduğu pozitif inotropik ve kronotropik etkiler ilk bakışta yararlı görünse de, kardiyak arrest bağlamında bu etkinin bazı istenmeyen sonuçları bulunmaktadır. Özellikle miyokardiyal oksijen tüketiminin artması, iskemiye maruz kalmış ve metabolik rezervleri tükenmiş miyokard üzerinde ek bir yük oluşturarak hücrel hasarı derinleştirebilmektedir. Ayrıca epinefrinin aritmojenik etkileri nedeniyle, spontan dolaşımın geri dönüşü

sonrasında tekrarlayan ventriküler fibrilasyon (VF) ve ventriküler taşikardi (VT) gelişme riski artabilmektedir. Deneysel çalışmalar, β -adrenerjik uyarının postresüsitasyon miyokardiyal disfonksiyonun ("myocardial stunning") şiddetlenmesine katkıda bulunduğunu göstermiş; hayvan modellerinde β -blokaj uygulanmasının bu olumsuz etkinin bir bölümünü azaltabildiği bildirilmiştir (6,7). Bu veriler, ROSC sonrasında gözlenen hemodinamik bozulmanın yalnızca kardiyak arrest sürecinin doğal bir sonucu olmadığını, resüsitasyon sırasında uygulanan farmakolojik tedavilerin de bu tabloya katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

2.3. Serebral Mikrosirkülasyon ve "No-Reflow" Fenomeni

Epinefrin kullanımına ilişkin en önemli tartışma başlıklarından biri, sistemik ve koroner dolaşım üzerindeki olumlu etkilerine rağmen serebral mikrosirkülasyon üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabilme olasılığıdır. Deneysel çalışmalarda, özellikle domuz kardiyak arrest modellerinde, intravenöz epinefrin uygulamasının kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında serebral kortikal mikrovasküler kan akımını azalttığı; bunun sonucunda beyin dokusunda oksijen parsiyel basıncının düştüğü ve karbondioksit parsiyel basıncının arttığı gösterilmiştir (8,9). Bu etkinin, serebral arteriyollerde yoğun olarak bulunan α -1 adrenerjik reseptörler aracılığıyla geliştiği düşünülmektedir. Dolayısıyla koroner perfüzyonu artırarak ROSC olasılığını yükselten aynı vazokonstriktif mekanizma, serebral perfüzyon açısından istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir. Bu durum, epinefrinin kardiyak arrestteki etkilerinin merkezinde yer alan önemli bir fizyolojik paradoksu ortaya koymaktadır.

Epinefrinin etkileri yalnızca vasküler tonus değişiklikleriyle sınırlı değildir. α -adrenerjik uyarı yoluyla trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu artırarak protrombotik bir ortamın oluşmasına da katkıda bulunabilmektedir (10). Mikrovasküler düzeyde trombüs oluşumunun kolaylaşması, "no-reflow" fenomeninin gelişiminde rol oynayabilir. Bu fenomen, büyük damar dolaşımının yeniden sağlanmasına rağmen doku düzeyindeki mikrovasküler perfüzyonun yeterli şekilde düzelmemesi ve kalıcı olarak bozulmuş kalması durumu ifade etmektedir. Nitekim multimodal görüntüleme yöntemleriyle gerçekleştirilen çalışmalarda, tekrarlayan epinefrin dozlarının serebral mikrovasküler vazokonstriksiyonu daha da belirgin hâle getirdiği ve sonuçta doku hipoksisine katkıda bulunabildiği gösterilmiştir (11). Bu deneysel ve mekanistik bulgular, PARAMEDIC2 çalışmasında dikkat çeken; spontan dolaşımın geri dönüş oranlarında artış görülmesine rağmen nörolojik açıdan elverişli sonuçlanımlarda benzer düzeyde iyileşme sağlanamaması şeklindeki gözlemi biyolojik açıdan açıklayabilecek önemli bir çerçeve sunmaktadır.

2.4. Üç Fazlı Kardiyak Arrest Modeli ve Zamanlamanın Önemi

Kardiyak arrestin elektriksel, dolaşımsal ve metabolik olmak üzere üç ayrı fazda değerlendirilmesi, epinefrinin hangi dönemde daha fazla yarar

sağlayabileceğini anlamak açısından kullanışlı bir kavramsal çerçeve sunmaktadır. Bu modele göre arrestin ilk 4-5 dakikasını kapsayan elektriksel fazda temel hedef erken defibrilasyondur ve bu dönemde en yüksek klinik kazanç ritmin hızla sonlandırılmasıyla elde edilir. Yaklaşık 5-10 dakika arasındaki dolaşımsal fazda ise koroner ve serebral perfüzyonun korunması ön plana çıkar; bu nedenle vazokonstriktör etkili ajanların kullanımı daha önemli hâle gelir. Onuncu dakikadan sonraki metabolik fazda ise uzamış iskemiye bağlı hücresel hasar, reperfüzyon yaralanması, sistemik inflamatuvar yanıt ve mikrosirkülatuvar bozukluklar giderek belirleyici olmaya başlar. Bu süreçte epinefrinin sağladığı hemodinamik avantajların etkisi azalırken, serebral mikrosirkülasyon üzerindeki olumsuz etkileri ve metabolik yükü artırıcı özellikleri daha fazla önem kazanmaktadır. Dolayısıyla epinefrinin klinik etkinliği yalnızca uygulanıp uygulanmamasına değil, arrest sürecinin hangi evresinde verildiğine de bağlıdır. Kardiyak arrestin fazlara ayrılarak değerlendirilmesi, güncel kılavuzlarda vurgulanan erken uygulama yaklaşımının ve son yıllarda epinefrin zamanlaması üzerine yoğunlaşan klinik tartışmaların altında yatan patofizyolojik temeli anlamaya yardımcı olmaktadır.

3. Klinik Kanıt Birikimi

3.1. PARAMEDIC2 Çalışması: Paradigma Değiştiren Veri

Epinefrinin kardiyak arrestteki rolüne ilişkin güncel tartışmaların temelini büyük ölçüde PARAMEDIC2 (Pre-hospital Assessment of the Role of Adrenaline: Measuring the Effectiveness of Drug Administration In Cardiac Arrest) çalışması oluşturmaktadır. Birleşik Krallık'ta beş farklı Ulusal Sağlık Hizmeti (NHS) ambulans bölgesinde gerçekleştirilen bu pragmatik, çift kör ve plasebo kontrollü randomize klinik çalışmada, hastane dışı kardiyak arrest gelişen 8014 erişkin hasta epinefrin veya salin plasebo grubuna 1:1 oranında randomize edilmiştir (3). Çalışmanın birincil sonlanım noktası 30 günlük sağkalım olarak belirlenirken, ikincil sonlanımlar arasında hastane taburculuğundaki nörolojik durum da yer almış ve modifiye Rankin Ölçeği (mRS) kullanılarak değerlendirilmiştir.

PARAMEDIC2'nin sonuçları, epinefrinin kardiyak arrestteki yerini yeniden değerlendirmeye açan önemli bir tablo ortaya koymuştur. Epinefrin uygulanan hastalarda spontan dolaşımın geri dönüşü (ROSC) plasebo grubuna göre belirgin ölçüde daha yüksek bulunmuştur (%36,3'e karşı %11,7). Benzer şekilde, 30 günlük sağkalım oranı da epinefrin lehine istatistiksel olarak anlamlı ancak mutlak değeri sınırlı bir artış göstermiştir (%3,2'ye karşı %2,4) (3). Buna karşın, taburculuk sırasında nörolojik açıdan elverişli sonlanım oranları bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (%2,2'ye karşı %1,9). Dahası, sağ kalan hastalar değerlendirildiğinde ağır nörolojik sekel oranının epinefrin grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür (%31,0'a karşı %17,8). Bu nedenle

Çalışma sonuçları, sıklıkla “daha fazla sağkalım, ancak daha fazla ciddi nörolojik engellilik” şeklinde özetlenmektedir.

PARAMEDIC2’nin uzun dönem takip verileri de bu gözlemleri desteklemiştir. On iki aylık izlem sonunda epinefrin grubunda sağ kalan hasta sayısı sayısal olarak daha yüksek kalmaya devam etmiş olsa da, nörolojik açıdan elverişli sonlanım bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (12). Ayrıca çalışmanın sağlık ekonomisi analizinde, epinefrin kullanımının kaliteye göre düzeltilmiş yaşam yılı (QALY) başına maliyetinin Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Hizmetinin kabul ettiği maliyet-etkinlik sınırlarının üzerinde olduğu bildirilmiştir (13). Böylece epinefrin tartışması yalnızca klinik sonuçlar ekseninde değil, aynı zamanda etik ve sağlık ekonomisi perspektiflerinden de ele alınmaya başlanmıştır.

3.2. Gözlemsel alışmalar ve Sistematiik Derlemeler

PARAMEDIC2 öncesinde yayımlanan geniş ölçekli gözlemsel çalışmalar, özellikle Japonya ulusal Utstein veri tabanından elde edilen analizler, epinefrinin ROSC zerindeki olumlu etkisini büyük lde doğrulamıştır. Bununla birlikte, bu çalışmalar epinefrinin etkisinin zamanla yakından ilişkili olduğunu ve nörolojik sonlanımlar açısından önemli farklılıklar ortaya çıkabildiğini göstermiştir. Özellikle şoklanamaz ritimlerde, epinefrinin acil tıbbi hizmet (ATH) ekibi tarafından ilk 10 dakika içinde uygulanması daha yüksek sağkalım ve daha iyi nörolojik sonuçlarla ilişkili bulunurken; uygulamanın gecikmesi durumunda sağkalım olasılığının her dakika yaklaşık %4 oranında azaldığı bildirilmiştir (14,15). Bu bulgular, tartışmanın odağını “epinefrin etkili midir?” sorusundan “epinefrin hangi zaman diliminde etkili olmaktadır?” sorusuna kaydırmıştır. Bu yaklaşımı destekleyen önemli kanıtlardan biri de 2023 yılında yayımlanan ağ meta-analizidir. On sekiz randomize kontrollü çalışma ve toplam 21.594 hastayı kapsayan bu analiz, standart doz epinefrinin plaseboya göre ROSC olasılığını anlamlı biçimde artırdığını doğrulamış; ancak nörolojik açıdan elverişli sağkalım üzerindeki etkisinin sınırlı kaldığını göstermiştir (16). Aynı çalışmada yüksek doz epinefrin uygulamalarının ve epinefrin-vazopressin kombinasyonlarının standart doz epinefrine kıyasla belirgin bir üstünlük sağlamadığı da ortaya konmuştur. Bu sonuçlar, güncel kılavuzların neden büyük lde standart 1 mg epinefrin dozunu temel aldığına açıklık getirmektedir.

3.3. Hastane İçi Kardiyak Arrest ve VAM-IHCA alışması

Hastane içi kardiyak arrestte (HİKA) epinefrine ek farmakolojik ajanların yarar sağlayıp sağlamadığı uzun yıllardır araştırılmaktadır. Bu alandaki en önemli çalışmalardan biri olan VAM-IHCA (Vasopressin and Methylprednisolone for In-Hospital Cardiac Arrest) alışması, Danimarka’da 10 merkezde yürütülen, çok merkezli, çift kr ve plasebo kontrollü bir randomize klinik çalışma olup toplam 501 hastayı kapsamaktadır (17). Bu çalışmada ilk epinefrin dozunu takiben uygulanan 40 mg metilprednizolon ve 20 IU vazopressin kombinasyonu (takip

eden her epinefrin dozuyla birlikte 20 IU vazopressin, toplam en fazla 80 IU), plasebo ile karşılaştırıldığında ROSC oranlarında anlamlı bir artış sağlamıştır (%42'ye karşı %33). Ancak bu erken hemodinamik avantaj, uzun dönem klinik sonuçlara yansımamıştır. Otuz günlük sağkalım ve nörolojik açıdan elverişli sonlanım oranları bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar, daha önce yayımlanan bazı tek merkezli çalışmaların ortaya koyduğu olumlu beklentileri tam olarak desteklememiştir. Elde edilen veriler, vazopressin ve glukokortikoid eklenmesinin ROSC oranlarını artırabileceğini, ancak bu etkinin hasta merkezli uzun dönem sonuçlara dönüşmeyebileceğini göstermektedir. Bu nedenle güncel kılavuzlar, söz konusu kombinasyonu epinefrine rutin olarak eklenmesi gereken bir tedavi yaklaşımı olarak önermemekte ve mevcut kanıt düzeyinin standart uygulama için yetersiz olduğunu belirtmektedir.

3.4. Zamanlama Çalışmaları: Şoklanabilir ve Şoklanamaz Ritim Ayırımı

Epinefrinin zamanlamasına ilişkin kanıtlar değerlendirildiğinde, ritim tipinin belirleyici bir faktör olduğu görülmektedir. Şoklanabilir ritimlerde (ventriküler fibrilasyon ve nabızsız ventriküler taşikardi), erken dönemde uygulanan epinefrinin beklenen yararı sağlamayabileceğini gösteren veriler bulunmaktadır. Büyük gözlemsel çalışmalar, defibrilasyondan önce veya ilk şok uygulamalarını takiben çok erken verilen epinefrinin hem ROSC hem de nörolojik açıdan iyi sonlanımlarla ters yönde ilişkili olabileceğini bildirmiştir (18,19). Get With The Guidelines-Resuscitation kayıt sisteminden elde edilen verilerin analizinde, persistan şoklanabilir ritmi bulunan hastalarda ilk defibrilasyondan sonraki iki dakika içinde uygulanan epinefrinin, hem hastane içi sağkalımın hem de iyi fonksiyonel sonlanımın azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, şoklanabilir ritimlerde temel önceliğin hızlı ve etkili defibrilasyon olması gerektiğini desteklemekte ve güncel kılavuzların erken epinefrin uygulamasına temkinli yaklaşımını açıklamaktadır.

Şoklanamaz ritimlerde ise farklı bir tablo ortaya çıkmaktadır. Nabızsız elektriksel aktivite (PEA) ve asistoli gibi ritimlerde epinefrinin erken uygulanmasının daha belirgin yarar sağladığına dair güçlü gözlemsel veriler mevcuttur. Resuscitation Outcomes Consortium tarafından yürütülen geniş kohort analizinde, ATH ekibinin olay yerine ulaşması ile epinefrin uygulanması arasında geçen her bir dakikalık gecikmenin erişkin hastalarda sağkalım olasılığını yaklaşık %4 azalttığı gösterilmiştir (uyarlanmış olasılık oranı 0,96; %95 güven aralığı 0,95-0,98) (14). Benzer sonuçlar pediatrik hasta grubunda da gözlenmiştir. Bu nedenle mevcut kanıtlar, şoklanamaz ritimlerde epinefrinin mümkün olan en erken dönemde uygulanmasının resüsitasyon stratejisinin önemli bir bileşeni olduğunu düşündürmektedir.

4. Güncel Kılavuz Önerileri

Başlıca uluslararası resüsitasyon kılavuzları olan Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association, AHA), Avrupa Resüsitasyon Konseyi (European Resuscitation Council, ERC) ve Uluslararası Resüsitasyon İrtibat Komitesi (International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR), epinefrinin kardiyak arrest yönetimindeki yerini korumaktadır. Bununla birlikte, öneriler özellikle uygulama zamanı ve ritim tipine göre bazı farklılıklar içermektedir (20-23). AHA'nın 2025 yılında yayımladığı güncellenmiş ECC kılavuzlarında epinefrin, ileri yaşam desteğinin temel farmakolojik ajanlarından biri olarak yerini sürdürmektedir. Ancak şoklanabilir ritimlerde, ilk defibrilasyon girişimlerinin başarısız kalmasının ardından uygulanmasının daha uygun bir yaklaşım olduğu vurgulanmaktadır.

Aşağıdaki tablo (Tablo 1), üç temel kılavuzun epinefrin kullanımına ilişkin önerilerini özetlemektedir. Önerilerin gücü ve dayandığı kanıt düzeyi kılavuzlar arasında değişkenlik gösterebildiğinden, klinik kararın yalnızca algoritmaya değil; arrest ritmine, olayın zamanlamasına, yerel resüsitasyon koşullarına, ekip deneyimine ve hastaya özgü faktörlere göre şekillendirilmesi gerekmektedir.

Parametre	AHA (2025/2023)	ERC (2021)	ILCOR 2024-2025 CoSTR
Standart doz	1 mg IV/IO, her 3-5 dakikada bir	1 mg IV/IO, her 3-5 dakikada bir	1 mg IV/IO, standart doz önerilir; düşük kesinlikli kanıt
Şoklanabilir ritim zamanlaması	İlk defibrilasyon girişimlerinin başarısız olmasının ardından makul	3. şoktan sonra	Defibrilasyondan sonra; kesin zamanlama tartışmalı
Şoklanamaz ritim zamanlaması	Mümkün olan en kısa sürede	Mümkün olan en kısa sürede	Erken uygulama destekleniyor
Yüksek doz epinefrin	Rutin kullanımı önerilmez	Rutin kullanımı önerilmez	Önerilmez
Vazopressin (tek başına/kombinasyon)	Epinefrine alternatif olarak ek bir yarar sağlamaz	Rutin önerilmez	Rutin kullanımına ilişkin yetersiz kanıt
Endotrakeal yol	IV/IO erişim yoksa 2-2,5 mg	Önerilmez (yeterli emilim sağlanamaz)	IV/IO tercih edilir

Tablo:1 Kardiyak arrestte epinefrin kullanımına ilişkin güncel AHA, ERC ve ILCOR önerilerinin karşılaştırılması. Kılavuzlar standart doz epinefrin kullanımını desteklemekle birlikte, özellikle şoklanabilir ritimlerde uygulama zamanlaması açısından farklılık göstermektedir.

AHA ve ERC kılavuzları arasındaki en dikkat çekici pratik farklılık, şoklanabilir ritimlerde epinefrinin uygulanma zamanlamasına ilişkindir. AHA, epinefrinin ikinci defibrilasyon girişiminin ardından uygulanmasını uygun görürken, ERC ilacın üçüncü şok sonrasında verilmesini önermektedir (20,21). Her iki yaklaşım da defibrilasyonun önceliğini koruma ve erken epinefrin uygulamasının olası olumsuz etkilerini sınırlama anlayışına dayanmaktadır. Bununla birlikte, ERC'nin bu konuda daha muhafazakâr bir tutum benimsediği söylenebilir. Bu farklılık, klinik uygulamada kurumların hangi kılavuzu esas aldığını net biçimde tanımlamasının ve resüsitasyon ekiplerinin bu doğrultuda standart bir yaklaşım benimsemesinin önemini ortaya koymaktadır..

5. Acil Servis Perspektifi ve Pratik Uygulama

Acil serviste epinefrin kullanımına ilişkin kararlar, kontrollü araştırma ortamlarında elde edilen verilerin gerçek yaşam koşullarına uyarlanması sürecindeki güçlüklerden etkilenmektedir. Acil servis hekimleri çoğu zaman arrestin altında yatan nedeni kesin olarak bilmeden, sınırlı klinik bilgi ve yoğun zaman baskısı altında karar vermek durumundadır. Bu nedenle epinefrin kullanımına ilişkin yaklaşım yalnızca kılavuz önerilerine dayanmakla kalmamalı; aynı zamanda hastanın klinik özellikleri, arrest ritmi, olayın süresi ve kurumun mevcut olanakları da göz önünde bulundurulmalıdır.

5.1. Damar Erişimi ve Uygulama Yolu

Epinefrinin etkin şekilde uygulanabilmesi için hızlı ve güvenilir bir vasküler erişim sağlanması kritik öneme sahiptir. İntravenöz (IV) yol, günümüzde de ilk tercih edilen uygulama yöntemi olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, damar yolu açılmasının gecikmesi veya iki başarısız girişim sonrasında intraosseöz (IO) erişim güvenilir ve uygulanabilir bir alternatif olarak kabul edilmektedir. IV ve IO uygulamaların farmakokinetik ve klinik sonuçlar açısından karşılaştırıldığı güncel randomize çalışmaların sonuçları henüz tam olarak tutarlı değildir ve bu alandaki kanıtlar gelişmeye devam etmektedir. Endotrakeal uygulama ise öngörülemeyen emilim özellikleri ve değişken serum düzeyleri nedeniyle günümüzde oldukça sınırlı bir role sahiptir. Bu yol, yalnızca IV veya IO erişimin sağlanamadığı istisnai durumlarda ve daha yüksek dozlarda (2-2,5 mg) alternatif olarak değerlendirilebilir.

5.2. Pratik Karar Algoritması

Erişkin kardiyak arrest yönetiminde epinefrin kullanımına yönelik pratik bir yaklaşım aşağıdaki tabloda sunulmaktadır. (Tablo 2) Algoritma, güncel kılavuzların ortak noktalarını temel almakta ve şoklanabilir ile şoklanamaz ritimlerde zamanlama önceliklerini özetlemektedir. Bu yaklaşımın amacı, epinefrinin doğru hastada ve uygun zamanda kullanılmasını sağlayarak potansiyel yararı en üst düzeye çıkarmak, olası zararları ise en aza indirmektir.

Tablo 2. Yetişkin kardiyak arrestte epinefrin uygulamasına yönelik pratik bir karar çerçevesi.

Klinik senaryo	Önerilen yaklaşım	Pratik notlar
Şoklanabilir ritim (VF/nabızsız VT)	Defibrilasyona öncelik ver; ilk şokların başarısız olmasından sonra 1 mg IV/IO; sonraki dozlar her 3-5 dakikada bir	Erken epinefrinden kaçın; göğüs kompresyonunda kesinti yaratmadan uygula
Şoklanamaz ritim (PEA/asistoli)	Mümkün olan en kısa sürede 1 mg IV/IO; geri döndürülebilir nedenleri eş zamanlı değerlendir	Her dakikalık gecikme sağkalım olasılığını azaltır
Sürekli VF/refrakter arrest	Antiaritmik (amiodaron 300 mg veya lidokain) eklenebilir; epinefrini sürdür	Geri döndürülebilir nedenler (H/T'ler) titizlikle dışlanmalı; ECPR adaylığı değerlendirilebilir
Uzamış arrest (>20-30 dakika)	Klinik bağlamı bütüncül değerlendir; resüsitasyon sonlandırma kriterlerini gözden geçir	Sürekli epinefrinin marjinal yararı azalır; etik karar paylaşımı önemlidir
Damar yolu yok	İki başarısız IV girişimi sonrası IO erişim sağla; endotrakeal yol son seçenek	IO genellikle 30-60 saniye içinde sağlanabilir

Tablo 2. Yetişkin kardiyak arrestte epinefrin uygulamasına yönelik pratik bir karar çerçevesi.

5.3. ROSC Sonrası Vazopressör Yönetimi

Spontan dolaşımın geri dönüşünü (ROSC) takiben gelişen hipotansiyon, kardiyak arrest sonrası bakımın en sık karşılaşılan sorunlarından biri olup hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülmektedir ve mortalite ile bağımsız olarak ilişkilidir (24). Bu dönemde ortalama arteriyel basıncın (MAP) en az 65 mmHg düzeyinde tutulması, hem serebral perfüzyonun korunması hem de diğer organ sistemlerinde yeterli kan akımının sürdürülebilmesi açısından temel hedeflerden biridir. Post-kardiyak arrest sendromunun önemli bileşenlerinden biri olan dolaşımsal instabilitenin yönetiminde norepinefrin, günümüzde post-arrest hipotansiyon ve kardiyojenik şok için en sık tercih edilen ilk basamak vazopressördür. Bu tercih, epinefrinin β -adrenerjik etkilerine bağlı gelişebilen taşikardi, artmış miyokardiyal oksijen tüketimi ve aritmi riskinden kaçınma isteğini yansıtmaktadır. Bununla birlikte, belirgin miyokardiyal disfonksiyonun eşlik ettiği seçilmiş olgularda epinefrin infüzyonu, vazopressör etkisinin yanı sıra inotropik destek sağlamak amacıyla değerlendirilebilmektedir.

6. Tartışmalı Alanlar ve Güncel Tartışmalar

6.1. Doz Aralığının Bilimsel Temeli

Güncel kılavuzlarda önerilen 3-5 dakikalık epinefrin uygulama aralığı, büyük ölçüde tarihsel uygulamalara ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Bu yaklaşımı doğrudan destekleyen yüksek kaliteli karşılaştırmalı klinik çalışmaların sayısı sınırlıdır. Deneysel araştırmalar, tekrarlayan epinefrin dozlarının koroner perfüzyon basıncı üzerindeki etkisinin zamanla azaldığını ve ardışık dozlarla elde edilen hemodinamik kazancın giderek sınırlı hâle geldiğini göstermektedir. Bu gözlemler, kümülatif yüksek doz uygulamalarının yarar-zarar dengesinin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, ideal doz aralığı ve toplam doz sınırını tanımlayacak yeterli randomize klinik kanıt henüz bulunmamaktadır. Mevcut veriler heterojen olduğundan, uygulamadaki yaklaşım büyük ölçüde kılavuz önerileri, yerel protokoller ve klinisyenin değerlendirmesi doğrultusunda şekillenmektedir.

6.2. Hemodinamik Hedefli Titrasyon

Son yıllarda sabit aralıklarla epinefrin uygulanması yerine, hemodinamik hedeflere dayalı bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri ilgi çekmeye başlamıştır. Bu yaklaşımda amaç, intra-arrest dönemde koroner perfüzyon basıncı (CPP) veya diyastolik kan basıncı gibi parametreleri izleyerek epinefrin uygulamasını bu hedeflere göre titrasyonla yönlendirmektir. Özellikle pediatrik hastane içi kardiyak arrest çalışmalarında bu yöneme ilişkin umut verici sonuçlar bildirilmiştir. Hayvan modellerinde CPP'nin 20 mmHg'nin, diyastolik kan basıncının ise 40 mmHg'nin üzerinde tutulmasını hedefleyen stratejilerin resüsitasyon sonuçlarını iyileştirebildiği gösterilmiştir. Ancak bu yaklaşımın acil servis veya hastane öncesi ortamda rutin kullanımı teknik açıdan güçlükler içermektedir. Ayrıca, yöntemin klinik yararını doğrulayacak büyük ölçekli randomize kontrollü çalışma verileri henüz mevcut değildir. Bu nedenle hemodinamik hedefli titrasyon, günümüzde ilgi çekici bir araştırma alanı olmakla birlikte standart uygulamanın bir parçası olarak kabul edilmemektedir.

6.3. “Epinefrin Tamamen Bırakılmalı mı?” Sorusunun Etik Boyutu

PARAMEDIC2 çalışmasının ardından bazı araştırmacılar, epinefrinin nörolojik açıdan elverişli sağkalımı anlamlı düzeyde artırmaması nedeniyle kardiyak arrest algoritmalarındaki yerinin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini ileri sürmüştür. Buna karşılık, epinefrinin toplam sağkalımda sağladığı mütevazı artışın göz ardı edilemeyeceği ve kardiyak arrest sonrası organ bağıışı açısından potansiyel donör havuzunu genişletebileceği yönünde görüşler de bulunmaktadır. Ayrıca, epinefrinin standart tedavi olarak kabul edildiği bir alanda plasebo kontrollü yeni çalışmaların etik açıdan ne ölçüde uygulanabilir olduğu da tartışma konusudur. Bu nedenle epinefrin tartışması yalnızca bilimsel verilerle sınırlı değildir; yaşam kalitesi, engellilik, hasta beklentileri, aile tercihleri ve toplumsal

kaynakların kullanımı gibi farklı etik boyutları da içermektedir. Güncel kılavuzlar epinefrinin kullanımını sürdürmekle birlikte, bu konudaki uluslararası yaklaşımın gelecekte yeni kanıtlarla yeniden şekillenmesi olası görünmektedir.

6.4. Kanıt Boşlukları ve Heterojenite

Epinefrine ilişkin literatürün önemli bir bölümü gözlemsel çalışmalardan oluşmaktadır ve bu çalışmaların çeşitli metodolojik sınırlılıkları bulunmaktadır. Özellikle “resüsitasyon süresi yanlılığı” (resuscitation time bias), bu alandaki araştırmaların yorumlanmasını güçleştiren önemli bir sorundur. Erken dönemde ROSC gelişen hastalar genellikle daha az epinefrin dozu alırken, uzun süren ve prognozu daha kötü olan resüsitasyonlarda epinefrin maruziyeti artmaktadır. Bu durum, gözlemsel analizlerde epinefrin alan hastaların sistematik olarak daha ağır hasta grubunu temsil etmesine yol açabilmektedir. Buna ek olarak, hasta seçimi, uygulama zamanı ve resüsitasyon kalitesindeki farklılıklar da sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. PARAMEDIC2 gibi yüksek kaliteli randomize çalışmalar önemli bilgiler sağlamış olsa da, bu çalışmanın yalnızca hastane dışı kardiyak arrest hastalarını kapsadığı unutulmamalıdır. Hastane içi kardiyak arrest için benzer güçte randomize kanıtların sınırlı olması, mevcut verilerin dikkatli yorumlanmasını gerektirmektedir.

7. Gelecek Perspektifler ve Araştırma Boşlukları

Epinefrinin kardiyak arrestteki yeri, önümüzdeki yıllarda da resüsitasyon araştırmalarının temel gündemlerinden biri olmaya devam edecektir. Günümüzde hâlâ yanıt bekleyen en önemli sorulardan biri, epinefrinin farklı hasta alt gruplarında nasıl bir yarar-zarar dengesi oluşturduğudur. Yaş, arrest süresi, başlangıç ritmi, arrest etyolojisi ve eşlik eden komorbiditelerin epinefrin yanıtını nasıl etkilediği tam olarak ortaya konabilmiş değildir. Bu soruların yanıtlanması, gelecekte kişiselleştirilmiş resüsitasyon yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Bir diğer önemli araştırma alanı, epinefrinin optimal dozlama stratejisidir. Doz aralıkları, toplam kümülatif doz sınırları ve hemodinamik hedeflere dayalı titrasyon yaklaşımları konusunda yüksek kaliteli karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Ayrıca β -blokaj eklenmesi, epinefrin ile norepinefrinin karşılaştırılması ve selepressin ya da anjiyotensin II gibi yeni vazodilatör ajanların değerlendirilmesi de giderek daha fazla ilgi görmektedir.

Teknolojik gelişmeler de bu alandaki araştırma gündemini değiştirmektedir. Ekstrakorporeal kardiyopulmoner resüsitasyon (ECPR), hemodinamik hedefli resüsitasyon stratejileri ve intra-arrest serebral perfüzyon monitörizasyonu gibi yaklaşımlar, epinefrinin kullanım bağlamını yeniden tanımlama potansiyeline sahiptir. Özellikle mikrosirkülasyonun gerçek zamanlı değerlendirilmesine olanak sağlayacak görüntüleme yöntemlerinin klinik kullanıma girmesi, kardiyak arrest sırasında uygulanan farmakolojik tedavilerin yeniden şekillenmesine

katkıda bulunabilir. Daha ileri bir perspektifte ise adrenerjik reseptör polimorfizmleri gibi genetik farklılıkların epinefrin yanıtını nasıl etkilediğinin anlaşılması, resüsitasyon pratiğinde farmakogenomik temelli yaklaşımların önünü açabilir.

8. Klinik Olarak Uygulanabilir Temel Noktalar

Epinefrin, kardiyak arrest yönetiminde standart ileri yaşam desteğinin önemli bir bileşeni olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, yüksek kaliteli göğüs kompresyonu, erken defibrilasyon ve geri döndürülebilir nedenlerin hızla tanınmasının yerini alabilecek bir müdahale değildir. Şoklanabilir ritimlerde öncelik her zaman defibrilasyondur. Epinefrin, AHA 2025 önerilerine göre ilk başarısız defibrilasyon girişimlerinden sonra, ERC 2021 önerilerine göre ise üçüncü şokun ardından uygulanmalıdır. Bu hasta grubunda çok erken epinefrin uygulaması daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olabilir. Şoklanamaz ritimlerde epinefrin mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Mevcut veriler, uygulamadaki her dakikalık gecikmenin sağkalım olasılığında azalmayla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Standart uygulama 1 mg IV/IO epinefrinin her 3-5 dakikada bir verilmesidir. Yüksek doz epinefrin rutin kullanım için önerilmemektedir. İntravenöz yol ilk tercih olmakla birlikte, intraosseöz erişim hızlı ve güvenilir bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Hastane içi kardiyak arrestte vazopressin ve metilprednizolon eklenmesi ROSC oranlarını artırabilse de, uzun dönem sağkalım veya nörolojik açıdan elverişli sonlanım üzerinde belirgin bir yarar gösterilememiştir. Bu nedenle rutin kullanım önerilmemektedir.

PARAMEDIC2 çalışması, epinefrinin mutlak sağkalım üzerinde sınırlı ancak anlamlı bir yarar sağladığını göstermiştir. Buna karşılık, sağ kalan hastalar arasında ağır nörolojik sekellerin daha sık görülmesi, epinefrin kullanımının klinik, etik ve sağlık ekonomisi boyutlarıyla birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir. ROSC sonrası dönemde hipotansiyonun yönetimi kritik öneme sahiptir. Bu aşamada norepinefrin genellikle birinci basamak vazopressör olarak tercih edilmekte ve ortalama arteriyel basıncın en az 65 mmHg düzeyinde tutulması hedeflenmektedir..

Kaynaklar

1. Pearson JW, Redding JS. The role of epinephrine in cardiac resuscitation. *Anesth Analg.* 1963;42:599-606.
2. Callaway CW. Questioning the use of epinephrine to treat cardiac arrest. *JAMA.* 2012;307(11):1198-1200. doi:10.1001/jama.2012.313
3. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP, Scomparin C, et al; PARAMEDIC2 Collaborators. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2018;379(8):711-721. doi:10.1056/NEJMoa1806842
4. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, Feingold M, et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA.* 1990;263(8):1106-1113.
5. Sutton RM, Friess SH, Bhalala U, Maltese MR, Naim MY, Bratinov G, et al. Hemodynamic directed CPR improves short-term survival from asphyxia-associated cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84(5):696-701. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.10.023
6. Sun S, Tang W, Song F, Yu T, Ristagno G, Shan Y, et al. The effects of epinephrine on outcomes of normothermic and therapeutic hypothermic cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2010;38(11):2175-2180.
7. Larabee TM, Liu KY, Campbell JA, Little CM. Vasopressors in cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation.* 2012;83(8):932-939. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.02.029
8. Ristagno G, Tang W, Huang L, Fymat A, Chang YT, Sun S, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1408-1415. doi:10.1097/CCM.0b013e31819cedc9
9. Fries M, Weil MH, Chang YT, Castillo C, Tang W. Microcirculation during cardiac arrest and resuscitation. *Crit Care Med.* 2006;34(12 Suppl):S454-S457.
10. Larsson PT, Hjemdahl P, Olsson G, Angelin B, Hornstra G. Altered platelet function during mental stress and adrenaline infusion in humans: evidence for an increased aggregability in vivo as measured by filtragometry. *Clin Sci (Lond).* 1989;76(4):369-376.
11. Putnam AJ, Liu JV, Lyu Y, Han N, Sanchez D, Hagen JT, et al. Epinephrine-induced effects on cerebral microcirculation and oxygenation dynamics using multimodal monitoring and functional photoacoustic microscopy. *Anesthesiology.* 2024;140(6):1192-1207.
12. Haywood KL, Ji C, Quinn T, Nolan JP, Deakin CD, Scomparin C, et al. Long term outcomes of participants in the PARAMEDIC2 randomised trial of adrenaline in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2021;160:84-93. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.01.019

13. Achana F, Petrou S, Madan J, Khan K, Ji C, Hossain A, et al. Cost-effectiveness of adrenaline for out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care*. 2020;24(1):579. doi:10.1186/s13054-020-03271-0
14. Hansen M, Schmicker RH, Newgard CD, Grunau B, Scheuermeyer F, Cheskes S, et al. Time to epinephrine administration and survival from nonshockable out-of-hospital cardiac arrest among children and adults. *Circulation*. 2018;137(19):2032-2040. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033067
15. Nakahara S, Tomio J, Nishida M, Morimura N, Ichikawa M, Sakamoto T. Association between timing of epinephrine administration and intact neurologic survival following out-of-hospital cardiac arrest in Japan: a population-based prospective observational study. *Acad Emerg Med*. 2012;19(7):782-792.
16. Fernando SM, Mathew R, Sadeghirad B, Rochwerg B, Hibbert B, Munshi L, et al. Epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest: a network meta-analysis and subgroup analyses of shockable and nonshockable rhythms. *Chest*. 2023;164(2):381-393. doi:10.1016/j.chest.2023.01.033
17. Andersen LW, Isbye D, Kjærgaard J, Kristensen CM, Darling S, Zwisler ST, et al. Effect of vasopressin and methylprednisolone vs placebo on return of spontaneous circulation in patients with in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(16):1586-1594. doi:10.1001/jama.2021.16628
18. Andersen LW, Kurth T, Chase M, Berg KM, Cocchi MN, Callaway C, et al. Early administration of epinephrine (adrenaline) in patients with cardiac arrest with initial shockable rhythm in hospital: propensity score matched analysis. *BMJ*. 2016;353:i1577. doi:10.1136/bmj.i1577
19. Evans E, Swanson MB, Mohr N, Boulos N, Vaughan-Sarrazin M, Chan PS, et al. Epinephrine before defibrillation in patients with shockable in-hospital cardiac arrest: propensity matched analysis. *BMJ*. 2021;375:e066534. doi:10.1136/bmj-2021-066534
20. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG, et al. Part 3: adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2020;142(16 Suppl 2):S366-S468. doi:10.1161/CIR.0000000000000916
21. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djäv T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:115-151. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.010
22. Berg KM, Cheng A, Panchal AR, Topjian AA, Aziz K, Bhanji F, et al. 2023 American Heart Association focused update on adult advanced cardiovascular life support: an update to the American Heart Association

guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2023;148:e187-e198.

23. American Heart Association. 2025 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2025. (Published online October 22, 2025)
24. Kilgannon JH, Roberts BW, Reihl LR, Chansky ME, Jones AE, Dellinger RP, et al. Early arterial hypotension is common in the post-cardiac arrest syndrome and associated with increased in-hospital mortality. *Resuscitation*. 2008;79(3):410-416.



BÖLÜM 12

Acil Serviste Kritik Hasta Yönetimi: İlk Dakikalarda Karar Verme ve Önceliklendirme

Eminhan Uyan¹ & Önder Tomruk²

1. Giriş

Acil serviste kritik hasta yönetimi, triajdan başlayıp birincil değerlendirme, stabilizasyon ve yeniden değerlendirme ile devam eden dinamik bir karar verme sürecidir. Bu süreçte kararların önemli bir bölümü eksik klinik veriyle, yüksek bilişsel yük altında ve belirgin zaman baskısı içinde verilir. Klinik protokoller karar yükünü azaltarak standart bir çerçeve sağlasa da güvenli hasta yönetimi yalnızca protokol uygulanmasına indirgenemez. Protokollerin etkinliği; klinisyenin durumsal farkındalığı, yeniden değerlendirme becerisi, ekip içi iletişim kalitesi ve hastanın klinik seyrindeki değişiklikleri zamanında fark edebilmesiyle doğrudan ilişkilidir [1-3].

Bu bölümün odağı, acil serviste kritik hastanın ilk 30–60 dakikasıdır. Triaj anından ilk stabilizasyonun tamamlanmasına kadar uzanan bu zaman penceresinde hangi fizyolojik tehdidin önceliklendirildiği, hangi müdahalenin önce başlatıldığı ve klinisyenin karar verme sürecini nasıl yönettiği hasta sonuçlarını belirleyen temel değişkenler arasındadır. Bu nedenle bölüm; kritik hastada sistematik değerlendirme yaklaşımını, zaman duyarlı klinik kararları, bilişsel süreçleri, yeniden değerlendirme kültürünü ve ekip koordinasyonunu acil tıp pratiği ekseninde ele almaktadır [2-5].

2. Triaj: İlk Dakikada Önceliklendirme

Triaj, acil servise başvuran hastaların klinik aciliyet düzeyine göre önceliklendirilmesini ve hastanın hangi sırada, hangi alanda değerlendirileceğinin belirlenmesini sağlayan ilk klinik karar basamağıdır. American College of Emergency Physicians (ACEP) ve Emergency Nurses Association (ENA), Ocak 2025'te güncellenen ortak bildirgesinde triajı; hastanın görülmesi gereken sıra ve/veya konuma karar vermek amacıyla aciliyet düzeyinin hızla değerlendirildiği bir süreç olarak tanımlamaktadır [1]. Bu değerlendirme

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı
ORCID ID: 0009-0004-2406-9093

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı
ORCID ID: 0000-0003-2997-1938

genellikle iki ila beş dakika içinde tamamlanır ve temel amacı tanı koymak değil, zaman duyarlı klinik riskleri erken tanıyarak bakım önceliğini belirlemektir.

Uluslararası düzeyde yaygın kullanılan triaj sistemlerinin çoğu beş düzeyli yapıdadır. Bu sistemler hastanın aciliyetini standartlaştırmayı amaçlasa da kullandıkları ana değerlendirme ölçütleri birbirinden farklıdır. Bazı sistemler beklenen kaynak kullanımını ön plana çıkarırken, bazıları semptom temelli akış şemalarına, fizyolojik bulgulara veya kabul edilebilir bekleme süresine dayanır (Tablo 1) [6,7].

Tablo 1. Başlıca beş düzeyli triaj sistemlerinin temel değerlendirme özellikleri.

Sistem	Temel değerlendirme ölçütü	Düzye 1 için bekleme süresi
Emergency Severity Index (ESI)	Klinik ciddiyet, vital bulgular ve beklenen kaynak kullanımı	Anlık değerlendirme ve hayat kurtarıcı müdahale
Manchester Triage System (MTS)	Başvuru yakınmasına göre belirlenen semptom temelli akış şemaları	Anlık değerlendirme
Canadian Triage and Acuity Scale (CTAS)	Fizyolojik bulgular, semptomlar ve klinik riskin birlikte değerlendirilmesi	Anlık değerlendirme
Australasian Triage Scale (ATS)	Klinik aciliyet düzeyi ve hedef bekleme süresi	Anlık değerlendirme

Emergency Nurses Association tarafından yayımlanan Emergency Severity Index Handbook'un beşinci baskısı, ESI'nin acil serviste klinik ciddiyet ve beklenen kaynak kullanımını birlikte değerlendiren yapılandırılmış bir triaj yaklaşımı olduğunu vurgulamaktadır [8]. Bununla birlikte ESI, yalnızca algoritmik bir sınıflama aracı olarak görülmemelidir. Sax ve arkadaşlarının ESI versiyon 4 kullanılan Amerika Birleşik Devletleri acil servislerinde yürüttüğü geniş ölçekli çalışma, hatalı triajın hastanın başvuru anındaki klinik ciddiyeti ve bazı sosyodemografik özelliklerle ilişkili olabileceğini göstermiştir [9]. Bu bulgu, triaj kararının standart bir protokole dayanmakla birlikte klinik bağlam, deneyim ve erken yeniden değerlendirme gerektiren dinamik bir süreç olduğunu desteklemektedir.

3. Birincil Değerlendirme: ABCDE Yaklaşımı

ABCDE yaklaşımı; hava yolu, solunum, dolaşım, nörolojik durum ve maruziyet basamakları üzerinden kritik hastanın öncelik sırasına göre değerlendirilmesini sağlayan sistematik bir klinik çerçevedir. Bu yaklaşımın temel amacı, tanısal ayrıntıya geçmeden önce yaşamı tehdit eden fizyolojik bozuklukları hızla tanımak ve eş zamanlı olarak müdahale etmektir. Bruinink ve

arkadaşlarının kapsam incelemesi, ABCDE yaklaşımının farklı yaş gruplarında ve çeşitli acil klinik durumlarda kullanılan öncelik temelli bir değerlendirme modeli olduğunu göstermektedir [2]. Kritik hastada her basamak yalnızca gözlem amacıyla uygulanmaz; ilgili basamakta yaşamı tehdit eden bir sorun saptandığında, bir sonraki değerlendirme adımına geçmeden önce uygun müdahale başlatılmalıdır.

A – Airway (Hava Yolu)

Hava yolu değerlendirmesi hasta ile ilk temas anında başlar. Hastanın konuşabilmesi, hava yolunun açıklığı hakkında hızlı ve değerli bir klinik ipucu sağlar. Bu nedenle ilk saniyelerde hastanın konuşup konuşamadığı, ses kısıklığı, stridor, görünür obstrüksiyon, trismus, yüz-boyun travması veya servikal yaralanma bulgularının bulunup bulunmadığı değerlendirilmelidir. Bilinç düzeyi baskılanmış hastalarda orofarenks hızla gözden geçirilmeli; yabancı cisim, kan, kusmuk, sekresyon veya anjiyoödem gibi hava yolunu tehdit eden durumlar araştırılmalıdır [2].

Hava Yolu Yönetiminde Öncelik Noktaları

- Yanıt vermeyen, konuşamayan veya hava yolunu koruyamayan hastada hava yolunun güvence altına alınması önceliklidir.
- Servikal omurga yaralanması şüphesinde değerlendirme ve müdahale manuel in-line stabilizasyon ile birlikte yürütülmelidir.
- Hızlı ardışık entübasyon (rapid sequence intubation, RSI) kararı, klinik kötüleşme derinleşmeden önce planlanmalıdır.
- Zor hava yolu olasılığında video laringoskopi, supraglottik hava yolu araçları ve cerrahi hava yolu hazırlığı eş zamanlı yapılmalıdır.

B – Breathing (Solunum)

Solunum değerlendirmesi; solunum sayısı, solunum eforu, göğüs duvarı hareketlerinin simetrisi, oksijen satürasyonu ve hastanın konuşma kapasitesinin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Oksijen satürasyonu tek başına yorumlanmamalıdır; kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kronik hipoksemiyle seyreden durumlarda hedef satürasyon aralığı hastanın klinik özelliklerine göre değişebilir. Bu nedenle ileri solunum desteği gereksinimi değerlendirilirken yalnızca SpO₂ değerine değil; solunum eforuna, yardımcı solunum kaslarının kullanımına, bilinç düzeyine, siyanoz varlığına ve klinik kötüleşme eğilimine de odaklanılmalıdır [2].

Akciğer sesleri karşılaştırmalı olarak oskulte edilmeli; tek taraflı solunum sesi azalması, yaygın ronküs, ral veya sessiz akciğer gibi bulgular acil müdahale gerektiren klinik tablolar açısından yorumlanmalıdır. Yatak başı ultrasonografi (point-of-care ultrasound, POCUS), özellikle pnömotoraks şüphesinde plevral

kayma hareketinin izlenmemesi, akciğer noktası bulgusu veya B çizgileri gibi pulmoner ultrasonografi bulgularının değerlendirilmesi yoluyla fizik muayeneyi tamamlayıcı bir araç olarak kullanılabilir. Plevral efüzyon, interstisyel sendrom ve belirgin konsolidasyon gibi durumlarda da yatak başı ultrasonografi ilk değerlendirme sürecine katkı sağlayabilir [10,11].

C – Circulation (Dolaşım)

Dolaşım değerlendirmesi; kalp hızı, kan basıncı, nabız kalitesi, kapiller dolum zamanı (KDZ), cilt ısısı, cilt rengi ve periferik perfüzyon bulgularının birlikte değerlendirilmesini içerir. Soğuk, nemli veya alacalı cilt görünümü; zayıf periferik nabızlar ve uzamış KDZ, doku perfüzyonunun bozulduğunu düşündüren önemli klinik ipuçlarıdır. Bununla birlikte KDZ tek başına şok tanısı koydurmaz; hastanın yaşı, ortam ısısı, eşlik eden damar hastalıkları ve genel klinik bağlamla birlikte yorumlanmalıdır [2,12].

Serum laktat düzeyi, özellikle kan basıncının başlangıçta korunmuş görüldüğü ancak doku hipoperfüzyonunun devam ettiği kriptik şok tablolarında değerli bir biyokimyasal belirteçtir. Bu nedenle dolaşım değerlendirmesinde amaç yalnızca hipotansiyonu saptamak değil, hipoperfüzyonu erken tanımak ve şokun olası tipine göre ilk müdahaleyi gecikmeden başlatmaktır (Tablo 2) [2,12].

Tablo 2. Şok tiplerinin patofizyoloji, klinik ipuçları ve ilk öncelik açısından karşılaştırılması.

Şok tipi	Temel patofizyoloji	Klinik ipuçları	İlk öncelik
Hipovolemik şok	İntravasküler hacim kaybı; kanama, sıvı kaybı veya üçüncü boşluğa kaçış	Taşikardi, soğuk-nemli cilt, zayıf periferik nabız, uzamış KDZ, düşük juguler venöz dolgunluk	Kanama kontrolü, damar yolu, kristaloid ve/veya kan ürünü replasmanı
Distribütif şok – septik	Enfeksiyona bağlı vazodilatasyon, kapiller kaçak ve mikrodolaşım bozukluğu	Ateş veya hipotermi, sıcak ya da geç dönemde soğuk cilt, geniş nabız basıncı, laktat yüksekliği	Erken antibiyotik, uygun sıvı resüsitasyonu, gerekirse vazopressör
Distribütif şok – anafilaktik	Sistemik vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenlik	Ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm, hipotansiyon, tetikleyici maruziyet öyküsü	İntramüsküler adrenalin, hava yolu hazırlığı, sıvı resüsitasyonu

Şok tipi	Temel patofizyoloji	Klinik ipuçları	İlk öncelik
Distribütif şok – nörojenik	Sempatik tonus kaybına bağlı vazodilatasyon	Travma öyküsü, hipotansiyon, göreceli bradikardi, sıcak-kuru cilt, nörolojik defisit	Omurga stabilizasyonu, sıvı, vazopressör desteği
Kardiyojenik şok	Miyokard pompa fonksiyonunda yetersizlik	Göğüs ağrısı, pulmoner ödem, soğuk ekstremiteler, juguler venöz dolgunluk, yeni EKG değişiklikleri	Altta yatan kardiyak nedenin tedavisi, inotrop/vazopressör desteği, kardiyoloji konsültasyonu
Obstrüktif şok	Kalbe venöz dönüşün veya kardiyak doluş/çıkışın mekanik engellenmesi	Tansiyon pnömotoraks, masif pulmoner emboli veya kardiyak tamponad bulguları; hipotansiyon, juguler venöz dolgunluk, ciddi dispne	Nedene yönelik acil girişim: iğne/toraks dekompresyonu, trombolitik veya embolektomi değerlendirmesi, perikardiyosentez

Kısaltmalar: KDZ: kapiller dolum zamanı; EKG: elektrokardiyografi.

D – Disability (Nörolojik Değerlendirme)

Nörolojik değerlendirme, bilinç düzeyinin hızlı biçimde belirlenmesi ve geri döndürülebilir nedenlerin erken saptanması amacıyla yapılır. AVPU skalası; hastanın uyanık olup olmadığını, sözel uyarana, ağrılı uyarana yanıt verip vermediğini veya yanıtsız olduğunu saniyeler içinde değerlendirmeye olanak sağlar. Glasgow Koma Skalası (GKS) ise bilinç düzeyinin daha ayrıntılı ve sayısal olarak izlenmesini sağlar; özellikle seri değerlendirmelerde nörolojik kötüleşmenin fark edilmesine yardımcı olur [2].

Pupil muayenesinde boyut, simetri ve ışık refleksi değerlendirilmelidir. Yeni gelişen anizokori, ışık refleksinde kayıp veya hızla kötüleşen bilinç düzeyi; intrakraniyal basınç artışı, herniasyon veya yapısal santral sinir sistemi patolojileri açısından uyarıcı olmalıdır. Bilinç değişikliği olan her kritik hastada kan glukozu gecikmeden ölçülmelidir; hipoglisemi, nöbet, inme, sepsis veya intoksikasyon gibi birçok klinik tabloyu taklit edebilir ve hızlı tedavi edilebilir bir nedendir [2].

E – Exposure (Maruziyet ve Çevresel Kontrol)

Maruziyet basamağı, hastanın sistematik biçimde değerlendirilmesi için giysilerin uygun şekilde çıkarılmasını ve tüm vücut yüzeyinin gözden geçirilmesini içerir. Bu aşamada amaç yalnızca travmatik yaralanmaları saptamak değildir; döküntü, peteşi, purpura, enjeksiyon izi, bası yarası, enfeksiyon odağı, gizli kanama veya ihmal edilmiş cilt bulguları da araştırılmalıdır. Koltuk altı, sırt, perine ve deri kıvrımları özellikle gözden kaçabilecek alanlardır [2].

Bu değerlendirme yapılırken hastanın mahremiyeti korunmalı ve hipotermi gelişimi önlenmelidir. Kritik hastalarda ısı kaybı hızla derinleşebilir; bu nedenle vücut ısısı ölçülmeli, hipotermi saptandığında aktif ısıtma önlemleri erken başlatılmalıdır. Maruziyet basamağı, tam muayene ile çevresel kontrolün birlikte yürütüldüğü son fakat ihmal edilmemesi gereken ABCDE bileşenidir (Tablo 3) [2].

Tablo 3. ABCDE yaklaşımı için hızlı kontrol listesi.

Basamak	Hızlı kontrol soruları
A – Hava yolu	Hava yolu açık mı? Hasta konuşabiliyor mu? Stridor, obstrüksiyon veya aspirasyon riski var mı? RSI veya alternatif hava yolu planı gerekli mi?
B – Solunum	Solunum sayısı, solunum eforu, göğüs hareketleri ve SpO ₂ birlikte değerlendirildi mi? Pnömotoraks, pulmoner ödem veya ciddi bronkospazm bulgusu var mı?
C – Dolaşım	OAB $\geq$ 65 mmHg düzeyinde mi? Periferik perfüzyon yeterli mi? Laktat ölçüldü mü? Şok tipi ve ilk müdahale önceliği belirlendi mi?
D – Nörolojik durum	AVPU/GKS değerlendirildi mi? Pupil muayenesi yapıldı mı? Kan glukozu ölçüldü mü? Yeni veya kötüleşen nörolojik bulgu var mı?
E – Maruziyet	Tam cilt ve vücut muayenesi yapıldı mı? Gizli yaralanma, döküntü veya enfeksiyon odağı var mı? Vücut ısısı ölçüldü ve hipotermi önlemleri mi?

Kısaltmalar: AVPU: Alert, Voice, Pain, Unresponsive; GKS: Glasgow Koma Skalası; OAB: ortalama arter basıncı; RSI: hızlı ardışık entübasyon; SpO₂: periferik oksijen saturasyonu.

4. Yatak Başı Ultrasonografi ile Erken Klinik Karar Desteği

Yatak başı ultrasonografi, acil hekiminin birincil değerlendirme sırasında gerçek zamanlı klinik bilgi elde etmesini sağlayan tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemidir. Başlangıçta travma hastalarında odaklanmış travma ultrasonografisi değerlendirmesiyle yaygınlaşan bu yaklaşım, günümüzde kardiyak, pulmoner, vasküler ve abdominal değerlendirmeyi içeren geniş bir klinik kullanım alanına sahiptir. Güncel derlemeler, yatak başı ultrasonografinin şok, kardiyak arrest, dispne ve vasküler erişim gibi zaman duyarlı klinik durumlarda ilk değerlendirme sürecine katkı sağlayabileceğini göstermektedir [10,11].

Society of Critical Care Medicine (SCCM) tarafından yayımlanan yetişkin kritik bakım ultrasonografisi güncelleme kılavuzu, sepsis, kardiyojenik şok ve akut dispne gibi klinik tablolarda odaklanmış ultrasonografi kullanımına yönelik kanıta dayalı öneriler sunmaktadır [11]. Acil serviste bu yaklaşım; perikardiyal efüzyon, sağ ventrikül dilatasyonu, pnömotoraks bulguları, belirgin hipovolemi göstergeleri ve prosedürel kılavuzluk açısından erken karar verme sürecini destekleyebilir. Bununla birlikte ultrasonografi bulguları hiçbir zaman tek başına yorumlanmamalı; klinik muayene, monitörizasyon, laboratuvar verileri ve hastanın klinik seyriyle birlikte değerlendirilmelidir.

Kardiyak arrest yönetiminde yatak başı kardiyak ultrasonografi, geri döndürülebilir nedenlerin araştırılması ve resüsitasyon sürecinde prognostik değerlendirmeye katkı sağlaması açısından kullanılabilir. Tomruk ve arkadaşları, erişkin kardiyak arrest hastalarında acil hekimleri tarafından uygulanan subksifoid kardiyak ultrasonografi bulgularının resüsitasyon sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini bildirmiştir [12]. Bu nedenle kardiyak ultrasonografi, uygun zamanlama ve deneyimli uygulayıcı varlığında karar sürecini destekleyebilir; ancak göğüs kompresyonlarında kesintiye neden olmamalı ve ileri yaşam desteği algoritmalarının yerine geçmemelidir.

Yatak başı ultrasonografi, kapsamlı görüntüleme yöntemlerinin veya ilgili branş konsültasyonunun alternatifi değil, tanısal belirsizliği azaltmaya yardımcı olan tamamlayıcı bir klinik araçtır. Ultrasonografi bulgularının klinik tabloyla uyumsuz olduğu, kesin anatomik tanı gerektiren veya girişimsel kararların kapsamlı görüntüleme ile doğrulanması gereken durumlarda bilgisayarlı tomografi, BT anjiyografi, ekokardiyografi veya ilgili branş konsültasyonu geciktirilmemelidir [10,11].

5. Sepsis: İlk Saatte Kritik Kararlar

Sepsis, acil serviste erken tanı ve zamanında müdahalenin prognozu doğrudan etkilediği klinik tablolardan biridir. Bununla birlikte sepsis tanısı alan hastalar homojen bir grup oluşturmaz; enfeksiyon odağı, eşlik eden komorbiditeler, immün durum, yaş, hemodinamik yanıt ve organ disfonksiyonu derecesi hastalar arasında belirgin farklılık gösterebilir. Bu nedenle sepsis yönetiminde protokoller güçlü bir başlangıç çerçevesi sağlasa da tek başına yeterli değildir. Klinik karar, hastanın fizyolojik rezervi, perfüzyon bulguları, enfeksiyon kaynağı ve tedaviye yanıtı ile birlikte dinamik olarak yeniden değerlendirilmelidir [13-15].

Tarama: qSOFA ve SOFA

Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA), acil serviste enfeksiyon şüphesi olan hastalarda yatak başında hızla uygulanabilen pratik bir risk belirleme aracıdır. qSOFA; solunum sayısının ≥ 22 /dk olması, sistolik kan basıncının ≤ 100 mmHg olması ve bilinç durumunda değişiklik bulunması olmak üzere üç klinik bileşenden oluşur. Bu ölçütlerden iki veya daha fazlasının varlığı,

kötü klinik gidiş ve organ disfonksiyonu açısından uyarıcı kabul edilmelidir. Ancak qSOFA bir dışlama testi değildir; qSOFA skorunun düşük olması sepsisi veya ciddi enfeksiyonu güvenle dışlamaz [13,14].

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skoru ise organ disfonksiyonunun daha ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlar ve sepsis tanımında temel kavramsal çerçeveyi oluşturur. Acil serviste SOFA'nın tüm bileşenlerini ilk dakikalarda eksiksiz hesaplamak her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle klinisyen; vital bulgular, bilinç durumu, idrar çıkışı, laktat düzeyi, oksijenlenme, böbrek ve karaciğer fonksiyonları gibi erken ulaşılabilir verileri birlikte yorumlamalıdır [13,14].

İlk Saat Paketi: Bütüncül Bireyselleştirilmiş Yaklaşım

Surviving Sepsis Campaign (SSC), sepsis ve septik şokta erken dönemde başlatılması gereken temel müdahaleleri “İlk Saat Paketi” başlığı altında toplamıştır [13]. Bu yaklaşım; laktat düzeyinin ölçülmesini, antibiyotik başlanmadan önce kan kültürlerinin alınmasını, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin gecikmeden uygulanmasını, hipotansiyon veya laktat ≥ 4 mmol/L varlığında 30 mL/kg kristaloid sıvı resüsitasyonunun başlatılmasını ve sıvıya rağmen hipotansiyon devam ediyorsa ortalama arter basıncı (OAB) ≥ 65 mmHg hedefiyle vazopressör tedavinin, tercihen norepinefrinin, başlanmasını içerir [13].

Bu paket yaklaşımı, sepsis yönetiminde gecikmeleri azaltmayı amaçlar; ancak tüm hastalara mekanik biçimde aynı tedavinin uygulanması anlamına gelmez. Özellikle ileri yaş, kalp yetersizliği, kronik böbrek hastalığı veya belirgin sıvı yüklenmesi riski olan hastalarda sıvı tedavisi, perfüzyon bulguları ve tedavi yanıtı yakından izlenerek bireyselleştirilmelidir. Aynı şekilde antibiyotik seçimi olası enfeksiyon odağı, direnç riski, yakın dönem sağlık hizmeti teması ve lokal mikrobiyolojik veriler dikkate alınarak yapılmalıdır [13-15].

Sepsis tedavisinde erken antibiyotik uygulaması, uygun sıvı resüsitasyonu ve gerektiğinde vazopressör tedavinin zamanında başlanması bir bütün olarak ele alınmalıdır. Kore Şok Derneği'nin çok merkezli kayıt çalışmasında, septik şok hastalarında SSC'nin üç saatlik tedavi paketine uyumun daha düşük 28 günlük ve hastane mortalitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [16]. Bu bulgu doğrudan İlk Saat Paketi'nin tüm bileşenlerine genellenmemelidir; ancak sepsis yönetiminde erken tanı, zamanında antibiyotik, uygun resüsitasyon ve tedaviye yanıtın sık aralıklarla yeniden değerlendirilmesinin klinik önemini desteklemektedir.

Kritik hastada erken risk sınıflaması yalnızca sepsisle sınırlı değildir. Acil serviste başlangıçta benzer biçimde heterojen seyir gösterebilen akut pankreatit gibi inflamatuvar klinik tablolarda da erken dönemde komplikasyon riskinin öngörülmesi karar sürecini etkileyebilir. Bu bağlamda frontal QRS-T açısı ve inflamatuvar indekslerin akut pankreatitte pankreatik nekroz öngörüsüyle ilişkili

olabileceği bildirilmiştir [17]. Bu tür belirteçler, tek başına karar verdirici araçlar olarak değil, klinik değerlendirme ve görüntüleme bulgularını tamamlayıcı risk sınıflama unsurları olarak yorumlanmalıdır.

6. İlk Dakikalarda Karar Verme: Bilişsel Süreçler ve İnsan Faktörleri

Acil serviste kritik hastaya ilişkin kararlar çoğu zaman eksik veri, yüksek hasta yükü, zaman baskısı ve eş zamanlı görevler altında verilir. Bu ortamda klinisyen yalnızca protokol bilgisiyle değil; deneyimi, örüntü tanıma becerisi, risk algısı ve dikkatini yönetebilme kapasitesiyle de karar verir. Klinik karar verme literatüründe bu süreç sıklıkla ikili süreç kuramı (dual-process theory) ile açıklanır. Bu kurama göre hızlı, sezgisel ve örüntü temelli kararlar “Sistem 1”; daha yavaş, analitik ve bilinçli akıl yürütme ise “Sistem 2” olarak tanımlanır [4].

Acil serviste Sistem 1, özellikle deneyimli klinisyenlerde hayat kurtarıcı hız sağlayabilir. Bununla birlikte aynı hız, ilk izlenime aşırı bağlanma, çelişen bulguları gözden kaçırma veya olası tanı listesini erken daraltma riskini de beraberinde getirir. Bu nedenle kritik hasta yönetiminde güvenli karar verme, hızlı klinik sezgi ile bilinçli yeniden değerlendirme arasında denge kurulmasını gerektirir [4].

6.1. Bilişsel Önyargılar ve Tanısal Hatalar

Bilişsel önyargılar, klinisyenin bilgiyi seçme, yorumlama ve kararına ağırlık verme biçimini fark edilmeden etkileyebilir. Acil serviste bu durum özellikle önemlidir; çünkü kararların çoğu kısa sürede, yoğun uyarın altında ve klinik belirsizlik devam ederken verilir. Kunitomo ve arkadaşları, acil serviste tanısal hatalarla ilişkili bilişsel önyargılar arasında aşırı güven, doğrulama yanlılığı, mevcut bilgi yanlılığı ve çıpalama yanlılığının öne çıktığını bildirmiştir [4].

Bu önyargılar klinik pratiğe şu şekilde yansır:

1. **Çıpalama yanlılığı (anchoring bias):** İlk klinik izlenime gereğinden fazla bağlanılmasıdır. Örneğin göğüs ağrısı ile başvuran ve anksiyete öyküsü bulunan bir hastada, sonraki EKG veya troponin bulguları yeterince dikkate alınmadan tablonun panik atak olarak yorumlanması bu duruma örnek verilebilir.
2. **Tanısal süreci erken sonlandırma (premature closure):** Yeterli ayırıcı tanı yapılmadan ilk makul tanıda karar sürecinin sonlandırılmasıdır. Karın ağrısı olan bir hastada gastroenterit tanısına erken bağlanmak ve mezenter iskemi, rüptüre abdominal aort anevrizması veya ektopik gebelik gibi yüksek riskli tanıları dışlamadan süreci kapatmak bu hataya yol açabilir.
3. **Doğrulama yanlılığı (confirmation bias):** Klinisyenin mevcut tanı hipotezini destekleyen bulgulara ağırlık verip, bu hipotezle çelişen verileri geri planda bırakmasıdır. Örneğin sepsis düşünülen

bir hastada laktat yüksekliği tanıyı destekleyici kabul edilirken, eş zamanlı kardiyojenik şok bulgularının yeterince dikkate alınmaması bu yanlılığa örnek olabilir.

4. **Mevcut bilgi yanlılığı (availability bias):** Yakın zamanda görülen, dikkat çekici veya klinisyenin zihninde taze olan tanıların benzer hastalarda daha olası kabul edilmesidir. Yoğun bir sepsis nöbetinden sonra ateş, taşikardi ve hipotansiyonla başvuran her hastada sepsisin ilk tanısı olarak düşünülmesi anlaşılabilir; ancak anafilaksi, kanama, pulmoner emboli veya toksikolojik nedenler bu nedenle geri planda kalmamalıdır.

Bu önyargılar klinisyenin yetersizliğinden çok, acil servisin doğasından kaynaklanan bilişsel baskılarla ilişkilidir. Bu nedenle amaç hatayı kişiselleştirmek değil, yüksek riskli karar anlarında zihinsel kontrol noktaları oluşturmaktır. “Bu hastada kaçırırsam ölümcül olabilecek tanı nedir?”, “Mevcut bulgular ilk tanımla çelişiyor mu?” ve “Tedaviye beklenen yanıt alıyor muyum?” soruları, çıpalama yanlılığı ve tanısal süreci erken sonlandırma riskini azaltmak için pratik bir güvenlik mekanizması sağlar.

6.2. Durumsal Farkındalık

Durumsal farkındalık (situational awareness), klinisyenin mevcut klinik verileri fark etmesi, bu verilerin hasta için ne anlama geldiğini yorumlaması ve hastanın olası klinik gidişini öngörebilmesi olarak tanımlanabilir. Acil serviste bu beceri yalnızca bireysel dikkatle ilişkili değildir; monitör verileri, laboratuvar sonuçları, ekipten gelen bilgiler, hasta yakınlarının aktardıkları ve hastanın tedaviye verdiği yanıt birlikte değerlendirilmelidir [3].

Kritik hasta yönetiminde durumsal farkındalığı bozan başlıca etkenler şunlardır:

1. **Bilişsel yüklenme (cognitive overload):** Aynı anda işlenmesi gereken veri sayısının klinisyenin dikkat ve çalışma belleği kapasitesini aşmasıdır. Kalabalık bir vardiyada kritik laboratuvar sonucunun fark edilmemesi veya monitördeki klinik kötüleşmenin gecikmeli algılanması bu durumla ilişkili olabilir.
2. **Göreve saplanma (task fixation):** Klinisyenin veya ekibin tek bir işlem ya da tanıya aşırı odaklanması nedeniyle genel klinik tablonun izlenmesinin aksamasıdır. Örneğin zor hava yolu yönetimine yoğunlaşırken eş zamanlı gelişen hipotansiyonun geç fark edilmesi bu duruma tipik bir örnektir.
3. **İletişim kopukluğu:** Ekip içinde iletilmeyen, eksik aktarılan veya alındığı doğrulanmayan bilgiler klinik karar sürecinde boşluk oluşturur. Özellikle hasta devri, konsültasyon ve resüsitasyon

sırasında verilen sözel talimatlarda kapalı döngü iletişimin kullanılmaması hata riskini artırabilir.

4. **Yorgunluk ve tükenmişlik:** Uzun vardiyalar, gece çalışmaları, kesintisiz hasta akışı ve duygusal yük, dikkat sürdürme kapasitesini azaltabilir. Bu durum, özellikle klinik değişimin yavaş geliştiği ancak kötüleşme potansiyeli yüksek hastalarda yeniden değerlendirme gecikmesine yol açabilir.

Durumsal farkındalığın korunması için kritik hastada belirli aralıklarla kısa klinik özet yapılması yararlıdır. “Hastanın şu anki ana problemi nedir?”, “Tedaviye beklenen yanıt alındı mı?”, “Yeni veri mevcut tanıyı destekliyor mu, yoksa farklı bir olasılığı mı düşündürüyor?” soruları, ekibin aynı klinik çerçevede kalmasına ve erken kötüleşme bulgularının gözden kaçmamasına yardımcı olur.

6.3. Yeniden Değerlendirme Kültürü

Kritik hasta yönetiminde karar verme tek seferlik bir işlem değildir. Acil serviste hastanın klinik durumu dakikalar içinde değişebilir; triaj sırasında stabil görünen bir hasta kısa sürede solunum yetmezliği, hipotansiyon, bilinç değişikliği veya ritim bozukluğu geliştirebilir. Bu nedenle ilk değerlendirme kadar, tedaviye verilen yanıtın ve çalışma tanısının belirli aralıklarla yeniden gözden geçirilmesi de hasta güvenliği açısından zorunludur [2-4].

Yeniden değerlendirme yalnızca vital bulguların tekrar ölçülmesi anlamına gelmez. Hastanın semptomlarındaki değişim, bilinç düzeyi, solunum işi, periferik perfüzyon, idrar çıkışı, laktat eğilimi, uygulanan tedaviye yanıt ve yeni gelen laboratuvar veya görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. Beklenen klinik yanıt alınmıyorsa ilk tanı, tedavi öncelikleri ve gözden kaçabilecek yüksek riskli alternatif tanıları yeniden sorgulanmalıdır.

Bu noktada bilişsel duraklama (metacognitive pause), özellikle ilk izlenimle çelişen yeni bulgular ortaya çıktığında yararlı bir güvenlik aracı olabilir. Klinisyenin kısa süreliğine geri adım atıp “Bu hastada mevcut tanıyı zayıflatan bulgu var mı?”, “Kaçırsam ölümcül olabilecek başka bir tanı ne olabilir?” ve “Tedaviye beklenen yanıtı gerçekten aldım mı?” sorularını sorması, çıpalama yanlılığı ve tanısal süreci erken sonlandırma riskini azaltabilir [4].

Bu yaklaşımın klinik pratiğe yansıtılabilmesi için yeniden değerlendirme, bireysel deneyime bırakılan rastlantısal bir davranış değil, ekip tarafından paylaşılan standart bir güvenlik kültürü olarak ele alınmalıdır. Bu kültürü destekleyen temel bilişsel ve iletişimsel stratejiler Tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo 4. Bilişsel koruma stratejileri.

Strateji	Klinik amaç
Standart protokol kullanımı	Yoğun bilişsel yük altında temel basamakların atlanmasını önlemek
Yüksek riskli tanı kontrolü	“Kaçırılırsa ölümcül olabilecek” tanıları aktif olarak dışlamak
Bilişsel duraklama	Yeni verilerin mevcut tanıyla uyumlu olup olmadığını yeniden değerlendirmek
Kapalı döngü iletişim	Talimatların doğru anlaşıldığını ve uygulandığını doğrulamak
Yapılandırılmış hasta devri	Kritik bilgilerin eksiksiz ve standart biçimde aktarılmasını sağlamak
Seri yeniden değerlendirme	Tedavi yanıtını, klinik kötüleşmeyi ve tanı değişikliği gereksinimini erken fark etmek

7. Ekip Yönetimi ve İletişim

Kritik hasta resüsitasyonu bireysel klinik becerilerin toplamından ibaret değildir; etkili bir ekip organizasyonu gerektirir. Acil serviste ekip liderinin görevi yalnızca hava yolu, dolaşım veya ilaç uygulamaları gibi teknik basamakları koordine etmek değildir. Lider aynı zamanda ekibin ortak durum farkındalığını (team situational awareness), iletişim düzenini ve öncelik sırasını yönetmelidir. Bu nedenle resüsitasyon sırasında liderlik; klinik karar verme, görev dağılımı, bilgi akışı ve hata fark edildiğinde düzeltme kültürünü birlikte kapsayan dinamik bir süreçtir [5].

Al-Moteri’nin kavram analizi, ekip düzeyinde durum farkındalığını; ekip üyelerinin hastanın mevcut durumu, olası klinik gidişi ve uygulanacak müdahaleler konusunda ortak bir zihinsel model oluşturmasıyla ilişkilendirmektedir [5]. Acil serviste bu ortak model kendiliğinden oluşmaz; liderin düzenli özet yapması, ekip üyelerinin kritik bilgileri sesli paylaşması ve verilen talimatların doğrulanması gerekir.

Bu süreci destekleyen temel iletişim uygulamaları şunlardır:

1. **Kapalı döngü iletişim (closed-loop communication):** Lider bir talimat verdiğinde, talimatı alan ekip üyesi bunu sesli olarak tekrar eder ve uygulama tamamlandığında sonucu bildirir. Örneğin “1 mg adrenalin intravenöz uygulandı” şeklindeki geri bildirim, ilaç hatalarını ve belirsizliği azaltır.
2. **Endişeyi sesli ifade etme (speaking up):** Ekip üyelerinden herhangi biri, deneyim veya kıdem farkından bağımsız olarak hasta güvenliğini ilgilendiren bir endişeyi açık biçimde dile getirebilmelidir. Örneğin “Hastanın tansiyonu düşüyor”, “Kompresyonlar kesintiye uğradı”

veya “Yanlış doz olabilir” gibi uyarılar, hiyerarşik kaygılar nedeniyle ertelenmemelidir.

3. **Düzenli durum güncellemesi:** Resüsitasyon sırasında liderin belirli aralıklarla kısa klinik özet yapması ekibin aynı hedefe yönelmesini sağlar. “Şu anda önceliğimiz hava yolunu güvence altına almak; eş zamanlı olarak hipotansiyon için sıvı ve vazopressör hazırlıyoruz” gibi açık ifadeler, ekip üyelerinin görevlerini ve klinik önceliği netleştirir.
4. **Görev paylaşımının açık yapılması:** Kritik hastada aynı anda birden fazla müdahale yürütüldüğü için görevlerin kime verildiği net olmalıdır. “Damar yolunu sen aç”, “Monitörizasyonu sen takip et”, “İlaç hazırlığını sen üstlen” gibi doğrudan görevlendirmeler, belirsizliği ve işlerin tekrarlanmasını azaltır.
5. **Yapılandırılmış hasta devri:** Kritik hasta başka bir ekibe, yoğun bakıma, ameliyathaneye veya görüntüleme alanına devredilirken tanı, mevcut fizyolojik sorun, yapılan müdahaleler, tedaviye yanıt ve beklenen riskler standart bir sırayla aktarılmalıdır. Eksik veya dağınık devir, stabilizasyon sonrası dönemde de hasta güvenliğini tehdit edebilir.

Yüksek gerçeklikli simülasyon eğitimleri, ekip yönetimi ve iletişim becerilerinin güvenli bir ortamda geliştirilmesine olanak sağlar. Bu eğitimler yalnızca teknik girişimlerin tekrarlanması için değil; liderlik, kapalı döngü iletişim, görev paylaşımı, durumsal farkındalık ve yeniden değerlendirme alışkanlığının yerleşmesi için de kullanılmalıdır. Bu nedenle simülasyon temelli eğitimler, kritik hasta yönetimi eğitiminin tamamlayıcı değil, temel bileşenlerinden biri olarak değerlendirilmelidir [3,5].

8. Sonuç

Acil serviste kritik hastanın ilk 30–60 dakikası, klinik gidişin belirgin biçimde şekillendiği yüksek riskli bir karar verme dönemidir. Bu süreçte triaj doğruluğu, ABCDE temelli sistematik değerlendirme, yatak başı ultrasonografi ile desteklenen klinik kararlar ve sepsis gibi zaman duyarlı tabloların erken yönetimi birbirinden bağımsız değil, aynı zincirin tamamlayıcı halkaları olarak ele alınmalıdır.

Bununla birlikte kritik hasta yönetimi yalnızca protokol uygulamasından ibaret değildir. Protokoller güvenli bir başlangıç çerçevesi sağlar; ancak hastanın tedaviye verdiği yanıtın izlenmesi, yeni bulguların mevcut tanıyla uyumunun sorgulanması ve yüksek riskli alternatif tanıların aktif biçimde dışlanması klinik muhakemenin temel bileşenleridir. Bu nedenle yeniden değerlendirme, kritik hastada ek bir basamak değil, yönetimin sürekliliğini sağlayan ana güvenlik mekanizmasıdır.

İlk dakikalarda hasta güvenliğini belirleyen diğer temel unsur, klinisyenin ve ekibin bilişsel yükü yönetebilmesidir. Çıpalama yanlışlığı, tanısal süreci erken sonlandırma ve doğrulama yanlışlığı gibi bilişsel hatalar; özellikle zaman baskısı, eksik veri ve yoğun hasta akışı altında klinik kararı etkileyebilir. Bu riskin azaltılması, bireysel dikkat kadar kapalı döngü iletişim, açık görev paylaşımı, düzenli durum güncellemesi ve yapılandırılmış hasta devri gibi ekip düzeyinde güvenlik uygulamalarını da gerektirir.

Sonuç olarak acil serviste kritik hastanın güvenli yönetimi; erken önceliklendirme, fizyoloji odaklı sistematik değerlendirme, zamanında müdahale, bilinçli yeniden değerlendirme ve etkili ekip koordinasyonunun birlikte yürütülmesine dayanır. İlk dakikalarda doğru karar vermek kadar, kararın geçerliliğini hastanın değişen klinik durumuna göre yeniden sınamak da hasta sonuçlarını belirleyen temel klinik becerilerden biridir [1-5,10-14].

KAYNAKLAR

1. American College of Emergency Physicians; Emergency Nurses Association. Emergency Department Triage. Joint Policy Statement. Revised January 2025. Available at: <https://www.acep.org/patient-care/policy-statements/emergency-department-triage> [Accessed: 8 May 2026].
2. Bruinink LJ, Linders M, de Boode WP, et al. The ABCDE approach in critically ill patients: A scoping review of assessment tools, adherence and reported outcomes. *Resusc Plus*. 2024;20:100763. doi:10.1016/j.resplu.2024.100763
3. Feller S, Feller L, Bhayat A, et al. Situational Awareness in the Context of Clinical Practice. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(23):3098. doi:10.3390/healthcare11233098
4. Kunitomo K, Harada T, Watari T. Cognitive biases encountered by physicians in the emergency room. *BMC Emerg Med*. 2022;22(1):148. doi:10.1186/s12873-022-00708-3
5. Al-Moteri M. Team situational awareness in the context of hospital emergency: A concept analysis. *Int Emerg Nurs*. 2023;69:101284. doi:10.1016/j.ienj.2023.101284
6. Australasian College for Emergency Medicine (ACEM). Guidelines on the Implementation of the Australasian Triage Scale in Emergency Departments. Updated November 2023. Available at: https://acem.org.au/getmedia/51dc74f7-9ff0-42ce-872a-0437f3db640a/G24_04_Guidelines_on_Implementation_of_ATS [Accessed: 8 May 2026].
7. Peta D, Day A, Lugari WS, et al. Triage: A Global Perspective. *J Emerg Nurs*. 2023;49(6):814-825. doi:10.1016/j.jen.2023.08.004
8. Emergency Nurses Association. Emergency Severity Index (ESI) Handbook. 5th ed. Schaumburg, IL: Emergency Nurses Association; 2023. Available at: https://media.emscimprovement.center/documents/Emergency_Severity_Index_Handbook.pdf [Accessed: 8 May 2026].
9. Sax DR, Warton EM, Mark DG; Kaiser Permanente CREST Network. Evaluation of Version 4 of the Emergency Severity Index in US Emergency Departments for the Rate of Mistriage. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e233404. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.3404
10. Kinni H, Garcia S, Clark C. Point-of-care ultrasound for triage of critically ill patients in the emergency department. *J Transl Crit Care Med*. 2024;6(3):e24-00013. doi:10.1097/JTCCM-D-24-00013
11. Díaz-Gómez JL, Sharif S, Ablordeppey E, et al. Society of Critical Care Medicine Guidelines on Adult Critical Care Ultrasonography: Focused

- Update 2024. *Critical Care Medicine*. 2025;53(2):e447-e458. doi:10.1097/CCM.0000000000006530
12. Tomruk O, Erdur B, Cetin G, et al. Assessment of cardiac ultrasonography in predicting outcome in adult cardiac arrest. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(2):804-809. doi:10.1177/147323001204000247
 13. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925-928. doi:10.1007/s00134-018-5085-0
 14. De Backer D, Deutschman CS, Hellman J, et al. Surviving Sepsis Campaign Research Priorities 2023. *Crit Care Med*. 2024;52(2):268-296. doi:10.1097/CCM.0000000000006135
 15. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7
 16. You JS, Park YS, Chung SP, et al. Relationship between time of emergency department admission and adherence to the Surviving Sepsis Campaign bundle in patients with septic shock. *Crit Care*. 2022;26(1):43. doi:10.1186/s13054-022-03899-0
 17. Oğuzlar FÇ, Cesur E, Armağan HH, et al. Frontal QRS-T angle and inflammatory indices as predictors of pancreatic necrosis in acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Medicine*. 2025;104(44):e45692. doi:10.1097/MD.00000000000045692



BÖLÜM 13

Dudak Damak Yarıklarında Alveoler Distraksiyon Osteogenezi

Helin Merve Özalp¹

1. Giriş

Dudak damak yarıkları, kraniyofasiyal bölgenin en sık görülen konjenital anomalileri arasında yer almakta olup, embriyolojik gelişim sırasında yüz çıkıntılarının füzyonundaki yetersizlik sonucunda ortaya çıkmaktadır (Alkhour, Waite, Davis, Lamani, & Kau, 2017). Bu anomaliler yalnızca estetik bir deformite oluşturmakla kalmayıp beslenme, konuşma, iştme, dental gelişim ve psikososyal uyum üzerinde de önemli etkiler meydana getirmektedir. Dudak damak yarıklı bireylerde sıklıkla görülen alveoler yarıklar, maksiller ark bütünlüğünün bozulmasına, diş sürme problemlerine, oronazal fistül oluşumuna ve nazal taban desteğinin kaybına neden olabilmektedir (Vyas et al., 2020).

Alveoler yarıkların tedavisinde uzun yıllardır altın standart yaklaşım olarak sekonder alveoler kemik greftlemesi uygulanmaktadır. Özellikle iliak krest kaynaklı otojen kemik greftleri yüksek osteojenik potansiyelleri nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir (Kim & Jeong, 2022). Bununla birlikte donör saha morbiditesi, greft rezorpsiyonu, yetersiz kemik hacmi ve geniş defektlerde başarının azalması gibi dezavantajlar alternatif tedavi yöntemlerine olan ilgiyi artırmıştır (N. Erverdi, Küçükkeleş, Şener, & Selamet, 2012).

Distraksiyon osteogenezi, kontrollü mekanik gerilim uygulanması yoluyla yeni kemik ve çevre yumuşak dokuların oluşturulmasına dayanan biyolojik bir süreçtir. İlk olarak uzun kemik deformitelerinin tedavisinde kullanılan bu yöntem, zaman içerisinde kraniyofasiyal cerrahi alanında da yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır (Alkhour et al., 2017). Alveoler yarıkların rekonstrüksiyonunda distraksiyon osteogenezinin kullanılması, yalnızca kemik oluşumunu değil aynı zamanda çevre yumuşak dokuların da eş zamanlı olarak genişletilmesini mümkün kılmaktadır. Bu özellik, özellikle geniş alveoler defektlerin tedavisinde yöntemin önemli avantajlarından biri olarak kabul edilmektedir.

Bu bölümde dudak damak yarıklı bireylerde alveoler distraksiyon osteogenezinin biyolojik temelleri, endikasyonları, cerrahi teknikleri, klinik

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, ORCID: 0009-0005-8677-0077

sonuçları, komplikasyonları ve güncel uygulamaları kapsamlı şekilde ele alınacaktır.

2. Dudak Damak Yarıklarında Alveoler Rekonstrüksiyonun Amaçları

Alveoler yarıkların tedavisindeki temel hedef, maksiller ark bütünlüğünün yeniden sağlanmasıdır. Rekonstrüksiyon işlemi yalnızca kemik defektinin kapatılmasını değil, aynı zamanda fonksiyonel ve estetik rehabilitasyonu da içermektedir (Peterson, 2012).

Alveoler rekonstrüksiyonun başlıca amaçları şunlardır: (Peterson, 2012)

- Doğru maksiller ark formunun sağlanması
- Daimi kanin ve komşu dişlerin sürmesine uygun kemik desteğinin oluşturulması
- Oronazal fistüllerin kapatılması
- Nazal tabanın desteklenmesi
- Ortodontik diş hareketlerine uygun alveoler kemiğin elde edilmesi
- Dental implant uygulamaları için yeterli kemik hacminin oluşturulması
- Yüz estetiğinin iyileştirilmesi

Geleneksel kemik greftleme yöntemleri bu amaçların önemli bir kısmını karşılayabilmektedir. Ancak özellikle geniş alveoler yarıklarda yalnızca kemik hacminin değil, aynı zamanda yumuşak doku eksikliğinin de bulunması tedaviyi zorlaştırmaktadır. Distraksiyon osteogenezi bu noktada hem kemik hem de çevre yumuşak dokuların eş zamanlı olarak oluşturulmasını sağlayarak önemli avantajlar sunmaktadır (Kim & Jeong, 2022).

3. Distraksiyon Osteogenezinin Biyolojik Temelleri

Distraksiyon osteogenezi, osteotomi ile oluşturulan iki kemik segmentinin kontrollü şekilde birbirinden uzaklaştırılması sonucunda yeni kemik oluşumunun indüklendiği biyolojik bir süreçtir. Yöntemin temelini "gerilim-stres prensibi" oluşturmaktadır. Bu prensibe göre canlı dokulara uygulanan kontrollü ve sürekli gerilim, yeni doku oluşumunu uyarmaktadır (Adejuyigbe, Gharpure, Wahle, & Kallini, 2024; Mülâyim, Uzuner, & Işık Aslan, 2015).

Distraksiyon osteogenezinde kemik oluşumu üç temel aşamada gerçekleşmektedir (Kambale et al., 2024):

3.1 Latens Dönemi

Osteotomi sonrasında başlayan ve distraksiyonun başlatılmasına kadar geçen süre latens dönemi olarak tanımlanmaktadır. Bu dönemde hematoma

organizasyonu, inflamatuvar yanıt ve erken kallus oluşumu meydana gelir. Kraniyofasiyal bölgede latens süresi genellikle 5–7 gün arasında değişmektedir(Kambale et al., 2024).

3.2 Distraksiyon Dönemi

Distraksiyon döneminde kemik segmentleri kontrollü şekilde birbirinden uzaklaştırılmaktadır. Günlük toplam distraksiyon miktarı çoğunlukla 0,5–1 mm arasında uygulanmaktadır. Uygulanan mekanik gerilim etkisiyle mezenkimal hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve osteoblastik aktivite artmaktadır. Bu süreçte yalnızca kemik dokusunda değil, çevredeki kas, deri, mukoza, damar ve sinir dokularında da adaptif değişiklikler meydana gelmektedir. Bu olay "distraksiyon histogenezi" olarak tanımlanmaktadır(Kambale et al., 2024).

3.3 Konsolidasyon Dönemi

Hedeflenen distraksiyon miktarına ulaşıldıktan sonra konsolidasyon dönemi başlamaktadır. Bu aşamada oluşan immatür kemik dokusu zamanla mineralize olmakta ve lameller kemik yapısına dönüşmektedir. Konsolidasyon süresi uygulanan distraksiyon miktarına ve hastanın yaşına bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle 8–12 hafta arasında sürmektedir (Kambale et al., 2024).

4. Dudak Damak Yarıklarında Alveoler Distraksiyon Osteogenezinin Endikasyonları

Her alveoler yarık vakası distraksiyon osteogenezi için uygun değildir. Yöntem özellikle geleneksel greftleme tekniklerinin yetersiz kalabileceği belirli klinik durumlarda tercih edilmektedir. Başlıca endikasyonlar şunlardır:

4.1 Geniş Alveoler Yarıklar

Defekt genişliğinin fazla olduğu olgularda kemik greftlerinin rezorpsiyon riski artmaktadır. Distraksiyon osteogenezi, yeni kemik oluşumunu sağlayarak geniş defektlerin kapatılmasına olanak tanımaktadır (Mülayim et al., 2015).

4.2 Yumuşak Dokunun Yetersiz Vakalar

Geniş yarıklarda yalnızca kemik değil, çevre mukozal ve gingival dokular da yetersiz olabilmektedir. Distraksiyon yöntemi bu dokuların eş zamanlı genişletilmesini sağlamaktadır. Bu sayede daha sonra gerekli olduğu takdirde yapılacak greftleme işleminde yeteri ölçüde yumuşak doku mevcut hale gelmektedir (Mülayim et al., 2015).

4.3 Başarısız Kemik Grefti Vakaları

Önceki greftleme girişimlerinde başarısızlık görülen hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (Mülayim et al., 2015).

4.4 Segmental Maksiller Defektler

Travma, enfeksiyon veya önceki cerrahi işlemler sonucunda oluşan segmental kemik kayıplarında etkili sonuçlar bildirilmektedir(Peterson, 2012).

4.5 Şiddetli Alveoler Ark Bozuklukları

Maksiller ark sürekliliğinin ciddi şekilde bozulduğu olgularda alveoler segment transportu ile fonksiyonel rekonstrüksiyon sağlanabilmektedir (N. Erverdi et al., 2012).

5. Alveoler Distraksiyon Apareyleri

Alveoler yarıkların tedavisinde çeşitli distraksiyon apareyleri geliştirilmiştir. Bu apareyler defektin büyüklüğüne, hastanın yaşına ve mevcut anatomik koşullara göre belirlenmektedir (Peterson, 2012).

Alveoler distraksiyon osteogenezinde kullanılan cihazlar genel olarak ağız içi ve ağız dışı sistemler olarak sınıflandırılmaktadır. Ağız dışı uygulamalarda en yaygın kullanılan sistemlerden biri Rijit Eksternal Distraksiyon (RED) aygıtıdır. Bununla birlikte RED sistemlerinin yüz bölgesinde skar oluşumuna neden olabilmesi ve estetik açıdan hastalar tarafından daha zor kabul edilmesi nedeniyle klinik uygulamalarda ağız içi distraktörler daha yaygın olarak tercih edilmektedir (Wang et al., 2009; Kuroda et al., 2005).

Ağız içi distraktörlerin hasta konforunun daha yüksek olması, konsolidasyon döneminde uzun süre kullanılabilmeleri ve sosyal yaşamı daha az etkilemeleri önemli avantajları arasında yer almaktadır (Erverdi et al., 2012; Sunitha et al., 2013; Bousdras et al., 2014). Bununla birlikte bu sistemlerde distraksiyon kuvvetlerinin ve hareket yönünün üç boyutlu kontrolü ağız dışı sistemlere kıyasla daha sınırlı olabilmektedir (Aikawa et al., 2010).

Ağız içi distraktörler yerleşim bölgelerine göre bukkal veya palatinal yüzeylerden uygulanabilmektedir. Özellikle bukkal uygulamalarda distraktörlerin birbirlerine ve planlanan distraksiyon vektörüne paralel konumlandırılması gerektiğinden uygulama sırasında teknik güçlüklerle karşılaşabilmektedir (Liou et al., 2000; Aikawa et al., 2010).

Destek aldıkları yapılara göre alveoler distraksiyon osteogenezisinde kullanılan ağız içi distraktörler üç temel gruba ayrılmaktadır: (Samchukov et al., 2001; Liou & Chen, 2009).

1. Kemik destekli distraktörler
2. Diş destekli distraktörler
3. Hibrid distraktörler

1. Kemik Destekli Distraktörler

Kemik destekli distraktörlerde tüm ankraj, distraksiyon bölgesine komşu kemik dokusuna yerleştirilen vidalar aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu sistemler, kuvvetlerin doğrudan kemik segmentine aktarılmasına olanak tanıdığı için distraksiyonun daha kontrollü gerçekleştirilmesini sağlayabilmektedir. Bununla birlikte cihazların yerleştirilmesi, diş destekli sistemlere kıyasla daha karmaşık bir cerrahi prosedür gerektirmektedir (Yamagata et al., 2023)

Kemik destekli sistemlerde segment hareketi çoğunlukla doğrusal bir hat boyunca gerçekleşmektedir. Bu durum, ideal ark formunun elde edilmesinde bazı sınırlılıklar oluşturabilmekte ve tedavi sonrasında ek ortodontik düzenlemelere ihtiyaç duyulabilmektedir (Kuroda et al., 2005). Ayrıca osteotomize edilen segmentin koronal kısmının oklüzal düzleme göre daha fazla hareket etme eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle bazı klinik uygulamalarda distraksiyon vidasına ek olarak ağır nikel-titanyum yaylar kullanılarak segment hareketinin daha dengeli hâle getirilmesi amaçlanmaktadır. Ortodontik ark telleri aynı zamanda segmentin mediale veya palatina doğru istenmeyen kollapsını önlemeye yardımcı olmaktadır (Liou & Chen, 2009).

Kemik destekli distraktörlerin en önemli dezavantajlarından biri, tedavi tamamlandıktan sonra cihazın uzaklaştırılması için ikinci bir cerrahi girişime ihtiyaç duyulmasıdır (Kuroda et al., 2005).

2. Diş Destekli Distraktörler

Diş destekli sistemlerde ankraj, ortodontik bantlar veya metal kuronlarla desteklenen dişlerden sağlanmaktadır. Bu tip distraktörler genellikle hastaya özgü olarak laboratuvar ortamında hazırlanmakta ve distraksiyon vidası ankraj elemanlarına lehimlenmektedir. Klinik uygulamalarda sıklıkla Hyrax tipi vidalar kullanılmaktadır (Richardson, Agni, & Selvaraj, 2011).

Diş destekli sistemlerin en önemli avantajı, tedavi sonunda çıkarılmalarının ek bir cerrahi işlem gerektirmemesidir. Bu özellik hasta konforunu artırmakta ve tedavi morbiditesini azaltmaktadır (N. Erverdi et al., 2012; Liou & Chen, 2009).

Literatürde diş destekli distraktörlerin kuvvetleri öncelikle ankraj dişlerine ilettiği ve bu nedenle diş hareketlerinin daha belirgin olabileceği belirtilmektedir (Posnick & Tompson, 1995). Bununla birlikte Liou ve arkadaşları, uygun tasarlanmış sistemlerde hareketin esas olarak osteotomize kemik segmentinde gerçekleştiğini ve dental etkilerin sınırlı kalabildiğini bildirmiştir (Liou & Chen, 2009).

2.1 Alveoler / Archwise Distraksiyon Osteogenezi (AWDA)

Alveoler yarıkların tedavisinde önemli gelişmelerden biri de Erverdi ve arkadaşlarının 2012 yılında tanımladığı Ark Boyunca Alveoler Distraksiyon Osteogenezi (Archwise Distraction of Alveolar Clefts, AWDA) yöntemidir. Bu teknikte, rijit bir ortodontik ark teli üzerinde hareket eden diş destekli distraktörler kullanılmaktadır. Segmentler birbirine temas edinceye kadar günde iki kez aktivasyon yapılmakta ve distraksiyon sırasında segmentlerin ark formuna uyumlu hareket etmesi sağlanmaktadır (N. Erverdi et al., 2012).

AWDA tekniğinin en önemli avantajı, küçük kemik segmentlerinin yalnızca doğrusal hareket etmemesi, aynı zamanda ark formuna uygun şekilde yönlendirilmesidir. Böylece daha fizyolojik bir alveoler ark şekli elde edilebilmektedir. Bununla birlikte dişlerde meydana gelen kaçınılmaz tipping hareketleri nedeniyle bazı vakalarda yarığın tamamen kapatılamadığı bildirilmiştir (N. Erverdi et al., 2012)

Sonraki yıllarda aynı araştırma grubu, vektör kontrolünü artırmak amacıyla daha rijit sistemler geliştirmiştir. Özellikle premaksillanın bulunmadığı bilateral dudak damak yarıklı olgularda geliştirilen bu yöntemlerle hem alveoler rekonstrüksiyonun hem de sagittal maksiller ilişkinin iyileştirilebildiği gösterilmiştir (Erverdi et al., 2013). Ayrıca eğrisel intraoral distraksiyon sistemleri kullanılarak alveoler yarığın kapatılması ile birlikte dental orta hattın düzeltilebildiği de rapor edilmiştir (A. N. Erverdi, Yilmaz, Motro, Gozneli, & Ugurlu, 2014).

3. Hibrid Distraktörler

Hibrid distraktörler, kemik ve diş desteğini aynı sistem içerisinde birleştiren apareylerdir. Bu sistemlerde ankrajin bir bölümü kemik üzerine yerleştirilen vidalardan, diğer bölümü ise dişlere sabitlenen bant veya kuronlardan elde edilmektedir (Vega, Pérez, Páramo, & Falcón, 2011) Bu yaklaşım, kemik destekli sistemlerin rijitliğini diş destekli sistemlerin kullanım kolaylığı ile birleştirmeyi amaçlamaktadır. Özellikle bukkal yerleşimli hibrid distraktörlerde segmentlerin yalnızca doğrusal değil, aynı zamanda rotasyonel hareketlerinin de kontrol edilebildiği gösterilmiştir. Bu özellik, alveoler arkın anatomik eğrisine daha uygun sonuçlar elde edilmesini sağlayabilmektedir (Aikawa et al., 2010).

6. Alveoler Yarıklarda Alveoler Greftleme mi, Alveoler Distraksiyon Osteogenezi mi?

Alveolar yarıkların tedavisinde alveolar greftleme ve alveolar distraksiyon uygulamalarının hangi aşamada gerçekleştirilmesi gerektiği konusunda literatürde tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Tedavi sıralamasına ilişkin

farklı yaklaşımlar, uygulanan yöntemin biyolojik ve mekanik özelliklerine bağlı olarak çeşitli avantaj ve dezavantajlar sunmaktadır. Cerrahi işlemin ortodontik genişletme veya seviyelemeyi önce yapılmasını savunan araştırmacılar, greft materyalinin iyileşme sürecinde fonksiyonel kuvvetler altında kalmasının kemik remodelasyonu ve konsolidasyonunu olumlu yönde etkileyebileceğini belirtmektedirler. Ayrıca, yarık bölgesinin henüz daraltılmamış olması nedeniyle cerrahi alana erişimin daha kolay sağlanabildiği, greftin yerleştirilmesi ve stabilizasyonunun daha rahat gerçekleştirilebildiği ifade edilmektedir. Bunun yanında, yarığa komşu dişlerin periodontal desteğinin erken dönemde sağlanması ve dişlerin kemik desteği kazanmasının mümkün olması da bu yaklaşımın önemli avantajları arasında gösterilmektedir(Cabrera, 2024).

Literatürde sıkça alveolar distraksiyonun önce gerçekleştirilmesini savunan araştırmacılar da bulunmaktadır. Bu yaklaşımın temel gerekçesi, ortodontik hareketlerin daha az dirençle gerçekleştirilebilmesi ve diş arkının cerrahi öncesinde ideal forma yaklaştırılabilmesidir. Ortodontik genişletme sonucunda alveolar segmentlerin daha uygun bir konuma getirilmesi, defektin morfolojisini olumlu yönde etkileyerek cerrahi rekonstrüksiyonu kolaylaştırabilmektedir. Ayrıca, yarık hacminin azalması sayesinde daha az miktarda kemik grefti gereksinimi ortaya çıkmakta, bu durum ise özellikle otojen kemik greftlerinin kullanıldığı olgularda donör saha morbiditesinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır. Daha küçük bir kemik defektinin rekonstrüksiyonu, kemik iyileşmesinin daha hızlı gerçekleşmesine olanak tanıyabileceği gibi, cerrahi sırasında kapatılması gereken yumuşak doku miktarını da azaltmaktadır. Bunun sonucunda yara kenarlarında gerilim azalmakta ve yumuşak doku iyileşmesinin daha öngörülebilir şekilde gerçekleşmesi mümkün olmaktadır (Shetye, 2016).

Alveolar distraksiyonun bir diğer avantajı, ameliyat sonrasında ağız hijyeninin daha etkin sağlanabilmesidir. Dişlerin daha düzenli konumlandırılması, hastanın cerrahi bölgeyi temizlemesini kolaylaştırmakta ve enfeksiyon riskini azaltabilmektedir. Bunun yanı sıra, genişletme sonrasında gerçekleştirilen greftleme işlemlerinde oronazal fistülün yeniden açılma olasılığının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Özellikle yarık kenarlarının uygun şekilde hizalanması ve yumuşak dokuların daha az gerilim altında kapatılabilmesi, oroantral fistül rekürrensini önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Peterson, 2012).

Alveolar distraksiyon osteogenezi açısından değerlendirildiğinde ise cerrahi öncesi ortodontik hazırlık daha da önemli hale gelebilmektedir. Distraksiyon uygulanacak segmentlerin uygun pozisyona getirilmesi, distraksiyon vektörünün doğru yönlendirilmesini kolaylaştırmakta ve segment hareketinin daha kontrollü gerçekleşmesine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, distraksiyon öncesi yapılan genişletme işlemleri segmentler arasındaki ilişkilerin düzenlenmesine

yardımcı olurken, distraksiyon sonrasında elde edilecek yeni kemik oluşumu için daha uygun bir anatomik ortam hazırlayabilmektedir. Ancak aşırı genişletme yapılması durumunda distraksiyon sırasında segment stabilitesinin azalması, cihazın aktivasyonunun zorlaşması veya yumuşak doku geriliminin artması gibi dezavantajlar da ortaya çıkabilmektedir(Peterson, 2012).

Bilateral alveolar yarıklı hastalarda tedavi sıralamasının önemi daha da belirgin hale gelmektedir. Bu hastalarda cerrahi öncesi ortodontik genişletme ve seviyeleme, sıklıkla protrüze veya malpoze durumda bulunan premaksiller segmentin ortopedik olarak yeniden konumlandırılmasına olanak sağlamaktadır. Premaksillanın uygun ark formuna yaklaştırılması, alveolar segmentler arasındaki ilişkinin düzeltilmesine ve cerrahi rekonstrüksiyonun daha elverişli koşullarda gerçekleştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca bu yaklaşım, greftin veya distraksiyon ile oluşturulan yeni kemiğin uzun dönem başarısını olumsuz etkileyebilecek travmatik oklüzal temasların ortadan kaldırılmasına yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, premaksiller segmentin aşırı hareket ettirilmesi segment vaskülaritesini olumsuz etkileyebileceğinden, ortodontik ve cerrahi planlamanın multidisipliner bir yaklaşımla yapılması gerekmektedir (Peterson, 2012).

Sonuç olarak, alveolar greftleme ve alveolar distraksiyon uygulamalarında cerrahi işlemin ortodontik tedaviden önce ya da sonra gerçekleştirilmesinin kendine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Tedavi sıralamasına karar verilirken yarığın genişliği, segmentlerin konumu, dişlerin sürme durumu, gerekli kemik miktarı, yumuşak doku özellikleri ve hastanın bireysel ihtiyaçları dikkate alınmalı; en uygun yaklaşım multidisipliner değerlendirme sonucunda belirlenmelidir (Shetye, 2016).

KAYNAKÇA:

- Adejuyigbe, B., Gharpure, M., Wahle, C. F., & Kallini, J. R. (2024). Distraction Osteogenesis: A Comprehensive Review. *Applied Biosciences*, 3(4), 503–516. <https://doi.org/10.3390/applbiosci3040032>
- Aikawa, T., Haraguchi, S., Tanaka, S., Uematsu, S., Ishibashi, M., Kogo, M., & Iida, S. (2010). Rotational movement of the anterior maxillary segment by hybrid distractor in patients with cleft lip and palate. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 110(3), 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.01.017>
- Alkhouri, S., Waite, P. D., Davis, M. B., Lamani, E., & Kau, C. H. (2017). Maxillary Distraction Osteogenesis in Unilateral Cleft Lip and Palate Patients with Rigid External Distraction System. *Annals of Maxillofacial Surgery*, 7(1), 57–63. https://doi.org/10.4103/ams.ams_174_16
- Cabrera, C. T. (2024). A Review of Orthodontic Considerations before and after Alveolar Bone Grafting in Patients with Cleft Lip and Palate. *Acta Medica Philippina*, 58(21), 7–19. <https://doi.org/10.47895/amp.vi0.6985>
- Erverdi, A. N., Yilmaz, B., Motro, M., Gozneli, R., & Ugurlu, K. (2014). Simultaneous alveolar cleft closure and dental midline correction with curvilinear intraoral distraction. *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 51(3), 344–349. <https://doi.org/10.1597/12-279>
- Erverdi, N., Küçükkeleş, N., Şener, C., & Selamet, B. U. (2012). Interdental distraction osteogenesis for the management of alveolar clefts: Archwise distraction. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(1), 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.09.001>
- Kambale, S., Handa, A., Bhagwan, N., Saudagar, S., Srivastava, H., & Sarda, A. (2024). Distraction Osteogenesis and It's Orthodontic Implications: A Review. *Medical Research Archives*, 12(10). <https://doi.org/10.18103/mra.v12i10.5601>
- Kim, J., & Jeong, W. (2022). Secondary bone grafting for alveolar clefts: surgical timing, graft materials, and evaluation methods. *Archives of Craniofacial Surgery*, 23(2), 53–58. <https://doi.org/10.7181/acfs.2022.00115>
- Kuroda, S., Araki, Y., Oya, S., Mishima, K., Sugahara, T., & Takano-Yamamoto, T. (2005). Maxillary distraction osteogenesis to treat maxillary hypoplasia: comparison of an internal and an external system. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics: Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, 127(4), 493–498. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2004.08.014>

- Liou, E. J. W., & Chen, P. K. T. (2009). Intraoral Distraction of Segmental Osteotomies and Miniscrews in Management of Alveolar Cleft. *Seminars in Orthodontics*, 15(4), 257–267. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2009.07.002>
- Mülayim, Ö., Uzuner, F. D., & Işık Aslan, B. (2015). Dudak damak yarıklı hastalarda alveoler distraksiyon osteogenez uygulamaları: literatür derlemesi. *Acta Odontologica Turcica*, 33(2). <https://doi.org/10.17214/aot.22882>
- Peterson, L. J. , E. E. , H. J. R. , & T. M. R. (2012). *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery* ((3rd ed.). & Mosby Elsevier., Eds.).
- Richardson, S., Agni, N. A., & Selvaraj, D. (2011). Anterior maxillary distraction using a tooth-borne device for hypoplastic cleft maxillas-a pilot study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 69(12), e542-8. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.08.013>
- Shetye, P. R. (2016). Update on treatment of patients with cleft—Timing of orthodontics and surgery. *Seminars in Orthodontics*, 22(1), 45–51. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2015.10.007>
- Vega, O., Pérez, D., Páramo, V., & Falcón, J. (2011). A new device for alveolar bone transportation. *Craniofacial Trauma & Reconstruction*, 4(2), 91–106. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1279669>
- Vyas, T., Gupta, P., Kumar, S., Gupta, R., Gupta, T., & Singh, H. P. (2020). Cleft of lip and palate: A review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(6), 2621–2625. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_472_20
- Yamagata, K., Mohri, T., Watanabe, A., Bukawa, M., Uchida, F., Fukuzawa, S., Ishibashi-Kanno, N., & Bukawa, H. (2023). Anterior Maxillary Distraction Osteogenesis with Bone-borne Intraoral Buccal Devices for Maxillary Hypoplasia with Cleft Lip and Palate. *Journal of Craniofacial Surgery*, 34(6), 1867–1871. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000009412>



BÖLÜM 14

Spondiloartritlerde Tıbbi Beslenme Tedavisi Yaklaşımları

Dilara Yılmaz¹ & Gülşah Kaner²

1. GİRİŞ

Spondiloartritler (SpA), eklem içi ve eklem dışı çeşitli bulgularla seyreden, kronik ve tekrarlayıcı özellik gösteren inflamatuvar hastalıklar grubudur. SpA; omurga ve sakroiliak eklemlerin predominant olarak etkilendiği aksiyel spondiloartrit (ax-SpA) ile psöriyatik artrit (PsA) de dahil olduğu periferik spondiloartrit olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Batı tarzı beslenme modeli; metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olmasının yanı sıra, otoimmün hastalıkların seyrini olumsuz etkileyebilen proinflamatuvar bir durumun gelişimine de katkıda bulunabilmektedir. Bu doğrultuda, SpA'da beslenme müdahaleleri, farmakolojik tedavilere ek olarak semptom yönetiminin desteklenmesi ve genel iyilik halinin artırılması amacıyla tamamlayıcı bir yaklaşım olarak ön plana çıkmaktadır (1).

Beslenme modellerinin içerik ve uygulama sürelerindeki farklılıklar ile kısıtlayıcı özellikleri, uzun dönemde bireylerin bu yaklaşımlara uyumunu güçleştirebilmektedir. Bu durum, söz konusu hastalıklara sahip bireylerde sürdürülebilir tıbbi beslenme tedavisinin, multidisipliner bir ekip yaklaşımı doğrultusunda planlanması ve uygulanması gerekliliğini ortaya koymaktadır (2). Enerji ile makro ve mikro besin öğelerinin gereksinimleri karşılayacak düzeyde alındığı dengeli bir beslenme modeli, ilave şeker ve işlenmiş gıda tüketiminin sınırlandırılmasıyla birlikte önerilmelidir (3).

SpA hastalarında tıbbi beslenme tedavisine ilişkin kanıtların sınırlı olması nedeniyle, önerilebilecek spesifik bir beslenme modeline yönelik kesinleşmiş kılavuzlar bulunmamaktadır. Günümüzde, SpA hastalarının beslenme alışkanlıklarına ilişkin veriler de genel popülasyon ile karşılaştırmalı olarak yeterli düzeyde tanımlanmamıştır (4). Bu bölümün amacı, literatürde yer alan güncel çalışmalar doğrultusunda beslenme modellerinin SpA hastalık aktivitesi

¹ İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, 0009-0000-8991-2302

² Prof. Dr., İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 0000-0001-5882-6049

üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve hastalığa yönelik tıbbi beslenme tedavisi yaklaşımlarını ortaya koymaktır.

2. SPONDİLOARTRİTLER

2.1. Tanımı

Spondiloartrit, periferik ve/veya aksiyel eklemleri etkileyebilen inflamatuvar artrit ile karakterize, birbiriyle ilişkili immün aracılı kronik romatizmal hastalıklar grubudur (2,5).

Klinik açıdan heterojen özellik gösteren SpA, sınıflandırma bakımından geçmişte ayrı hastalıklar olarak değerlendirilen ankilozan spondilit (AS), PsA, reaktif artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ile ilişkili artritler (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit), farklılaşmamış SpA ve juvenil formlar gibi çeşitli patolojik durumları kapsayan geniş bir hastalık spektrumunu içermektedir (6).

Güncel sınıflandırma kriterlerinde ise AS ve PsA gibi farklı patolojik durumların, aynı SpA şemsiyesi altında değerlendirilen klinik sunumlar veya fenotipler olarak ele alınması; aksiyel [radyografik veya radyografik olmayan ax-SpA] ve periferik (artiküler veya entezal) tutulumların daha belirgin şekilde tanımlanmasını sağlamıştır (5, 6). Bu hastalıklar birbirinden farklı klinik durumlar olarak değerlendirilse de, fenotipik özelliklerindeki belirgin örtüşmeler nedeniyle bazı durumlarda ayırıcı tanı sürecinde güçlükler ortaya çıkabilmektedir (5).

2.2. Etiyolojisi ve Patogenezi

Spondiloartritin kesin etiyolojisi ve patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Mevcut kanıtlar; genetik yatkınlığın yanı sıra enfeksiyonlar ve bağırsak disbiyozuna yol açabilen çevresel faktörlerin de SpA patogenezinde katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca, çeşitli çalışmalar mikroorganizmaların hastalığın tetiklenmesinde rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır (7).

Genetik açıdan değerlendirildiğinde, SpA'nın majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I antijeni olan HLA-B27 ile güçlü bir ilişki gösterdiği bilinmektedir. Genel popülasyonda HLA-B27 görülme sıklığı %10'un altında olmasına karşın, ankilozan spondilitli hastaların %95'inden fazlasının HLA-B27 pozitif olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, HLA-B27 pozitif bireylerde AS gelişme riskinin %5–7 düzeyinde olduğu belirtilmektedir (7).

Aksiyel SpA, yeni kemik oluşumu ve omurga ağrısı ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Hastaların bir kısmında süreç ilerleyerek aksiyel iskeletin ankilozuna, diğer bir ifadeyle hareket kabiliyetinin önemli ölçüde

kısıtlanmasına neden olabilmektedir. Entezit ise tendon, ligament veya eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu bölgelerin (entez) inflamasyonu olarak tanımlanmakta olup, SpA gelişimindeki temel patolojik süreçlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu süreç; inflamasyon, kemik yıkımı ve patolojik yeni kemik oluşumu ile karakterizedir (5).

2.3. Semptom ve Bulgular

SpA'in başlıca klinik belirtileri;

- İnflamatuvar ağrı ile
- Eklem ve omurgada tutukluk ve şişliktir (7).

SpA'da sık gözlenen diğer klinik bulgular arasında periferik artrit (eklem şişliği ve ağrısı), entezit (tendon tutunma bölgelerinde ağrı ve hassasiyet), daktilit ("sosis parmak" görünümü ile karakterize parmak şişliği), sakroiliit (alt bel ağrısı ve hareket kısıtlılığı) ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları yer almaktadır. Göz ve gastrointestinal sistem inflamasyonu ile işitme kaybı ise daha nadir görülen klinik belirtiler arasında bulunmaktadır (7).

2.4. Epidemiyolojisi

SpA'nın küresel prevalansının %0,1 ile %1,4 arasında değiştiği bildirilmektedir. Prevalans tahminlerinin özellikle coğrafi bölgeler arasında belirgin farklılık göstermesi, HLA-B27 antijeninin toplumlar arasındaki dağılımıyla ilişkilendirilmektedir (8,9).

HLA-B27 antijen pozitifliğinin en yüksek prevalansı Papua Yeni Gine'de yaşayan Pawaia kabilesinde (%53), en düşük prevalansı ise Japonya'da (yaklaşık %1) bildirilmiştir. Bu dağılımın, ilgili toplumlarda gözlenen SpA prevalansı ile paralellik gösterdiği belirtilmektedir (8).

SpA insidansını değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmakta olup, bu çalışmaların çoğunda yıllık insidansın 100.000 kişi başına yaklaşık 7 vaka olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, mevcut verilerin büyük bölümü Amerika Birleşik Devletleri ile Finlandiya ve Norveç gibi Kuzey Avrupa ülkelerinden elde edilmiş olup, bu sonuçların dünyanın diğer bölgelerini tam olarak yansıtmayabileceği düşünülmektedir (8,10).

Hastalık genellikle genç erişkinlik döneminde, özellikle 20'li yaşların sonları ile 30'lu yaşların başları arasında ortaya çıkmaktadır. Radyografik aksiyel SpA'da erkek/kadın oranının yaklaşık 2–3:1 olduğu bildirilirken, radyografik olmayan aksiyel SpA'da cinsiyet dağılımının daha eşit olduğu belirtilmektedir (10).

2.5. Tanı ve Tedavi

SpA tanısı; klinik örüntünün tanınması, hastalığa özgü bulguların varlığı ve yokluğunun değerlendirilmesi ile alternatif tanıların dışlanmasına dayanmaktadır. Tanıda altın standart kabul edilen özgül bir test bulunmamakla birlikte, geliştirilmiş tanı algoritmaları klinik değerlendirme sürecine rehberlik etmektedir (10).

Erken tanı, hastalık yükünün azaltılması ve uzun dönem prognozun iyileştirilmesini hedefleyen erken tedavi yaklaşımlarının uygulanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (10). Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği [Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)] tarafından manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile anormal C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin tanı ve sınıflandırma kriterlerine dahil edilmesi, SpA'nın erken tanısını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır (8,11). Uluslararası düzeyde geçerliliği kabul edilen ve performansları kapsamlı biçimde değerlendirilen ASAS kriterleri, günümüzde SpA sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan kriterler arasında yer almaktadır (8).

Güncel verilere göre, nedeni açıklanamayan ve iki yıl veya daha kısa süredir devam eden kronik sırt ağrısı (≥ 3 ay) bulunan hastaların yaklaşık üçte birine, romatologlar tarafından güvenilir biçimde ax-SpA tanısı konulabilmektedir. Bununla birlikte, SpA'ya özgü klinik örüntülerin yaygın olarak görülmesine rağmen; kronik yaygın ağrı sendromları, dejeneratif omurga hastalıkları ve diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu gibi benzer klinik tablolarla ayırıcı tanısının yapılması bazı durumlarda güç olabilmektedir (10).

SpA'lı hastalarda tedavinin temel amaçları; semptomların ve inflamasyonun kontrol altına alınması, progresif yapısal hasarın önlenmesi, fiziksel işlev ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ile hastalık progresyonunun yavaşlatılmasını içermektedir (12,13). Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (European Alliance of Associations for Rheumatology- ASAS-EULAR) önerileri, tedaviye ilişkin kararların hasta merkezli bir yaklaşımla ve hasta ile romatolog arasındaki iş birliği doğrultusunda alınmasının önemini vurgulamaktadır. Bu yaklaşım, hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan tedavi seçeneklerini kapsamaktadır (10).

ASAS-EULAR önerileri; eğitim, egzersiz, fizyoterapi, rehabilitasyon, hasta dernekleri ve öz yardım grupları gibi farmakolojik olmayan yaklaşımların, farmakolojik tedavilere ek olarak birinci basamak tedavi sürecine dahil edilmesini desteklemektedir (14). Sigaranın bırakılması toplum genelinde önerilen önemli bir sağlık davranışı olmakla birlikte, bu durum özellikle ax-SpA hastalarında daha büyük önem taşımaktadır. Nitekim sigara kullanımının, ax-

SpA hastalarında daha kötü klinik ve radyografik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, PsA hastalarının değerlendirilmesinde obezite, metabolik sendrom, gut, diabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları, depresyon ve anksiyete gibi komorbiditelerin varlığı açısından dikkatli olunmalıdır (13).

SpA hastalarında farmakolojik tedavi; mevcut klinik bulguların tipi ve şiddeti (aksiyel, periferik kas-iskelet sistemi ve ekstra-müsküloskeletal belirtiler), hasta özellikleri, eşlik eden komorbiditeler ve psikososyal faktörler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Farmakolojik tedavi seçenekleri temel olarak; nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (ksDMARD'lar), biyolojik DMARD'lar (bDMARD'lar) ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARD'lar) olmak üzere dört ana grupta sınıflandırılmaktadır (13).

2.6. Komorbiditeler ve Komplikasyonlar

SpA, remisyon ve alevlenme dönemleriyle seyreden heterojen bir hastalık yapısına sahiptir. Bu hastalarda en sık bildirilen komorbiditeler arasında osteoporoz (%13,4) ve gastroduodenal ülser (%11) yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalık prevalansının genel popülasyona kıyasla belirgin olarak daha yüksek olmadığı bildirilmekle birlikte; hipertansiyon, dislipidemi ve sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu durumun; kronik inflamasyon, NSAİİ kullanımına bağlı gelişebilen hipertansiyon ve özellikle psoriasis bulunan bireylerde metabolik sendrom sıklığındaki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (8).

Buna ek olarak, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, depresyon, kronik akciğer hastalıkları, osteoporoz, fibromiyalji ve nefrolitiazis gibi komorbid durumlar da SpA hastalarında yaygın olarak görülmektedir. NSAİİ ve glukokortikoid kullanımı ise gastrit, hipertansiyon, katarakt, glokom ve vertebral kompresyon kırıkları gibi tedaviye bağlı advers etkiler ile ilişkili olabilmektedir. Çoklu komorbidite varlığı, hastalarda fiziksel fonksiyon kaybı ve iş gücü kaybının artmasına önemli ölçüde katkı sağlamaktadır (8).

3. SpA VE BESLENME

SpA'nın başlangıcı, doğal seyri ve prognozunda etkili olan önemli yaşam tarzı faktörlerinden biri beslenmedir. SpA ve ilişkili immün aracılı hastalıklar üzerinde farklı beslenme yaklaşımlarının etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir (2).

Bu beslenme yaklaşımları arasında; oruç uygulamaları veya belirli besinlerin diyetten çıkarılmasına dayanan eliminasyon diyetleri, antiinflatuvar özellikleri

nedeniyle birçok hastalığın yönetiminde yer alan Akdeniz diyeti, ketojenik diyet, glutensiz diyet ve bitki temelli beslenme modelleri bulunmaktadır. Bu tür kompleks hastalıkların yönetimi güç olup, çoğu zaman iyi koordine edilmiş multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu nedenle; gastroenterologlar, romatologlar, oftalmologlar, psikiyatristler, psikologlar, dermatologlar, kardiyologlar, radyologlar, fizyoterapistler, diyetisyenler, eczacılar ve hemşireler, hastalara ve ailelerine en uygun desteğin sağlanabilmesi amacıyla iş birliği içinde çalışmalıdır (2).

3.1. Akdeniz Diyeti

Akdeniz diyeti, sağlık üzerine olumlu etkileri nedeniyle yaygın olarak önerilen bir beslenme modelidir (15). Bu beslenme modeli, Akdeniz bölgesinde, özellikle Güney İtalya, Yunanistan ve İspanya'da yaşayan toplumların geleneksel beslenme alışkanlıklarını yansıtmaktadır (3). Akdeniz diyeti; meyve ve sebzeler, tam tahıllar, zeytinyağından sağlanan tekli doymamış yağ asitleri, balık, baklagiller ve kuruyemişlerden elde edilen proteinlerin yüksek miktarda tüketilmesiyle; buna karşılık kırmızı et, işlenmiş gıdalar, rafine şekerler ve doymuş yağ içeriği yüksek besinlerin sınırlı tüketilmesiyle karakterizedir (2,15).

Ometto ve arkadaşları (16) tarafından gerçekleştirilen 6 aylık tek merkezli prospektif gözlemsel çalışmaya, 58'inde eş zamanlı psoriasis bulunan toplam 161 ax-SpA hastası dahil edilmiştir. Çalışmada, Akdeniz diyetine dayalı beslenme önerilerinin; PREDIMED anketi ile değerlendirilen beslenme alışkanlıkları ve ax-SpA hastalık aktivitesi üzerindeki etkileri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Akdeniz diyetine uyum gösteren katılımcılarda, CRP ile değerlendirilen Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru'nda (ASDAS-CRP) kontrol grubuna kıyasla ≥ 20 düzeyinde iyileşme saptanmıştır ($p=0,020$). Ayrıca, PREDIMED skorunda ≥ 20 artış sağlanmasının, ASDAS-CRP'de iyileşme olasılığını yaklaşık 6 kat artırdığı bildirilmiştir ($p=0,005$). Psoriasis varlığı ve hastalık süresinin uzun olması ASDAS-CRP iyileşmesi ile negatif ilişkili bulunmuş olsa da, bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (16).

Caso ve arkadaşları (17) tarafından gerçekleştirilen çok merkezli kesitsel çalışmaya, PsA hastalarında Akdeniz diyetine uyumun ve bunun hastalık aktivitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla 211 PsA hastası dahil edilmiştir. Hastalık aktivitesi; Psöriatik Artrit Hastalık Aktivite Skoru (DAPSA) ve Bileşik Psöriatik Hastalık Aktivite İndeksi (CPDAI) kullanılarak değerlendirilmiştir. Akdeniz diyetine uyum, Akdeniz Diyeti Skoru ile belirlenmiş olup, tüm kohortun %66,35'inde orta düzeyde uyum saptanırken, hastaların %15,64'ünün düşük, %18,01'inin ise yüksek düzeyde uyum gösterdiği

bildirilmiştir. Çalışma sonuçları, daha yüksek DAPSA skorlarının Akdeniz diyetine düşük düzeyde uyum ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (17).

Katsimbri ve arkadaşları (18) tarafından gerçekleştirilen yakın tarihli kesitsel çalışmada, Akdeniz diyeti ve egzersizin PsA'nın klinik görünümü ile hastalık şiddeti üzerindeki etkileri değerlendirilmiş; çalışmaya 279 PsA hastası ile 76 psoriasis hastası dahil edilmiştir. Çalışma sonuçları, Akdeniz diyetine yüksek düzeyde uyumun daha düşük eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ($p=0,056$), Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI) ($p=0,011$) ve etkilenen vücut yüzey alanı (BSA) ($p=0,009$) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, Beden Kütle İndeksi (BKİ) için düzeltme yapıldığında, Akdeniz diyetinin PsA hastalık aktivitesi üzerindeki etkisinin yalnızca entezit açısından anlamlılığını koruduğu belirlenmiştir ($p=0,015$). Ayrıca, Akdeniz diyeti ve egzersizin olumlu etkilerinin yalnızca vücut ağırlık kaybına bağlı olmadığı, bu yaşam tarzı değişikliklerinin vücut ağırlığı yönetiminin ötesinde hastalık üzerine yararlı etkiler gösterebileceği ifade edilmiştir (18).

SpA, inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan bireylerde en sık görülen ekstraintestinal bulgu olup yaklaşık %15 oranında görülmektedir. İBH ile ilişkili SpA hastalarının yaklaşık dörtte birinde romatolojik belirtilerin, İBH tanısından önce ortaya çıktığı bildirilmektedir. Ayrıca, AS hastalarının %50–60'ında, bağırsak mukozasında Crohn hastalığının erken dönemlerinde gözlenen değişikliklere benzer histolojik bulgular saptanmıştır (19,20). Crohn hastalığı veya ülseratif kolit tanısı bulunan İBH hastalarının altı ay boyunca Akdeniz diyetini uyguladığı bir çalışmada, diyetle uyum sağlayan hastalarda BKİ ve bel çevresinde anlamlı azalma saptanmıştır. Ayrıca, her iki hasta grubunda da hepatik steatoz görülen birey sayısının anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra, hastalık aktivitesi ve inflamatuvar belirteçlerde de iyileşme gözlenmiştir (21).

3.2. Ketojenik Diyet (KD)

Ketojenik diyet (KD); yüksek yağ, düşük karbonhidrat içeriğine sahip bir beslenme yaklaşımı olup günlük karbonhidrat alımının genellikle 30–50 gramın altında tutulmasını içermektedir. Bu diyetle günlük toplam enerjinin yaklaşık %75–80'i yağlardan, %5–10'u karbonhidratlardan ve %15–25'i proteinlerden sağlanmaktadır. Ketojenik diyet; vücut ağırlığı kaybı, metabolik sağlığın iyileştirilmesi ve çeşitli tıbbi durumlar üzerindeki potansiyel yararları nedeniyle son yıllarda giderek daha fazla ilgi gören bir beslenme modeli haline gelmiştir (3,22). Ketojenik diyetin farklı uygulama türleri arasında klasik ketojenik diyet, çok düşük karbonhidratlı ketojenik diyet, Atkins diyeti, yüksek yağlı ketojenik diyet ve çok düşük kalorili ketojenik diyet [very low-calorie ketogenic diet (VLCKD)] yer almaktadır (22).

Yüksek yağ ve düşük karbonhidrat alımına dayanan bu beslenme yaklaşımı, vücutta ketozis durumunun oluşturulmasını amaçlamaktadır. Yetersiz karbonhidrat alımı sonucunda organizma, yağları keton cisimciklerine (aseton, asetoasetat ve β -hidroksibutirat) dönüştürmekte ve bu bileşikleri temel enerji kaynağı olarak kullanmaktadır (3).

Keton cisimciklerinin antiinflamatuvar etkilerini, plazma interlökin-1 β (IL-1 β) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) düzeylerini azaltarak gösterdiği bildirilmektedir. Bu biyokimyasal mekanizma doğrultusunda, çok düşük kalorili ketojenik diyetin [very low-calorie ketogenic diet (VLCKD)] psoriasis klinik seyri üzerinde anlamlı iyileşmeler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, mevcut bulguların doğrulanabilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (22).

Ketojenik diyetin, inflamatuvar artritli hastalarda gözlenen olumlu etkilerinin; yüksek vücut ağırlığı, hiperinsülinemi ve NLRP3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3) inflamazom aktivasyonu gibi proinflamatuvar sitokin üretimini tetikleyen mekanizmaların düzenlenmesi yoluyla sistemik inflamasyonun azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (3).

Çapraz geçişli randomize kontrollü bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen 26 obeziteli PsA hastası sekiz hafta boyunca Akdeniz diyeti (MD) veya ketojenik diyet (KD) uygulamış; altı haftalık arınma döneminin ardından ise alternatif diyeti sekiz hafta süreyle takip etmiştir. Her iki beslenme modelinin de vücut ağırlığı (MD: $p=0,002$; KD: $p<0,001$), BKİ (MD: $p=0,006$; KD: $p<0,001$) ve bel çevresinde (MD: $p=0,001$; KD: $p<0,001$) anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, söz konusu azalmaların KD uygulanan dönemde daha belirgin olduğu belirtilmiştir. KD sonrasında başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında; PASI ($p=0,04$), DAPSA ($p=0,004$), interlökin-6 (IL-6) ($p=0,047$), interlökin-17 (IL-17) ($p=0,042$) ve interlökin-23 (IL-23) ($p=0,037$) düzeylerinde anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Buna karşın, MD uygulaması sonrasında bu belirteçlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$) (22). Her iki beslenme modelinin de PsA ve obezite yönetimi üzerinde olumlu etkiler gösterebildiği, ancak ketojenik diyetin daha belirgin antiinflamatuvar yararlar sağlayabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, Akdeniz diyetinin kardiyovasküler sağlık üzerindeki uzun dönemli olumlu etkileri göz önünde bulundurulduğunda, hastalığın sürdürülebilir uzun dönem yönetimi açısından güçlü bir seçenek olduğu ifade edilmektedir.

Regülatör T hücrelerinin (Treg) immünomodülatör fonksiyonundaki bozulmanın, ankilozan spondilitin temel patogeneze mekanizmalarından biri olduğu bilinmektedir. Bu durum; IL-17 başta olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artışa ve Th17 gibi proinflamatuvar T hücre alt

gruplarının çoğalmasına yol açmaktadır. Ketojenik diyetin ise keton cisimcikleri aracılığıyla konak metabolitlerinde değişiklikler oluşturarak bağışıklık hücrelerini etkileyebildiği ve bağırsaktaki Th17 hücre düzeylerini azaltabileceği bildirilmektedir (23).

PsA, AS ve genel olarak ax-SpA aktivitesini KD veya spesifik diyet müdahalelerinin etkinliğine dair kanıtlar sınırlıdır ve daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

3.3. Aralıklı Oruç

Aralıklı oruç [intermittent fasting (IF)], uzun süreli açlık dönemleri (16–48 saat) ile beslenme dönemlerinin dönüşümlü olarak uygulandığı bir beslenme yaklaşımıdır. Vücutta yağ kullanımını artırması ve metabolik süreçlerin düzenlenmesine katkı sağlaması nedeniyle ilgi gören bu yöntem, geleneksel olarak Müslüman bireyler tarafından Ramazan ayında da uygulanmaktadır (3,15). Aralıklı orucun; sitokin üretiminde azalma, bağırsak mikrobiyota bileşiminde iyileşme ve metabolik profilde olumlu değişiklikler gibi etkileri, immün aracılı hastalıkların yönetiminde farmakolojik olmayan destekleyici bir yaklaşım olarak öne çıkmasını sağlamaktadır (3).

Literatürde, SpA’da IF uygulamalarını değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Toplam 742 romatizmal hastalığı olan bireyin dahil edildiği anket temelli bir çalışmada, ortalama 7–10 gün süren oruç uygulamasının ardından; oruç tutan 41 romatoid artritli (RA) hastanın %71’i ağrıda azalma, %60’ı tutuklukta azalma ve %52’si eklem şişliğinde azalma bildirmiştir. Benzer şekilde, AS’li hastaların da benzer olumlu deneyimler aktardıkları belirtilmiştir (24).

Adawi ve arkadaşları (25) tarafından gerçekleştirilen ve Ramazan ayında aralıklı orucun PsA hastalık aktivitesi, entezit ve daktilit üzerine etkisini araştıran çalışma, konuya ilişkin bir bakış açısı sunabilir. Çalışmada bir ay boyunca günde 17 saat oruç tutan 37 hasta değerlendirilmiştir. Bir aylık oruç sonrasında hastaların CRP seviyeleri ($p<0.0001$), BASDAI ($p=0.0078$), PASI ($p<0.0001$) ve DAPSA ($p<0.0001$) skorlarında anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Ayrıca entezit belirtilerinde de iyileşmeler görülmüştür; Leeds Entezit İndeksi (LEI) ($p<0.0001$) ve daktilit şiddet skorundaki (DSS) ($p=0.0001$) gerilemeler anlamlı bulunmuştur. Hastalardaki bu iyileşmelerin vücut ağırlığı değişimlerinden bağımsız olduğu da bildirilmiştir.

Benzer şekilde, Ramazan orucunun RA ve SpA hastalık aktivitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen ve 36 RA ile 20 SpA hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada, SpA grubunda Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS)-ESR düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,039$). Bununla birlikte, oruç uygulamasının farmakolojik tedaviye, özellikle

biyolojik ajanlara uyum veya tedavi toleransı üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Mevcut literatürdeki sınırlı veri nedeniyle, SpA ile aralıklı oruç arasındaki ilişkiyi değerlendiren daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (26).

3.4. Glutensiz Diyet

Glutensiz diyet; gluten ile ilişkili hastalıkları bulunan bireylerde veya kişisel beslenme tercihleri doğrultusunda uygulanan, buğday, arpa ve çavdar gibi gluten içeren tahılların diyetten çıkarılmasına dayanan bir beslenme yaklaşımıdır (3,15).

Diyetle alınan gluten miktarı, SpA hastalık grubu için doğrudan bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Bununla birlikte, çölyak hastalığı veya çölyak dışı gluten duyarlılığı SpA hastalarında da görülebilmektedir. Bu gibi durumlarda glutensiz diyetle uyum sağlanmasının, özellikle inflamatuvar artrit ataklarının eşlik ettiği çölyak hastalarında semptomların iyileşmesine katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (3).

SpA şüphesi bulunan, şiddetli ve tedaviye dirençli kronik bel ağrısına sahip 110 hastanın glutensiz diyetle verdiği yanıtın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada, hastaların %62'sinde (69 hasta) anlamlı klinik iyileşme gözlenmiştir. Anlamlı düzeyde iyileşme gösteren 69 hastanın 56'sı (%82) yeniden gluten tükettiklerini belirtmiş, bu bireylerin 54'ü (%96) ise klinik belirtilerinde kötüleşme yaşadıklarını bildirmiştir. Bu hastalar, çölyak dışı gluten duyarlılığı bulunan bireyler olarak değerlendirilmiştir. Retrospektif olarak ax-SpA tanısı alan 28 hastanın 23'ünde belirgin iyileşme saptanırken, HLA-B27 pozitif olan 14 hastanın 12'sinde de anlamlı klinik düzelme gözlenmiştir. Daha yüksek iyileşme oranlarının, daha belirgin SpA fenotipine sahip hastalarda görülmesi nedeniyle, glutensiz diyetin etki mekanizmasının SpA fizyopatolojisi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (27).

Nurses' Health Study II (NHSII) kapsamında yürütülen retrospektif kohort çalışmalarına; psoriasis (PsO) analizi için 85.185, PsA analizi için 85.324 ve atopik dermatit analizi için 63.443 katılımcı dahil edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, artmış gluten tüketiminin bu hastalıkların hiçbiri ile anlamlı düzeyde ilişkili olmadığı bildirilmiştir (tüm eğilim testleri için $p > 0,05$) (28).

Anti-gliadin antikoru (AGA) pozitif PsO hastalarında — bir kısmında eşlik eden PsA bulunan — glutensiz diyetin etkilerini değerlendiren bir çalışmada, hastalar üç ay boyunca glutensiz diyet uygulamış, ardından üç ay süreyle normal beslenme düzenlerine geri dönmüşlerdir. Glutensiz diyet uygulaması sonrasında hastaların ortalama PASI skorlarında anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir. Ayrıca, klinik iyileşme gösteren hastaların %82'sinde AGA düzeylerinde düşüş saptanmıştır. Normal diyetle geçiş sonrasında, PsA tanısı bulunan iki hastadan

birinde el ve ayak eklemlerinde ağrılı, şiş ve eritemli eklemler ile “sosis parmak” görünümü geliştiği bildirilmiştir. Diğer hastada ise omuz ve sakroiliak eklemlerde şiddetli ağrı ve hareket kısıtlılığı ortaya çıkmıştır. Her iki hastanın da glutensiz diyetle yeniden başlamasının ardından semptomlarında iyileşme gözlenmiş ve NSAİİ’ler ile retinoidlere duyulan gereksinimde azalma olduğu bildirilmiştir (29).

Çölyak hastalığı tanısı bulunan PsO ve PsA’lı yetişkin bireylerde glutensiz diyet önerilmektedir. Bununla birlikte, çölyak hastalığı veya çölyak dışı gluten duyarlılığı bulunmayan bireylerde glutensiz diyetin yararlı etkilerinin evrensel düzeyde geçerli olmadığı vurgulanmaktadır (30). Mevcut literatürde, glutensiz diyetin tüm SpA hastaları için rutin olarak önerilmesini destekleyecek yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle, glutensiz diyet ile SpA arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi ve mevcut bilgi boşluğunun giderilebilmesi amacıyla daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3.5. Vegan veya Bitki Temelli Diyetler

Vegan diyetler, süt ve yumurta dahil olmak üzere tüm hayvansal kaynaklı besinleri dışlayan ve yalnızca bitkisel kaynaklı besinlerin tüketimine dayanan beslenme modelleridir. Vejetaryen diyetler ise et tüketimini dışlamakla birlikte, türüne bağlı olarak süt ürünleri ve yumurta gibi bazı hayvansal kaynaklı besinlerin tüketimine izin verebilmektedir (15).

SpA hastalarında vegan veya bitki temelli beslenme modellerine ilişkin mevcut kanıtlar sınırlı olup, bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. 2001 yılında yayımlanan bir vaka çalışmasında, manyetik rezonans görüntüleme ile HLA-B27 pozitif sakroiliit tanısı konulan 33 yaşındaki bir hastada; meloksikam, ibuprofen ve tramadol tedavilerine rağmen akşam ve gece ağrıları ile sabah tutukluğunun devam ettiği bildirilmiştir. Hastaya, hayvansal yağ ve proteinlerin tamamen diyetten çıkarıldığı vegan diyet uygulanması önerilmiştir. Vegan diyet sonrasında hastanın ağrı ve sabah tutukluğu semptomlarında belirgin iyileşme gözlenmiştir. Ayrıca hasta, tramadol ve ibuprofen kullanımını bırakmış; meloksikam dozu ise günlük $2 \times 7,5$ mg’dan $1 \times 7,5$ mg’a düşürülmüştür (31). Bir vaka çalışmasında ise, PsA tanısı bulunan 40 yaşındaki bir hastanın; ilave tuz, yağ ve şeker içermeyen tam gıdaya dayalı bitki temelli bir beslenme modelini benimsemesinin ardından metotreksat tedavisini bıraktığı ve takip sürecinde semptomsuz olarak yaşamını sürdürdüğü bildirilmiştir (32).

Japon yetişkin psoriatik hastalarda — bir kısmında eşlik eden PsA bulunan — beslenme alışkanlıklarının değerlendirildiği bir çalışmada, artriti bulunan hastaların sonuçları artriti olmayan hastalarla karşılaştırılmıştır. Çalışma

sonuçlarına göre PsO; yüksek BKİ ve düşük et tüketimi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, PsA hastalarının PsA'sı olmayan bireylere kıyasla daha fazla A vitamini, β -karoten ile yeşil ve sarı sebze tükettikleri bildirilmiştir (33).

SpA hastalarında kardiyovasküler hastalık prevalansının genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmekte olup, bu durumun NSAİİ kullanımı ve özellikle PsO bulunan bireylerde metabolik sendrom varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Toplum temelli Rotterdam Çalışması verilerinin kullanıldığı bir meta-analizde; genel bitki temelli diyet indeksi (PDI) ile sağlıklı bitki temelli diyet indeksinin (hPDI) daha düşük kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu, buna karşılık sağlıklı bitki temelli diyet indeksinin (uPDI) daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca, sağlıklı bitkisel kaynaklı besinlerin daha fazla tüketildiği bitki temelli beslenme modellerine yüksek düzeyde uyumun, kardiyovasküler hastalık riskinin azalması ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (34).

Bununla birlikte, vegan ve vejetaryen beslenme modellerinin SpA hastaları üzerindeki etkilerini değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, olumlu sağlık etkilerine rağmen vegan beslenme modelinin; B₁₂ vitamini, D vitamini, kalsiyum (Ca) ve esansiyel yağ asitleri gibi kemik ve kardiyovasküler sağlık açısından önemli bazı besin öğelerinde yetersizlik riskine yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (35).

3.6. Hipokalorik Diyet

Hipokalorik diyet, bireyin günlük enerji gereksiniminin altında enerji alımını içeren bir beslenme yaklaşımıdır. Hipokalorik diyetin olumlu etkilerinin, çoğunlukla artmış hastalık aktivitesi ve tedaviye düşük yanıt ile ilişkili olan obezitenin iyileştirilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

Obezite, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde giderek artan önemli bir sosyoekonomik sorun olup, SpA ve özellikle PsA gelişim riskinde önemli rol oynamaktadır (36). EULAR, obeziteyi yakın zamanda PsO'dan PsA'ya geçiş riskini artıran önemli bir yüksek risk faktörü olarak tanımlamıştır (37). Kardiyovasküler hastalıkların SpA hastalarında sık görülen komorbiditeler arasında yer alması nedeniyle, obezitenin yönetimi hastalığın uzun dönem kontrolü açısından önemli kabul edilmektedir. Özellikle ax-SpA hastalarında fazla vücut ağırlığının daha yüksek semptom yükü ile ilişkili olduğu ve anti-TNF tedavilerine yanıt oranlarını olumsuz etkileyebildiği bildirilmektedir. Bu nedenle, vücut ağırlığı kaybının obeziteli SpA hastalarında klinik açıdan anlamlı yararlar sağlayabileceği düşünülmektedir (36).

Obeziteli erişkin PsA hastalarında uzun dönem egzersiz ve diyetle sağlanan vücut ağırlığı kaybının; fiziksel fonksiyon, ağrı, yorgunluk, depresyon ve

sistemik inflamasyon üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen 12 aylık randomize tek kör bir çalışmaya, BKİ ≥ 30 kg/m² olan 55 PsA hastası dahil edilmiştir. Katılımcılar, standart tedaviye ek olarak alışılmış yaşam tarzı (kontrol), yalnızca diyet, yalnızca egzersiz ve diyet + egzersiz gruplarına randomize edilmiştir. On iki aylık takip sonunda müdahale gruplarında ortalama vücut ağırlığı kaybı %15 olarak saptanırken, kontrol grubunda bu oran %2 bulunmuştur (p=0,001). Diyet + egzersiz grubunda; Amerikan Romatoloji Derneği %20 yanıt kriteri (ACR20), PASI, DAS28-CRP, Beck Depresyon Ölçeği (BDI), yorgunluk düzeyi, hasta ve hekim küresel değerlendirme skorları (PGA) ile Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) skorlarında anlamlı iyileşmeler gözlenmiş; ayrıca inflamatuvar belirteçlerde anlamlı azalmalar saptanmıştır. Sonuç olarak, vücut ağırlığı kaybının PsA'da klinik sonuçları ve obeziteye bağlı inflamasyonu iyileştirdiği, yaşam tarzı değişikliklerinin ise obeziteli PsA hastalarının tedavisinde geleneksel farmakolojik yaklaşımları destekleyici rol oynayabileceği belirtilmiştir (38).

PsA tanısı bulunan fazla kilolu/obeziteli hastalarda, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) bloker tedavisine başlandığında vücut ağırlığı kaybının minimal hastalık aktivitesine (MDA) ulaşma üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan prospektif bir çalışmada, 138 fazla kilolu/obeziteli PsA hastasına eş zamanlı diyet müdahalesi uygulanmıştır. Katılımcılar; düşük kalorili diyet (HD) ve serbest yönetilen diyet (FD) gruplarına eşit olarak randomize edilmiş, çalışmayı toplam 126 katılımcı tamamlamıştır. Minimal hastalık aktivitesine ulaşma oranının, düşük kalorili diyet uygulayan grupta serbest diyet uygulayan gruba kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,043). Başlangıç vücut ağırlığının en az %5'i kadar vücut ağırlık kaybı yaşayan hasta sayısı 74 (%58,7) olarak bildirilmiştir. Diyet türünden bağımsız olarak, TNF- α bloker tedavisinin ardından altı ay içinde $\geq$ %5 oranında vücut ağırlık kaybı sağlanmasının, MDA'ya ulaşmanın güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (p<0,001). Sonuç olarak, uygulanan diyet modelinden bağımsız şekilde, başlangıç vücut ağırlığının en az %5'i kadar vücut ağırlık kaybı sağlanmasının; fazla kilolu veya obeziteli PsA hastalarında TNF- α bloker tedavisine yanıtı artırarak minimal hastalık aktivitesine ulaşma olasılığını yükselttiği belirtilmiştir (39).

Klingberg ve arkadaşları tarafından (40) 2019 yılında yayımlanan prospektif müdahale çalışmasında, PsA ve obezitesi bulunan [BKİ ≥ 33 kg/m²] hastalarda çok düşük enerjili diyetin [very low energy diet (VLED)] hastalık aktivitesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmayı toplam 41 hasta tamamlamıştır. Katılımcılara 12 hafta boyunca günlük 640 kkal içeren çok düşük enerjili diyet uygulanmış, ardından kişiselleştirilmiş enerji kısıtlı bir beslenme programına geçilmiştir. Vücut ağırlığı kaybı sonrasında; 66/68 hassas/şiş eklem sayısı, CRP,

psoriasis için BSA, LEI, HAQ skorları ile hastaların genel sağlık durumu, ağrı ve yorgunluk için kullandıkları görsel analog skala (VAS) değerleri dahil olmak üzere çoğu hastalık aktivitesi parametresinde anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Sonuç olarak, kısa süreli VLED uygulaması ile sağlanan vücut ağırlığı kaybının; PsA ve obezitesi bulunan hastalarda eklem, entezis ve cilt tutulumuna ilişkin hastalık aktivitesinde anlamlı olumlu etkiler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Klingberg ve arkadaşları (41) tarafından yürütülen bir başka çalışmada, vücut ağırlığı kaybı tedavisinin PsA hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki uzun dönem etkileri değerlendirilmiştir (41). Çalışmaya, $BKİ \geq 33 \text{ kg/m}^2$ olan toplam 46 PsA hastası ile 52 kontrol grubu birey dahil edilmiş ve her iki gruba da çok düşük enerjili diyet [very low energy diet (VLED)] müdahalesi uygulanmıştır. Takip sürecinde 39 hasta 12. ay değerlendirmesine, 35 hasta ise 24. ay değerlendirmesine katılmıştır. Başlangıç değerlerine göre medyan vücut ağırlığı kaybı, 12. ayda %16,0 [çeyrekler arası aralık (IQR): 10,5–22,4], 24. ayda ise %7,4 (IQR: 5,1–14,0) olarak bulunmuştur. Ayrıca, 66/68 hassas/şiş eklem sayısı, LEI, CRP HAQ skorlarının hem 12. hem de 24. ayda başlangıça kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu bildirilmiştir. Minimal hastalık aktivitesine ulaşan hasta oranının başlangıçta %28,2 (11/39) iken, 12. ayda %38,5'e (15/39; $p=0,008$) ve 24. ayda %45,7'ye (16/35; $p=0,016$) yükseldiği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra, vücut ağırlığı kaybının serum lipid profili, glukoz ve ürik asit düzeylerinde iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiş; takip süresince beş hastada antihipertansif tedavinin azaltıldığı veya tamamen kesildiği bildirilmiştir.

DIETA [PsA'da Diyet Müdahaleleri (Dietary Intervention in Psoriatic Arthritis)] çalışması, beslenme düzenindeki değişikliklerin, antioksidan desteğinin ve %5–10 oranındaki vücut ağırlık kaybının PsA hastalarında deri ve eklem hastalık aktivitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen 12 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya toplam 97 PsA hastası dahil edilmiş ve katılımcılar; plasebo destekli hipokalorik diyet, günlük 3 g omega-3 desteği ile birlikte hipokalorik diyet ve yalnızca plasebo olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Günlük yaklaşık 500 kkal enerji kısıtlamasını içeren 12 haftalık hipokalorik diyet müdahalesinin, vücut ağırlık kaybından bağımsız olarak PsA hastalarında eklem hastalık aktivitesinde anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Beslenme müdahalesi sonrasında DAS28-CRP skorundaki azalma, plasebo grubuna kıyasla hipokalorik diyet grubunda daha belirgin bulunmuştur ($-0,66 \pm 0,90$; $p=0,004$). Ayrıca, günlük enerji alımındaki her 100 kkal artışın, DAS28-ESR skorunda kötüleşme olasılığını 3,4 kat artırdığı gösterilmiştir. Tüm gruplarda anlamlı düzeyde vücut ağırlığı kaybı gözlenmiş olmakla birlikte, en fazla vücut ağırlık kaybı günlük 3 g omega-3 desteği ile

birlikte hipokalorik diyet uygulanan grupta saptanmıştır ($-1,79 \pm 2,4$; $p=0,004$). Bununla birlikte, hastalık aktivitesindeki iyileşmenin yalnızca vücut ağırlık kaybı ile değil, aynı zamanda diyet kalitesi ile de yakından ilişkili olduğu vurgulanmıştır (42). Literatürde vücut ağırlığı kaybı ve hipokalorik diyetin PsA üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Fakat, bu konunun diğer SpA türleri üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Bu yüzden daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3.7. Omega-3 Yağ Asitleri

Omega-3 yağ asitleri, insan vücudunda sentezlenemeyen ve bu nedenle diyetle alınması gereken çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) grubunda yer almaktadır. Bu grup başlıca eikosapentaenoik asit (EPA), dokozaheptaenoik asit (DPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) türlerini içermektedir (15,43). Omega-3 yağ asitlerinden zengin beslenmenin; proinflatuvar mediatörlerin üretimini azalttığı, sitokin yanıtını modüle ettiği ve bağışıklık yanıtını daha antiinflatuvar bir profile yönlendirdiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (43). SpA’li bireylerde omega-3 yağ asitlerinin etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır.

PsA hastalarında oral fok yağı tedavisinin etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen bir çalışmayı toplam 40 hasta tamamlamıştır. Katılımcılar, iki hafta boyunca oral fok yağı ($n=20$) veya soya yağı ($n=20$) alacak şekilde çift kör randomize edilmiştir. Fok yağı grubunda, tedaviden dört hafta sonra hastalığın genel değerlendirme skorlarında anlamlı iyileşme ($p<0,01$) ile serum n-6/n-3 yağ asidi oranı ve arasıdonik asit (AA)/EPA oranında anlamlı azalma ($p<0,01$) saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca, her iki grupta da hassas eklem sayısında iyileşme eğilimi gözlenmiş; ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (44).

Sundström ve arkadaşları (45) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, omega-3 yağ asidi takviyesinin AS hastalarında hastalık aktivitesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada katılımcılar; düşük doz (günlük 1,95 g omega-3) ve yüksek doz (günlük 4,55 g omega-3) omega-3 yağ asidi desteği alacak şekilde randomize edilmiştir. Yüksek doz grubundaki hastalarda, BASDAI hastalık aktivitesinde anlamlı azalma gözlenirken ($p=0,038$), düşük doz grubunda benzer bir etki saptanmamıştır. Çalışma sonucunda, uygun dozlarda uygulanan omega-3 yağ asidi desteğinin AS hastalık aktivitesini azaltma potansiyeline sahip olabileceği vurgulanmıştır.

SpA hastalarının kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından artmış risk altında olduğu bilinmektedir. Deniz kaynaklı başlıca omega-3 yağ asitleri olan

EPA ve DHA'nın, antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra kan basıncı ve kardiyak otonom fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiler gösterebildiği bildirilmektedir. (46).

PsA hastalarında deniz kaynaklı omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin, kardiyak otonom fonksiyon ve vasküler fonksiyon üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen 24 haftalık çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya toplam 145 PsA hastası dahil edilmiştir. Katılımcılar rastgele şekilde günlük 3 g omega-3 PUFA veya zeytinyağı (kontrol grubu) alacak biçimde iki gruba ayrılmıştır. Başlangıç değerlendirmesinde, en yüksek balık tüketimine sahip bireyler ile en düşük balık tüketimine sahip bireyler karşılaştırıldığında, tüm normal RR aralıklarının ortalaması [NN intervali; kalp atımları arasındaki süreyi gösteren ve kalp atım hızının tersini yansıtan parametre] açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,03$) (46).

NSAİİ'ler, SpA'nın farmakolojik tedavisinde ilk basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Otuz dokuz çalışmanın dahil edildiği bir Cochrane derlemesinde, hem konvansiyonel (non-selektif) NSAİİ'lerin hem de selektif COX-2 inhibitörlerinin ax-SpA tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (47).

Kristensen ve arkadaşları (48) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, deniz kaynaklı omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin PsA hastalarında hastalık aktivitesi, analjezik kullanımı ve inflamatuvar biyobelirteçler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmayı toplam 133 PsA hastası tamamlamış ve katılımcılara 24 hafta boyunca günlük 3 g n-3 PUFA veya 3 g zeytinyağı (kontrol grubu) desteği verilmiştir. Yirmi dört haftalık takip sonunda, n-3 PUFA grubunda DAS28-CRP, 68 hassas eklem sayısı, entezit skoru ve PASI gibi hastalık aktivitesi göstergelerinde azalma gözlenmiş; ancak bu değişikliklerin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Buna karşın, omega-3 PUFA grubunda NSAİİ ve parasetamol kullanımında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır ($p=0,04$).

SpA'da, özellikle PsA hastalarında; lipid metabolizmasındaki değişiklikler ile metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış gözlemlenmektedir. PsA hastalarında bir beslenme müdahalesinin ardından HDL ve LDL kolesterol düzeyleri ile bunların alt fraksiyonlarındaki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, 12 haftalık beslenme müdahalesinin LDL alt fraksiyonlarında anlamlı değişikliğe yol açmadığı; buna karşın HDL alt fraksiyonlarında belirgin iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca, bireyselleştirilmiş sağlıklı beslenme programına omega-3 yağ asitlerinin eklenmesinin, HDL alt fraksiyon profili üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu belirtilmiştir (49).

Omega-3 yağ asidi takviyesinin SpA hastalarında hastalık aktivitesi, inflamatuvar belirtiler ve görüntüleme bulguları üzerindeki etkilerini değerlendiren bir sistematik derleme ve meta-analize, toplam 245 SpA hastasını içeren dört randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir. Meta-analiz sonuçları, omega-3 yağ asidi desteğinin hekim tarafından değerlendirilen klinik sonuçlar, şiş eklem sayısı ve hasta tarafından bildirilen sonuçlar üzerinde anlamlı iyileşme sağlamadığını göstermiştir. Bununla birlikte, gelecekte yürütülecek randomize kontrollü çalışmalarda; daha homojen müdahale protokolleri, plasebo uygulamaları ve standartlaştırılmış sonuç ölçütleri kullanılarak omega-3 yağ asitlerinin olası yararlı etkilerinin yeniden değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (50).

Omega-3 yağ asitlerinin SpA hastalık aktivitesi üzerindeki etkileri mevcut literatüre göre tartışmalıdır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3.8. D Vitamini

Vitamin D, kemik sağlığı, bağışıklık sistemi fonksiyonları ve kalsiyum emilimi açısından önemli olan yağda çözünebilen bir mikro besin ögesidir. Başlıca kaynağı güneş ışığı olmakla birlikte, bazı besinler ve diyet takviyeleri aracılığıyla da alınabilmektedir. D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'nin, inflamasyon ve bağışıklık yanıtı ile ilişkili genlerin düzenlenmesinde rol oynadığı bildirilmektedir (15). D vitamini eksikliği, çeşitli romatizmal otoimmün hastalıklarda sık gözlenen bir durum olup, otoimmünitenin patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, romatizmal otoimmün hastalıklarda hastalık alevlenmelerinin önlenmesi ve ağrı kontrolünün desteklenmesi amacıyla D vitamini desteği uygulanabilmektedir (51).

PsA hastalarında D vitamini durumu ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir sistematik derleme ve meta-analize; 264 PsA hastası ile 287 sağlıklı kontrol bireyini içeren dört çalışma ile 225 PsA hastası ve 391 PsO hastasını kapsayan beş çalışma dahil edilmiştir. Meta-analiz sonuçlarına göre, PsA hastalarının D vitamini düzeyleri sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Buna karşın, PsA hastalarında D vitamini düzeylerinin PsO hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir ($p<0,01$). Genel olarak, PsA hastalarında D vitamini düzeylerinin genel popülasyona kıyasla daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır (52).

Benzer şekilde, serum D vitamini düzeyleri ile AS hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir meta-analize toplam 533 AS hastası dahil edilmiştir. Çalışma sonuçları, D vitamininin AS gelişimine karşı koruyucu etki gösterebileceğini ve D vitamini düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ters yönlü bir ilişki bulunduğunu ortaya koymuştur (53). Bununla birlikte, D

vitamininin AS üzerindeki olası nedensel rolünü araştıran başka bir çalışmada yapılan analizlerde, D vitamini düzeyleri ile AS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (54).

Alfacalcidol [1α OH vitamin D3] tedavisinin PsA hastalarında klinik ve immünolojik parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen bir çalışmaya toplam 19 PsA hastası dahil edilmiştir. Katılımcıların 10'una altı ay boyunca günde iki kez 0,25 µg oral alfasalsidol uygulanırken, diğer dokuz hasta kontrol grubunu oluşturmuştur. Müdahale grubunda, ilk üç ay içerisinde periferik kandaki CD3/CD69 pozitif aktive T hücreleri ile CD8 pozitif interferon-γ üreten T hücrelerinin yüzdesinde ve serum interferon-γ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir. Ayrıca, hastalığın klinik aktivitesinde altı aylık takip süresi boyunca azalma olduğu bildirilmiştir (55). Başka bir çalışmada, PsA tanısı bulunan 10 hastaya altı ay boyunca günlük 2 µg oral 1,25-dihidroksivitamin D₃ uygulanmıştır. Tedavi sonrasında hassas eklem sayısı ve hekimin genel değerlendirme skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Hastaların dördünde hassas eklem sayısında %50 veya daha fazla azalma ile belirgin klinik iyileşme saptanırken, üç hastada ise %25 veya daha fazla düzeyde orta derecede iyileşme bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, yüksek doz D vitamini uygulamasının psöriyatik artrit tedavisinde potansiyel olarak yararlı bir destekleyici yaklaşım olabileceği vurgulanmıştır (56).

Mevcut literatürde yer alan çalışmalarda, SpA hastalarında D vitamini düzeylerinin genellikle düşük olduğu bildirilmekle birlikte, elde edilen bulguların kesinliği halen tartışmalıdır. Bununla birlikte, hastalarda D vitamini eksikliği açısından sistematik tarama yapılması; eksiklik veya yetersizlik saptanması durumunda ya da bireyin D vitamini eksikliği açısından doğrulanmış risk faktörlerine sahip olması halinde D vitamini desteğinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Risk grupları arasında; raşitizm, osteomalazi, osteoporoz, kronik böbrek hastalığı, karaciğer yetmezliği, malabsorpsiyon sendromları, hiperparatiroidizm, granümatöz hastalıklar ve bazı lenfomalar gibi altta yatan hastalıklara sahip bireyler; antiepileptikler, glukokortikoidler, AIDS tedavisinde kullanılan ilaçlar, ketokonazol ve kolestiramin gibi D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaçları kullananlar; obeziteli bireyler; gebeler ve emziren kadınlar; düşme öyküsü veya travma dışı kırık öyküsü bulunan yaşlı yetişkinler ile Afrika kökenli Amerikalı ve Hispanik bireyler yer almaktadır (57). Sonuç olarak, D vitamininin SpA'nın hem patofizyolojisinde hem de tedavisinde rolünü tam olarak ortaya koymak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

3.9. Probiyotikler

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) adına çalışan uluslararası bilim insanlarından oluşan bir Uzman Danışma Grubu tarafından probiyotikler, “yeterli miktarda alındığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar” şeklinde tanımlanmıştır (58). Probiyotikler; bağırsak mikrobiyotasının dengelenmesine katkı sağlamaları ve bağırsak disbiyozisinin iyileştirilmesine yardımcı olmaları gibi sağlık üzerine olumlu etkileri nedeniyle önem kazanmaktadır (15).

İngiltere’de yaşayan, internet erişimine sahip, 18 yaş ve üzeri ve SpA tanısı bulunan bireylerin dahil edildiği internet tabanlı bir çalışmada; bağırsak semptomları ve genel iyi oluş hali üzerindeki etkileri açısından probiyotikler plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçları, probiyotik kullanımının genel iyi oluş hali veya bağırsak semptomlarında anlamlı bir iyileşme sağlamadığını göstermiştir (59). Ağız yoluyla uygulanan bir probiyotiğin SpA hastalarında hastalık aktivitesi, yorgunluk, yaşam kalitesi ve bağırsak semptomları üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan başka bir çalışmada, 32 hasta *Streptococcus salivarius*, *Bifidobacterium lactis* ve *Lactobacillus acidophilus* içeren probiyotik grubuna, 31 hasta ise plasebo grubuna randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda, her iki grup arasında Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), BASDAI ve ASAS yanıt kriterleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (60).

Ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında görülen eklem ve kas-iskelet sistemi bulguları, seronegatif otoimmün hastalık grubu içerisinde yer alan SpA kapsamında değerlendirilmektedir. Sessiz dönem ülseratif kolit hastalarında aktif SpA varlığında, *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus salivarius* içeren bir probiyotik kombinasyonunun etkilerini değerlendirmek amacıyla yürütülen bir çalışmaya; sessiz dönem ülseratif kolit ve aktif SpA tanısı bulunan toplam 18 hasta dahil edilmiştir. Katılımcılara, dört hafta boyunca günde iki doz halinde toplam iki milyar bakteri içeren probiyotik kombinasyonu uygulanmıştır. Çalışma sonunda BASDAI ($p<0,05$) ve VAS skorlarında ($p<0,05$) anlamlı azalma gözlenmiştir. Buna karşın, BASFI ($p=0,08$), CRP ($p=0,08$) ve ESR ($p=0,1$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Ayrıca, çalışma süresince hiçbir hastada ülseratif kolit alevlenmesi veya ciddi yan etki gözlenmediği; uygulanan probiyotik desteğinin NSAİİ’lerin yol açabileceği bağırsak hastalığı alevlenmeleri ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (61).

Düşük-orta düzeyde hastalık aktivitesine sahip 10 PsA hastasında yapılan bir çalışmada, katılımcılara 12 hafta boyunca probiyotik desteği uygulanmıştır. Çalışmada tüm hastalarda, bağırsak geçirgenliği belirteci olan zonulin düzeylerinin artmış olduğu saptanmış ve bu artışın periferik Th17 hücre sıklığı

ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, bağırsak inflamasyonu belirteci olan kalprotektin düzeylerinin 10 hastanın 6'sında yüksek olduğu belirlenmiştir. Probiyotik kullanımı sonrasında hastalık aktivitesi ve bağırsak geçirgenliğinde azalma gözlenmiştir; ancak bu olumlu etkilerin probiyotik desteğinin sonlandırılmasının ardından devam etmediği bildirilmiştir (62).

ABD'deki FORWARD verileri kullanılarak PsA hastalarında probiyotik kullanımı ile hasta tarafından bildirilen sonuçlar arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, probiyotik kullanım oranının zaman içerisinde arttığı gösterilmiştir. Kullanım oranının 2008 yılında %1'in altında iken, 2018 yılında yaklaşık %7'ye ulaştığı bildirilmiştir. Probiyotik kullanan bireylerin çoğunlukla beyaz, kadın, yüksek eğitim düzeyine ve yüksek gelir seviyesine sahip kişiler olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, probiyotik kullanan PsA hastalarının; kullanmayan bireylere kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük Short Form-36 Fiziksel Bileşen Özeti (SF-36 PCS) skorlarına ($p=0,04$) ve daha yüksek ağrı skorlarına sahip olduğu saptanmıştır ($p=0,03$). Bununla birlikte, probiyotik kullanımı öncesi ve sonrası dönem karşılaştırıldığında; Hasta Aktivite Ölçeği II, Sağlık Değerlendirme Anketi II, SF-36 PCS, SF-36 Zihinsel Bileşen Özeti ve ağrı skorları açısından anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (63).

RA ve SpA hastalarında probiyotik desteğinin semptomlar ve hastalık aktivitesi üzerindeki etkilerini değerlendiren randomize kontrollü çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizine toplam 13 çalışma dahil edilmiştir. Bu çalışmaların sekizi toplam 344 RA hastasını, ikisi ise toplam 197 SpA hastasını içermekte olup ayrıca üç meta-analiz de değerlendirilmiştir. Meta-analiz sonuçlarına göre, RA hastalarında probiyotik desteğinin CRP düzeylerinde orta derecede azalma sağlayabileceği ve hastalık aktivitesini azaltabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, mevcut kanıtların sınırlı olması ve çalışmalar arasındaki heterojenite nedeniyle, inflamatuvar artritli hastalarda hastalık kontrolü amacıyla probiyotik kullanımının rutin olarak önerilmesinin uygun olmadığı vurgulanmıştır (64).

Probiyotikler ve SpA üzerine etkileri ile ilişkili mevcut çalışmaların sonuçları tartışmaya açıktır. Bu nedenle probiyotikler, tedavi protokolleri ve uzun vadeli etkilerle ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

3.10. Selenyum

Selenyum, bağışıklık sistemi fonksiyonları üzerinde etkili olduğu bilinen önemli mikro besin öğelerinden biridir (30). Bununla birlikte, literatürde SpA hastalıklarının yönetiminde selenyumun etkilerini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır.

PsO hastalarında serum selenyum düzeylerinde azalma görülebileceği ve düşük selenyum düzeylerinin hastalık süresinin uzun olmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, selenyum desteğinin farklı PsO alt tiplerine sahip hastalardaki etkilerinin değişkenlik gösterebildiği belirtilmektedir (30). Literatürde SpA hastalıklarının yönetiminde selenyumun etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Şiddetli eritrodermik (EP) PsO'lu PsA hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, konvansiyonel tedaviye ek olarak 48 µg selenyum aspartat, 50 mg koenzim Q10 (ubikinon asetat) ve 50 mg E vitamini (α-tokoferol) kombinasyonunun PsA hastalarında faydalı bir seçenek olabileceği görülmüştür (65).

İnflamatuvar artritlerde (RA, PsA ve AS dahil) artmış kardiyovasküler hastalık riskinin nedeni net değildir. Selenyum eksikliğinin kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği ve inflamatuvar durumlarda serum selenyum (s-selenyum) düzeylerinin azalabileceğine dair bulgular mevcuttur (66). RA, PsA ve AS hastalarında serum selenyum (s-selenyum) düzeylerini incelemek; antiromatizmal tedavinin s-selenyum düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmek ve s-selenyum ile hastalık aktivitesi ile kardiyovasküler hastalık risk belirteçleri dahil çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki ilişkileri araştırmak amacıyla yürütülen bir çalışmaya toplam 64 RA, 40 PsA ve 26 AS hastası dahil edilmiştir. Çalışma bulgularına göre, toplam inflamatuvar artrit grubunda antiromatizmal tedavinin başlanmasından sonraki ilk altı hafta içerisinde s-selenyum düzeylerinde artış gözlenmiş ve bu düzeylerin altı aylık takip süresinin sonuna kadar stabil kaldığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, inflamatuvar artritli hastalarda s-selenyum düzeylerinin referans aralık içerisinde bulunmasına rağmen, optimal kardiyovasküler koruma için gerekli olabilecek düzeylerin altında kaldığı belirtilmiştir. Ayrıca, antiromatizmal tedavinin s-selenyum düzeyleri üzerinde nispeten hızlı ve kalıcı bir etki oluşturduğu ve s-selenyum düzeylerindeki artışın inflamasyonun azalmasıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (66).

SpA'da selenyum takviyesinin etkinliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle, mevcut verilerle rutin kullanımına yönelik bir öneride bulunulamaz. Selenyum takviyesinin hastalık aktivitesi üzerindeki etkilerini değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

4.1. Sonuç

Spondiloartritler, başlıca ağrı ile eklem ve omurgada tutuklukla karakterize, immün aracılı mekanizmalarla birbiriyle ilişkili kronik inflamatuvar hastalıklar

grubudur. Günümüzde hastalığın etkin yönetimi; farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarının birlikte uygulanmasını içermektedir. Farmakolojik olmayan tedavi seçeneklerinden biri olan tıbbi beslenme tedavisi ise, SpA'nın hem patogenezinde hem de hastalık yönetiminde önemli bir yere sahiptir.

Literatürde yer alan çalışmalar, inflamasyonun azaltılmasını hedefleyen özellikle antiinflamatuvar beslenme modellerinin hastalık yönetimine katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bu kapsamda Akdeniz diyeti; antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle birçok kronik hastalığın tedavisinde destekleyici bir yaklaşım olarak öne çıkmakta ve SpA hastalarında inflamatuvar belirteçlerin azaltılması, semptomların ve hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması ile genel sağlık durumunun iyileştirilmesi üzerindeki olumlu etkileriyle dikkat çekmektedir. Ayrıca, omega-3 yağ asitleri, probiyotikler ve mikro besin öğelerinin yeterli alımının da immün yanıtın düzenlenmesine katkı sağlayarak hastalık seyrini olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmektedir.

Obezite, vücutta inflamasyonun artmasına katkı sağlayan ve SpA ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, başta PsA olmak üzere tüm SpA hastalarında vücut ağırlığının kontrol altında tutulması büyük önem taşımaktadır. Literatürde, özellikle fazla kilolu ve obeziteli hastalarda uygulanan hipokalorik beslenme yaklaşımlarının; vücut ağırlığı kaybı sağlayarak hastalık aktivitesi ve inflamatuvar yük üzerinde olumlu etkiler gösterebileceği bildirilmektedir.

Sonuç olarak, spondiloartritlerde tıbbi beslenme tedavisi; inflamasyonun kontrol altına alınmasına katkı sağlaması ve yaşam kalitesini iyileştirmesi nedeniyle farmakolojik tedavilere destekleyici bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavilerinin bu hasta grubunda henüz yaygın biçimde uygulanmadığı ve mevcut literatürde kanıt düzeyi yüksek çalışma sayısının sınırlı olduğu görülmektedir. Bu nedenle, mevcut bilgi boşluklarının giderilebilmesi ve beslenme yaklaşımlarının etkinliğinin daha net ortaya konabilmesi amacıyla daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKÇA

- Ramonda, R., Cozzi, G., & Oliviero, F. (2025). Nutritional guidance in spondyloarthritis: Confronting the evidence gap. *Current Opinion in Rheumatology*, 37(4), 269–275.
- Popa, S. L., Dumitrascu, D. I., Brata, V. D., Duse, T. A., Florea, M. D., Ismaiel, A., et al. (2022). Nutrition in spondyloarthritis and related immune-mediated disorders. *Nutrients*, 14(6), 1278.
- Fatica, M., Çela, E., Ferraioli, M., Costa, L., Conigliaro, P., Bergamini, A., et al. (2024). The effects of smoking, alcohol, and dietary habits on the progression and management of spondyloarthritis. *Journal of Personalized Medicine*, 14(12), 1114.
- Hulander, E., Zverkova Sandström, T., Beckman Rehnman, J., Law, L., Söderberg, S., & Forsblad-d'Elia, H. (2023). Patients with radiographic axial spondylarthritis have an impaired dietary intake—A cross-sectional study with matched controls from northern Sweden. *Arthritis Research & Therapy*, 25(1), 142.
- Fassio, A., Atzeni, F., Rossini, M., D'Amico, V., Cantatore, F., Chimenti, M. S., et al. (2023). Osteoimmunology of spondyloarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14924.
- Wendling, D., Hecquet, S., Fogel, O., Letarouilly, J. G., Verhoeven, F., Pham, T., et al. (2022). 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*, 89(3), 105344.
- Sharip, A., & Kunz, J. (2020). Understanding the pathogenesis of spondyloarthritis. *Biomolecules*, 10(10), 1461.
- López-Medina, C., & Moltó, A. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 32(2), 241–253.
- Stolwijk, C., van Onna, M., Boonen, A., & van Tubergen, A. (2016). Global prevalence of spondyloarthritis: A systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care & Research*, 68(9), 1320–1331.
- Navarro-Compán, V., Sepriano, A., Capelusnik, D., & Baraliakos, X. (2025). Axial spondyloarthritis. *The Lancet*, 405(10473), 159–172.
- Poddubnyy, D. (2020). Classification vs diagnostic criteria: The challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. *Rheumatology*, 59(Suppl. 4), iv6–iv17.
- van Gaalen, F. A., & Rudwaleit, M. (2023). Challenges in the diagnosis of axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 37(3), 101871.

- Proft, F., Duran, T. I., Ghoreschi, K., Pleyer, U., Siegmund, B., & Poddubnyy, D. (2024). Treatment strategies for spondyloarthritis: Implementation of precision medicine—or “one size fits all” concept? *Autoimmunity Reviews*, 23(10), 103638.
- Ramiro, S., Nikiphorou, E., Sepriano, A., Ortolan, A., Webers, C., Baraliakos, X., et al. (2023). ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 19–34.
- Gopalarathinam, R., Sankar, R., & Zhao, S. S. (2024). Role of anti-inflammatory diet and fecal microbiota transplant in psoriatic arthritis. *Clinical Therapeutics*, 46(7), 588–596.
- Ometto, F., Ortolan, A., Farber, D., Lorenzin, M., Dellamaria, G., Cozzi, G., et al. (2021). Mediterranean diet in axial spondyloarthritis: An observational study in an Italian monocentric cohort. *Arthritis Research & Therapy*, 23(1), 219.
- Caso, F., Navarini, L., Carubbi, F., Picchianti-Diamanti, A., Chimenti, M. S., Tasso, M., et al. (2020). Mediterranean diet and psoriatic arthritis activity: A multicenter cross-sectional study. *Rheumatology International*, 40(6), 951–958.
- Katsimbri, P., Grivas, A., Papadavid, E., Tzannis, K., Flouda, S., Moysidou, G. S., et al. (2024). Mediterranean diet and exercise are associated with better disease control in psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology*, 43(9), 2877–2887.
- Macaluso, F. S., Caprioli, F., Benedan, L., Bezzio, C., Caporali, R., Cauli, A., et al. (2024). The management of patients with inflammatory bowel disease-associated spondyloarthritis: Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) and Italian Society of Rheumatology (SIR) recommendations based on a pseudo-Delphi consensus. *Autoimmunity Reviews*, 23(5), 103533.
- Sundström, B., Wållberg-Jonsson, S., & Johansson, G. (2011). Diet, disease activity, and gastrointestinal symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*, 30(1), 71–76.
- Chicco, F., Magri, S., Cingolani, A., Paduano, D., Pesenti, M., Zara, F., et al. (2021). Multidimensional impact of Mediterranean diet on IBD patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, 27(1), 1–9.
- Lambadiari, V., Katsimbri, P., Kountouri, A., Korakas, E., Papathanasi, A., Maratou, E., et al. (2024). The effect of a ketogenic diet versus Mediterranean diet on clinical and biochemical markers of inflammation in patients with obesity and psoriatic arthritis: A randomized crossover trial. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2475.

- Ang, Q. Y., Alexander, M., Newman, J. C., Tian, Y., Cai, J., Upadhyay, V., et al. (2020). Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells. *Cell*, 181(6), 1263–1275.
- Haugen, M., Kjeldsen-Kragh, J., Nordvåg, B. Y., & Førre, O. (1991). Diet and disease symptoms in rheumatic diseases—Results of a questionnaire based survey. *Clinical Rheumatology*, 10(4), 401–407.
- Adawi, M., Damiani, G., Bragazzi, N. L., Bridgewood, C., Pacifico, A., Conic, R. R. Z., et al. (2019). The impact of intermittent fasting (Ramadan fasting) on psoriatic arthritis disease activity, enthesitis, and dactylitis: A multicentre study. *Nutrients*, 11(3), 601.
- Ben Nessib, D., Maatallah, K., Ferjani, H., Kaffel, D., & Hamdi, W. (2020). Impact of Ramadan diurnal intermittent fasting on rheumatic diseases. *Clinical Rheumatology*, 39(8), 2433–2440.
- Isasi, C., Stadnitsky, A., Casco, F., Tejerina, E., Royuela, A., Esteban, B., et al. (2020). Non-celiac gluten sensitivity and chronic refractory low back pain with spondyloarthritis features. *Medical Hypotheses*, 140, 109646.
- Drucker, A. M., Qureshi, A. A., Thompson, J. M., Li, T., & Cho, E. (2020). Gluten intake and risk of psoriasis, psoriatic arthritis, and atopic dermatitis among United States women. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(3), 661–665.
- Michaëlsson, G., Gerdén, B., Hagforsen, E., Nilsson, B., Pihl-Lundin, I., Kraaz, W., et al. (2000). Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *British Journal of Dermatology*, 142(1), 44–51.
- Ford, A. R., Siegel, M., Bagel, J., Cordero, K. M., Garg, A., Gottlieb, A., et al. (2018). Dietary recommendations for adults with psoriasis or psoriatic arthritis from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A systematic review. *JAMA Dermatology*, 154(8), 934–950.
- Huber, R., Herdrich, A., Rostock, M., & Vogel, T. (2001). Klinische Remission einer HLA-B27-positiven Sakroiliitis unter veganer Kost. *Complementary Medicine Research*, 8(4), 228–231.
- Lewandowska, M., Dunbar, K., & Kassam, S. (2021). Managing psoriatic arthritis with a whole food plant-based diet: A case study. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 15(4), 402–406.
- Yamashita, H., Morita, T., Ito, M., Okazaki, S., Koto, M., Ichikawa, Y., et al. (2019). Dietary habits in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Low intake of meat in psoriasis and high intake of vitamin A in psoriatic arthritis. *Journal of Dermatology*, 46(9), 759–769.
- Wang, X. J., Voortman, T., de Crom, T. O. E., Tilly, M., Kavousi, M., Ikram, M. K., et al. (2024). Healthy and unhealthy plant-based diets and the risk of

- cardiovascular diseases: The Rotterdam study and updated meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 87, 8–15.
- Weikert, C., Trefflich, I., Menzel, J., Obeid, R., Longree, A., Dierkes, J., et al. (2020). Vitamin and mineral status in a vegan diet. *Deutsches Ärzteblatt International*, 117(35–36), 575–582.
- Reimold, A. M., & Chandran, V. (2014). Nonpharmacologic therapies in spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 28(5), 779–792.
- Zabotti, A., De Marco, G., Gossec, L., Baraliakos, X., Aletaha, D., Iagnocco, A., et al. (2023). EULAR points to consider for the definition of clinical and imaging features suspicious for progression from psoriasis to psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(9), 1162–1170.
- Abou-Raya, A., Abou-Raya, S., & Helmii, M. (2014). OP0076 effect of exercise and dietary weight loss on symptoms and systemic inflammation in obese adults with psoriatic arthritis: Randomized controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(Suppl. 2), 89.2–90.
- Di Minno, M. N., Peluso, R., Iervolino, S., Russolillo, A., Lupoli, R., Scarpa, R., et al. (2014). Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(6), 1157–1162.
- Klingberg, E., Bilberg, A., Björkman, S., Hedberg, M., Jacobsson, L., Forsblad-d'Elia, H., et al. (2019). Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: An interventional study. *Arthritis Research & Therapy*, 21(1), 17.
- Klingberg, E., Björkman, S., Eliasson, B., Larsson, I., & Bilberg, A. (2020). Weight loss is associated with sustained improvement of disease activity and cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis and obesity: A prospective intervention study with two years of follow-up. *Arthritis Research & Therapy*, 22(1), 254.
- Leite, B. F., Morimoto, M. A., Gomes, C. M. F., Klemz, B. N. C., Genaro, P. S., Shivappa, N., et al. (2022). Dietetic intervention in psoriatic arthritis: The DIETA trial. *Advances in Rheumatology*, 62(1), 12.
- Skouvaklidou, E., Theodoridis, X., Tziona, E., Vounotrypidis, P., Dimitroulas, T., & Chourdakis, M. (2024). Effectiveness of n-3 fatty acids supplementation on spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 43(12), 233–240.
- Madland, T. M., Björkkjaer, T., Brunborg, L. A., Frøyland, L., Berstad, A., & Brun, J. G. (2006). Subjective improvement in patients with psoriatic arthritis after short-term oral treatment with seal oil: A pilot study with double blind comparison to soy oil. *The Journal of Rheumatology*, 33(2), 307–310.

- Sundström, B., Stålnacke, K., Hagfors, L., & Johansson, G. (2006). Supplementation of omega-3 fatty acids in patients with ankylosing spondylitis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 35(5), 359–362.
- Kristensen, S., Schmidt, E. B., Schlemmer, A., Rasmussen, C., Lindgreen, E., Johansen, M. B., et al. (2016). The effect of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac autonomic and hemodynamic function in patients with psoriatic arthritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 216.
- Kroon, F. P., van der Burg, L. R., Ramiro, S., Landewé, R. B., Buchbinder, R., Falzon, L., et al. (2015). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(7), CD010952.
- Kristensen, S., Schmidt, E. B., Schlemmer, A., Rasmussen, C., Johansen, M. B., & Christensen, J. H. (2018). Beneficial effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on inflammation and analgesic use in psoriatic arthritis: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 47(1), 27–36.
- Scherer, D., Leite, B. F., Morimoto, M. A., Oliveira, T. L., Klemz, B. N. C., Freitas, R. A. M. S., et al. (2024). Nutritional effect on lipoproteins and their subfractions in patients with psoriatic arthritis: A 12-week randomized trial—The DIETA trial. *Advances in Rheumatology*, 64(1), 47.
- Skouvaklidou, E., Theodoridis, X., Tziona, E., Vounotrypidis, P., Dimitroulas, T., & Chourdakis, M. (2024). Effectiveness of n-3 fatty acids supplementation on spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 43(12), 233–240.
- Athanassiou, L., Kostoglou-Athanassiou, I., Koutsilieris, M., & Shoenfeld, Y. (2023). Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Biomolecules*, 13(4), 709.
- Radić, M., Đogaš, H., Kolak, E., Gelemanović, A., Nenadić, D. B., Vučković, M., et al. (2023). Vitamin D in psoriatic arthritis—A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 60, 152200.
- Cai, G., Wang, L., Fan, D., et al. (2015). Vitamin D in ankylosing spondylitis: Review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*, 438, 316–322.
- Jiang, J., Shao, M., & Wu, X. (2022). Vitamin D and risk of ankylosing spondylitis: A two-sample Mendelian randomization study. *Human Immunology*, 83(1), 81–85.
- Gaál, J., Lakos, G., Szodoray, P., et al. (2009). Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: Results of an open, follow-up pilot study. *Acta Dermato-Venereologica*, 89(2), 140–144.

- Huckins, D., Felson, D. T., & Holick, M. (1990). Treatment of psoriatic arthritis with oral 1,25-dihydroxyvitamin D3: A pilot study. *Arthritis & Rheumatism*, 33(11), 1723–1727.
- Essouma, M., & Noubiap, J. J. (2017). Are systematic screening for vitamin D deficiency and vitamin D supplementation currently feasible for ankylosing spondylitis patients? *International Journal of Inflammation*, 2017, 7840150.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations, & World Health Organization. (2001). *Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria*. World Health Organization. Retrieved from http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf
- Brophy, S., Burrows, C. L., Brooks, C., et al. (2008). Internet-based randomised controlled trials for the evaluation of complementary and alternative medicines: Probiotics in spondyloarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9, 4.
- Jenks, K., Stebbings, S., Burton, J., et al. (2010). Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: A randomized controlled trial. *The Journal of Rheumatology*, 37(10), 2118–2125.
- Sanges, M., Valente, G., Rea, M., et al. (2009). Probiotics in spondyloarthritis associated with ulcerative colitis: A pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 13(3), 233–234.
- Haidmayer, A., Bosch, P., Lackner, A., et al. (2020). Effects of probiotic strains on disease activity and enteric permeability in psoriatic arthritis—A pilot open-label study. *Nutrients*, 12(8), 2337.
- Grinnell, M., Ogdie, A., Wipfler, K., & Michaud, K. (2020). Probiotic use and psoriatic arthritis disease activity. *ACR Open Rheumatology*, 2(6), 330–334.
- Sanchez, P., Letarouilly, J. G., Nguyen, Y., et al. (2022). Efficacy of probiotics in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 14(2), 354.
- Kharaeva, Z., Gostova, E., De Luca, C., Raskovic, D., & Korkina, L. (2009). Clinical and biochemical effects of coenzyme Q(10), vitamin E, and selenium supplementation to psoriasis patients. *Nutrition*, 25(3), 295–302.
- Deyab, G., Hokstad, I., Aaseth, J., et al. (2018). Effect of anti-rheumatic treatment on selenium levels in inflammatory arthritis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 49, 91–97.

A decorative rectangular frame with a white center. The frame is composed of a thick border with a color gradient from blue on the left to red on the right. The corners are adorned with stylized, colorful leaves in shades of blue, green, and red. Small white circles with blue outlines are placed at the midpoints of the top and bottom edges of the frame.

BÖLÜM 15

Afetlere Yönelik Toplu Beslenme Sistemleri Yönetimine İlişkin Yeni Yaklaşımlar

Muhammed Emin Köktaş¹ & Muhammet Ali Cebirbay²

1.GİRİŞ

Afetler; fiziksel, sosyal ve ekonomik kayıplara sebep olan, toplumun olağan hayatını ve faaliyetlerini durduran doğa veya insan kaynaklı yıkıcı olaylar olarak tanımlanmaktadır (Yaşar & Eke Çiftçi, 2025). Sel, deprem veya çatışma gibi kriz anlarında yolların, mutfak ekipmanlarının ve tedarik zincirlerinin zarar görmesi, afetzedelerin akut beslenme yetersizlikleri (örn., malnütrisyon) yaşamasına neden olmaktadır. Akut beslenme yetersizlikleri sadece açlık hissi oluşmasıyla kalmamakta, bağışıklığın zayıflamasına, bulaşıcı hastalıkların kısa sürede yayılmasına ve özellikle risk teşkil eden gruplarda (örn., bebekler, gebeler, yaşlılar) ölümlere neden olabilmektedir. (Öney & Akman, 2022; Alataş & Arslan, 2024; Kasim ve ark., 2025).

Afet durumlarında beslenme hizmetlerinin temel amacı sadece beslenmek veya kalori sağlamak değil, aynı zamanda sağlığın korunması, salgın hastalıklara karşı bağışıklığın güçlendirilerek hastalık ve ölümlerin önlenmesidir (Sağlık Bakanlığı, 2026). Ancak afet ortamındaki kaotik süreçte bu hedefi gerçekleştirmek zorlaşmaktadır. Özellikle ilk 72 saat içerisinde yaşanabilecek altyapı çökmelerinden dolayı karayolundan geleneksel lojistiği kullanma olanakları çok düşüktür. Kriz anı yönetiminde yaşanan en büyük zorluklardan birisi de, anlık değişim gösteren demografik talep belirsizliği ve fiziksel risklerin yoğun olduğu alanlarda hayati önem arz eden yardımları hızlı ve güvenli bir şekilde ulaştırmaktır (Alamri ve ark., 2021; Mili & Argoubi, 2025). Afet durumlarında uygulanması gereken programlar afetin türüne, müdahale zamanına, imkân ve koşullara veya yerinin büyüklüğüne göre değişkenlik gösterebilmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2026).

Bu zorluklar son yıllarda afet yönetiminde geleneksel lojistik yerine proaktif ve teknolojik odaklı çözümler üretilmesini zorunlu kılmıştır (Bounie ve ark., 2020). Modernize edilmiş afetlere yönelik toplu beslenme sistemi yönetimi;

¹ Dyt., Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Konya, Türkiye, ORCID: 0009-0000-1305-9552

² Doç. Dr. Muhammet Ali CEBİRBAY, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Konya, Türkiye, ORCID: 0000-0003-3484-7173

yalnızca gıdaların ulaşma ve hazırlanma boyutundan çıkarak Coğrafi Bilgi Sistemleri, İnsansız Hava/Kara Araçları (İHA, İKA) filoları, ve sürdürülebilir protein kaynaklarının da entegre edilerek biyomühendislik alanının da dahil edildiği multidisipliner bir alana dönüşmüştür.

Modern afet yönetiminde Coğrafi Bilgi Sistemleri (CBS); verilerin toplanması, haritalandırılması ve mekânsal analizler yapılarak müdahale stratejilerinin belirlenmesinde kullanılan multidisipliner bir araçtır (Bounie ve ark., 2020). Türkiye Afet Müdahale Planı (TAMP) uyarınca "Bilgi ve Planlama Servisi" altında konumlandırılan bu sistemler; uzaktan algılama ve veri tabanları ile ortak çalışarak afet anında durum değerlendirmesi yapılmasına, risklerin hesaplanmasına ve müdahale stratejileri için çözüm modelleri üretilmesine imkan tanımaktadır (AFAD, 2022). Geleneksel lojistik yetersizliklerin ve plansız yardımların aşılmasında CBS, gıda yardımlarının rastgele dağıtılması yerine bölge bazlı gerçek ihtiyaç analizlerinin yapılmasını sağlayarak kaynak yönetimini optimize etmektedir. (Gupta ve ark., 2022; Ji, 2024). Bu teknoloji sayesinde afet bölgesindeki "gıda yoksulluğu" adacıkları ile bölgesel erişim eşitsizlikleri sayısal verilerle tespit edilerek müdahale verimliliği artırılmaktadır (Harini & Susilo, 2017; Huda ve ark., 2025).

Bu olanak sayesinde diyabet, çölyak, alerji gibi beslenmeye bağlı kronik hastalıklara sahip bireylerin hangi bölgede olduğu ve o bölgenin rasyonuna dahil edilerek bireye özgü diyet tedariki ve teslimi yapılabilir (Khoufi ve ark., 2019; Mathengan ve ark., 2023; Chen ve ark., 2025). Coğrafi Bilgi Sistemleri sayesinde belirlenen bu kritik süreçte karayolu erişiminin kapalı olduğu (örn., sel, enkaz, heyelan) durumlarda; formül mamalar, temiz içilebilir su ihtiyacı ve hasta bireylere özgü klinik beslenme ürünlerinin teslimatı için yapay zeka destekli İHA'lar kullanılmaktadır (Li ve ark., 2023; Zou ve ark., 2026).

Besin güvenliği ve korunması açısından kullanılacak gıdaların niteliğinde de değişim zorunluluktur. Gıdaların muhafaza edilmesi ve taşınma sırasında oluşabilecek mikrobiyal risklerin önemi artmaktadır. Dolayısıyla hayvansal protein kaynaklarının yerini havada taşınırken dayanabilen, uzun raf ömrüne sahip olan, sürdürülebilir çevre destekli ve besin içeriği yüksek alternatif ve hibrit protein kaynakları almaktadır (Kaplan & McClements, 2025; Gerber ve ark., 2026). Gıda ve afet alanı teknolojilerindeki ilerlemeler, afet anında kullanılacak besinlerin raf ömrünü uzun olmasını sağlamak için mikrobiyal ve nanoteknolojik ambalajlama teknikleri ile fonksiyonel besinlerin zenginleştirilmesi gibi kritik müdahale stratejilerini merkeze koymaktadır (Hadi ve ark., 2022; Fadiji ve ark., 2023).

2. Afetlerde Toplu Beslenme Sistemleri

Afetlerde toplu beslenme hizmetlerinin temel amacı, yalnızca bireylerin açlık hissini gidermek veya enerji ihtiyacını karşılamak değil, bütünsel bir yaklaşımla toplum sağlığını korumak ve sürdürmektir. Bu kapsamda bağışıklık sisteminin

güçlendirilmesi, bulaşıcı hastalıkların yayılmasının önlenmesi ve akut beslenme yetersizliği (malnütrisyon) kaynaklı can kayıplarının önüne geçilmesi kritik müdahale alanlarını oluşturmaktadır. Özellikle bebekler, gebeler, emziren anneler, yaşlılar ve kronik rahatsızlığı bulunan özel gereksinimli gruplarda morbidite ve mortalite oranlarını azaltmak için mikrobesein öğeleri açısından optimize edilmiş rasyonların ve tıbbi beslenme tedavilerinin ulaştırılması hedeflenmektedir. Afet yönetiminin genel amaçları ile uyumlu olarak, beslenme sistemleri aracılığıyla kesintiye uğrayan hayatın en kısa sürede normale döndürülmesi ve toplumsal dayanıklılığın artırılması esas alınmaktadır. Bu süreçte gıda tedarik zincirini güvenli bir şekilde kurarak mikrobiyal riskleri yönetmek ve gıdaya erişimdeki mekânsal eşitsizlikleri gidererek kaynakların etkin kullanımını sağlamak temel bir zorunluluktur (Sağlık Bakanlığı, 2026; AFAD, 2022).

Afetlerin ilk 72 saati, altyapı hasarları nedeniyle karayolundan geleneksel lojistiği kullanma olanaklarının oldukça düştüğü kritik bir evredir. Türkiye Afet Müdahale Planı (TAMP) kapsamında, ilan edilen afet seviyesinin 2, 3 veya 4 olması durumunda görevlendirilen tüm ekiplerin beslenme ve barınma ihtiyaçlarını minimum 72 saat boyunca kendi kendine yetecek şekilde planlaması zorunludur. Sağlık Bakanlığı'na göre bu süreçteki beslenme hizmetlerinin temel amacı, yalnızca enerji ihtiyacını karşılamak değil; bağışıklığı güçlendirerek salgın hastalıkları, akut beslenme yetersizliklerini ve ölümleri önlemektir. Temiz su temini (WASH) çerçevesinde dehidratasyonu önlemek amacıyla kişi başı günlük asgari 15 litre, ekstrem durumlarda ise en az 7 litre temiz su sağlanmalıdır. Bu suların dezenfeksiyonunda, 30 dakikalık temas süresi sonunda litre başına 0,5 mg serbest klor kalıntısı bırakacak şekilde işlem yapılması klinik bir zorunluluktur. Riskli grupların takibinde, bebek formül mamalarının mutlaka kaynatılmış veya dezenfekte edilmiş su kullanılarak hazırlanması kurala bağlanmıştır (AFAD, 2022; Sağlık Bakanlığı, 2026).

Gıda güvenliğini korumak adına, elektrik kesintilerinin 4 saat ve daha uzun sürdüğü durumlarda bozulma riski taşıyan taze gıdaların imha edilmesi gerekmektedir. İlk müdahalede sunulan geleneksel kuru erzak ve konserve ürünler genellikle karbonhidrat yoğunluklu ve mikrobesein öğeleri açısından yetersiz olduğu için bu süreçte vitamin ve minerallerle optimize edilmiş fonksiyonel acil durum rasyonlarının ulaştırılması stratejik bir öneme sahiptir (AFAD, 2022; Sağlık Bakanlığı, 2026).

Afetlerin ilk etkilerinin hafiflediği 72 saat sonrasındaki dönem, müdahale çalışmalarının "sürdürülebilir operasyonel evreye" geçtiği süreç olarak tanımlanmaktadır (AFAD, 2022). Türkiye Afet Müdahale Planı (TAMP) uyarınca bu aşamada beslenme hizmetlerinin ana çözüm ortağı olan Türk Kızılay, ana ve destek çözüm ortaklarının talepleri doğrultusunda belirlenen bölgelerde sabit ve seyyar üretim tesisleri kurarak sıcak yemek hizmetini başlatmaktadır.

Operasyonel süreçte gıda güvenliğini sağlamak amacıyla toplu tüketim alanları, gıda depoları ve gıda tedarik zinciri düzenli denetimlere tabi tutulmaktadır (AFAD, 2022; Sağlık Bakanlığı, 2026).

Sağlık Bakanlığı rehberine göre 72 saat sonrasında standart menülerin ötesine geçilerek; bebekler, gebeler, emziren anneler ve yaşlılar gibi riskli gruplar için tıbbi beslenme stratejileri devreye alınmaktadır. Özellikle diyabetli afetzedelerin glisemik kontrolünü sağlamak amacıyla kapiller glukozun 70-180 mg/dL aralığında tutulması ve insülinlerin 2-8°C soğuk zincirde muhafaza edilmesi klinik bir zorunluluk olarak uygulanmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2026). Bebek beslenmesinde ise formül mamaların kesinlikle kaynatılmış veya dezenfekte edilmiş su ile hazırlanması kuralı bu evrede de titizlikle sürdürülmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2026; Kasim ve ark., 2025). Temiz su temini (WASH) kapsamında, toplu su sistemlerinde litre başına 0,5 mg serbest klor kalıntısı sağlanarak su sanitasyonu denetim altında tutulmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2026; WHO, 2015).

Afet anlarında ilk müdahalede tedariki sağlanan geleneksel gıdaların (örn., kuru erzak, bisküvi, konserve ürünleri) karbonhidrat yoğunluklu ve mikrobesein öğeleri açısından yetersiz oluşu fizyolojik sorunların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Pradhan ve ark., 2016). Bu eksiklikler; özellikle özel gereksinimli gruplarda (örn., bebekler, gebeler, yaşlılar, emziren anneler, kronik rahatsızlığı olan bireyler) morbidite ve mortalite oranlarında belirgin artışların yaşandığı bilinmektedir. Uzun süren elektrik kesintileri soğuk zincir altında muhafaza edilmesi gereken ürünlerin bozulmasına sebep olmaktadır (Baruah & Kumar, 2014; Deshmukh ve ark., 2015). Soğuk zincirin kırılmaması, sadece sağlıklı bireylerin ürünlerini değil aynı zamanda hastalığa sahip bireylerin özel beslenme ürünlerini de ve ilaç sevkiyatının kırılmadan taşınması ve teslim edilmesi zorunluluktur etkileyerek akut komplikasyonların gelişmesine yol açmaktadır (WHO, 2015; Sağlık Bakanlığı, 2026).

Bu kritik tablo dış ortama dayanıklı, uzun raf ömrüne sahip, mikrobiyolojik açıdan güvenilir ve yüksek proteine sahip gıdaların elzem olduğunu ortaya koymaktadır (Kaplan & McClements, 2025). Karayolunun kapanmasıyla birlikte yetersiz kalınmasına karşın İHA araçlarının fonksiyonel bir şekilde kullanılmasının önemi artmaktadır (Zou ve ark., 2026). Yeni nesil otonom İHA araçlarının hızı, olumsuz hava koşullarına karşı dayanıklılığı ve temassız teslimat özelliği insan hayatını da riske atmadan afet durumlarında tıbbi beslenmenin sürdürülebilir düzeyde önemli bir konuma sahip olmaktadır. CBS ve otonom lojistiğin geliştirilmesi ve çağdaştırılmış sürdürülebilir gıda ürünlerinin ülkelerin ulusal rehberine entegre edilerek, afetler oluşabilecek önenebilir can kayıplarını azaltmak açısından güçlü bir hamle olarak görülmektedir (Li ve ark., 2023; Chen ve ark., 2025).

3. Afetlerde Toplu Beslenme İçerisinde Klinik Beslenme ve Temiz Su (WASH) İhtiyacı

Afet anında risk altındaki grupların (Bebekler, gebeler, yaşlılar, kronik hastalar) hayati önem taşıyan klinik eşik değerler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1 Klinik Beslenme ve Temiz Su (WASH) Araştırmaları

Araştırmacı ve Yıl	Araştırma Tipi ve Yöntem	Örneklem / Veri Seti	Sayısal ve Objektif Bulgular
(Sağlık Bakanlığı, 2026)	Klinik İzlem ve Standardizasyon	Afetzede Yenidoğanlar ve Diyabetliler	Bebek formül mamalarının kesinlikle kaynamış/dezenfekte su ile hazırlanması kurala bağlanmıştır. Diyabetli afetzedelerde glisemik hedeflerin tutturulabilmesi için kapiller glukozun 70-180 mg dL ⁻¹ aralığında (HbA1c <%7,0) tutulması ve insülinlerin 2-8°C soğuk zincirde saklanması klinik olarak şart koşulmuştur.
(Sağlık Bakanlığı, 2026)	Sanitasyon Analizi (WASH)	Afet Bölgesi Toplu Su Tesisleri	Dehidratasyonu önlemek adına kişi başı asgari günlük 15 Litre (ekstrem durumlarda en az 7 Litre) temiz su sağlanmalıdır. Sular, litre başına 0,5 mg serbest klor kalıntısı bırakacak şekilde ve 30 dakika temas süresiyle dezenfekte edilmelidir.
(Alataş & Arslan 2024)	Kesitsel Saha Anketi ve Tedarik Zinciri Analizi	Malatya, Adıyaman ve Kahramanmaraş Deprem Bölgeleri	2023 depremleri sonrası gıda tedarik zincirinde yaşanan zorlukların analiz edildiği saha çalışmasında, fiziksel yolların hasar görmesi ve yerel depoların yıkılmasının gıda dağıtımında akut krizler yarattığı sayısal olarak saptanmıştır.
(Günalan ve ark., 2024)	Menü Besin Ögesi Analizi ve Retrospektif Değerlendirme	Kahramanmaraş 7.8 ve 7.6 Büyüklüğündeki Depremler	Kızılay tarafından sağlanan menülerin besin kalitesini analiz eden çalışmada; afet anında standart menülerin yeterli kalori sunmasına karşın, mikrobesein (vitamin/mineral) açısından optimize edilmiş fonksiyonel acil durum rasyonlarına ihtiyaç duyulduğu raporlanmıştır.
(Kaçar ve ark., 2024)	İstatistiksel Saha Anketi	2023 Depremi Sonrası Çadırlarda	Afet sonrası barınaklarda (çadırlarda) yaşayan gebe kadınlar üzerinde yapılan

		Kalan Kadınlar	Gebe çalışmada, bu kırılgan grubun çok yüksek düzeyde gıda ve beslenme güvencesizliği yaşadığı, maternal malnütrisyon riskinin geleneksel yardımlarla tam olarak önlenemediği istatistiksel verilerle kanıtlanmıştır.

(Sağlık Bakanlığı, 2026; Alataş & Arslan, 2024; Günelan ve ark., 2024; Kaçar ve ark., 2024)

Tablo 1’de Sağlık Bakanlığı’nın afet anında beslenme kılavuzuna göre; afetin yaşandığı bölgelerde dehidratasyonu önlemek amacıyla kişi başı günlük 15 L temiz su sağlama zorunluluğu ve içme suları 0,5 mg L⁻¹ serbest klor kalacak düzeyde dezenfekte edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Özel risk gruplarının klinik izlemine verilerinde, elektrik kesintilerinin 4 saat ve üzerinde devam etmesi durumunda taze gıdaların bozulmasını yüksek olduğunu ve imha edilmesi gerektiği belirtilmiştir (Sağlık Bakanlığı, 2026).

Sağlık Bakanlığı yönergelerine ek olarak sahadan elde edilen birincil veriler, afet sonrası beslenme krizinin boyutlarını netleştirmektedir. Alataş ve Arslan (2024), 2023 depremlerinde Malatya ve Kahramanmaraş’ta gıda tedarik zincirinin çökmesinin temel nedenini lokal depoların fiziksel yıkımı olarak saptamış; bu durum Günelan ve ark (2024) tarafından Kızılay menüleri üzerinde yapılan besin analiziyle desteklenerek, sıcak yemek yerine hızla ulaştırılabilen mikrobesein destekli rasyonların gerekliliğini ortaya koymuştur. Özellikle barınaklarda yaşayan gebe kadınların maruz kaldığı şiddetli gıda güvencesizliği (Kaçar ve ark., 2024), risk gruplarının klinik izleminde standart yiyecek paketlerinin ötesinde tıbbi beslenme stratejilerine geçilmesini zorunlu kılmaktadır.

Alataş ve Arslan (2024) yerel depoların yıkımı sonrasında gıda zincirinde yetersizliklerle akut krizlerin ortaya çıktığını saptamıştır. Günelan ve ark (2024) Kızılay dağıtımı gerçekleştirdiği menülerde kaloringin yeterli olduğu ancak mikro besin öğelerinin yetersiz kaldığını bildirilmiştir; Kaçar ve ark (2024) çadırdaki kalan afetzede gebelerin gıda güvencesizliğinde yüksek riske maruz kaldıklarını bulmuşlardır. İki çalışma birbiriyle uyumlu olarak standarttan farklı bir sonuç ortaya koymuştur. Sağlık Bakanlığı’nın ise 2026 yılında “Afet ve Acil Durumlarda Beslenme Rehberi”ni yayımlayarak bundan sonra oluşabilecek afet krizlerinde tedbirli olmak amacıyla diğer çalışmalarla uyumlu olacak düzeyde planlandığı görülmektedir.

4. Afetlerde Toplu Beslenme İçerisinde Coğrafi Bilgi Sistemleri ve Gıda Erişim Kısıtlılığı Haritalanması

Gıdaya erişimin zor olduğu bölgelerde imkanları değerlendirmek amacıyla yapılan mekânsal çalışmalar analiz edilerek Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 1 CBS ve Gıda Erişim Kısıtlılığı Haritalandırılması

Araştırmacı ve Yıl	Araştırma Tipi ve Yöntem	Örneklem / Veri Seti	Sayısal ve Objektif Bulgular
(Chen ve ark., 2025)	Web Tabanlı CBS (GIS) Analizi ve Anket	Connecticut Bölgesi, 19 Yaş Üstü Dezavantajlı Gruplar	Düşük gelirli gruplar için geliştirilen Web tabanlı CBS gıda varlık haritasının kullanılabilirlik testlerinde, gıda güvencesi olan ve olmayan bireyler arasındaki algılanan kullanım kolaylığı Fisher kesin testi (Fisher's exact test) ile istatistiksel olarak doğrulanmıştır. Sonuçlar, web tabanlı CBS sistemlerinin büyük altyapı yatırımları gerektirmeden dezavantajlı bölgelerde gıdaya erişim hızını artırdığını göstermiştir.
(Harini & Susilo, 2017)	Gıda Yeterliliği Haritalaması ve CBS	Endonezya Kalimantan Utara Eyaleti	Mekânsal analizlerde eyalet genelindeki gıda bulunabilirlik indeksi (Iav) 1,15 ile "fazla" (surplus) kategorisinde çıksa da, CBS haritalaması bölgesel eşitsizlikleri ortaya koymuştur. Haritalama sonucunda, adadan izole olan Tarakan bölgesinin 0,10 indeks ve yalnızca 2.626 ton üretim kapasitesi ile kriz anlarında şiddetli "açık" (minus) kategorisinde olacağı sayısal verilerle kanıtlanmıştır.
(Opfer, 2010)	Yakınlık Analizi (Proximity Measures) ve CBS	Güney Oregon Kıyıları	Gıda yoksunluğu bölgelerini belirlemek için CBS kullanılarak nüfus merkezleri etrafında 0,62 mil (1 km) yarıçaplı kritik mesafe tampon (buffer) bölgeleri oluşturulmuştur. Analiz sonucunda, medyan hanehalkı geliri 27.386 doların altında olan bölgelerde tam 9.794 bireyin ve 4.011 hanenin taze gıdaya fiziksel erişimi olmayan "gıda yoksunluğu" adacıklarında

			yaşadığı bloklar halinde tespit edilmiştir.
(Huda ve ark., 2025)	Karşılaştırmalı Mekânsal Analiz	Kanada Mississauga Kenti	Şehir planlamasında pazar yerlerinin sosyoekonomik göstergelere (gelir durumu, araç sahipliği) göre CBS üzerinden üst üste bindirilmesi (overlay), düşük gelirli bölgelerdeki fiziksel market eksikliğinin afet anında besin güvencesizliği riskini istatistiksel olarak katlayarak artırdığını sayısal haritalarla ortaya koymuştur.
(Mathenge ve ark., 2023)	Temel Bileşenler Analizi (PCA) ve Mekânsal CBS	Batı Kenya Hanhalkı Verileri	Hanhalkı gıda anketlerinin Temel Bileşenler Analizi (PCA) ile çok boyutlu indekslere dönüştürülüp CBS haritalarına aktarılması; bölgesel gıda kriz noktalarını (erişim, bulunabilirlik, stabilite boyutlarında) tekil indekslere göre istatistiksel açıdan çok daha anlamlı bir şekilde hesaplamıştır.
(Zazo-Moratalla & Orellana-McBride, 2025)	Sosyo-Mekânsal Dağılım Analizi	Şili Kentsel Pandemi Senaryoları	Pazar ve süpermarketlerin mekânsal dağılımının (lokasyon yoğunluğunun) kapanma/kriz anındaki sosyo-mekânsal gıda erişim istikrarını (food-access stability) doğrudan ve doğrusal olarak belirlediği rapor edilmiştir.
(Li ve ark., 2025)	Dinamik Sel Rotalama Optimizasyonu	Şanghay Fengxian Bölgesi Sel Verileri	Ani sel baskınları sırasında toplanan sel derinliği ve yol hasar verileri mekânsal olarak analiz edilmiş; acil durum gıda tahsis rotalarının CBS tabanlı algoritmalar ile dinamik olarak yeniden optimize edilebildiği ispatlanmıştır.

(Chen ve ark., 2025; Harini & Susilo, 2017; Opfer, 2010; Huda ve ark., 2025; Mathenge ve ark., 2023; Zazo-Moratalla & Orellana-McBride, 2025; Li ve ark., 2025)

Harini ve Susilo (2017) tarafından yapılan çalışmada bölge genelindeki gıda bulunabilirlik indeksini 1.15 (yüksek) bulurken, adadan ayrı bölgede 0,10 olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar genel ortalamanın yerel düzeydeki gıda krizlerini gizleyebildiğini gösterirken, Huda ve ark. (2025) ise ekonomik belirteçlerin düşük bölgelerde market eksikliğinin afet anında besin güvencesizliği riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığını bildirmişlerdir. Zazo-Moratalla ve Orellana McBride (2025) yapmış oldukları çalışmada marketlerin bölgesel dağılımının gıdaya erişim sürecindeki kararlılığını etkilediğini bildirerek Huda

ve ark. (2025) tarafından yapılan çalışmayla benzerlik göstermektedir. Opfer (2010), bu çalışmalarla aynı paralellikte ilerleyen düşük gelirli gruplarda 9794 birey ve 4011 hanenin 1 km gıda yoksulluğu sınırları içinde kaldığını bulmuştur. Chen ve ark. (2025) web tabanlı Coğrafi Bilgi Sistemlerinin gıdaya erişim hızını ve doğruluğunu artırdığını sunarken, Li ve ark. (2025) yapmış oldukları çalışmayla uyumlu olarak sonuçlar birbirini desteklemektedir.

5. Afetlerde Toplu Beslenme İçerisinde Otonom Lojistik (İHA/İKA) Planlama ve Optimizasyonu

Afet lojistiğinde insan gücü yerine yapay zekâ ve otonom teslimat araçlarını kullanan simülasyonların, matematiksel algoritmaların ve rüzgar/enerji optimizasyon testlerinin detaylı parametrik sonuçlarının analizi Tablo 3'te listelenmiştir.

Tablo 2 Otonom Lojistik (İHA/İKA) ve Algoritmik Optimizasyon

Araştırmacı ve Yıl	Araştırma Tipi ve Yöntem	Örneklem Veri Seti	Sayısal ve Objektif Bulgular
(Mili Argoubi 2025)	Derin Pekiştirmeli Öğrenme (DRL) Simülasyonu	Afganistan Karayolu Ağı ve Çatışma Alanları	Belirsizlik koşullarında gıda dağıtımını optimize eden DRL modelleri (bölüm başına maksimum 162 adım ve 1.000 birim araç kapasitesi kullanılarak), geleneksel matematiksel algoritmalara kıyasla teslimat operasyonel maliyetlerini %7.9, güvenlik risklerini ise %15.2 oranında düşürmeyi başarmıştır.
(Zou ve ark., 2026)	İki Seviyeli Karma Tam Sayılı Doğrusal Programlama (MILP)	İHA (Drone) ve İKA Sürü Entegrasyon Simülasyonu	Otonom sürü entegrasyonu (CDPO algoritması) kullanılarak yapılan orta ölçekli afet senaryosu testlerinde; geleneksel sabit şarj istasyonlarına (FCS) kıyasla drone toplam uçuş mesafesi 73.99 km'den 60,93 km'ye (%24.3), toplam teslimat süresi ise 1.37 saatten 1.12 saate (%33.9) düşürülmüştür.
(Shangguan ve ark., 2026)	Doğrusal Olmayan Aerodinamik Enerji Modellemesi	5 Farklı Stokastik Rüzgar Senaryosu	Rüzgar dinamiklerini test eden doğrusal olmayan enerji algoritmaları kullanıldığında; dronların şiddetli rüzgarlı havalarda hedefe ulaşma (görev başarı) olasılığı %71.5'ten (doğrusal model) %100'e (doğrusal olmayan model) çıkarak %25 artmış, batarya tükenmesine bağlı rota arızaları 8'den 0'a inmiş ve fiili operasyonel maliyet 6520,5 RMB'den 4358.2 RMB'ye düşmüştür.

(Du ve ark., 2022)	Kolon Üretimi Algoritmaları ve Dal-Sınır (BB) Yöntemi	Solomon Veri Setleri (C101-103), Zaman Pencere İHA	100 km h ⁻¹ hız kapasiteli ve 20 kg taşıma kapasiteli İHA'larla yapılan acil durum (DRPTW) tıbbi kargo simülasyonlarında, kapalı bölgelerdeki yüksek koruyucu malzeme talepleri (örneğin 2.750 adet siperlik) çapraz enfeksiyon riski sıfırlanarak minimum zaman penceresinde ulaştırılmış ve Solomon 50 düğümlü (node) testlerde program çalışma süreleri minimize edilmiştir.
(Jung, 2025)	MILP Tabanlı Zaman-Maliyet Optimizasyonu	Afet Sonrası Son Mil (Last Mile) Lojistiği	İHA ve İKA sürülerinin maliyet-zaman odaklı karma optimizasyon simülasyonları, afet sonrası son mil genel lojistik zamanında maksimum %79'luk bir operasyonel iyileşme sağlamıştır.
(Kaisar ve ark., 021)	Ekonomik ve Çevresel Simülasyon Değerlendirmesi	Sürdürülebilir Kentsel Lojistik Planlaması	Otonom teslimat araçlarının kentsel lojistik planlarına entegrasyonu, hem ekonomik yakıt giderlerinin hem de karbon (sera gazı) emisyonlarının istatistiksel düzeyde azaldığını objektif verilerle kanıtlamıştır.

(Mili & Argoubi, 2025; Zou ve ark., 2026; Shangguan ve ark., 2026; Du ve ark., 2022; Jung, 2025; Kaisar ve ark., 2021)

Mili ve Argoubi (2025) derin pekiştirme öğrenme modelinin teslimat maliyetinin %7,9 ve güvenlik riskinin %15,2 oranında düşmesini saptarken, Jung (2025) tarafından yapılan çalışmada ise afet sonrasında lojistik süresinde %79 oranında operasyonel verimlilik sağlanarak diğer çalışmayla paralel sonuçlara ulaşılmıştır. Zou ve ark (2026) tarafından yapılan çalışmada ise hem İHA hem de İKA araçlarının teslimat süresinin anlamlı olarak azalmasıyla birlikte benzer sonuçlar görülmüştür. Li ve ark. (2023) yapmış oldukları derleme çalışmasında İHA'ların genel olarak afet lojistiğinde kısa batarya ömrü, rüzgar direnci ve düşük kapasite kaynaklı engellerin olduğunu bildirirken; buna karşılık Shangguan ve ark. (2026), doğrusal olmayan aerodinamik enerji algoritmaları ve şiddetli rüzgara karşı drone hedefe ulaşma oranının %71,5'ten %100'e çıkarılmasıyla birlikte dronelerin dayanaklılığıyla birlikte aynı zamanda arıza ve operasyon maliyetinin de artabildiğini saptamıştır. Du ve ark. (2022) 20 kg kapasiteli droneler ile gıda teslimatında çapraz enfeksiyonların bulaşma ihtimalinin de sıfıra yakın olduğunu belirtmiştir.

6. Afetlerde Toplu Beslenme İçerisinde Yeni Nesil Alternatif Protein Kaynakları ve Ürün Geliştirilmesi

Laboratuvar (in vitro/in vivo) ve saha (anket/regresyon) araştırmaları aracılığıyla geliştirilen; afet şartlarında fonksiyonelliği, stabilitesi ve tüketici kabulü test edilmiş yeni nesil proteinlere dair çalışmalar Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 3 Yeni Nesil Alternatif Protein Kaynakları ve Entegre Edilme Çalışmaları

Araştırmacı ve Yıl	Araştırma Tipi ve Yöntem	Örneklem / Veri Seti	Sayısal ve Objektif Bulgular
(Alhajri, 2025)	Kesitsel Anket ve ANOVA Regresyonu	564 Suudi Arabistan Vatandaşı	Tüketici algısına yönelik ANOVA regresyon analizlerinde cinsiyet, yaş veya gelir durumu arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p > 0,05$). Halkın %50'si böceklerin sürdürülebilir bir alternatif olduğuna inansa (kadınların sürdürülebilirlik kabul ortalaması 3,65, erkeklerin 3,50; $p=0,279$) ve %72,3'ü zengin protein içeriğini bilse de, katılımcıların %64,2'sinde doğrudan tüketime karşı şiddetli bir 'neofobi' bariyeri saptanmış; %54,6'sı böcekleri sadece görünüşü nedeniyle reddetmiştir.
(Oonincx ve ark., 2015)	Laboratuvar İçi Yem Dönüşüm ve Karbon Deneyi	4 Farklı Yenilebilir Böcek Türü	Alternatif protein kaynağı olarak incelenen dört farklı böcek türü (Arjantin hamamböceği, siyah asker sineği, sarı un kurdu, ev cırcır böceği), geleneksel çiftlik hayvanlarına kıyasla çok yüksek ve verimli biyolojik yem dönüşüm (FCR) oranlarına ulaşmış; özellikle sarı un kurtlarının C18:1n9c ve C18:2n6c yağ asitleri bakımından son derece zengin olduğu ölçülmüştür.
(Dijk ve ark., 2023)	Murin (Fare) Modeli İn vivo Klinik Deney	Yaşlı Fare Modelleri	Şiddetli açlık protokolü sonrasında kas protein sentezini (MPS) ölçen in vivo deneylerde; süt proteini (whey) ve bitkisel proteinlerin birleştirildiği "P4 Hibrit" formülasyonunun, yaşlı fare modellerinde plazma L-amino asit konsantrasyonlarını artırarak, kas onarımını saf whey proteini ile birebir aynı (eşit) düzeyde uyardığı histolojik verilerle kanıtlanmıştır.
(El-Moustaqim ve ark., 2024)	İn vitro Stabilite, pH ve Antioksidan Testleri	Spirulina ve Chlorella (Mikroalgler)	Spirulina platensis'in %2 konsantrasyonda eklendiği formülasyonlar, 4°C soğuk depolamada ve 4,5 pH seviyesinde 21 gün boyunca %35 ($\pm 1,8$) DPPH radikal süpürme inhibisyonuna ulaşmıştır. Aynı şekilde ekmek formülasyonuna %2,5

			Chlorella vulgaris eklenmesi, 180°C pişirme ısısına rağmen %30 (±1,6) DPPH antioksidan aktivitesini korumuş ve sentetik koruyucu olmadan lipid oksidasyonunu baskılayarak raf ömrünü uzatmıştır.

(Alhajri, 2025; Ooninex ve ark., 2015; Dijk ve ark., 2023; El-Moustaqim ve ark., 2024)

Yaşlı afetzedeler için geliştirilen brokoli, soya ve mangrov tabanlı acil durum gıda barları; bitkisel protein ve antioksidan açısından yüksek değerlere ulaşarak afet koşullarında çiğneme ve sindirim kolaylığı sağlayan ideal bir acil durum gıdası olarak doğrulanmıştır (Fatmah ve ark., 2021). Hazır mısır ununun anında tüketilebilir tempeh (fermente soya) unu ile desteklendiği acil durum gıdası formülasyonları; yüksek protein ve karbonhidrat dengesi sağlayarak afet anındaki 2100 kcal gereksinimine doğrudan katkıda bulunmuştur (Aini ve ark., 2018).

Geleneksel Sagon gıdasının Lindur ve soya unu ile modifiye edildiği çalışmada; ürünün besin içeriği zenginleştirilmiş, organoleptik kabul edilebilirliği artırılmış ve afet koşulları için mikrobiyolojik raf ömrü stabil hale getirilmiştir (Afifah ve ark., 2022).

Muz, soya ve Moringa yaprağı unlarından hazırlanan bisküviler (kurabiyeler), standart buğday ununa kıyasla demir, kalsiyum ve esansiyel aminoasitler açısından çok daha zengin bir profil sunarak afet menülerinde fonksiyonel bir alternatif yaratmıştır (Hasan ve ark., 2020).

Geleneksel nixtamalize mısır ununa yerel tatlı su balığı (Nike) unu eklenerek üretilen atıştırmalık barlar, afet koşullarında çocuk ve yetişkinler için yüksek biyoyararlanımlı hayvansal protein sağlayan düşük nemli ve dayanıklı bir formülasyon olarak tescillenmiştir (Kasim ve ark., 2017). Düşük maliyetli ve yüksek karbonhidratlı Onggok kompozit unundan elde edilen barlar, bitkisel proteinlerle zenginleştirildiğinde afet bölgelerinde kalori açığını hızla kapatan ve fizikokimyasal dokusunu uzun süre koruyan bir ürün olarak değerlendirilmiştir (Murdiani ve ark., 2022). Küçük çocuklar için tahıl içermeyen ve zenginleştirilmiş unlardan üretilen Banaris barları, afet anlarında 0-5 yaş grubunun spesifik mikrobese ve kalori gereksinimlerini gastrointestinal intolerans yaratmadan karşılamayı başarmıştır (Rachmat ve ark., 2019).

Endonezya'nın yerel tahıl, yumru, bakliyat ve tatlı su balığı unlarının karıştırılmasıyla elde edilen acil durum ürünleri, dışa bağımlılığı azaltan, yerel kaynaklı bir afet gıdası alternatifi sunmuştur (Sumarto ve ark., 2023). Acil durum barlarının paketlenmesinde kırmızı üzüm antosiyaninleri içeren biyobozunur akıllı filmler (ambalajlar) kullanılmış; bu teknoloji barların depolama sırasındaki kalitatif özelliklerini (lipid oksidasyonunu) koruyarak raf ömrünü organik olarak uzatmıştır (Yekta ve ark., 2024). Acil durum rasyonlarına kurkumin ve kuersetin yüklü whey proteini nanofibrillerinin eklenmesi, ürünün laboratuvar ortamındaki

antioksidan aktivitesini devrimsel bir oranda artırmış ve uzun süreli dayanıklılık sağlamıştır (Mohammadiana ve ark., 2021).

PO-MU-MA formülasyonları afet durumları için özel olarak geliştirilmiş bir acil durum gıda barı formülasyonudur. Bu formülasyon ile üretilen gıda barlarının mikrobiyal yükü afet standartları için güvenli bulunmuş; duyuusal testlerde yüksek kabul edilebilirlik skoru almış ve maliyet etkinlik analiziyle geniş çaplı üretime uygun olduğu hesaplanmıştır (Ibayan ve ark., 2024). Muzunun maş fasulyesi (mung bean) ile karıştırıldığı barlar, afetzedeler için optimum lif ve protein dengesi sağlayarak düşük su aktivitesi sayesinde bozulmalara karşı dirençli bulunmuştur (Mahendradatta ve ark., 2020). Yerel kültürde tüketilen Bali geleneksel yiyeceklerinin, afet anında pişirme veya hazırlama gerektirmeyen düşük nemli formlara modifiye edilmesi, afetzedelerin psikolojik kabul edilebilirliğini ve tüketim oranlarını istatistiksel olarak artırmıştır (Agustini ve ar., 2022).

Oonincx ve ark. (2015) dört farklı böcek türünün geleneksel çiftlik hayvanlarına kıyasla yüksek yem dönüşüm oranlarının saptandığını bildirmiştir. Dijk ve ark. (2023), bitkisel ve süt proteini birleştirildiği P4 formülasyonlarının kas onarımını whey proteinleri ile aynı düzeyde uyardığını saptayarak besin kalitesi açısından benzer bir sonuca ulaşmıştır. El Moustaqim ve ark. (2024) %2 spirulina mikroalg eklenen formülasyonlarının DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil: gıdaların antioksidan kapasitesini ve dayanıklılığını ölçmek için kullanılan bir test yöntemi) antioksidan aktivitesini %35 artırması ve raf ömrünün uzaması diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Ancak saha çalışmaları incelendiğinde Alhajri ve ark. (2025) Suudi Arabistan'da 564 katılımcıyla yapmış olduğu kesitsel anket çalışmasında %72.3'ünün protein zenginliği hakkında farkındalığı olmasına rağmen %64,2 sinde doğrudan tüketime karşı neofobi (iğrenme) durumunun olduğu saptanmıştır. Laboratuvar çalışmalarında besin kalitesi yüksek bulunsu da saha çalışmasında karşılığı çıkmadığı için birbiriyle örtüşmemektedir. Kaplan ve McClement (2025) hibrit kaynaklı proteinlerin, tek kaynaklı proteinlere karşı daha avantajlı olduğu ve hibrit proteinlere geçişin zorunlu olmasını gerektiğini savunmuşlardır. Stanisic ve ark. (2025) neofobinin kırılması için alternatif protein kaynaklarının ekstrüzyon ile hibrit et formunda maskelenerek besleyicilik ve dokusal sürdürülebilirliği artıracılabilecek sonuçları sunarak Kaplan ve McClements (2025) çalışmasındaki görüşle örtüşmektedir.

7. Sonuç

İncelenen araştırma makaleleri ve AACB 2026, TAMP 2022 rehberindeki veriler sonucunda afetlere yönelik toplu beslenme sistemlerinin, yalnızca gıda tedarikiyle değil; lojistik desteği, biyomühendislik ve beslenme alanının birleşmesiyle multidisipliner bir çalışma yapısının olması gerektiğine ulaşılmıştır. Saha anketleri, afet anında yetersiz besin ögeleri, yerel depoların yıkıma uğraması ve risk grupları için özel menülerin yetersiz kalması gibi krizlerin yüksek olduğunu göstermektedir. Modern afet yönetiminde, müdahale stratejilerinin afetin türüne, büyüklüğüne ve meydana geldiği bölgenin imkânlarına göre esnek ve modüler bir yapıda kurgulanması hayati önem taşımaktadır.

Altyapının zarar gördüğü ve geleneksel lojistik kanallarının kapandığı durumlarda, Coğrafi Bilgi Sistemleri (CBS) ve otonom araçların operasyonel süreçlere dahil edilmesi, gıda erişimindeki kısıtlılıkları gidermede ve müdahale hızını artırmada kritik bir rol oynamaktadır. Afetzedelerin bağışıklık sistemini korumak ve malnütrisyon kaynaklı riskleri yönetmek için, geleneksel kuru erzaklar yerine mikrobesein ögeleriyle optimize edilmiş fonksiyonel rasyonların ve tıbbi beslenme stratejilerinin önceliklendirilmesi gerekmektedir. Özellikle bebekler, gebeler ve kronik rahatsızlığı bulunan özel gereksinimli grupların beslenme ihtiyaçlarının klinik standartlar çerçevesinde karşılanması, afet sonrası görülen morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasında temel bir zorunluluktur. Sürdürülebilir protein kaynaklarının ve ileri ambalajlama teknolojilerinin ulusal afet planlarına dahil edilmesi, gıda güvenliğini daha dayanıklı ve uzun vadeli bir zemine oturtmaktadır. Türkiye Afet Müdahale Planı (TAMP) çerçevesinde kurumlar arası koordinasyonun sağlanması ve teknolojik yeniliklerin stratejik planlamanın merkezine yerleştirilmesi, toplumsal dayanıklılığın artırılmasında ve afet krizlerinin etkin yönetiminde anahtar rol oynamaktadır.

Afet yönetimi stratejileri kapsamında beslenme hizmetleri, sadece gıda arzı olarak değil; lojistik, biyomühendislik ve teknolojinin birleştiği multidisipliner bir yapı olarak kurgulanmalıdır. Türkiye Afet Müdahale Planı (TAMP) uyarınca, her tür ve ölçekteki krize uyarlanabilir, esnek ve modüler bir organizasyon yapısı ile kurumlar arası koordinasyonun sağlanması temel prensip olmalıdır.

Afet bölgesindeki gerçek ihtiyaçları saptamak ve yardımların rastgele dağıtılmasını önlemek adına Coğrafi Bilgi Sistemleri (CBS) etkin kullanılmalı, bu sayede "gıda yoksunluğu adacıkları" ve kronik hastaların lokasyonları haritalandırılmalıdır. Karayolu erişiminin kapalı olduğu akut evrelerde, kritik tıbbi beslenme ürünleri, bebek mamaları ve temiz suyun ulaştırılması için yapay zeka destekli otonom İHA/İKA filoları operasyonel süreçlere tam entegre edilmelidir.

Gıda güvenliğini ve dayanıklılığı artırmak için geleneksel karbonhidrat yoğunluklu gıdalar yerine mikrobelerin zenginleştirilmiş fonksiyonel rasyonlar ile nanoteknolojik ambalajlı sürdürülebilir hibrit protein kaynakları tercih edilmelidir. Yeni nesil protein kaynaklarına karşı toplumda oluşabilecek neofobi (iğrenme/reddetme) bariyerini aşmak için bu ürünler ham madde yerine bisküvi veya bar gibi psikolojik kabul edilebilirliği yüksek geleneksel formlarda sunulmalıdır.

Riskli grupların sağlığını korumak adına bebek mamalarının mutlaka dezenfekte suyla hazırlanması ve diyabetli afetzedeler için insülin soğuk zincirinin (2-8°C) tavizsiz korunması gibi klinik standartlar uygulanmalıdır. Son olarak, salgın hastalıkları önlemek amacıyla kişi başı günlük asgari 15 litre temiz su temini ve suların 0,5 mg/L serbest klor kalıntısı içerecek şekilde sanitize edilmesi titizlikle denetlenmelidir.

8. KAYNAKLAR

- Afifah, D. N., Ningrum, Y. P., Syahidah, T., Nuryanto, N., Ayustaningwarno, F., & Sugianto, D. N. (2022). Nutrient content, organoleptic quality, and shelf life of sagon substitute from lindur (*Bruguiera gymnorrhiza* L.) and soybean flour (*Glycine max* L.) as an alternative emergency food. *Frontiers in Nutrition*, 9, 878539.
- Agustini, N. P., Puryana, G. P., & Mataram, I. A. (2022). Modification of traditional Balinese food as disaster emergency food. *Journal of Nutrisia*, 24, 40-47.
- Ainehvand, S., Raeissi, P., Ravaghi, H., & Maleki, M. (2018). The characteristic features of emergency food in national level natural disaster response programs: A qualitative study. *Journal of Education and Health Promotion*, 8, 266-270.
- Aini, N., Prihananto, V., Wijonarko, G., & Sustriawan, B. (2018). Formulation and characterization of emergency food based on instant corn flour supplemented by instant tempeh flour. *International Food Research Journal*, 25, 287-292.
- Alamri, M. S., Qasem, A. A., Mohamed, A. A., Hussain, S., Ibraheem, M. A., Shamlan, G., Hessam, A. A., & Qasha, A. S. (2021). Food packaging's materials: A food safety perspective. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28, 4490-4499.
- Alataş, H., & Arslan, N. (2024). Challenges in the food supply chain following the great earthquake disaster in Turkey: A study of the regions of Malatya, Adıyaman and Kahramanmaraş. *Journal of Education and Health Promotion*, 13, 452.
- Alhajri, A. S. (2025). Locusts as a sustainable protein source: Perceptions and nutritional awareness among Saudi citizens. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 9, 1685008.
- Allweiss, P. (2019). Diabetes and disasters: Recent studies and resources for preparedness. *Current Diabetes Reports*, 19, 1-6.
- Al-Tayyar, N. A., Youssef, A. M., & Al-hindi, R. (2020). Antimicrobial food packaging based on sustainable bio-based materials for reducing foodborne pathogens: A review. *Food Chemistry*, 310, 125915.
- American Diabetes Association. (2022). Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 45, 83-96.
- Ashour, M., Mansour, A. T., Alkhamis, Y. A., & Elshobary, M. (2024). Usage of Chlorella and diverse microalgae for CO₂ capture - towards a bioenergy revolution. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12, 1387519.
- Aydın, A., Yüceer, M., Ulugergerli, E. U., & Caner, C. (2024). Improving food security as disaster relief using intermediate moisture foods and active packaging technologies. *Applied Food Research*, 4, 100378.

- Baruah, M. M., & Kumar, K. H. (2014). Management of diabetes during natural emergencies. *Journal of Social Health and Diabetes*, 2, 67-69.
- Borlaug, B., Muratori, M., Gilleran, M., Woody, D., Muston, W., Canada, T., Ingram, A., Gresham, H., & McQueen, C. (2021). Heavy-duty truck electrification and the impacts of depot charging on electricity distribution systems. *Nature Energy*, 6, 673-682.
- Bounie, D., Arcot, J., Cole, M., Egal, F., Juliano, P., Mejia, C., Rosa, D., & Sellahewa, J. (2020). The role of food science and technology in humanitarian response. *Trends in Food Science & Technology*, 103, 367-375.
- Calligaris, S., Manzocco, L., Anese, M., & Nicoli, M. C. (2019). Accelerated shelf life testing. *Food Quality and Shelf Life*, 359-392.
- Cengiz, E., Danne, T., Ahmad, T., Ayyavoo, A., Beran, D., Ehtisham, S., & Codner, E. (2022). ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 23, 1277-1296.
- Chaparro, C. M., & Dewey, K. G. (2010). Use of lipid-based nutrient supplements (LNS) to improve the nutrient adequacy of general food distribution rations for vulnerable sub-groups in emergency settings. *Maternal & Child Nutrition*, 6, 1-69.
- Chen, X., Mofrad, M. D., Clements, S., Killion, K., Johnson, T., Chen, X., Zigmont, D., Avelino, D. C., Lituma-Solis, B., Puglisi, M. J., Duffy, V. B., & Chun, O. K. (2025). Developing and testing a user-focused, web GIS-based food asset map for an under-resourced community in northeastern Connecticut. *Nutrients*, 17, 911.
- Constantin, O. E., & Istrati, D. I. (2018). Functional properties of snack bars. *Functional Foods*, 1-14.
- Cui, S., Yang, Y., Gao, K., Cui, H., & Najafi, A. (2024). Integration of UAVs with public transit for delivery: Quantifying system benefits and policy implications. *Transportation Research Part A: Policy and Practice*, 183, 1039-1050.
- De Bock, M., Codner, E., Craig, M. E., Huynh, T., Maahs, D. M., Mahmud, F. H., & DiMeglio, L. A. (2022). ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 23, 1270-1276.
- Deng, M., Li, Y., Ding, J., Zhou, Y., & Zhang, L. (2024). Stochastic and robust truck-and-drone routing problems with deadlines: A Benders decomposition approach. *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, 190, 1039-1055.

- Deshmukh, C. D., Jain, A., & Nahata, B. (2015). Diabetes mellitus: A review. *International Journal of Pure and Applied Bioscience*, 3, 224-230.
- Dhami, P., Bains, K., & Kaur, H. (2019). Traditional ready-to-use mix for the food basket of calamity stranded evacuees – analysis of sensory, nutritional and storage parameters. *Chemical Science Review and Letters*, 8, 100-109.
- Dhara, P., & Radianti, J. (2024). Ethical and safety concerns for UAV-assisted data collection for disaster management. *Proceedings of the International ISCRAM Conference*, 21, 1-10.
- Dijk, F. J., Hofman, Z., Luiking, Y. C., Furber, M. J. W., Roberts, J. D., van Helvoort, A., & van Dijk, M. (2023). Muscle protein synthesis with a hybrid dairy and plant-based protein blend (P4) is equal to whey protein in a murine ageing model after fasting. *Nutrients*, 15, 2569.
- Dilworth, L., Facey, A., & Omoruyi, F. (2021). Diabetes mellitus and its metabolic complications: The role of adipose tissues. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 1-18.
- Doole, M., Ellerbroek, J., & Hoekstra, J. (2020). Estimation of traffic density from drone-based delivery in very low level urban airspace. *Journal of Air Transport Management*, 88, 1018-1028.
- Du, L., Li, X., Gan, Y., & Leng, K. (2022). Optimal model and algorithm of medical materials delivery drone routing problem under major public health emergencies. *Sustainability*, 14, 4651.
- Echelmeyer, W. (2008). Robotics-logistics: Challenges for automation of logistic processes. *IEEE International Conference on Automation and Logistics*, 1, 1-6.
- Egonyu, J. P., Subramanian, S., Tanga, C. M., Dubois, T., Ekese, S., & Kelemu, S. (2021). Global overview of locusts as food, feed and other uses. *Global Food Security*, 31, 100574.
- El-Moustaqim, K., Mabrouki, J., Benchrifa, M., Azdem, D., & Hmouni, D. (2024). Microalgae-based food additives for improved shelf life and nutritional value. *Biological and Life Sciences Forum*, 40, 42.
- Engesser, V., Rombaut, E., Vanhaverbeke, L., & Lebeau, P. (2023). Autonomous delivery solutions for last-mile logistics operations: A literature review and research agenda. *Sustainability*, 15, 1-17.
- Eskandaripour, H., & Boldsai Khan, E. (2023). Last-mile drone delivery: Past, present, and future. *Drones*, 7, 77.
- Evert, A. B., Boucher, J. L., Cypress, M., Dunbar, S. A., Franz, M. J., Mayer-Davis, E. J., & Yancy, W. S. (2013). Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*, 36, 3821-3842.

- Fadiji, T., Rashvand, M., Daramola, M. O., & Iwarere, S. A. (2023). A review on antimicrobial packaging for extending the shelf life of food. *Processes*, *11*, 590.
- Fatmah, F. (2021). Formulation and organoleptic analysis of broccoli, soybean, and mangrove mixed food bar for older disaster victims. *Journal of Food Science*, *12*, 1-10.
- Gerber, A. (2026). Advancing solid-state fermentation with culinary fungi for nutrient-dense, minimally processed, whole-foods and resilient food systems—a narrative review. *Preprints*, *1*, 1-15.
- Ghoniem, A., Boz, S., & El-Adle, A. M. (2025). Parcel delivery by vehicle and drone in ordered customer neighborhoods. *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, *197*, 103-118.
- Gupta, S., Modgil, S., Kumar, A., Sivarajah, U., & Irani, Z. (2022). Artificial intelligence and cloud-based collaborative platforms for managing disaster, extreme weather and emergency operations. *International Journal of Production Economics*, *254*, 108642.
- Günelan, E., Turgut, R., & Işıklar, H. (2024). Kahramanmaraş depremlerinde Kızılay menülerinin besin ögesi analizi ve retrospektif değerlendirmesi. *Journal of Nutrition and Dietetics*, *10*, 45-56.
- Hadi, S., Amani, R., Tehrani, M. M., Hadi, V., Hejri, S., & Askari, G. (2022). Ready-to-use therapeutic food (RUTF) formulations with functional food and nutrient density for the treatment of malnutrition in crisis. *International Journal of Preventive Medicine*, *13*, 1.
- Harini, R., & Susilo, B. (2017). Food security assessment: A GIS-based mapping of food sufficiency in Kalimantan Utara, Indonesia. *Forum Geografi*, *31*, 1-10.
- Hasan, H. (2020). Biochemical analysis of biscuits prepared from banana, soy and Moringa leaf flour mixture. *Food Chemistry*, *120*, 15-20.
- He, X., He, F., Li, L., Zhang, L., & Xiao, G. (2022). A route network planning method for urban air delivery. *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, *166*, 102-118.
- Higgins, C. D., Pérez, A., Kim, G., & Wang, J. (2021). Changes in accessibility to emergency and community food services during COVID-19 and implications for low income populations in Hamilton, Ontario. *Social Science & Medicine*, *291*, 114442.
- Huda, T., Wang, A., Zhang, H., Gao, L., He, Y., & Zhu, T. (2025). Identifying food deserts in Mississauga: A comparative analysis of socioeconomic indicators. *Urban Science*, *9*, 265.
- Ibayan, I. (2024). Microbiological, sensory and cost analysis of PO-MU-MA emergency food bar. *Food Control*, *85*, 12-8.

- Izundegui, D. G., & Naylor, M. (2022). Metabolomics of type 1 and type 2 diabetes: Insights into risk prediction and mechanisms. *Current Diabetes Reports*, 22, 65-76.
- Jung, S., & Jeong, H. (2017). Extended Kalman filter-based state of charge and state of power estimation algorithm for unmanned aerial vehicle Li-Po battery packs. *Energies*, 10, 1-13.
- Jung, S. (2025). MILP-based cost and time-competitive vehicle routing problem for last-mile delivery service using a swarm of UAVs and UGVs. *Journal of Air Transport Management*, 124, 102736.
- Kaçar, S. (2024). 2023 depremi sonrası çadırlarda kalan gebe kadınlarda gıda güvencesizliği ve malnütrisyon riski. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 14, 10-15.
- Kaisar, E. I., Liu, D., & Tabassum, A. (2021). Integrate autonomous delivery vehicle into sustainable urban logistics planning and optimization: Economic and environmental evaluation. *ROSA P*, 1, 1-85.
- Kaplan, D. L., & McClements, D. J. (2025). Hybrid alternative protein-based foods: Designing a healthier and more sustainable food supply. *Frontiers in Science*, 3, 1599300.
- Kasim, V. N. A., Karim, C. R., Yusuf, Z. K., & Ibrahim, S. A. (2025). Nutrition management of infants and toddlers in a post-disaster situation. *Disaster and Emergency Medicine Journal*, 10, 163-169.
- Khoufi, I., Laouti, A., & Adjih, C. (2019). A survey of recent extended variants of the traveling salesman and vehicle routing problems for unmanned aerial vehicles. *Drones*, 3, 66.
- Kishimoto, M., & Noda, M. (2013). Diabetes care: After the Great East Japan Earthquake. *Journal of Diabetes Investigation*, 4, 97-102.
- Kyriakakis, N. A., Marinaki, M., Matsatsinis, N., & Marinakis, Y. (2022). A cumulative unmanned aerial vehicle routing problem approach for humanitarian coverage path planning. *European Journal of Operational Research*, 300, 992-1004.
- Lemardel , C., Estrada, M., Pag s, L., & Bachofner, M. (2021). Potentialities of drones and ground autonomous delivery devices for last-mile logistics. *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, 149, 102-118.
- Li, X., Tupayachi, J., Sharmin, A., & Martinez Ferguson, M. (2023). Drone-aided delivery methods, challenge, and the future: A methodological review. *Drones*, 7, 191.
- Li, Y., Yu, J., & Zheng, Y. (2025). Allocation and distribution path planning of emergency food materials under flood scenarios: A case study in Fengxian

- District, Shanghai, China. *International Journal of Disaster Risk Science*, 1, 1-15.
- Lin, Z., Demir, E., Xu, X., & Laporte, G. (2025). An advanced hybrid approach for emergency healthcare pickup and delivery with unmanned aerial vehicles under a stochastic environment. *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, 204, 103-118.
- López-Herrera, M., Delgado-Pertíñez, M., & Muñoz-Vallés, S. (2026). Protein sources for ruminant feed: A systematic review of nutritional value and sustainability. *Agriculture*, 16, 537.
- Lovelace, R. (2021). Open source tools for geographic analysis in transport planning. *Journal of Geographical Systems*, 23, 547-578.
- Mahendradatta, M. (2020). Optimization of banana flour and mung bean mixture for emergency food bars. *Journal of Food Science and Technology*, 50, 20-25.
- Mathenge, M., Sonneveld, B. G. J. S., & Broerse, J. E. W. (2023). Mapping the spatial dimension of food insecurity using GIS-based indicators: A case of Western Kenya. *Food Security*, 15, 243-260.
- Mili, K. M., & Argoubi, M. A. (2025). Adaptive vehicle routing for humanitarian aid in conflict-affected regions: A practitioner-informed deep reinforcement learning approach. *Frontiers in Future Transportation*, 6, 1603726.
- Mohammadiana, M. (2021). Nanotechnological enrichment of emergency rations with curcumin/quercetin and whey nanofibrils. *Nano Research*, 15, 100-109.
- Murdiani, M. (2022). Formulation of composite onggok flour snack bar for disaster relief. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 30, 45-50.
- Ngure, F. M., Reid, B. M., Humphrey, J. H., Mbuya, M. N., Peltó, G., & Stoltzfus, R. J. (2014). Water, sanitation, and hygiene (WASH), environmental enteropathy, nutrition, and early child development: Making the links. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1308, 118-128.
- Oonincx, D. G. A. B., van Broekhoven, S., van Huis, A., & van Loon, J. J. A. (2015). Feed conversion, survival and development, and composition of four insect species on diets composed of food by-products. *PLoS One*, 10, e0144601.
- Opfer, P. (2010). Using GIS technology to identify and analyze 'food deserts' on the southern Oregon coast. *Spatial Science*, 12, 1-20.
- Öney, B., & Akman, K. (2022). Afet durumlarında beslenme hizmetleri. *Afet ve Risk Dergisi*, 5, 239-246.
- Pang, B., Hu, X., Dai, W., & Low, K. H. (2024). Stochastic route optimization under dynamic ground risk uncertainties for safe drone delivery operations. *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, 192, 103-118.

- Pradhan, P. M. S., Dhital, R., & Subhani, H. (2016). Nutrition interventions for children aged less than 5 years following natural disasters: A systematic review. *BMJ Open*, 6, e011238.
- Rachmat, R. (2019). Nutritional formulation of "Banaris" snack bar for toddlers in emergencies. *Maternal & Child Nutrition*, 20, 30-35.
- Salama, M. R., & Srinivas, S. (2022). Collaborative truck multi-drone routing and scheduling problem: Package delivery with flexible launch and recovery sites. *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, 164, 103-118.
- Satoh, J., Yokono, K., Ando, R., Asakura, T., Hanzawa, K., Ishigaki, Y., Kadowaki T., Kasuga, M., Katagiri, H., & Kato, Y. (2019). Diabetes care providers' manual for disaster diabetes care. *Journal of Diabetes Investigation*, 10, 1118-1142.
- Shangguan, C., Zhang, C., & Cao, S. (2026). UAV–rider collaborative dispatching under stochastic wind conditions considering nonlinear energy dynamics. *Drones*, 10, 174.
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., Groop, P. H., Handelsman, Y., Insel, R. A., & Mathieu, C. (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*, 66, 241-255.
- Srinivas, S., Ramachandiran, S., & Rajendran, S. (2022). Autonomous robot-driven deliveries: A review of recent developments and future directions. *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, 165, 103-118.
- Stanišić, N., Delić, N., Cekić, B., Stojiljković, N., Gogić, M., Samolovac, L., & Stajić, S. (2025). Current processing technologies and challenges in hybrid meat production. *Processes*, 13, 2853.
- T.C. İçişleri Bakanlığı Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı (AFAD). (2022). *Türkiye afet müdahale planı (TAMP)*. Ankara.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2026). *Afet ve acil durumlarda beslenme rehberi*. Ankara, s. 1-54.
- World Health Organization. (2015). *Improving nutrition outcomes with better water, sanitation and hygiene: Practical solutions for policies and programmes*.
- Yekta, Y. (2024). Food safety and packaging technology: Biodegradable smart films with red grape anthocyanins. *Packaging Technology and Science*, 35, 110-118.
- Zazo-Moratalla, A., & Orellana-McBride, A. (2025). Food-access stability in a pandemic scenario: Socio-spatial implications in Chilean cities. *International Development Planning Review*, 0, 1-22.

Zou, C., Yang, Q., Li, J., Yue, W., & Yu, N. (2026). Towards sustainable urban logistics: Route optimization for collaborative UAV-UGV delivery systems under road network and energy constraints. *Sustainability*, 18, 1091.

A decorative frame surrounding the text. It features a central white rectangle with a thin black border. This rectangle is set against a larger white background. Surrounding the rectangle are stylized, colorful leaves in shades of red, orange, yellow, and blue. Small white circles with blue outlines are placed at the corners of the rectangle.

BÖLÜM 16

Çocuklarda Kasık Şişliğinin Değerlendirilmesi

Tamer Sekmenli'

GİRİŞ

Bu tartışma, kasık bölgesindeki şişliğe yönelik bir yaklaşımla sınırlı olacaktır.

Çocuklarda ve ergenlerde fitik, lenfadenopati, izole skrotal şişlik, kriptorşizm ve skrotal travmanın değerlendirilmesi ve tedavisi ayrı ayrı ele alınmıştır:

KASIK ANATOMİSİ

Kasık bölgesi genel olarak ön üst iliak dikeninden pubik simfizise kadar olan bölge olarak tanımlanabilir. Kasık ve femoral kanalı çevreleyen çeşitli yapılar içerir. Kasık kanalının başlıca anatomik yapıları şunlardır (**şekil 1**):

- Kasık bağı
- İç ve dış kasık halkaları
- Erkeklerde spermatik kord
- Kadınlarda yuvarlak bağ

Hesselbach üçgeni olarak bilinen anatomik bölge, bu üçgenin dışından kasık kanalı yoluyla geçen indirekt fitikları, bu boşluğa doğru çıkıntı yapan direkt fitiklardan ayırt etmeye yardımcı olur (**şekil 1** ve **şekil 2**). Hesselbach üçgeni, lateralde inferior epigastrik arter, medialde rektus kasının lateral sınırı ve inferiorda kasık bağı ile tanımlanır. Femoral kanal, femoral halkadan proksimal uyluğa çıkan femoral arter, sinir ve veni içerir.

İndirekt fitiklar iki anatomik kusurdan kaynaklanır: iç karın halkasındaki transversalis kas liflerinin fasyasının zayıflaması ve kalıcı processus vaginalis'ten kaynaklanan potansiyel boşluk (**şekil 3**). Erkeklerde processus vaginalis'in kapanması yaşamın ilk iki yılında gerçekleşir, ancak %40'ı açık kalır ve bunların %20'si daha sonra kasık fıtığına dönüşür. Erkeklerde ve kadınlarda indirekt kasık fitikları daha sık sağ tarafta, yani testis veya yuvarlak bağın göçünün en son gerçekleştiği tarafta görülür. Processus vaginalis'in kadınlardaki karşılığı genellikle gebeliğin sekizinci ayında kaybolur, ancak açıklık çocukluk dönemine kadar devam edebilir. Açıklık devam ederse, açık processus'a Nuck kanalı denir.

Testis ve yumurtalıkların embriyolojisi daha ayrıntılı olarak ayrı bir bölümde ele alınmıştır. Kasık lenf düğümleri, kasık kanalına bitişik, yüzeysel ve derin düzlemlerde bulunan önemli yapılardır. Yüzeysel düğümlerin medial kısmı, perine, kalça bölgesi ve alt karın duvarındaki deriden, ayrıca vajinal mukozadan, penisten, skrotumdan ve anal kanaldan lenfi drene eder. Lateral grup ve dikey yüzeysel düğümler, iliak tepenin altındaki alt sırtı, ön bacağı, lateral üst bacağı ve medial ayağı drene eder. Derin kasık düğümleri, fasyanın altında ve femoral venin medialinde yer alır ve yüzeysel düğümlere ek olarak klitoris, penis başı ve medial ipsilateral bacağı drene eder.

KASIK ŞİŞLİĞİNİN NEDENLERİ

Çocuklarda kasık şişliği çoğunlukla kasık fıtığından kaynaklanır, özellikle erkek çocuklarda kız çocuklarına göre altı kat daha sık görülür [1,2]. Bununla birlikte, enfeksiyonlar, doğuştan anomaliler ve yumuşak doku tümörleri gibi diğer nedenleri dışlamak için kasık veya kasık bölgesindeki kitlelerin farklı özelliklerini ve karakteristiklerini dikkate almak önemlidir. Çoğu durumda, ultrasonografinin seçici kullanımıyla dikkatli bir klinik değerlendirme, etiyoolojiyi hızla belirleyebilir.

Kasık fıtığı — Çocuklarda kasık fıtıkları, aralıklı, indirgenebilir veya sıkışmış kasık kitleleri şeklinde ortaya çıkabilir. Kasık fıtıkları indirekt veya direkt olabilir (**şekil 1** ve **şekil 2**) ve indirekt fıtıklar direkt fıtıklardan çok daha sık, erkeklerde ise kadınlardan çok daha yaygındır.

Dolaylı fıtıklar, karın içeriğinin epigastrik arterin yanından, kasık kanalından geçerek dış kasık halkası yoluyla skrotuma veya labialara ulaşmasıyla ortaya çıkar (**şekil 1**). Omentum, bağırsak ve nadiren apandis (Amyand fıtığı olarak da adlandırılır) içerebilirler. Erkeklerde skrotum doludur, bu da kasık fıtıklarını retraksiyonlu, ektopik veya inmemiş testislerden ayırt etmeye yardımcı olur. Kadınlarda, yumurtalık, fallop tüpü ve nadiren rahim de dahil olmak üzere üreme organları sıklıkla bulunur. Yumurtalık kayma fıtığını Nuck kanalının hidroselinden ayırt etmek zor olabilir, çünkü her ikisi de ağrısız, palpe edilebilir, hareketli, düzgün kasık kitleleri olarak ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, yumurtalık kanal içinde sıkışabilir veya torsiyona uğrayabilir ve ağırlı bir kitle olarak ortaya çıkabilir.

Femoral fıtık — Femoral fıtıklar çok nadirdir. Çocuklarda kasık bölgesindeki bir fıtığın, femoral fıtıktan ziyade dolaylı fıtık olma olasılığı neredeyse 250 kat daha fazladır [3]. Femoral fıtığı olan çocuklarda, kasık bağının altında ve femoral arterin medialinde, genellikle kramp şeklinde karın ağrısıyla birlikte üst uylukta şişlik bulunur (**şekil 4**). Anatomik konumdaki farklılığa rağmen, pediatrik femoral fıtıkların klinik olarak kasık fıtığından ayırt

edilmesi zor olabilir ve cerrahlar ve sevk eden hekimler tarafından ameliyat öncesinde sıklıkla yanlış teşhis edilir [3-5]. Femoral fitıkların sıkışma olasılığı kasık fitığına göre daha düşüktür, ancak sıkışmış femoral fitıklar, özellikle kız bebeklerde, yumurtalık kaymasıyla sıklıkla komplike olur [6]. Yetişkinlerde femoral fitıklar daha yaşlı kadınlarda daha yaygındır.

Şüphelenildiğinde, derhal cerrahi konsültasyon gereklidir çünkü femoral fitıkların boğulma ile birlikte ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir ve acil ameliyat gerektirebilir.

Spermatik kord hidroseli — Spermatik kord hidroseli, sıvının kasık kanalında veya üst skrotumda kord boyunca birikmesi ancak testislerden ayrılması durumunda ortaya çıkar (şekil 5). Dolaylı fitık, processus vaginalis'in kapanmamasından kaynaklanırken, kord hidroseli processus vaginalis'in anormal kapanmasından kaynaklanır; burada distal kısım kapanır ve orta kısım kord boyunca açık kalır. Kord hidroselleri, dolaylı fitıklardan çok daha nadirdir. Kasık kitlelerini veya şişliklerini değerlendirmek için yapılan geniş bir ultrason serisinde, çocukların sadece %1,5'inde kord hidroseli mevcuttu [7].

Karışık formlar bildirilmiş olsa da [8], kord hidroselleri tipik olarak iki tipten birine sınıflandırılır [9]:

●**Nonkonjuge hidrosel** – Bu en yaygın çeşittir ve kordon boyunca sıvı birikmesiyle karakterizedir, ancak periton boşluğu veya tunika vaginalis ile iletişim kurmaz. Kistli tip periton boşluğu ile iletişim kurmadığı için, palpasyonla veya ağlama nöbetleri veya öksürme gibi karın içi basıncındaki artışlarla boyutu değişmez.

●**Konjuge Hidrosel** – Kistik tipin aksine, füniküler tip iç halkada periton boşluğuyla serbestçe iletişim kurar. Bu nedenle, kasık bölgesindeki şişlik karın içi basıncın artmasıyla büyüyebilir ve hasta gevşediğinde küçülebilir. İletişimli kord hidroselleri, fizik muayenede indirekt kasık fitıklarından ayırt edilmesi zor olabilir ve tanı koymak için sıklıkla ultrason gereklidir.

Spermatik kord hidroseli olan çocukların türü ne olursa olsun, pediatrik ve genitoüriner uzmanlığı olan bir cerraha yönlendirilmesi gerekmektedir. Daha sonra dolaylı kasık fitığı gelişmesini önlemek için elektif cerrahi yapılabilir [8,9].

Kasık lenfadenopatisi — Lenfadenopati, lenf düğümlerinin ağrısız şişmesi veya büyümesi ile karakterizedir. Lenf düğümü şişmesi, genel veya lokalize bir sürecin sonucu olarak ortaya çıkabilir.

Kasık lenfadenopatisi kasık kanalına bitişik olarak ortaya çıkabilse de, şişliğin karakteristik lastiksi yapısı ve sınırlı hareketi ile kasık kanalının dışında yer alması nedeniyle dolaylı kasık fitığından ayırt edilebilir. Ayrıca, büyümüş lenf

düğümü, skrotuma veya labialara uzanmayan bir kitle oluşturacaktır. Direkt ve femoral fıtıklar, şişliğin kasık kanalının üstünde (direkt) veya altında (femoral) olması (**şekil 2 ve şekil 4**) ve şişliğin genital organlara uzanmaması nedeniyle lenfadenopati ile karıştırılabilir. Bununla birlikte, sıkışmadığı sürece, bu fıtıklar palpasyonda kistik bir yapıya sahip olacaktır.

•Kasık bölgesini de kapsayan yaygın lenfadenopati – Yaygın lenfadenopati, aşağıdakiler de dahil olmak üzere çok çeşitli durumlarla ilişkili olabilir

•HIV, EBV veya miliyer tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıklar

•Gaucher hastalığı veya Niemann-Pick hastalığı gibi metabolik hastalıklar

•JIA veya SLE gibi romatolojik hastalıklar

•Kronik granülomatöz hastalık veya serum hastalığı benzeri reaksiyon gibi immünolojik hastalıklar

•Lösemi veya lenfoma gibi kötü huylu tümörler

•Sarkoidoz veya eozinofilik granülomatozisli poliangiyit (Churg-Strauss) gibi inflamatuvar hastalıklar.

•Hemofagositik lenfhistiositoz veya Castleman hastalığı gibi lenfoproliferatif hastalıklar

•İlaç reaksiyonu

•Lokale kasık lenfadenopatisi – Lokale lenfadenopati, kasık lenf düğümlerine boşalan yakındaki deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarıyla ilişkili olabilir; bu düğümler kalça, genital bölge, kasık veya aynı taraftaki alt ekstremité gibi bölgesel bölgeleri içerebilir. Kasık lenfadenopatisine neden olan lokalize enfeksiyonlar şunları içerebilir •Mantar hastalığı (örneğin tinea corporis)

•Paraziter hastalık (örneğin, filaryazis)

•Bakteriyel cilt hastalığı (örneğin, kaynama, selülit, impetigo)

•Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (örneğin, herpes simpleks, primer sifilis, maymun çiçeği veya lenfogradüloz venereum)

Kasık lenfadeniti — Lenfadenit, genellikle kızarıklık ve şişmeyle birlikte görülen hassasiyetin varlığıyla lenfadenopatiden ayırt edilebilir. Kasık (veya koltuk altı) bölgesindeki hassas lenf düğümlerine bazen veba hastalığının karakteristik özelliği olan eksüdatif lenf düğümlerinden türetilen "bubo" adı verilir. Bu terim artık, genellikle genital ülseratif lezyonlarla birlikte, lokal deri enfeksiyonları veya cinsel yolla bulaşan hastalıkların neden olduğu ülseratif lenfadenit ile ilişkili hassas ve şişmiş lenf düğümlerini tanımlamak için kullanılır.

Lenfadenitten kaynaklanan ikincil şişlik genital bölgeyi etkiliyorsa, özellikle ağrı kasık muayenesini kısıtladığında, bu durumu sıkışmış kasık fıtığından ayırt etmek zor olabilir. Bu durumlarda ultrasonografi tanı koymada yardımcı olabilir.

Kasık lenfadeniti aşağıdaki kategorilere ayrılabilir:

●**Hayvan ve kene vektörleri** – Hayvan veya kene yoluyla alt ekstremiteye yayılan enfeksiyonlar, giriş bölgesine yakın lenf bezlerinden bölgesel lenfadenite neden olabilir. Bu enfeksiyonlar lenfadenopatiye yol açabilir, ancak genellikle lenf düğümleri hassastır. Bu hastalıkların örnekleri arasında tularemi, veba, bruselloz ve kedi tırmığı hastalığı yer alır.

●**Doğrudan deri yoluyla bulaşan enfeksiyon** – Deri bakterileri (örneğin, streptokok, stafilokok vb.) kasık lenf düğümlerini doğrudan enfekte edebilir ve genç çocuklarda sıklıkla görülen servikal lenfadenite benzer ancak çok daha nadir görülen primer bakteriyel lenfadenite neden olabilir.

●**Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (bubonlar)** – Bubonlar ya Hemophilus ducreyi (Şankroid) ya da Chlamydia trachomatis'in L1, L2 ve L3 serotipleri (lenfogranüloma venereum) tarafından oluşturulur. Bu hastalıkların her ikisinde de bubonlarla ilişkili karakteristik ülseratif lezyonlar bulunur.

Granuloma inguinale (donovanosis), genellikle cinsel yolla bulaşan ve Hindistan, Papua Yeni Gine, Karayipler, Güney Amerika ve Avustralya gibi tropikal bölgelerde en sık görülen genital bir enfeksiyondur.

Granüloma inguinale'nin etken maddesi olan Klebsiella granulomatis comb. nov. (önceden Calymmatobacterium granulomatis) enfeksiyonu , genellikle genital bölgedeki ülserlerle ilişkili olan inguinal bölgede psödo-bubonlara neden olabilir. Psödo-bubonlar şişmiş veya tıkanmış lenf düğümleri gibi hissedilebilir, ancak deri altı granülasyonundan kaynaklanır ve sonunda parçalanarak ülserlerle yer değiştirir. Birkaç ülser türü vardır, ancak ülsero-vejetatif türü en yaygın olanıdır ve kolayca kanayan, etli kırmızı, ağrısız bir ülser ile karakterizedir

Granüloma inguinale'nin değerlendirilmesi ve tedavisi ayrıntılı olarak aşağıda ele alınmıştır. Testisler: Geri çekilebilir, ektopik veya inmemiş — Eğer bir testis skrotumda bulunmuyorsa, geri çekilebilir, ektopik veya inmemiş olabilir:

●**Retraktil testisler** – Travmatik olmayan, hassas olmayan bir kasık kitlesi ve "boş" bir yarım skrotum varlığında, eğer skrotuma geri çekilebiliyorsa, bu durum geri çekilebilir testisi düşündürür. Testisler, aşırı kremaster refleksi sonucu kasık kanalına doğru hareket edebilir. Geri çekilebilir testis, palpe edilebilir kitlenin üst kısmına hafifçe aşağı doğru baskı uygulanarak skrotuma geri "sıkıştırılabilir". Testis geri çekilmesi tekrarlayabilir ve testis serbestçe hareket edebiliyorsa tedaviye gerek yoktur. Bununla birlikte, bu hastaların takip için bir üroloğa

yönlendirilmesi gerekir, çünkü geri çekilebilir testislerin yaklaşık üçte biri zamanla inmemiş hale gelebilir.

●**Ektopik veya inmemiş testisler** – Ektopik testis, doğal olarak dış halkadan aşağı inen ancak daha sonra doğal yolun dışında, en sık dış halkaya yakın veya daha az sıklıkla suprapubik bölgede, femoral kanalda, perineumda veya karşı taraftaki skrotal bölgede sıkışan bir testis ile karakterize edilir. İnmemiş testisler tek taraflı (%70) veya çift taraflı (%30) olabilir ve inguinal kanalda kitle olarak ortaya çıkabilir. İnmemiş testisler, gelişmemiş bir skrotum ile ilişkilidir.

Genital muayenenin amacı, önemli künt skrotal travma geçirmemiş bir hastada kasık kanalında şüpheli bir testis kitlesinin retraksiyonlu, ektopik veya inmemiş bir testis olup olmadığını belirlemektir. Boş bir hemiskrotum ile birlikte skrotuma hareket ettirilemeyen bir testis kitlesi, ektopik veya inmemiş bir testise işaret eder. İnmemiş bir testis, kasık kanalı, dış kasık halkası veya karın içi dahil olmak üzere iniş hattı boyunca herhangi bir yere yerleşebilir. Karın içi bir testis palpe edilemezken, kasık kanalında gubernakulum kalıntıları veya ayrılmış epididimis ve vas deferens bulunabilir.

Hassas veya ağrıya neden olan bir testis kitlesi, inmemiş veya ektopik testisin torsiyonunu (bazen kriptorşid testis torsiyonu olarak da adlandırılır) düşündürür. Bu durum acil cerrahi müdahale gerektirir. Bazı hastalarda geri çekilebilir testis ile gerçekten inmemiş testis arasında ayırım yapmak zor olabilir ve bir çocuk üroloğu ile görüşmeyi gerektirebilir. Geri çekilebilir testis ile ektopik veya inmemiş testis şüphesi olan erkeklerde genital muayene daha ayrıntılı olarak ayrı bir bölümde ele alınmıştır.

Testis dislokasyonu — Testis çıkığı, özellikle motosiklet kazalarında meydana gelen bacak arası yaralanmaları gibi akut veya yakın zamanda meydana gelen künt genitoüriner travmalar bağlamında ortaya çıkan nadir bir olaydır. Pelvise önemli bir kuvvet uygulandığında, testisler yerinden oynayabilir, genellikle dış oblik aponevrozun önündeki yüzeysel bir keseye ve nadiren penis, pubik, kanaliküler veya perineal bölgelere yerleşebilir.

Klinik bulgular tipik olarak, daha önce kriptorşizm veya orşiektomi öyküsü olmayan bir hastada, kasık bölgesinde tek taraflı hassas bir kitle ve boş bir skrotumdan oluşur. Nadiren, bilateral dislokasyonlar meydana gelebilir [10-12]. Travmatik testis dislokasyonu, özellikle şişlik, ekimoz, obezite ve pelvik yaralanma ile birlikte olduğunda, ilk muayenede tanınması zor olabilir. Örneğin, 15 yıllık bir dönemde 1967 karın künt travma hastası üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, dokuz testis dislokasyonu bildirilmiş ve bunların tümü ilk değerlendirmede gözden kaçırılmıştır. Çoğu, yaralanmadan 3 ila 60 gün sonra

teşhis edilmiştir [13]. Testis dislokasyonundan şüphelenildiğinde, derhal cerrahi konsültasyon alınmalıdır.

Testis çıkığı, benzer uzmanlığa sahip bir pediatrik ürolog veya cerrahla görüşmeyi gerektirir. Cerrahi onarım genellikle gereklidir çünkü manuel redüksiyon vakaların yalnızca %15'inde başarılıdır [14]. Daha önce yerinden çıkmış bir testiste spermatogenez bozulmuştur ve malignite riski artabilir.

Tümör — Kasık bölgesinde iyi huyludan kötü huyluya kadar değişen çeşitli kitleler bildirilmiştir. Kasık kanalının iyi huylu lezyonları arasında lipomlar, hematomlar [15], mezotelyal kistler [16], dermoid kistler [17,18], lenfanjiyomlar [15], venöz malformasyonlar [19] ve fibröz hamartomlar [20] yer alabilir, ancak bunlarla sınırlı değildir.

Kötü huylu lezyonların özelliklerini ayırt etmek için dikkatli olunmalıdır; bu özellikler arasında sistemik semptomlar (örneğin, kilo kaybı, ateş veya diğer bölgelerde kitleler) veya sabit (hareketsiz) lenf düğümleriyle ilişkili olabilen kistik olmayan, lipomatöz olmayan bir kitle yer alabilir. Kasık bölgesinin en yaygın kötü huylu lezyonları yumuşak doku sarkomlarıdır; ancak hem rabdomiyosarkomların hem de rabdomiyosarkom olmayanların sadece %2'si kasık bölgesinde ortaya çıkar [21,22]. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma nadiren kasık lenfadenopatisi ile ortaya çıkabilir.

Primer nöroblastoma gibi diğer kötü huylu tümörler de kasık kanalında bildirilmiştir [23]. Ayrıca nöroblastoma spermatik korda yayılabilir [24].

Pelvisteki kötü huylu lezyonlar, iç halkadan geçerek kanala metastaz yapabilir veya lokal olarak yayılabilir. Lenfatik yayılım gösteren kötü huylu tümörler kasık lenf düğümlerini etkileyebilir. Ancak yakınlığına rağmen, testis kanserlerinden kaynaklanan kasık lenf düğümü metastazları nadirdir.

Apandisit — İltihaplı olsun ya da olmasın, bir fıtık kesesinin içinde bulunan apandisin varlığına *Amyand* fıtığı denir. Amyand fıtığı, tüm kasık fıtıklarının %1'ini komplike eder ve bu vakaların üçte birinde akut apandisit eşlik eder [25]. Apandisit'in tesadüfi bir bulgu mu yoksa bu vakalarla nedensel bir ilişki mi olduğu belirsizdir, ancak yırtılmış bir apandisit, lokalize apse oluşumuna bağlı olarak hassas bir kasık kitlesiyle ortaya çıkabilir [26].

DEĞERLENDİRME

Çoğu hastada, dikkatli bir anamnez ve fizik muayene, kasık şişliğinin altında yatan nedeni ortaya koyar. Seçilmiş hastalarda ultrasonografi faydalı bir tanı aracıdır.

Öykü — Kasık şişliği olan çocuklarda öykünün önemli yönleri şunlardır:

- Semptomların süresi – Başlangıç akut mu, subakut mu yoksa kronik mi?
- Ağrı – Kitle ağrılı mı (bebeklerde bu, aşırı huzursuzluk, sinirlilik veya anormal ağlama ile kendini gösterebilir)?
- Tıkanıklık belirtileri – Kusma, karın şişliği veya bağırsak hareketlerinin olmaması gibi durumlar oldu mu?
- Sistemik hastalık belirtileri – Belirgin bir neden olmaksızın ateş, gece terlemeleri, vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı veya diğer sistemik hastalık belirtileri var mı? •Lokal enfeksiyon belirtileri – Üst uyluk veya alt karın bölgesinde herhangi bir cilt lezyonu var mı?
- Kitle boyutunda değişiklik – Karın içi basıncın artmasıyla (örneğin, öksürme, ıkınma, kusma veya Valsalva manevrası) kitle büyüyor mu? Genellikle, öksürükle birlikte üst solunum yolu enfeksiyonu gibi eşlik eden bir hastalık veya kabızlık çeken ve ıkınan bir çocuk, fıtığı daha belirgin hale getirebilir.
- Travma – Hastada ciddi genitoüriner travma meydana geldi mi?
- Geçmiş tıbbi öykü – Aşağıdakiler önemli soruları içerir:
 - Çocuğun dolaylı kasık fıtığına yatkınlık oluşturan bir hastalık öyküsü var mı (örneğin, daha önce yapılan onarım, prematürite, karın duvarı defektleri [örneğin, kuru erik karın sendromu], bağ dokusu bozuklukları [örneğin, Ehlers-Danlos sendromu], genitoüriner sistem anormallikleri [örneğin, mesane ekstrofisi]).
 - Yenidoğan döneminde testislerin skrotumda yerleştiği belgelendi mi (geri çekilebilir testisler mi, ektopik veya inmemiş testisler mi)?
 - Daha önce kene veya hayvan ısırığı (örneğin kedi tırnağı, tavşan veya kemirgen ısırığı) öyküsü var mı?
 - Hasta cinsel olarak aktif mi? Hasta, granüloma inguinale'nin endemik olduğu bölgelere (örneğin Hindistan, Papua Yeni Gine) seyahat etti mi?
 - Aile geçmişi – İlgili aile geçmişi şunları içerir:
 - Ailede kasık fıtığı geçirmiş kişiler var mı?
 - Açıklanamayan genital anomaliler, anormal ergenlik gelişimi veya kısırlık öyküsü var mı (bunların hepsi kriptorşizmi düşündürür)? Fiziksel muayene — Fiziksel muayenenin aşağıdaki yönlerine dikkat edilmelidir:
 - Görsel muayene ve palpasyon – Kasık kanalı, Valsalva manevrası veya hasta gevşemesi gibi yöntemlerle hassasiyet, sıkıştırılabilirlik, sıcaklık, dokunma hissi, renk ve boyut değişikliği açısından değerlendirilmelidir. Fiziksel bulgular, nedenin belirlenmesine yardımcı olur:

•Kasık fitiğı – İndirekt kasık fitiğının en belirgin özelliği, dış kasık halkasından çıkan ve karın içi basıncın artmasıyla büyüyen sert bir kitledir (**şekil 1 , şekil 3**). Kasık bağının üzerinde ve kasık kanalında bulunmayan bir şişlik, direkt fitiğı gösterir (**şekil 2 ve şekil 7**). st uylukta daha belirgin bir şişlik, femoral fitiğı düşündürür (**şekil 4**). Hem direkt hem de femoral fitiklar, indirekt fitiklardan çok daha nadirdir.

•Yumurtalık veya fallop tüpü fitiğı (kız ocuklarda) – Elle muayenede fitiğı hissedilen kız hastalarda, yumurtalık, fallop tüpüyle birlikte veya ayrı olarak, yuvarlak, hassas olmayan bir kitle şeklinde görülebilir; ancak fitiğın içine ve dışına kayabilir ve muayenede hissedilemeyebilir. Hassas bir kitle, yumurtalık torsiyonu şpbesini uyandırır.

•Spermatik kord hidroseli – Spermatik kord hidroseli, skrotuma uzanmadan kasık kanalında şişlik gösterir. Kistli (nonkonjuge) tip, Valsalva veya gevşeme manevralarıyla boyutunda dalgalanma göstermezken, funikler (konjuge) tipte dalgalanma olmalıdır. Transilluminasyon, sıvı dolu bir kordu düşündüren saydam bir şişlik gösterebilir; ancak bu, kasık bölgesini değerlendirmek için hassas bir test değildir.

•**Kasık lenfadenopatisi** – Normal lenf düğümleri ≤ 2 cm çapında olmalı ve oval, sert, hafif hareketli ve hassas olmamalıdır. 2 cm'den büyük lenf düğümleri lenfadenopati ile uyumludur. Sabit (hareketsiz) lenf düğümleri malignite veya granülomatöz hastalık şpbesi uyandırır. Kasık lenfadenopatisi, lokalize veya sistemik hastalık arasında ayırım yapmak için diğer lenf zincirlerinin (servikal, aksiller vb.) değerlendirilmesini ve hepatosplenomegali açısından incelenmesini gerektirmelidir.

•Lenfadenit – Lenf düğümlerinde lokalize hassasiyet, lenfadenit ile uyumludur. Hassas kasık lenf düğümleri, cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyonu düşündüren ülser veya diğer lezyonların varlığı açısından genital bölgenin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini gerektirmelidir. Ek olarak, hastalığa bağlı olarak lenf düğümü tutulumundan günler veya aylar önce ısırıklar meydana gelebilse de, vektör kaynaklı hastalıkları düşündüren ısırık veya tırmalama izlerini değerlendirmek için aynı taraftaki alt ekstremitenin değerlendirilmesi gereklidir.

•Skrotum içeriğinin incelenmesi (erkeklerde) – Boş bir skrotum yarımının varlığı, ektopik veya inmemiş testisleri, kasık bölgesinde oluşan ve testis kökenli olmayan kitlelerden ayırır. Kasık bölgesinde şişlik durumunda, boş bir skrotum yarımının varlığı, yerinden çıkmış, geri çekilebilir, ektopik veya inmemiş bir testisi düşündürür.

Bu bulgular aşağıdaki şekilde ayırt edilebilir:

- Testis çıkığı, akut ve yüksek kuvvetli travma sonrasında meydana gelir.

- Geri çekilebilir testisler, boş yarı skrotuma başarılı bir şekilde pompalanarak yerleştirilebilir.

- Ektopik veya inmemiş testisler skrotuma hareket ettirilemez ve travma öyküsü olmamasıyla testis dislokasyonundan ayırt edilir. İnmemiş bir testis, kasık kanalı, dış kasık halkası veya karın içi dahil olmak üzere iniş hattı boyunca herhangi bir yere yerleşebilir. Karın içi testisler elle muayene edilemezken, kasık kanalında gubernakulum kalıntıları veya ayrılmış epididimis ve vas deferens bulunabilir. Hassas veya ağrıya neden olan bir testis kitlesi, bazen kriptorşid testis torsiyonu olarak da adlandırılan, inmemiş veya ektopik testisin torsiyonunu düşündürür ve bu cerrahi bir acil durumdur.

- Redüksiyon – Kasık fıtığından şüpheleniliyorsa, manuel redüksiyon hem tanısallık hem de tedavi edicidir. Fıtığın redüksiyonunun sağlanamaması, sıkışmış fıtık veya iletişim kurmayan kordon hidroseli düşündürür. Kadın hastalarda, aksi ispatlanana kadar sıkışmış kasık fıtığının yumurtalık torsiyonu ile ilişkili olduğu varsayılmalıdır. Boğulmuş fıtığın belirtileri arasında, venöz ve lenfatik tıkanıklığa bağlı nekrotik renk değişikliği ile birlikte redüksiyonu mümkün olmayan bir kitle bulunur.

Yardımcı incelemeler — Dolaylı kasık fıtığı, travma, komplike olmayan lenfadenopati veya lokalize deri enfeksiyonuna bağlı lenfadenit nedeniyle oluşan kasık şişliğinin değerlendirilmesinde laboratuvar testlerine genellikle gerek yoktur.

Çocuklarda periferik lenfadenopati veya lenfadenit için tanı yaklaşımı, öykü ve fizik muayene bulgularına bağlı olarak gözlem ve güvenceden kapsamlı tanı testlerine ve agresif tıbbi ve cerrahi tedaviye kadar değişir. Çoğu vaka iyi huylu ve kendiliğinden iyileştiğinden, her hastada altta yatan etiyolojiyi belirlemek gerekli değildir. Değerlendirme hızı, hastanın ne kadar hasta görüldüğüne bağlıdır.

Ektopik veya inmemiş testisli erkek çocuklarda, başvuru yaşına bağlı olarak ek değerlendirme gereklidir. Bu hastalar için laboratuvar testleri daha ayrıntılı olarak ayrı bir bölümde ele alınmıştır.

Ülseratif zührevi hastalığa bağlı lokalize kasık lenfadenopatisi olan hastalarda, klamidy ve gonore testlerine ek olarak sifilis ve herpes simpleks virüsü için patojene özgü testler yapılmalıdır. Şankroid, lenfogranüloma venereum ve granüloma inguinale belirtileri için ek testler gerekebilir.

Kötü huylu tümör şüphesi uyandıran kitleler, tanıyı kesinleştirmek için ek değerlendirme gerektirir.

Görüntüleme

●Dopplerli Ultrason (US) – Klinik tanı net olmadığında ve eğitimli ve deneyimli bir pediatrik ultrason (US) uzmanı veya pediatrik radyolog tarafından yapıldığında, Dopplerli US kasık şişliğini değerlendirmek için en iyi yöntemdir. Ultrason, fitıkların, hidrosellerin, atipik kitlelerin, testislerin özelliklerini kolayca ayırt edebilir ve sıkışmış kadın üreme organlarını belirleyebilir. Doppler akışı ek bir fayda sağlar ve yer değiştirmiş testislerde torsiyon, testis dislokasyonu veya sıkışmış yumurtalık gibi acil durumlarda değerlendirme için endikedir.

●Hasta başı ultrason (POCUS) – Eğitimli ve deneyimli bir uygulayıcı tarafından POCUS kullanımı, akut bakım ortamlarında yatak başı tanı için gelişmeye devam etmektedir. POCUS hızlı değerlendirme sağlar ve travmatik kasık şişliği ve boş bir yarım skrotum durumunda testis dislokasyonu gibi zamana duyarlı patolojileri belirlemek için değerli bir araç olabilir [27]. Bununla birlikte, POCUS bu bulguları doğrulamak için geleneksel US'nin yerini almamalıdır [28].

Vaka raporları ayrıca POCUS'un lenfadenopati ve lenfadenit veya spermatik kord hidroselini sıkışmış kasık fıtığından ayırt etmeye yardımcı olabileceğini de göstermektedir [29]. Ağrısız kasık şişliği vakalarının az bir kısmı acil cerrahi düzeltme gerektirdiğinden, geleneksel US değerlendirmesinin gereksiz veya kolayca erişilebilir olmadığı durumlarda POCUS, koordineli ayakta tedavi bakımını yönlendirmek için makul bir seçenek olabilir.

●Bilgisayarlı tomografi (BT) – BT genellikle gerekli değildir , ancak künt karın travması sonucu testis çıkığı vakalarında veya malignite şüphesi olan kasık kitlelerinin değerlendirilmesinde, hem evreleme hem de kitlenin ve köken aldığı dokunun daha iyi tanımlanmasına yardımcı olmak için bir miktar fayda sağlayabilir.

TANI YAKLAŞIMI

Kasık bölgesindeki şişliğin tanısallık yaklaşımı erkek çocuklarda kız çocuklara göre farklılık gösterir.

Erkek bebeklerde ve çocuklarda kasık bölgesinde hassas şişlik: Tanısal yaklaşım Algoritma 1 Erkeklerde — Kasık şişliğine yaklaşım, her zaman hassasiyetin varlığıyla belirtilen, acil müdahale veya acil yönetim gerektiren potansiyel acil durumların tanınmasıyla başlar. Erkek bebeklerde ve çocuklarda, hassas bir kasık şişliği, sıkışmış veya boğulmuş kasık fıtığı, lenfadenit, inmemiş testisin torsiyonu veya büyük genitoüriner travmadan sonra meydana geldiğinde testis çıkığı anlamına gelebilir. Sıkışmış veya boğulmuş femoral fıtık, uyluğun orta veya üst kısmında, kasık bağının altında yer alan hassas bir şişlikle

tanımlanır. Diğer ayırt edici özellikler arasında, lokalize selülit ve lenfadenit düşündürülen ateş, eritem veya sertleşme ve inmemiş testisin çıkığı veya torsiyonu olan hastalarda boş skrotum bulunur.

Sıkışmış kasık veya uyluk fitiği olan erkek çocuklarda, derhal manuel redüksiyon ve ardından elektif cerrahi onarım yapılmalıdır. Redüksiyon girişimlerinde ağrı kesici ve sedasyon yardımcı olabilir. Manuel olarak redükte edilemeyen sıkışmış fitiklar veya bağırsak tıkanıklığı belirtileri gösteren boğulmuş fitiklar için acil cerrahi gereklidir. Testis çıkığı veya inmemiş testis torsiyonu olan hastalar için de zamanında cerrahi konsültasyon gereklidir.

Erkek bebeklerde ve çocuklarda ağrısız kasık şişliği: Tanısal yaklaşım: Erkek çocuklarda hassas olmayan kasık şişliğine neden olan faktörler arasında lenfadenopati, retraksiyonlu testis, inmemiş veya ektopik testis, indirgenebilir indirekt kasık fitiği, spermatik kord hidroseli veya nadiren yumuşak doku tümörü bulunur.

Lenfadenopati ve indirgenebilir kasık fitiği genellikle fizik muayenede belirgindir. Diğer nedenler ise teşhis ve durumun belirlenmesi için ultrason gerektirebilir. Durumun niteliğine bağlı olarak daha detaylı değerlendirme ve tedavi uygulanır:

- Kasık fitiği veya spermatik kord hidroseli – İndirgenebilir kasık fitiği veya spermatik kord hidroseli olan erkek çocuklarda, planlı cerrahi onarım için sevk yapılmalıdır.

- Lenfadenopati veya lenfadenit – Periferik lenfadenopati veya lenfadenit tanısı konulan çocuklarda tanı yaklaşımı, öykü ve fizik muayene bulgularına bağlı olarak değişir.

Çocuklarda kriptorşizmin ilk değerlendirilmesi ve sevkine yönelik yaklaşımımız

- Yumuşak doku tümörleri – Kötü huylu tümör şüphesi olan kitleler, tanıyı kesinleştirmek için ek değerlendirme gerektirir ve ardından belirlenen spesifik neoplazma göre tedavi uygulanır.

- Kasık ülserleri – Cinsel olarak aktif hastalarda kasık ülserleri, granüloma inguinale (*Klebsiella granulomatis* comb. nov. [önceden *Calymmatobacterium granulomatis*]) veya *Hemophilus ducreyi* (Şankroid) ya da *Chlamydia trachomatis*'in L1, L2 ve L3 serotipleri (lenfogranüloma venereum) tarafından oluşturulan bubonlarla ilişkili olarak ortaya çıkabilir.

Kız bebeklerde ve çocuklarda kasık bölgesinde hassas şişlik: Tanısal yaklaşım, Kız çocuklarında, ağırlı kasık şişliği, sıkışmış veya boğulmuş kasık

fitiği, selülit veya lenfadenitten kaynaklanır. Sıkışmış veya boğulmuş femoral fitik, uyluğun orta veya üst kısmında, kasık bağının altında yer alan ağrılı bir şişlikle tanımlanır. Diğer ayırt edici özellikler arasında, lokalize selülit ve lenfadeniti düşündüren ateş, eritem veya sertleşme bulunur.

Kız çocuklarında sıkışmış veya boğulmuş indirekt kasık fitikleri sıklıkla üreme organlarını (örneğin, yumurtalık veya fallop tüpü) içerdiğinden, hekim hassas kasık şişliği olan kız çocuklarında nazik bir redüksiyon girişiminde bulunmalı ve başarısız olursa acil Doppler ultrason (US) incelemesi yaptırmalıdır. US'de sıkışmış üreme organları görülürse, hekim derhal çocuk cerrahisi konsültasyonu istemelidir.

Ultrasonografide üreme organlarının bulunmadığı tespit edilirse, fitiğin küçültülmesi için daha ileri girişimler uygun olacaktır. Ağrı kesici ve sedasyon yardımcı olabilir. Başarısız olunması durumunda, acil cerrahi konsültasyonu gereklidir.

Kız bebeklerde ve çocuklarda ağrısız kasık şişliği: Tanısal yaklaşım Algoritma 5 Özellikle kız bebeklerde, sıkışmamış veya boğulmamış fitikleşmiş üreme organları olabilir [1] . Bu, asemptomatik bir kız bebekte elle hissedilebilir, genellikle inci gibi, hareketli bir kitle ile karakterizedir. Bu hastalarda nazik redüksiyon başarılı olmayacaktır ve ultrason ile daha ayrıntılı inceleme ve ardından pediatrik uzmanlığı olan bir cerraha yönlendirme gereklidir.

Kız çocuklarında ağrısız kasık şişliğinin diğer nedenleri arasında indirgenebilir kasık fitikleri, lenfadenopati veya yumuşak doku tümörleri bulunur. Erkek çocuklarda olduğu gibi, indirgenebilir kasık fitiği de elektif onarım için sevk edilmelidir. Lenfadenopatinin ek değerlendirmesi, hastanın hastalığının derecesine, genital ülserlerin varlığına veya malignite şüphesine bağlıdır.

ÖZET VE TAVSİYELER

●Nedenler – Çocuklarda kasık şişliği çoğunlukla kasık fitiğinden kaynaklanır, özellikle erkek çocuklarda kız çocuklarına göre dört ila altı kat daha sık görülür. Bununla birlikte, doğuştan anomaliler, enfeksiyonlar ve neoplazmlar gibi diğer nedenleri dışlamak için kasık veya kasık bölgesindeki kitlelerin farklı özelliklerini ve karakteristiklerini dikkate almak önemlidir.

●Değerlendirme – Birçok hastada, dikkatli bir öykü ve fizik muayene,

●Cinsiyet – Dolaylı kasık fitiği erkeklerde kadınlara göre çok daha yaygındır; kadınlarda yumurtalığın sıkışması önemli bir husustur.

•Ağrı varlığı – Travma dışı kasık şişliği ile birlikte görülen ağrı, kadınlarda fıtık sıkışması, lenfadenit, yumurtalık torsiyonu veya erkeklerde inmemiş testis torsiyonunu düşündürür.

•Genitoüriner (GU) travma öyküsü – Önemli GU travması olan ve skrotumun yarısı boş olan bir erkekte kasık bölgesinde şişlik, testislerin yerinden çıkmasına işaret eder.

•Şişliğin yeri:

-İndirekt fıtık – Kasık kanalının ve skrotum/labiaların şişmesi

-Direkt fıtık – Kasık bağının ve dış kasık halkasının üzerinde, Hesselbach üçgeni boyunca oluşan şişlik (çocuklarda nadirdir) (**şekil 2**)

-Femoral fıtık – Kasık bağının altında oluşan şişlik (çocuklarda nadirdir) (**şekil 4**)

-İnmemiş testisler – Erkeklerde kasık kanalında veya dış halkada şişlik ve skrotumun yarısının boş olması

•Enfeksiyon belirtileri (örneğin, ateş, kasık lenf düğümlerinde hassasiyet ve/veya genital bölgede deri lezyonları veya alt ekstremitede selülit)

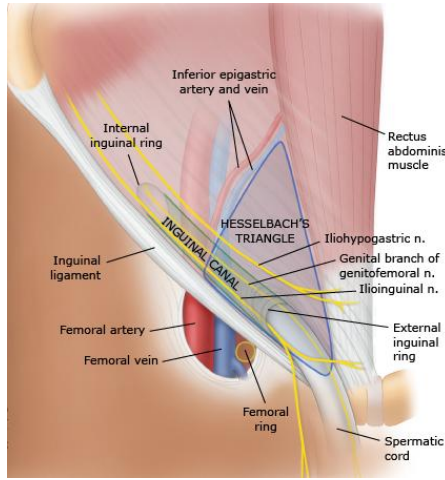
•Sistemik hastalık belirtileri (örneğin enfeksiyon veya malignite), ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, solukluk, halsizlik, splenomegali ile birlikte yaygın lenfadenopati gibi durumları içerebilir.

•Sıkışmış fıtığın bulguları – Sert, hassas, renk değişikliği olan kasık kitlesi; hastalarda ayrıca kusma ve hassas, şişkin karın gibi ince bağırsak tıkanıklığı belirtileri de görülebilir.

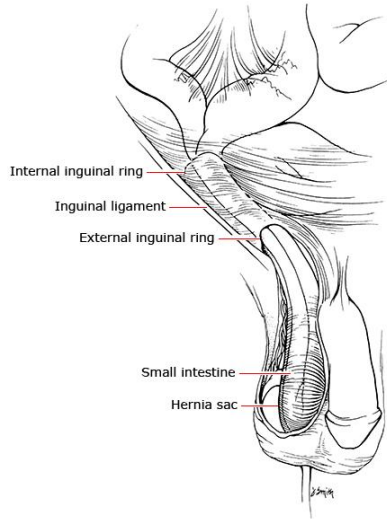
•Tanısal yaklaşım – Çocuklarda kasık şişliklerinin çoğu ya dolaylı kasık fıtığından ya da kasık lenf düğümlerinin iltihaplanmasından kaynaklanır. Durumlar ve yaklaşım erkekler ve kadınlar için farklılık gösterir.

Dolaylı kasık fıtığı, travma, komplike olmayan lenfadenopati veya lokalize deri enfeksiyonuna bağlı lenfadenit nedeniyle oluşan kasık şişliği için genellikle laboratuvar testine gerek yoktur.

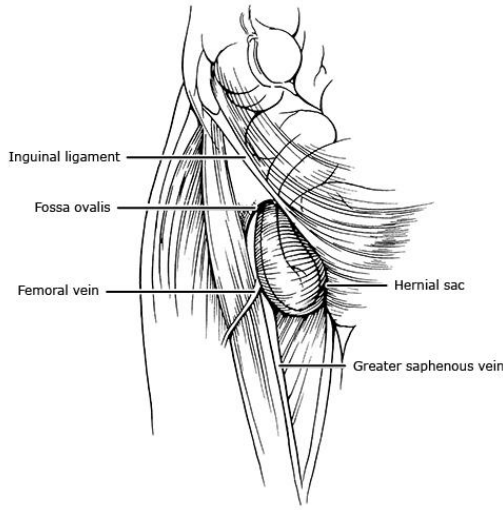
Kadınlarda kasık şişliğinin çoğu nedeninde, fıtıklaşmış üreme organlarını (yumurtalık, fallop tüpü ve nadiren rahim) değerlendirmek için Doppler ultrasonografi endikedir. Erkeklerde, çoğu indirekt kasık fıtığı özel bir test yapılmadan teşhis edilebilir ve tedavi edilebilir. Bununla birlikte, yer değiştirmiş testislerde torsiyon, testis dislokasyonu veya ektopik/inmemiş testis şüphesi olan atipik kasık kitlelerinin değerlendirilmesinin bir parçası olarak ultrasonografi şarttır.



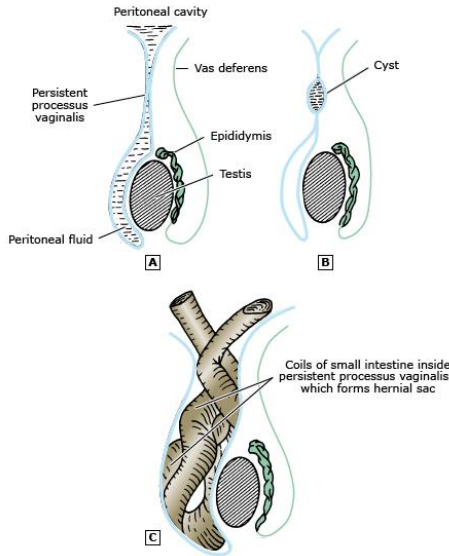
Şekil 1: İndirekt kasık fıtıkları, iç kasık halkasında gelişir ve alt epigastrik arterin lateralinde yer alır. Direkt kasık fıtıkları, altta kasık bağı, yanda alt epigastrik damarlar ve ortada rektus abdominis kası tarafından oluşturulan Hesselbach üçgeni (mavi ile işaretlenmiş) yoluyla oluşur. Femoral fıtıklar, kasık bağının altında, femoral kanalın medial tarafındaki boş alanda gelişir



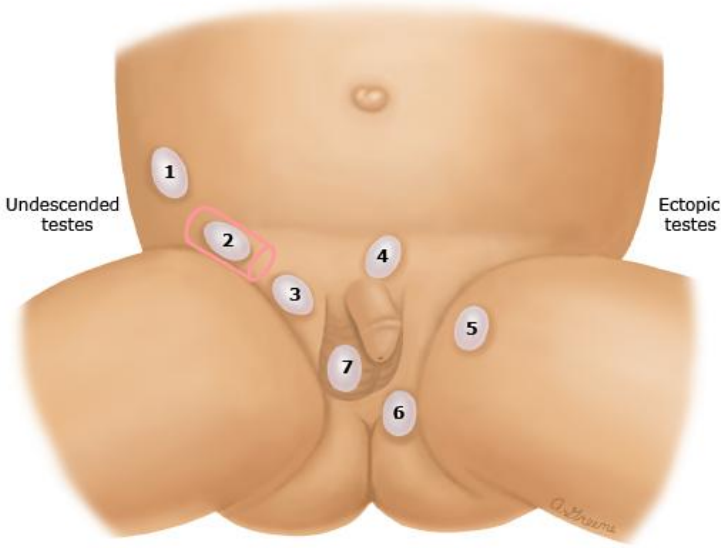
Şekil 3: İndirekt fıtıklar iki anatomik kusurdan kaynaklanır: iç karın halkasındaki transversalis kas liflerinin fasyasının zayıflaması ve sürekli açık kalan processus vaginalis'ten kaynaklanan potansiyel boşluk. Erkeklerde processus vaginalis'in kapanması yaşamın ilk iki yılında gerçekleşir, ancak %40'ı açık kalır ve bunların %20'si daha sonra kasık fıtığına dönüşür. Kadınlarda processus vaginalis'in karşılığı genellikle gebeliğin sekizinci ayında kaybolur, ancak açıklık çocukluk dönemine kadar devam edebilir. Açıklık devam ederse, açık processus'a Nuck kanalı denir. *Bu metin, Harwood-Nuss A, Wolfson AB ve diğerleri tarafından derlenen "Acil Tıp Klinik Uygulaması, 3. Baskı" adlı eserden izin alınarak yeniden yayınlanmıştır. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. Telif hakkı © 2001 Lippincott Williams & Wilkins'e aittir.*



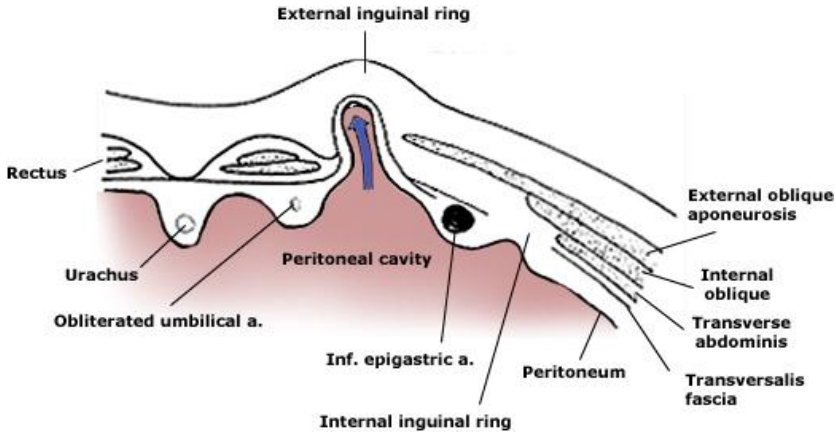
Şekil 4: Femoral fıtık, kasık bağının altından ve femoral arterin medialinden, genellikle uyluğun üst bölgesinden dışarı doğru çıkıntı yapar. *Bu metin, Harwood-Nuss A, Wolfson AB ve diğerleri tarafından derlenen "Acil Tıp Klinik Uygulaması, 3. Baskı" adlı eserden izin alınarak yeniden yayınlanmıştır. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. Telif hakkı © 2001 Lippincott Williams & Wilkins'e aittir.*



Şekil 5: (A) Doğuştan hidrosel. (B) Spermatik kordun kistlenmiş hidroseli. (C) İndirekt kasık fıtığı için önceden oluşmuş yarım kese. *Snell RS'nin "Clinical Anatomy By Regions, 8th Edition" adlı eserinden izin alınarak yeniden yayınlanmıştır. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Telif hakkı © 2008 Lippincott Williams & Wilkins'e aittir.*



Şekil 6: İnmemiş testisler karın bölgesinde (1), kasık kanalında (2) ve supraskrotal (prepubik) bölgelerde (3) bulunabilir. Ektopik testisler yüzeysel kasık kesesinde (3) (supraskrotal inmemiş testise benzer), suprapubik (penis) bölgesinde (4), femoral bölgede (5), perineal bölgede (6) ve kontralateral hemiskrotumda (7) bulunabilir.



Şekil 7: Direkt kasık fıtıkları, derin epigastrik damarların medial ve inferior tarafında yer alır. Karın ön duvarının bu enine kesitinde görüldüğü gibi, fıtık doğrudan dış kasık halkasından geçer ve kasık kanalını katetmez.'Rahilly'den uyarlanmıştır. Karın duvarları. İçinde: Temel İnsan Anatomisi, WB Saunders Company, Philadelphia 1983. s.230.

KAYNAKLAR

1. Huang CS, Luo CC, Chao HC, et al. The presentation of asymptomatic palpable movable mass in female inguinal hernia. *Eur J Pediatr* 2003; 162:493.
2. Pan ML, Chang WP, Lee HC, et al. A longitudinal cohort study of incidence rates of inguinal hernia repair in 0- to 6-year-old children. *J Pediatr Surg* 2013; 48:2327.
3. Ollero Fresno JC, Alvarez M, Sanchez M, Rollán V. Femoral hernia in childhood: review of 38 cases. *Pediatr Surg Int* 1997; 12:520.
4. Chapman WH, Barcia PJ. Femoral hernia in children: an infrequent problem revisited. *Mil Med* 1991; 156:631.
5. Nayeem N. Femoral hernia in children. *Br J Clin Pract* 1990; 44:383.
6. Tsushimi T, Takahashi T, Gohra H, et al. A case of incarcerated femoral hernia in an infant. *J Pediatr Surg* 2005; 40:581.
7. Rathaus V, Konen O, Shapiro M, et al. Ultrasound features of spermatic cord hydrocele in children. *Br J Radiol* 2001; 74:818.
8. Chang YT, Lee JY, Wang JY, et al. Hydrocele of the spermatic cord in infants and children: its particular characteristics. *Urology* 2010; 76:82.
9. Martin LC, Share JC, Peters C, Atala A. Hydrocele of the spermatic cord: embryology and ultrasonographic appearance. *Pediatr Radiol* 1996; 26:528.
10. Tsurukiri J, Kaneko N, Mishima S. Bilateral traumatic testicular dislocation. *Urology* 2011; 78:1306.
11. Tsai HN, Wu WJ, Huang SP, et al. Bilateral traumatic testicular dislocation--a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2002; 18:95.
12. Bromberg W, Wong C, Kurek S, Salim A. Traumatic bilateral testicular dislocation. *J Trauma* 2003; 54:1009.
13. Ko SF, Ng SH, Wan YL, et al. Testicular dislocation: an uncommon and easily overlooked complication of blunt abdominal trauma. *Ann Emerg Med* 2004; 43:371.
14. Singer AJ, Das S, Gavrell GJ. Traumatic dislocation of testes. *Urology* 1990; 35:310.
15. Poenaru D, Jacobs DA, Kamal I. Unusual findings in the inguinal canal: a report of four cases. *Pediatr Surg Int* 1999; 15:515.
16. Aarabi S, Drugas G, Avansino JR. Mesothelial cyst presenting as an irreducible inguinal mass. *J Pediatr Surg* 2010; 45:e19.

17. Leeming R, Olsen M, Ponsky JL. Inguinal dermoid cyst presenting as an incarcerated inguinal hernia. *J Pediatr Surg* 1992; 27:117.
18. Prada-Arias M, Ortiz-Rey JA, Fernández-Eire P, et al. Dermoid cyst of the spermatic cord in children. *J Pediatr Surg* 2010; 45:2058.
19. Daigle HJ, Sakharuk IA, Hatley RM. Venolymphatic Malformation : An Uncommon Pediatric Inguinal Mass. *Am Surg* 2021; 87:152.
20. Zampieri N, Carabaich A, Corroppolo M, et al. Two patients with tumours presenting as inguino-scrotal masses. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008; 17:205.
21. Karplus G, Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, et al. Retrospective study of the surgical management and outcome of nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas of the groin and axilla in children. *J Pediatr Surg* 2009; 44:1972.
22. Raney RB Jr, Crist W, Hays D, et al. Soft tissue sarcoma of the perineal region in childhood. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II, 1972 through 1984. *Cancer* 1990; 65:2787.
23. Leo ME, McManus MJ, Strawbridge LR, Kramer SA. Bilateral primary neuroblastomas in the inguinal canal. *J Urol* 1992; 148:135.
24. Köseoğlu V, Akata D, Kutluk T, et al. Neuroblastoma with spermatic cord metastasis in a child: sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 1999; 27:287.
25. Cankorkmaz L, Ozer H, Guney C, et al. Amyand's hernia in the children: a single center experience. *Surgery* 2010; 147:140.
26. Kynes JM, Rauth TP, McMorro SP. Ruptured appendicitis presenting as acute scrotal swelling in a 23-month-old toddler. *J Emerg Med* 2012; 43:47.
27. Matzek BA, Linklater DR. Traumatic testicular dislocation after minor trauma in a pediatric patient. *J Emerg Med* 2013; 45:537.
28. Sameshima YT, Yamanari MG, Silva MA, et al. The challenging sonographic inguinal canal evaluation in neonates and children: an update of differential diagnoses. *Pediatr Radiol* 2017; 47:461.
29. Friedman N, Lee MS, Mclean L, Tessaro MO. Using Point-of-Care Ultrasound to Characterize Acute Inguinal Swelling of Young Children in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care* 2020; 36:304.



BÖLÜM 17

Maksilla Fraktürleri: Tanı, Sınıflandırma ve Tedavi Yaklaşımları

Helin Merve Özalp¹

1. Giriş

Maksillofasiyal travmalar, yüz bölgesinin fonksiyonel ve estetik bütünlüğünü etkileyen önemli yaralanmalar arasında yer almaktadır. Orta yüz iskeletinin temel bileşenlerinden biri olan maksilla, anatomik konumu nedeniyle travmatik kuvvetlere sıklıkla maruz kalmaktadır. Maksilla fraktürleri; trafik kazaları, düşmeler, spor yaralanmaları, iş kazaları ve kişiler arası şiddet gibi çeşitli etiyolojik faktörler sonucunda meydana gelebilmektedir. Bu fraktürler yalnızca kemik dokunun bütünlüğünü bozmakla kalmayıp çiğneme, konuşma, solunum ve estetik görünüm üzerinde de önemli etkiler oluşturmaktadır (Peterson, 2012).

Maksilla fraktürlerinin tanı ve tedavisindeki gelişmeler, bilgisayarlı tomografi teknolojilerinin yaygınlaşması, titanyum plak-vida sistemlerinin geliştirilmesi ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler sayesinde önemli ölçüde artmıştır. Günümüzde tedavi yaklaşımı, anatomik redüksiyonun sağlanması, oklüzyonun yeniden oluşturulması ve yüz estetiğinin korunması prensiplerine dayanmaktadır. Maksiller fraktürlerin doğru değerlendirilmesi ve uygun tedavi yönteminin seçilmesi, uzun dönem fonksiyonel ve estetik başarının elde edilmesinde kritik öneme sahiptir(Peterson, 2012).

2.Maksillanın Anatomik Özellikleri

Maksilla, yüz iskeletinin merkezinde yer alan çift taraflı bir kemiktir ve üst çenenin temel yapısını oluşturmaktadır. Maksiller kemik; frontal, zigomatik, nazal, palatin ve alveoler çıkıntılardan oluşmaktadır. Maksilla

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, ORCID: 0009-0005-8677-0077

aynı zamanda orbitanın tabanına, nazal kavitenin lateral duvarına ve sert damağın önemli bir kısmına katkıda bulunmaktadır(Peterson, 2012).

Orta yüz bölgesinde bulunan destekleyici kemik sütunları, travmatik kuvvetlerin dağılımında önemli rol oynamaktadır. Bu sütunlar vertikal ve horizontal destek sistemleri olarak sınıflandırılmaktadır. Nazomaksiller, zigomatikomaksiller ve pterigomaksiller sütunlar vertikal destek sistemini oluştururken, frontal bar, infraorbital kenar ve alveoler ark horizontal destek sisteminin parçalarıdır. Travma sırasında meydana gelen kırık hatları çoğunlukla bu anatomik destek bölgeleri boyunca ilerlemektedir(Grass & Mackinnon, 1986).

Maksillanın yoğun vaskülarizasyonu ve çevre yumuşak dokularla olan yakın ilişkisi, iyileşme sürecini olumlu etkilerken aynı zamanda travma sonrasında ciddi kanamalara da neden olabilmektedir. Maksiller sinüsler, infraorbital sinir, nazolakrimal kanal ve orbital yapılar gibi komşu anatomik oluşumlar, fraktürlerin klinik sonuçlarını belirleyen önemli yapılardır (Alhabshi et al., 2024; Cohn, Iezzi, Licata, Othman, & Zwillenberg, 2020).

3.Maksilla Fraktürlerinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Maksillofasiyal travmaların görülme sıklığı ülkelerin sosyoekonomik düzeyleri, trafik güvenliği politikaları ve toplumsal yaşam alışkanlıklarına göre değişiklik göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde trafik kazaları en önemli nedenlerden biri olarak öne çıkarken, gelişmiş ülkelerde spor yaralanmaları ve düşmeler daha sık görülmektedir (Mao et al., 2023).

Erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek oranda maksillofasiyal travma meydana geldiği bildirilmektedir. Bu durumun özellikle genç erkeklerin yüksek riskli aktivitelere daha fazla katılım göstermesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Maksilla fraktürleri en sık 20–40 yaş aralığında görülmektedir. Bununla birlikte ileri yaşlarda düşmelere bağlı orta yüz fraktürlerinin sıklığında artış gözlenmektedir (Grass & Mackinnon, 1986).

Maksilla fraktürlerinin başlıca nedenleri şu şekilde sıralanabilir:

- Trafik kazaları
- Düşmeler
- Spor yaralanmaları

- İş kazaları
- Ateşli silah yaralanmaları
- Fiziksel saldırılar
- Endüstriyel travmalar

Travmanın şiddeti ve yönü, oluşacak fraktür tipini belirleyen temel faktörler arasında yer almaktadır.

3.1 Le Fort Sınıflaması

Maksilla fraktürlerinin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan sistem Le Fort sınıflamasıdır. Bu sınıflama, Fransız cerrah René Le Fort tarafından kadavra çalışmaları sonucunda tanımlanmıştır ve günümüzde klinik uygulamalarda geçerliliğini korumaktadır(Grass & Mackinnon, 1986).

3.1.1.Le Fort I Fraktürü

Le Fort I fraktürü horizontal maksiller ayrılma olarak da bilinmektedir. Kırık hattı alveoler çıkıntının üzerinden geçerek maksillanın alt bölümünü yüz iskeletinden ayırmaktadır. Fraktür hattı nazal septum tabanı, lateral maksiller duvar ve pterigoid plaklara kadar uzanmaktadır.

Klinik olarak üst dental arkın mobilitesi, maloklüzyon, damakta hematoma ve epistaksis görülebilmektedir. Hastalar sıklıkla çiğneme sırasında ağrı ve hareket hissinden yakınmaktadır(Cohn et al., 2020).

3.1.2Le Fort II Fraktürü

Le Fort II fraktürü piramidal fraktür olarak tanımlanmaktadır. Kırık hattı nazal kemikler, frontal maksiller çıkıntı, infraorbital kenar ve pterigoid plakları içermektedir. Sonuç olarak maksillanın merkezi bölümü piramit şeklinde ayrılır.

Bu fraktür tipinde periorbital ödem, bilateral ekimoz, infraorbital sinir parestezisi ve belirgin orta yüz hareketliliği görülebilmektedir. Hastalarda sıklıkla diplopi ve nazal deformite gelişebilmektedir (Gómez Roselló et al., 2020).

3.1.3Le Fort III Fraktürü

Le Fort III fraktürü kraniyofasiyal ayrılma olarak bilinmektedir. Kırık hattı nazofrontal suture, orbital duvarlar, zigomatik ark ve pterigoid plaklar boyunca ilerlemektedir. Sonuç olarak tüm orta yüz iskeleti kraniumdan ayrılmaktadır(Gómez Roselló et al., 2020).

Bu fraktür tipi yüksek enerjili travmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır ve sıklıkla hayatı tehdit eden diğer yaralanmalarla birliktelik göstermektedir. Hava yolu obstrüksiyonu, ciddi kanama ve nörolojik yaralanmalar görülebilmektedir(Gómez Roselló et al., 2020).

4.Klinik Bulgular

Maksilla fraktürlerinin klinik belirtileri fraktürün tipi, lokalizasyonu ve şiddetine göre değişmektedir. Travma sonrasında ayrıntılı fizik muayene yapılması tanı açısından büyük önem taşımaktadır(Alhabshi et al., 2024; Cohn et al., 2020; Gómez Roselló et al., 2020; Grass & Mackinnon, 1986).

Sık görülen klinik bulgular şunlardır:

- Yüzde ağrı ve hassasiyet
- Orta yüzde ödem
- Ekimoz
- Epistaksis
- Maloklüzyon
- Maksiller mobilite
- Diplopi
- Parestezi
- Açık kapanış
- Solunum güçlüğü

Maksilla fraktürlerinde “floating maxilla” olarak tanımlanan hareketli üst çene bulgusu oldukça karakteristiktir. Muayene sırasında üst diş arkına uygulanan hafif basınçla hareketin değerlendirilmesi mümkündür(Gómez Roselló et al., 2020).

5.Tanı Yöntemleri

Maksilla fraktürlerinin tanısında ayrıntılı anamnez, klinik muayene ve görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Travma mekanizmasının öğrenilmesi ve eşlik eden sistemik yaralanmaların araştırılması ilk basamağı oluşturmaktadır(ÖZDEDE, SARIKIR, AKARSLAN, & PEKER, 2016).

Konvansiyonel radyografiler geçmişte yaygın olarak kullanılmış olmakla birlikte günümüzde bilgisayarlı tomografi altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Özellikle ince kesitli bilgisayarlı tomografi ve üç boyutlu rekonstrüksiyonlar kırık hatlarının detaylı şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır(Bokhari, Shirazi, Qadri, Ahmed, & Khan, 2025).

Bilgisayarlı tomografi aşağıdaki avantajları sunmaktadır(ÖZDEDE et al., 2016):

- Fraktür hattının net görüntülenmesi
- Dislokasyon derecesinin belirlenmesi
- Orbital yaralanmaların değerlendirilmesi
- Cerrahi planlamaya yardımcı olması
- Eşlik eden sinüs yaralanmalarının gösterilmesi

Üç boyutlu görüntüleme teknikleri sayesinde cerrahlar operasyon öncesinde anatomik deformiteleri daha doğru değerlendirebilmektedir.

6.Tedavi Yaklaşımları

Maksilla fraktürlerinin tedavisinde temel amaç fonksiyonel ve estetik rehabilitasyonun sağlanmasıdır. Tedavi planı hastanın genel durumu, fraktür tipi, deplasman derecesi ve eşlik eden yaralanmalara göre belirlenmektedir.

6.1.Maksilla Kırıklarında Konservatif Tedavi

Maksilla kırıkları, özellikle Le Fort tip kırıklar, genellikle yüksek enerjili travmalar sonucu meydana gelir ve çoğu olguda anatomik redüksiyonun sağlanması amacıyla cerrahi tedavi (açık redüksiyon ve internal fiksasyon) tercih edilir. Bununla birlikte, her maksilla kırığı cerrahi müdahale gerektirmez. Kırığın deplasman derecesi, hastanın yaşı,

oklüzyonun durumu, estetik deformitenin varlığı ve eşlik eden yaralanmalar dikkate alınarak seçilmiş olgularda konservatif tedavi başarılı sonuçlar verebilmektedir(Gentile, McKinlay, & Stires, 2021) .

6.2. Konservatif Tedavi Endikasyonları

Konservatif yaklaşım genellikle yer değiştirmemiş veya minimal deplasman göstermiş kırıklarda tercih edilir. Hastada normal oklüzyonun korunmuş olması, yüz simetrisinde belirgin bozukluk bulunmaması, orbital komplikasyonların olmaması ve fonksiyonel kaybın gözlenmemesi konservatif tedavi için temel kriterlerdir. Özellikle çocuk hastalarda büyüme merkezlerinin korunması amacıyla cerrahi girişimlerden mümkün olduğunca kaçınılmakta ve daha az invaziv yöntemler tercih edilmektedir(Phillips & Turco, 2017).

Çocuklarda kemiklerin yüksek remodelasyon kapasitesi nedeniyle hafif deplasmanlı maksiller kırıklar cerrahi uygulanmaksızın başarılı şekilde iyileşebilmektedir. Ayrıca daimi diş tomurcuklarının varlığı nedeniyle plak ve vida uygulamalarının oluşturabileceği riskler de konservatif tedaviyi destekleyen önemli faktörler arasındadır(Phillips & Turco, 2017).

Le Fort kırıklarının değerlendirildiği bazı serilerde olguların yaklaşık üçte birinin konservatif yöntemlerle tedavi edildiği, küçük bir kısmının ise herhangi bir girişim gerektirmeden takip edildiği bildirilmiştir. Bu durum, uygun hasta seçimi yapıldığında cerrahi dışı yaklaşımların etkili olabileceğini göstermektedir(Phillips & Turco, 2017).

6.3.Konservatif Tedavi Yöntemleri

Konservatif tedavinin temel amacı kırık segmentlerin stabilizasyonunu sağlamak, ağrıyı azaltmak ve doğal iyileşme sürecini desteklemektir. Bu amaçla farklı yöntemler kullanılabilir.

6.3.1.Gözlem ve Takip

Minimal deplasmanlı kırıklarda yalnızca klinik ve radyolojik takip yeterli olabilir. Hastaya yumuşak diyet önerilir, ağız hijyeninin korunması sağlanır ve düzenli kontrollerle kırık hattının iyileşmesi izlenir. Maksiller sinüs ön duvarının izole ve minimal deplasmanlı kırıklarında konservatif takip sıklıkla başarılı sonuçlar vermektedir (Ragit et al., 2024).

6.3.2.İntermaksiller Fiksasyon (IMF)

İntermaksiller fiksasyon, üst ve alt çenenin elastikler veya teller yardımıyla belirli bir süre sabitlenmesini içerir. Özellikle oklüzyonun bozulduğu ancak ciddi kemik deplasmanının bulunmadığı olgularda uygulanabilir. IMF genellikle 2–6 hafta süreyle uygulanır ve bu süreçte hastaya sıvı veya yumuşak diyet önerilir (Ragit et al., 2024).

Oklüzal Splintler

Çocuklarda ve genç erişkinlerde sıklıkla kullanılan oklüzal splintler, kırık segmentlerin stabilizasyonunu sağlayarak iyileşmeye yardımcı olur. Akrilik materyalden hazırlanan bu apareyler dişlere veya çevre yapılara sabitlenebilir. Özellikle alveoler ve dentoalveoler yaralanmalarda etkili sonuçlar elde edilmektedir (Ragit et al., 2024).

Kapalı Redüksiyon Teknikleri

Kapalı redüksiyon, kırık segmentlerin cerrahi ekspozisyon yapılmadan anatomik konumlarına getirilmesini ifade eder. Gerekğinde circum-zygomatik veya circum-mandibular tellerle desteklenerek stabilizasyon sağlanabilir. Bu yöntem özellikle pediatrik Le Fort kırıklarında ve sınırlı deplasman gösteren maksilla kırıklarında başarılı fonksiyonel ve estetik sonuçlar sunmaktadır(Ragit et al., 2024).

Konservatif Tedavinin Avantajları

Konservatif yaklaşımın en önemli avantajları cerrahi travmadan kaçınılması, genel anestezi gereksiniminin ortadan kalkması, enfeksiyon riskinin azalması ve maliyetin düşmesidir. Çocuk hastalarda büyüme merkezlerinin korunması ve gelişmekte olan diş germelerinin zarar görmemesi de önemli üstünlükler arasındadır. Ayrıca plak ve vida kullanımına bağlı komplikasyonlar ile ikinci bir operasyon gereksinimi önlenmiş olur(Gentile et al., 2021; Phillips & Turco, 2017; Ragit et al., 2024).

Konservatif Tedavinin Dezavantajları ve Sınırlılıkları

Bununla birlikte konservatif tedavi her hasta için uygun değildir. Belirgin deplasmanlı kırıklarda, oklüzal bozukluk varlığında, orta yüz yüksekliğinin kaybında veya estetik deformite geliştiğinde cerrahi tedavi daha başarılı sonuçlar vermektedir. Yetersiz tedavi edilen olgularda maloklüzyon, yüz asimetrisi, nonunion veya malunion gibi

komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle konservatif tedavi uygulanacak hastaların dikkatli seçilmesi ve yakın takip edilmesi gereklidir(Gentile et al., 2021; Phillips & Turco, 2017; Ragit et al., 2024).

Cerrahi Tedavi

Maksiller Fraktürlerde Cerrahi Tedavi

Maksilla ve orta yüz kırıklarında cerrahi tedavinin temel amacı, yüz iskeletinin anatomik bütünlüğünü yeniden oluşturmak, oklüzyonu düzeltmek, orbital hacmi korumak ve hastanın fonksiyonel ile estetik gereksinimlerini karşılamaktır. Günümüzde deplase olmuş maksiller kırıkların tedavisinde altın standart yaklaşım açık redüksiyon ve internal fiksasyon (ORIF) olarak kabul edilmektedir. Özellikle Le Fort tip kırıklarda orta yüz yüksekliğinin kaybı, maloklüzyon, mobil maksilla, yüz genişliğinde değişiklik ve orbital deformiteler cerrahi müdahalenin temel endikasyonlarını oluşturmaktadır(Roccia et al., 2024).

Cerrahi Endikasyonlar

Maksiller kırıklarda aşağıdaki durumların varlığında cerrahi tedavi önerilmektedir (SAĞLAM & BEKLER, 2021):

- Belirgin deplasman gösteren kırıklar
- Maloklüzyon gelişmesi
- Maksillanın hareketli olması
- Orta yüz yüksekliğinin kaybı
- Estetik deformite ve yüz asimetrisi
- Orbital taban veya orbital rim tutulumu
- Diplopi ve enoftalmi gibi orbital bulgular
- Açık kırıklar
- Konservatif tedavi ile yeterli stabilizasyon sağlanamayan olgular

Özellikle Le Fort II ve Le Fort III kırıkları sıklıkla ciddi deplasman gösterdiğinden cerrahi stabilizasyon gerektirir. Amaç yalnızca kırık hattını

onarmak değil, aynı zamanda orta yüzün üç boyutlu yapısını yeniden oluşturmaktır.

Cerrahi Tedavinin Temel Prensipleri

Maksillofasiyal travma cerrahisinde uygulanan AO prensipleri maksiller kırıklar için de geçerlidir:

1. Anatomik redüksiyonun sağlanması
2. Stabil internal fiksasyon uygulanması
3. Kanlanmanın korunması
4. Fonksiyonun erken dönemde geri kazandırılması

Cerrahi sırasında önce oklüzyon düzeltilir, ardından yüz iskeletinin vertikal ve horizontal destek kolonları yeniden yapılandırılır. Bu yaklaşım özellikle Le Fort kırıklarında büyük önem taşır.

Açık Redüksiyon ve Internal Fiksasyon (ORIF)

Modern maksillofasiyal travma tedavisinde en yaygın yöntem ORIF'tir. Redüksiyon sonrasında kırık segmentler miniplak ve vidalarla stabilize edilir(Ellis & Graham, 2002).

Kullanılan Fiksasyon Sistemleri

- Titanyum miniplaklar
- Mikrominiplak sistemleri
- Rezorbe olabilen plaklar (özellikle pediatrik olgular)
- Rekonstrüksiyon plakları

Pediatrik zigomatikomaksiller kompleks kırıklarında yapılan çalışmalarda olguların büyük çoğunluğunda ORIF uygulanmış ve yüksek başarı oranları bildirilmiştir. Tek nokta fiksasyon en sık tercih edilen yöntem olup, özellikle zigomatikomaksiller buttress bölgesi primer stabilizasyon noktası olarak kullanılmıştır(Gentile et al., 2021).

Maksillomandibular Fiksasyon (MMF)

Cerrahi tedavinin önemli aşamalarından biri doğru oklüzyonun sağlanmasıdır. Bu amaçla ameliyat sırasında veya sonrasında maksillomandibular fiksasyon uygulanabilir(Roccia et al., 2024).

MMF'nin amaçları:

- Premorbid oklüzyonu yeniden oluşturmak
- Redüksiyon sırasında rehberlik etmek
- Kırık segmentleri stabilize etmek
- Postoperatif dönemde iyileşmeyi desteklemek

MMF;

- Ark barlar,
- IMF vidaları,
- Teller,
- Elastikler

yardımla uygulanabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda rijit MMF ile manuel oklüzal yönlendirme arasında maloklüzyon ve enfeksiyon açısından anlamlı fark bulunmamış olsa da, kompleks maksiller kırıklarda MMF halen önemli bir yardımcı yöntem olarak kullanılmaktadır.

Çocuklarda Cerrahi Tedavi

Pediyatrik hastalarda cerrahi planlama erişkinlerden farklıdır. Büyüme merkezlerinin ve diş germelerinin korunması temel hedeftir(Gentile et al., 2021). Bu nedenle:

- Daha küçük plak sistemleri kullanılır.
- Gerektiğinde rezorbe olabilen materyaller tercih edilir.
- Fiksasyon noktaları dikkatle seçilir.
- Diş köklerinden uzak bölgelerde osteosentez uygulanır.

Displase zigomatikomaksiller kompleks kırıklarında ORIF'in çocuklarda güvenli ve etkili olduğu gösterilmiş, fonksiyonel ve estetik sonuçların oldukça başarılı olduğu bildirilmiştir.

Cerrahi Tedavinin Komplikasyonları

Cerrahi tedavi yüksek başarı oranlarına sahip olmakla birlikte bazı komplikasyonlar görülebilir(Kim, Choi, & Kim, 2018):

Erken Dönem Komplikasyonlar

- Hematom
- Kanama
- Enfeksiyon
- Yara ayrılması
- Sinüzit

Geç Dönem Komplikasyonlar

- Maloklüzyon
- Nonunion veya malunion
- Yüz asimetrisi
- İnfraorbital sinir parestezisi
- Enoftalmi
- Diplopi
- Plak ekspozisyonu
- Osteomiyelit

KAYNAKÇA

- Alhabshi, M. O., Taweel, D. M., Alahmary, H. M., Al-Suhaymi, O. H., Al-Bander, M. R., Al-Suroor, T. A., ... Bakhamis, B. A. (2024). The Role of Orthodontics in the Management of Maxillofacial Fractures in Children: A Review on Contemporary Approaches. *Cureus*. doi:10.7759/cureus.63128
- Bokhari, S., Shirazi, N., Qadri, S. A., Ahmed, T., & Khan, M. K. (2025). The Role of Conventional Radiographs and 3D CT in the Evaluation of Maxillofacial Trauma: A Systematic Review. *Pakistan Journal of Medicine and Dentistry*, 14(3), 640–649. doi:10.36283/ziun-pjmd14-3/080
- Cohn, J. E., Iezzi, Z., Licata, J. J., Othman, S., & Zwillenberg, S. (2020). An Update on Maxillary Fractures: A Heterogenous Group. *Journal of Craniofacial Surgery*, 31(7), 1920–1924. doi:10.1097/SCS.0000000000006675
- Ellis, E., & Graham, J. (2002). Use of a 2.0-mm locking plate/screw system for mandibular fracture surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 60(6), 642–645. doi:10.1053/joms.2002.33110
- Gentile, M. A., McKinlay, A. A., & Stires, S. A. (2021). Pediatric Maxillary and Zygomatic Fractures. In *Pediatric Maxillofacial Trauma* (pp. 115–143). Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-030-53092-1_8
- Gómez Roselló, E., Quiles Granado, A. M., Artajona Garcia, M., Juanpere Martí, S., Laguillo Sala, G., Beltrán Mármol, B., & Pedraza Gutiérrez, S. (2020). Facial fractures: classification and highlights for a useful report. *Insights into Imaging*, 11(1), 49. doi:10.1186/s13244-020-00847-w
- Grass, J. S., & Mackinnon, S. E. (1986). Complex Maxillary Fractures. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 78(1), 9–22. doi:10.1097/00006534-198607000-00002
- Kim, S.-Y., Choi, Y.-H., & Kim, Y.-K. (2018). Postoperative malocclusion after maxillofacial fracture management: a retrospective case study. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 40(1), 27. doi:10.1186/s40902-018-0167-z

- Mao, J., Li, X., Cao, K., Xue, J., Wang, M., Yan, D., & Zhou, Z. (2023). Epidemiology of maxillofacial fractures in northwest China: an 11-year retrospective study of 2240 patients. *BMC Oral Health*, 23(1), 313. doi:10.1186/s12903-023-03006-x
- ÖZDEDE, M., SARIKIR, Ç., AKARSLAN, Z., & PEKER, İ. (2016). MAKSİLLOFASİYAL FRAKTÜRLERİN KONİK IŞINLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 26(1). doi:10.17567/dfd.00958
- Peterson, L. J. , E. E. , H. J. R. , & T. M. R. (2012). *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery* . ((3rd ed.). & Mosby Elsevier., Eds.).
- Phillips, B. J., & Turco, L. M. (2017). Le Fort Fractures: A Collective Review. *Bulletin of Emergency and Trauma*, 5(4), 221–230. doi:10.18869/acadpub.beat.5.4.499
- Ragit, R., Fulzele, P. R., Wadewale, S. N., Bhola, N., Solanki, D. R., & Thosar, N. R. (2024). Conservative Management of Maxillary and Mandibular Fractures in a Pediatric Patient With a Modified Open Cap Splint: A Case Report. *Cureus*. doi:10.7759/cureus.55191
- Roccia, F., Sobrero, F., Strada, C., Bottini, G. B., Goetzing, M., Samieirad, S., ... Laverick, S. (2024). Open reduction and internal fixation of paediatric maxillozygomatic complex fractures: An 11-year multicentric retrospective study. *Dental Traumatology*, 40(6), 680–687. doi:10.1111/edt.12976
- SAĞLAM, F., & BEKLER, H. (2021). Does the Surgical Approach Have an Impact on Treatment Outcomes and Complications in The Surgical Treatment of Pediatric Supracondylar Humeral Fractures? *Sakarya Medical Journal*. doi:10.31832/smj.8851



BÖLÜM 18

Çenelerin Benign Fibro-Osseöz Lezyonları Klinik, Radyolojik Özellikler, Ayırıcı Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Muhammed Said Altun¹ & Öyküm Melek Demirci²

Giriş

Benign fibro-osseöz lezyonlar (FOL), çene kemiklerinde normal kemik dokusunun fibröz bağ dokusu ve değişen oranlarda mineralize kemik veya sement benzeri dokularla yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan heterojen bir patoloji grubudur. Bu lezyonlar; klinik davranışları, radyolojik görünümleri ve biyolojik potansiyelleri açısından geniş bir spektrum sergiler ve ağız, diş ve çene cerrahisi (OMFS) pratiğinde önemli tanısal ve terapötik zorluklar oluşturur [1-4].

Fibro-osseöz lezyonların tanısındaki temel sorun, bu lezyonların histopatolojik olarak büyük ölçüde benzer bir patern paylaşmasıdır. Bu nedenle güncel yaklaşımda tanı, histopatolojik bulguların klinik ve radyolojik verilerle birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Özellikle OMFS açısından doğru tanı, gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesi ve uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir [2,5,6].

Sınıflama ve Terminoloji

Fibro-osseöz lezyonların sınıflandırılması tarihsel olarak tartışmalı olmuş ve farklı terminolojiler klinik uygulamada kafa karışıklığına neden olmuştur. Waldron tarafından önerilen klasik sınıflamada fibro-osseöz lezyonlar üç ana grupta ele alınmıştır: fibröz displazi, semento-osseöz displazi ve fibro-osseöz neoplazmlar [7]. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) daha güncel sınıflamalarında ise osseöz displaziler ve ossifiye fibromlar daha net sınırlarla tanımlanmış; "semento-ossifiye fibrom" terimi yerine "ossifiye fibrom" ifadesi benimsenmiştir [8,9].

¹ Uzm.Dt.,Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 0009-0003-3810-4817

² Arş. Gör.,Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 0009-0005-4557-9620

OMFS pratiğinde klinik yönetimi kolaylaştırmak amacıyla fibro-osseöz lezyonların aşağıdaki üç ana başlık altında değerlendirilmesi yaygın olarak kabul görmektedir:

- " Fibröz displazi (FD)
- " Osseöz displaziler (OD): periapikal, fokal ve florid
- " Ossifiye fibromlar (OF): geleneksel ve juvenil tipler

Bu sınıflama, lezyonların biyolojik davranışını ve tedavi gereksinimini öngörmeye pratik bir çerçeve sunar [2,6,10].

1-Fibröz Displazi

2-Semento-Osseöz Displazi Periapikal semento-osseöz displazi Fokal semento-osseöz displazi Florid semento-osseöz displazi

3-Fibro-Osseöz Neoplazmlar Sementifiye fibrom

Ossifiye fibrom

Semento-ossifiye fibrom

Tablo 1. Waldron'un 1985 fibroosseöz lezyonlar sınıflaması özetlenmiştir

TABLO OLUŞTURUNUZ

1-Fibröz Displazi Monostatik fibröz displazi

Poliostatik fibröz displazi

Kraniofasiyal fibröz displazi

2-Osseöz Displazi Periapikal osseöz displazi Fokal osseöz displazi

Florid osseöz displazi

3-Ossifiye Fibrom Juvenil trabeküler

Juvenil psammomatoid

Tablo 2. Çenelerde görülen fibroosseöz lezyonların sınıflaması (Dünya Sağlık Örgütü, 2005)

Ortak Histopatolojik Özellikler ve Tanısal Yaklaşım

Fibro-osseöz lezyonların histopatolojik zemininde; hücreyel fibröz stroma içerisinde düzensiz yerleşimli immatür kemik trabekülleri veya sement benzeri mineralize yapılar izlenir. Bu mineralize yapılar woven kemik, lameller kemik veya bazofilik globüler odaklar şeklinde olabilir [5,11].

Bu ortak histolojik görünüm nedeniyle histopatolojik inceleme tek başına ayırıcı tanı için çoğu zaman yeterli değildir. Özellikle osseöz displaziler ile ossifiye fibromlar arasında belirgin histolojik örtüşme bulunmaktadır. Bu nedenle fibro-osseöz lezyonlarda tanı, öncelikle klinik ve radyolojik bulgulara dayanmalı; histopatoloji bu bulguları destekleyici bir araç olarak değerlendirilmelidir [2,5].

1. Fibröz Displazi

Fibröz displazi, normal kemik dokusunun yerini, olgunlaşmamış kemik trabekülleri içeren fibröz bağ dokusunun aldığı, gelişimsel karakterde bir kemik hastalığıdır[2,11].Hastalık, kemik metabolizmasındaki lokalize bir bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkar ve gerçek bir neoplastik süreç olarak kabul edilmez. Histopatolojik olarak benzer bir patern sergilemesine rağmen, klinik davranışı ve radyolojik görünümü ile diğer fibro-osseöz lezyonlardan ayrılır.

Fibröz displazi monostotik, poliostotik ve McCune-Albright sendromu ile ilişkili form olmak üzere üç klinik varyantta izlenir[11].Monostotik tip en sık görülen formdur ve çene kemiklerini en fazla etkileyen alt grubu oluşturur. Poliostotik form ise genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar ve birden fazla kemiği tutar. McCune-Albright sendromu ise poliostotik fibröz displazinin endokrin disfonksiyonlar ve ciltte hiperpigmentasyonlarla birlikte görüldüğü özel bir tablodur.

Çene kemikleri tutulduğunda fibröz displazi çoğunlukla maksillada görülür ve genellikle tek taraflıdır[19].Klinik olarak yavaş ilerleyen, ağrısız bir kemik genişlemesi şeklinde seyreder. Lezyon büyüdükçe fasiyal asimetri, alveoler kret genişlemesi ve nadiren fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkabilir[2].Dişlerin erüpsiyonunu engellemesi, yer değiştirmesi veya periodontal ligament aralığında daralmaya neden olması mümkündür.

Radyografik olarak fibröz displazi, kemik trabeküler yapısının bozulmasına bağlı olarak karakteristik "buzlu cam" görünümü ile tanınır[4,13]. Bununla birlikte portakal kabuğu, parmak izi veya amorf yoğunluk artışı şeklinde farklı radyolojik paternler de izlenebilir. Lezyon sınırları belirgin değildir ve çevre kemik ile süreklilik gösterir. Bu özellik, ossifiye fibrom gibi kapsüllü lezyonlardan ayırıcı tanıda önemli bir kriterdir.[1-15]

Tedavi yaklaşımı genellikle konservatiftir. Fonksiyonel veya estetik sorun oluşturmeyen olgularda düzenli klinik ve radyografik takip yeterlidir. Belirgin deformiteye yol açan veya hayati anatomik yapılara bası yapan olgularda konturlama veya sınırlı cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Aktif büyüme döneminde agresif cerrahiden kaçınılması gereklidir.

Tedavi yaklaşımı:

Fonksiyonel veya estetik sorun oluşturmeyen olgularda konservatif izlem önerilir [20]. Aktif büyüme döneminde agresif cerrahiden kaçınılmalıdır. Deformite veya fonksiyon kaybı mevcutsa konturlama veya sınırlı rezeksiyon uygulanabilir [4].

RESİMLER GÖZÜKMÜYOR YYENİDEN GÖNDERİNİZ

Resim 1.1

Resim 1.2

Resim 1.1 ve Resim 1.2 :Mandibula anteriorda fibröz displazi vaka raporu (Yang, Su, & Lee, 2018)

2. Osseöz Displaziler

Osseöz displaziler (OD), neredeyse yalnızca çene kemiklerinde görülen, periodontal ligament kökenli olduğu düşünülen reaktif-displastik fibro-osseöz lezyonlardır [5,12]. Çene dışı iskelette analoğu bulunmaz. En sık orta yaş kadınlarda ve mandibulada izlenir [12]. Histopatolojik olarak fibröz displazi ve ossifiye fibrom ile benzerlik gösterse de klinik seyirleri ve tedavi yaklaşımları belirgin farklılıklar içerir.

Osseöz displaziler periapikal, fokal ve florid tipler olmak üzere alt gruplara ayrılır. Bu alt tipler temelde aynı biyolojik sürecin farklı yayılım ve evrelerini temsil eder.

2.1. Periapikal Osseöz Displazi

Periapikal osseöz displazi, çoğunlukla mandibula anterior bölgede, vital dişlerin apeksleri çevresinde gelişen fibro-osseöz bir lezyondur[12-16].En sık orta yaş kadınlarda görülür ve genellikle asemptomatiktir. Klinik olarak fark edilmeden seyrettiği için çoğu olgu rutin radyografik incelemelerde tesadüfen saptanır.

Lezyonun radyografik görünümü zamanla değişim gösterir. Erken evrede radyolüsent bir alan olarak izlenirken, ilerleyen dönemlerde mikst yapı kazanır ve matür evrede yoğun radyopak bir görünüm alır[12]. Bu evrimsel süreç, periapikal inflamatuvar lezyonlarla karışmasına neden olabilir. Bu nedenle ilgili dişlerin vitalitesinin korunmuş olması ayırıcı tanıda kritik öneme sahiptir.

Tedavi yaklaşımı:

Tedavi çoğu zaman gerekli değildir. Klinik ve radyografik bulgular tipik ise izlem yeterlidir. Yanlış tanı konulması durumunda gereksiz endodontik veya cerrahi işlemler uygulanabileceğinden dikkatli değerlendirme şarttır.

Resim 3:Mandibula anteriorda multifokal farklı evrelerde periapikal osseöz displazi (Köseoğlu Seçgin ve ark. (2016))

Resim 4: Miks evredeki periapikal semental displazi vakasının BT görüntüleri (Ertürk, Yılmaz, Göksel, & Özcan, 2019)

2.2. Fokal Osseöz Displazi

Fokal osseöz displazi genellikle mandibula posterior bölgede, tek lezyon halinde görülen bir osseöz displazi formudur. Periapikal osseöz displaziye göre daha büyük boyutlu olabilir ve diş çekim bölgeleriyle ilişkili olarak da izlenebilir.

Radyografik olarak iyi sınırlı, radyolüsent-radyoopak mikst bir görünüm sergileyebilir ve ossifiye fibrom ile karışabilir [17]. Ossifiye fibrom ile ayırıcı tanısı klinik ve cerrahi açıdan önemlidir. Fokal osseöz displazi cerrahi sırasında çevre kemik dokudan zor ayrılırken, ossifiye fibrom genellikle kapsüllü yapısı sayesinde kolaylıkla enükle edilir. Cerrahi sırasında lezyonun çevre kemikten zor ayrılması fokal osseöz displazi lehine bir bulgudur[5].

Tedavi yaklaşımı:

Aseptomatik olgularda tedavi gerekmez ve radyografik takip önerilir. Sekonder enfeksiyon geliştiğinde konservatif cerrahi müdahale gerekebilir.

2.3. Florid Osseöz Displazi

Florid osseöz displazi, osseöz displazilerin yaygın formudur ve sıklıkla bilateral, simetrik tutulum gösterir[18]. Mandibula en sık etkilenen çenedir, ancak maksilla da tutulabilir. Lezyonlar alveoler proses içerisinde, çoğunlukla mandibular kanalın üzerinde lokalizedir.

Bu lezyonlar genellikle aseptomatik olmakla birlikte, vaskülarizasyonunun zayıf olması nedeniyle enfeksiyona yatkındır. Sekonder enfeksiyon geliştiğinde ağrı, fistülizasyon ve osteomyelit benzeri klinik tablolar ortaya çıkabilir[18].

Tedavi yaklaşımı:

Florid osseöz displazide temel yaklaşım koruyucudur. Aseptomatik olgularda cerrahi girişimden kaçınılmalıdır. Diş çekimleri ve biyopsiler enfeksiyon riskini artırabileceğinden dikkatle planlanmalıdır. Enfeksiyon

varlığında konservatif cerrahi ve antibiyotik tedavisi uygulanır[5]. Hastalara iyi bir oral hijyen eğitimi verilmesi büyük önem taşır.

Resim 5: Dijital panoramik radyografıta tesadüfen saptanan, asemptomatik, bilateral, radyopak-radyolüsent mikst lezyon (florid sementoseöz displazi) izlenmektedir.(Köseoğlu Seçgin ve ark. (2016))

Resim 6.1:Maksilla ve mandibulada bulunan florid osseöz displazi vaka sunumu(izlek, 2020; (3):9-16)

Resim 6.2 ve Resim 6.3:Eksizyonel biyopsi sırasında ağız içi görüntü(izlek, 2020; (3):9-16)

3. Ossifiye Fibrom

Ossifiye fibrom (OF), mezenkimal kökenli, benign ancak gerçek neoplastik özellik gösteren bir kemik tümörüdür [6]. En sık mandibula premolar-molar bölgede görülür [21].

Klinik olarak yavaş büyüyen, ekspansif bir kitle şeklinde ortaya çıkar. Dişlerin yer değiştirmesi ve kök rezorpsiyonu görülebilir [21].

Radyografik olarak iyi sınırlı, kapsüllü bir lezyondur. Erken dönemde radyolüsent olabilir, ilerledikçe mikst ve radyopak görünüm kazanır [1,15].

Tedavi yaklaşımı:

Standart yaklaşım cerrahi eksizyondur [6]. Lezyon genellikle çevre kemikten kolaylıkla ayrılır ve tam çıkarım sonrası nüks oranı düşüktür.

4. Juvenil Ossifiye Fibrom

Juvenil ossifiye fibrom, ossifiye fibromun daha agresif klinik davranış gösteren varyantıdır ve genellikle çocukluk veya adolesan dönemde ortaya çıkar.[22] Juvenil trabeküler ve juvenil psammomatoid olmak üzere iki histolojik alt tipi tanımlanmıştır[23].

Bu lezyonlar hızlı büyüme eğilimi, kortikal perforasyon ve yüksek nüks oranları ile karakterizedir. Radyografik olarak iyi sınırlı olmakla birlikte infiltratif davranış gösterebilirler.

Tedavide geniş cerrahi eksizyon tercih edilir. Yüksek rekürrens riski nedeniyle uzun dönem klinik ve radyografik takip zorunludur.

Tedavi yaklaşımı:

Geniş cerrahi eksizyon önerilir [23]. Yüksek rekürrens riski nedeniyle uzun dönem takip zorunludur.

Resim 7.1 Resim 7.2

Resim 7.3:Sağ mandibula posteriorda enfekte olmuş fibröz displazi vakası(HMKÜ Ağız Diş ve Çene Cerrahisi/2025)

ÖZELLİK FİBRÖZ DİSPLAZİ OSSEÖZ DİSPLAZİ OSSİFİYE FİBROM

SINIRLAR Diffüz Genellikle iyi sınırlı Keskin,kapsüllü(genellikle)

KLİNİK SEYİR Gelişimsel Asemptomatik Neoplastik

EKSPANSİYON Yavaş Nadir Sık

DİŞ VİTALİTESİ Korunur Vital Deplasman görülebilir

TEDAVİ İzlem/Konturlama İzlem Cerrahi Eksizyon

Tablo 3:Fibro-osseöz oluşumlar karşılaştırma tablosu

Hedef Lezyon	Ayırıcı Tanıda Değerlendirilecek Patoloji	Ayırt
Edici Özellik	Fibröz displazi Paget hastalığı Çoklu kemik tutulumu, serum ALP(alkalen fosfataz) artışı	
belirgin sınırlar	Ossifiye fibrom Kapsüllü yapı ve	
reaksiyon	Osteosarkom Hızlı progresyon, periostal	
Sistemik biyokimyasal değişiklikler	Hiperparatiroidizm (Brown tümör)	
Periapikal OD	Apikal periodontitis Non-vital diş	
Sementoblastoma	Kök ile füzyon	
Erken OF	Tek odaklı ve kapsüllü	
Fokal OD	Kompleks odontoma Daha homojen	
 radyoopak kitle	İdiopatik osteoskleroz Stabil boyut,	
semtomsuz	Florid OD Kronik osteomiyelit Ağrı ve	
enfeksiyon bulguları		

	Paget hastalığı	Çene dışı kemik değişiklikleri	
	Ossifiye fibrom	Ameloblastoma	
Multiloküler radyolüsensi			
	Fibröz displazi	Diffüz	sınır, kemikle
devamlılık			
	Juvenil OF	Anevrizmal kemik kisti	Septalı,
kanla dolu boşluklar			
	Santral dev hücreli granülom	Multiloküler	
radyolüsens alan			

Tablo 4:Fibro-osseöz lezyonlar ayırıcı tanı tablosu

Sonuç

Çene kemiklerinde görülen benign fibro-osseöz oluşumlar, ortak histolojik özellikler paylaşımlarına rağmen biyolojik davranış, radyolojik sınır özellikleri ve tedavi gereksinimi bakımından belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle tanı süreci yalnızca mikroskopik değerlendirmeye indirgenemez; hastanın yaşı, lezyonun yerleşimi, büyüme paterni, diş vitalitesi ve görüntüleme bulguları birlikte ele alınmalıdır [2,4,6].

Özellikle periapikal ve florid osseöz displazi gibi durumlarda vital dişlerle ilişkili radyografik değişikliklerin inflamatuvar patolojilerle karıştırılması, gereksiz kanal tedavileri ve cerrahi işlemlere neden olabilmektedir [12,16]. Buna karşılık ossifiye fibrom ve juvenil varyantlarında yetersiz cerrahi yaklaşım, ilerleyici genişleme ve nüks riskini artırabilmektedir [21-23]. Dolayısıyla her lezyonun biyolojik potansiyeli doğru yorumlanmalı ve müdahale gereksinimi buna göre belirlenmelidir.

Florid osseöz displazide vasküler yapının sınırlı olması, invaziv işlemler sonrasında enfeksiyon riskini artırabileceğinden, semptomsuz olgularda girişimden kaçınmak rasyonel bir yaklaşımdır [18]. Fibröz displazide ise aktif büyüme döneminde agresif cerrahinin deformite riskini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [20].

Sonuç olarak, fibro-osseöz lezyonlara yaklaşımda temel ilke; her radyografik opasitenin tedavi gerektirmediğinin bilinmesi ve müdahale kararının biyolojik davranışa göre şekillendirilmesidir. Doğru ayırıcı tanı, gereksiz endodontik ve cerrahi uygulamaların önlenmesini sağlamakta; zamanında ve uygun cerrahi gerektiren durumlarda ise komplikasyon riskini azaltmaktadır. Bu nedenle sistematik değerlendirme ve disiplinler arası iş birliği, güvenli ve kanıta dayalı bir klinik yaklaşımın temelini oluşturmaktadır.

Kaynakça

- 1-MacDonald-Jankowski, D. S. (2004). Fibro-osseous lesions of the face and jaws. *Clinical Radiology*, 59(1), 11-25.
- 2-Eversole, R., Su, L., & El-Mofty, S. (2008). Benign fibro-osseous lesions of the craniofacial complex: A review. *Head and Neck Pathology*, 2(3), 177-202. doi:10.1007/s12105-008-0060-6
- 3-de Noronha Santos Netto, J., Machado Cerri, J., Miranda, A. M., & Pires, F. R. (2013). Benign fibro-osseous lesions: Clinicopathologic features from 143 cases diagnosed in an oral diagnosis setting. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 115(1), 56-65. doi:10.1016/j.oooo.2012.09.007
- 4-White, S. C., & Pharoah, M. J. (2014). *Oral radiology: Principles and interpretation* (7th ed.). St. Louis, MO: Mosby.
- 5-Köseoğlu Seçgin, C., Günhan, Ö., & Gülşahı, A. (2016). Benign fibroosseöz lezyonlar. *Acta Odontologica Turcica*, 33(2), 95-101.
- 6-McCarthy, E. F. (2013). Fibro-osseous lesions of the maxillofacial bones. *Head and Neck Pathology*, 7(1), 5-10. doi:10.1007/s12105-012-0404-5
- 7-Waldron, C. A. (1985). Fibro-osseous lesions of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(4), 249-262. doi:10.1016/0278-2391(85)90283-5
- 8-Speight, P. M., & Carlos, R. (2006). Maxillofacial fibro-osseous lesions. *Current Diagnostic Pathology*, 12(1), 1-10. doi:10.1016/j.cdip.2005.10.002
- 9-World Health Organization. (2017). *WHO classification of head and neck tumours* (4th ed.). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- 10-Rajpal, K., Agarwal, R., Chhabra, R., & Bhattacharya, M. (2014). Updated classification schemes for fibro-osseous lesions of the oral and maxillofacial region: A review. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 13(4), 99-103.
- 11-El-Mofty, S. K. (2014). Fibro-osseous lesions of the craniofacial skeleton: An update. *Head and Neck Pathology*, 8(4), 432-441. doi:10.1007/s12105-014-0535-8
- 12-Worawongvasu, R., & Songkarnpol, K. (2010). Fibro-osseous lesions of the jaws: An analysis of 122 cases in Thailand. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39(9), 703-708. doi:10.1111/j.1600-0714.2010.00914.x
- 13-Cure, J. K., Vattoth, S., & Shah, R. (2012). Radiopaque jaw lesions: An approach to the differential diagnosis. *Radiographics*, 32(7), 1909-1925. doi:10.1148/rg.327125019

- 14-MacDonald-Jankowski, D. S., Yeung, R., Li, T. K., & Lee, K. M. (2004). Computed tomography of fibrous dysplasia. *Dentomaxillofacial Radiology*, 33(2), 114-118. doi:10.1259/dmfr/21814774
- 15-MacDonald, D. S. (2015). Maxillofacial fibro-osseous lesions. *Clinical Radiology*, 70(1), 25-36. doi:10.1016/j.crad.2014.09.012
- 16-Regezi, J. A. (2002). Odontogenic cysts, odontogenic tumors, fibro-osseous, and giant cell lesions of the jaws. *Modern Pathology*, 15(3), 331-341. doi:10.1038/modpathol.3880524
- 17-Phattaratatip, E., Pholjaroen, C., & Tiranon, P. (2013). A clinicopathologic analysis of 207 cases of benign fibro-osseous lesions of the jaws. *International Journal of Surgical Pathology*, 22(4), 326-333. doi:10.1177/1066896913512814
- 18-Gündüz, K., Çelenk, P., Metin, M., & Günhan, Ö. (2005). Florid semento-osseöz displazi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 22, 181-184.
- 19-Lee, J. M., Song, W. W., Lee, J. Y., Hwang, D. S., Kim, Y. D., & Shin, S. H. (2012). Clinical study of benign and malignant fibro-osseous lesions of the jaws. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 38(1), 29-37. doi:10.5125/jkaoms.2012.38.1.29
- 20-Hara, M., Matsuzaki, H., Katase, N., Unetsubo, T., Yanagi, Y., & Nagatsuka, H. (2014). Fibrous dysplasia of the maxilla: A case report together with its conventional imaging and dynamic magnetic resonance imaging findings. *Oral Radiology*, 30(2), 105-110. doi:10.1007/s11282-013-0136-0
- 21-Peravali, R. K., Bhat, H. H., & Reddy, S. (2015). Maxillo-mandibular cemento-ossifying fibroma: A rare case report. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 14(2), 300-307. doi:10.1007/s12663-012-0445-8
- 22-Titinchi, F., & Morkel, J. (2016). Juvenile ossifying fibroma: A review of the literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(2), 194-199. doi:10.1016/j.ijom.2015.10.003
- 23-Gautier, B., et al. (2024). Ossifying fibroma and juvenile ossifying fibroma: A systematic review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. Advance online publication.
- 24-Güler, R., İlyas, B., & Ağaçayak, K. S. (2020). Florid semento-osseöz displazi: Olgu sunumu. *İzlek Akademik Dergi*, 3, 9-16.
- 25-Ertürk, A. F., Yılmaz, E. B., Göksel, S., & Özcan, İ. (2019). Semento-osseöz displazi: Vaka serisi. *Selcuk Dental Journal, Özel Sayı*, 335-340.
- 26-Yang, H.-Y., Su, B., & Lee, Y.-P. (2018). Fibrous dysplasia of the anterior mandible: A rare case report. *Tzu Chi Medical Journal*, 30(3), 185-187. doi:10.4103/tcmj.tcmj_57_18



BÖLÜM 19

Zayıflama Diyetlerinde Çeşitlilik ve Popülerite

Nazal Bardak Perçinci¹

GİRİŞ

Şişmanlık; prevalansı artan, kronik zeminde gelişen, tekrar edebilen nörokimyasal bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), şişmanlığı endemik bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlamış, dünyadaki gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde şişmanlık prevalansındaki artışın Amerika Birleşik Devletlerindeki benzerlik gösterdiğini belirtmiştir (Navruz ve Acar, 2014).

Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) sonuçlarına göre Türkiye’de obezite sıklığı %32’dir. Erkeklerde kilo fazlalığının, kadınlarda ise obezitenin daha yaygın olduğu dikkati çekmektedir. Genel olarak erişkin yaşlardaki Türk toplumunun 2/3’ü kilolu veya obezdir (Satman ve TURDEP, 2010). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010 (TBSA-2010) sonuçlarına göre tüm yetişkin bireylerde obezite görülme sıklığı % 30.3, hafif şişmanlık görülme sıklığı % 34.6, morbid obezite görülme sıklığı ise % 2.9’dur. Ülkemizde yetişkin bireylerin erkeklerde sadece % 38.7’si, kadınların ise % 26.6’sı normal beden kütle indeksi (BKİ) değerlerine sahiptir (Satman ve TURDEP, 2010)

Yapılan araştırmalar yetersiz ve dengesiz beslenmenin çeşitli sağlık sorunlarına yol açtığını göstermektedir. Kalp damar hastalıkları, bazı kanser türleri ve diyabet gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar sağlıksız beslenme, fiziksel inaktivite ve aşırı alkol kullanımı gibi risk faktörleriyle ilişkilidir. Bu hastalıkların oluşmasındaki etmenlerden biri yetersiz beslenme bilgisidir. Etkin ve doğru bir beslenme bilgisiyle sağlığın korunması sağlanabilir (Tuna vd., 2017)

Beslenme hayatın her döneminde birey için sağlığın temeli durumundadır. Hatalı beslenme alışkanlıkları ve dengesiz beslenme kişinin fiziksel ve mental durumunu olumsuz etkilemektedir (Vançelik vd., 2007). Yaş, cinsiyet, genetik yapı ve fiziksel aktivite gibi faktörler besin gereksiniminde farklılıklar oluşturabilir. Yetersiz beslenme bir halk sağlığı sorunu olmakla birlikte her yaş grubunu da farklı etkilemektedir. Riskli gruplar arasında yer alan adolesan ve gençlerde zamanlarının olmaması, hızlı yaşam şekli, sigara kullanımı, yurttan kalma, aileyle yaşamama, kendisinin yemek hazırlaması, dışarıdan yemek tüketme gibi sebeplerden dolayı “dengeli beslenme” sağlayamamaktadırlar. Bu

¹ Doç. Dr., Lefke Avrupa Üniversitesi-Kıbrıs, 0000-0001-9243-8429

dönemde uygulanan dengeli ve yeterli beslenme bireyin ileriki yaşlarda karşılaşılabileceği diyabet, hipertansiyon, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, kanser gibi hastalıkların önlenmesini sağlamaktadır (Saygın vd., 2011; Işkın ve Sarışık, 2017).

Küresel Beslenme Raporuna göre dünyada beslenme sorunlarına bağlı oluşan hastalık sayısında artış görülmektedir. Hemen hemen her ülke beslenme sorunlarıyla karşı karşıyadır. Özellikle üreme çağındaki kadınlarda anemi ve yetişkin kadınlarda görülen aşırı kiloluluk beslenmede sorun olduğunu göstermektedir (62). Gıda Güvenliği ve Beslenme Durumu raporuna göre, Dünyada 2015 yılında kronik beslenme yetersizliği yaşayan insan sayısı 717 milyon iken bu sayı 2016 yılında 815 milyona yükselmiştir. 2030 yılı için 900 milyona ulaşabileceği tahmin edilmektedir. Gıda ve Tarım Örgütü 2016 yılında dünyada 815 milyon insan veya dokuz kişiden birinin yetersiz beslendiğini rapor etmiştir (63). Dünyada 2016 yılında 1,9 milyardan fazla 18 yaş ve üzeri bireyin fazla kilolu, 650 milyondan fazlasının ise obez olduğu bildirilmiştir (64). 2014 yılında Dünyada diyabetli kişi sayısı 422 milyondur (65). Son 30 yıllık sürede kontrol altında olmayan hipertansiyonlu birey sayısı dünyada 3 milyar kişiye ulaşmıştır (Sözmen vd., 2015). Küresel Beslenme Raporuna göre 2 milyar insan demir ve A vitamini gibi önemli mikrobeyinlerden alamamaktadır. 155 milyon çocuk bodur, 52 milyon çocuk aşırı zayıf, 41 milyon çocuk aşırı kiloludur. 2 milyar yetişkin aşırı kilolu veya obezdır (62).

İnsan vücudu yağılardan, kaslardan, kemiklerden ve sudan oluşur. Tek yönlü beslenmede, besin gruplarından yeterli ve dengeli alınmadığında daha çok su ve kas kaybı görülmekte bu da vücudumuzun direncinin düşmesine sebep olmaktadır. Yetersiz vitamin ve mineral alımı sonucunda da saçlar dökülmeye, tırnaklar sertliğini kaybederek kırılmaya, cilt kurumaya, gözlerin altında koyu halkalar görülmeye başlar ve metabolizma yavaşlamaktadır (İrmak vd., 2020)

Günümüzde bir çok toplumda şişmanlık yüksek oranda görülmesine karşı kilo verme ve verilen kiloyu korumayla ilgili yapılan bazı girişimler başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Böyle bir durum bireyleri istedikleri kiloya ulaşabilmek için kilo verdiren diyeti bulma arayışına itmiştir (Center for Disease Control and Prevention, 2008). Popüler akımlardaki riskler ne kadar çok anlatılsa dahi kilo problemi yaşayanlarda bu karanlık bir noktadır (Bilsborough, 2003). Aslında bireylerde bu tür yeni yaklaşımlara karşı bir isteğin olması kamuoyunun “uzmanlar bu konuda bir türlü karar veremiyor” şeklinde olan düşüncesi de oldukça etkilidir (Center for Disease Control and Prevention, 2008). Amerika Tarım Birliği (US Department of Agriculture-USDA), Sağlık ve İnsani Hizmetler Birliği (Department of Health and Human Services-HHS), Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health-NIH), Amerikan Diyet Akademisi (American Dietetic Academy-ADA), Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association-AHA), Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association-

ADA) ve Amerikan Kanser Birliği (American Cancer Society-ACS) ile zıtlık göstermektedir (Freedman, 2001).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite ve fazla kilo normalin üstünde aşırı yağ birikimi sonucu oluşmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucu Dünya üzerinde 2.2 milyar birey obez ve aşırı kiloludur. 2014 senesinde 18 yaş ve üzerinde olan kişilerde erkek ve kadın obezite prevalansının en fazla olduğu yer Küresel Beslenme Raporu verilerine göre;189 ülke arasından Kuzey Amerika'dır. Obezite ve fazla kiloluluk; hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser gibi birçok kronik hastalıklar için tehlike içeren bir faktördür (Anonim, 2017.).

Beden kütesini kısa süre içerisinde azaltmak isteyen dünyada bir çok insan vardır. Böylesi bir durumda insanları popüler diyetlere itmektedir. Çünkü bu diyetlerde belirli besinler önerildiği için önerilmeyen gıdalara karşı aşırı istek oluşmakta olup bireyler daha sonrasında yani diyetten sonra bu besinlere yüklendiği zaman kilo artışı ne yazık ki kaçınılmaz bir hal alıyor. Çünkü bu tür diyetler kısa sürede kilo verdirmeyi vaat ettiği için bireyleri spordan uzaklaştırdığı için zamanla ağırlık artışına neden oluyor. Yani daha çabuk kilo verdirmenin veya vermenin yolları oluşturulup bireylerin ilgisi bu tür alanlara çekiliyor. Bu tür diyetler uzun sürede devam ettirildiğinde olası yeme bozukluklarına dahi yol açabilmektedir. Bireyler fazla kilolarından kurtulmak veya oldukları vücut ağırlıklarını korumak için bu amaçla yapılan diyetlere başvurmaktadır. Bu tür diyetlerin açlığı bastıran çeşitli mekanizmaları uyarıp kilo denetimi sağlayacağı ileri sürülmektedir. Fakat bu tarz diyetler arasında en moda olanı karbonhidrat yoksunu beslenmedir. Genellikle yağ alımını azaltarak beslenme Batılı toplumlarda yüksek proteinli beslenmeyi teşvik etmektedir (Navruz ve Acar, 2017).

Makrobesin Ögesi Kısıtlı Diyetler

Yüksek Protein, Yüksek Yağ ve Düşük Karbonhidratlı Diyetler

Besin ögesi adı verilen yapı taşları besinleri oluşturur. Besin öğeleri makro besin öğeleri ve mikro besin öğeleri olmak üzere iki gruba ayrılır. Makro besin öğeleri; karbonhidratlar, proteinler ve yağlardır. Mikrobiyoloji öğeleri ise vitaminler, mineraller, su.. şeklinde sınıflandırılabilir. Makrobiyoloji öğelerinden olan karbonhidratlar; vücudumuz için gerekli olan enerji ihtiyacımızı atık ve ucuz şekilde karşılamamızı sağlar. Geciktirilmesi mümkün olmayan durumlarda kan şekerini regüle eder, enerji gereksinmesini sağlar. Yağlar; elzem bir enerji kaynağıdır. Yağların bir kısmı enerji sağlamada, bir kısmı depo yağ şeklinde bir kısmı ise vücudumuzun düzenli çalışmasında (hormon yapımı, kolesterol yapımı gibi) kullanılır. Proteinler ise; bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi, bazı hormonların yapımı, doku yapımı ve onarımı ve enzimler için elzemdir. Tüm bunlar doğrultusunda günlük diyetle alınması gereken karbonhidrat %45-60, yağ%20-35, protein ise %10-15 olması önerilmektedir.(Tüber, 2015)

Medyada bir çok hatalı zayıflama diyetleri bulunmaktadır. Bunların başında Atkin's diyeti, Dukan diyeti, İsveç diyeti, Protein Power diyeti gibi bir çok diyet türleri gelmektedir. Bu diyet türleri genellikle yüksek protein ve yüksek yağ içeren, karbonhidrattan fakir diyetlerdir. Günlük diyetteki protein içeriğinin hesaplanmasında farklı yöntemler kullanılabilir. Total enerjinin %20'sinden fazla protein vücuda alındığı zaman 'yüksek proteinli beslenme', 'proteinden zengin beslenme' ifadesi kullanılmaktadır. (Navruz vd.,2014; Baysal,2014). Yüksek yağlı beslenmede ise total enerjinin %50'den daha fazla olduğu belirtilmektedir (Joshi ve Mohan, 2018).

Yapılan çalışmalar sonucunda beden ağırlığının kaybedilebilmesi için genelde toplam enerjinin %30'unu proteinin oluşturması amaçlanmaktadır. Türkiye'ye Özgü Beslenme Rehberinde yetişkinler için total enerjinin %10-15'nin proteinden gelmesi açıklanmıştır. Bu duruma göre de 'yüksek proteinli diyet' için proteinden gelen yüzdelik iki kat artmaktadır. (Navruz ve Acar,2014).

BKİ'si 30 kg/m²'nin üzerinde olan bireylerin zayıflaması için günlük protein alımının ılımlı miktarda artırılması yararlı olabilmektedir. Fakat gereksinimin 1,5 katından fazla protein alımının hatta hayvansal ağırlıklı protein alımının artırılması risk yaratabilmektedir. (Baysal,2014)

Tablo1: Yüksek Protein, Yüksek Yağ ve Düşük Karbonhidrat içeren diyetlerin makrobesin ögesi bileşimlerinin %'lik değerleri.

Enerji %			
	Yağ	Karbonhidrat	Protein
Yüksek Yağ Düşük Karbonhidrat İçeren Diyet	55-60	<20 (<100)	25-35
Orta Düzey Yağ ve Dengeli Diyet Örüntüsü	20-30	55-60	15-20
Düşük ve Çok Düşük Yağ İçeren Diyet	<10-19	>65	10-20
**Atkins Diyeti, geçiş fazı*	59	5	36
**Karatay Diyeti	58	12	30
**Zone Diyeti	30	40	30

*Atkins diyeti geçiş fazını karbonhidratlardan gelen enerjinin %19'a kadar arttırıldığı devam etme fazı ve sürdürme fazı takip eder (Feedman, 2001). (**Yüksek Protein Düşük Karbonhidrat içeren diyetleri ifade eder.)

Protein alımında karaciğer ve böbreğe bir çok gerekli olmayan yük binmektedir. Çünkü;

- ✓ Sindirim aygıtında proteinler aminoasitlere çevrilir.
- ✓ Aminoasitler karaciğere kan yoluyla göç eder ve metabolize olur.
- ✓ İlk olarak amino grubu ayrılır ve amonyağa dönüştürülür.
- ✓ Amonyak ise toksik bir maddedir. Karaciğerde üreye dönüştürülür.

- ✓ Amino grubu dışındakiler ise karbonhidratların kullanıldığı gibi kullanılmaktadır.
- ✓ Toksik maddelerin vücuttan uzaklaştırılması gerekir bu nedenle ürenin süzülüp vücuttan atılabilmesi için kan yoluyla böbreklere taşınır.

Tüm bunlar doğrultusunda hem karaciğer hemde böbrek üzerinde aşırı protein alımının sorunlara yol açtığı gibi ayrıca aşırı protein alımı osteoporoz görülme sıklığını etkilemektedir. Çünkü kalsiyum kemiklerden çekilerek idrarla atılır ve proteinden zengin beslenen kişilerin idrarlarında protein atımının fazla olması bu riski arttırmaktadır (Baysal,2014).

2013 yılında yapılan bir çalışmada, yüksek proteinli diyetlerin karaciğer ve böbrek üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmaya göre kısa süreli yüksek protein diyeti uygulamasında karaciğer ve böbrek dokularında izlenen yapısal hasarların yaşla birlikte artarak devam ettiği ve kilo kaybının gerçekleşmediği görülmüştür. Bulgulara göre karaciğer ve böbrekte yapısal düzeyde belirgin hasara neden olduğu görülen bu tarz diyetlerin uygulanmasının sağlık açısından oldukça sakıncalı olduğu kanısına varılmıştır (Şanlıer ve Başalan, 2015).

Kerstetter ve ark. 16 sağlıklı kadın üzerinde düşük, orta ve yüksek protein diyetlerini 14 gün boyunca uygulamışlardır. Deneyin 4. Gününde idrarda ve serumda kalsiyum, sadece serumda Paratiroid hormon, D vitamini, osteokalsin, alkalin fosfataz, üriner N-telopeptide değerleri gözlemlenmiştir. Çalışmalarının sonucunda idrarda atılan fazla kalsiyum miktarının kemik yıkım hızındaki artışla ilişkilendirmişlerdir.

Yüksek proteinli diyetin alınması durumunda fosforun da yüksek alınması kaçınılmazdır. Aşırı fosfor alımıyla oluşan asit yükünün tamponlanması için kemiklerden kalsiyum çekilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Böylelikle idrardan fosfor ile birlikte kalsiyumda atılmaktadır. Aşırı protein alımı osteoporozis (kemik erimesi) için risk faktörü sayılmaktadır (Şanlıer, 1995).

Yağlar ise daha az gıda alımına neden olurlar çünkü yağlar doymunluk sağlarlar. Bundan yola çıkılarak diyetin yağ içeriğinin aşırı miktarda artırılması popüler diyetlerde yer almaktadır. Hatta günümüzde özellikle tereyağ ve kuyruk yağı gibi yağların tüketimi önerilmektedir. Tereyağı %2.5 civarında trans yağ içermektedir. Sonuç olarak diyetin yağ içeriğinin artırılması, özellikle de doymuş yağ ve trans yağ miktarının artırılması, kandaki kolesterol düzeyinin artması ile ilişkilidir. Dünyada ki önemli sağlık kuruluşları kan kolesterolünün yüksek olmasını kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirmektedir. (Baysal, 2014)).

Diyetteki karbonhidrat alımı günde 20 gramın altına düştüğünde düşük karbonhidratlı yada çok düşük karbonhidratlı ketojenik diyet şeklinde adlandırılır ve B-hidroksi bütirat ve asetoasetattan oluşan keton cisimleri

meydana gelmektedir. Karbonhidratların belirgin şekilde kısıtlanması yağ mobilizasyonunu gösteren ketozu desteklemektedir. Beyin için gerekli enerji kaynağı olarak karaciğer tarafından üretilirler. Açlık anında bu tür diyetler karbonhidratların değil yağların yakılması için vücuda uyarı gönderir ve keton cisimleri kanda artar, kanın pH'sı düşer ve ketoasidoza bağlı kan basıncında düşme, bilinç kaybı ve şok gibi durumlara sebep oluşturur. Düşük karbonhidratlı diyetler son zamanlarda ilgiyi üzerine çekmiştir. Bu diyetlerin temel faydası ise kan şekeri ve insülin seviyelerinin düşmesine ve iştahın azalmasına sebep olmasıdır. Bu durum vücut ağırlığının ve vücut yağ kaybının azalmasının dolayısıyla tip 2 diyabet, kalp hastalığı ve hipertansiyonun daha iyi kontrol edilebilmesini sağlar. Yüksek karbonhidratlı öğünlerin kan glukozunu, insülin ve trigiliserit seviyelerini arttırdığı ve HDL kolesterolü azalttığı bilinmektedir. Yüksek insülin seviyeleri beyindeki serotonin salınımını engeller ve doymuşluğu azaltır. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda ise yüksek protein-düşük karbonhidratlı diyetlerin yüksek protein-orta seviye karbonhidratlı diyetlere göre iştah kontrolü sağlamada ve metabolik yönden bir avantaj sağlamadığı belirtilmiştir. Düşük karbonhidratlı diyetler kilo vermek için oldukça az metabolik avantaja sahiptir ve çoğunlukla kilo kaybına negatif azot dengesi neden olmaktadır (Astrup vd.,2004; Joshi ve Mohan, 2018).

Karatay: %15 karbonhidrat %21 protein %64 yağ

Dukan: %16 karbonhidrat %25 protein %59 yağ

Atkins: %31 karbonhidrat %27 protein %42 yağ

Atkins Diyeti

Dr. Robert C. tarafından bulunan yüksek proteinli, yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı diyet türüdür. Şeker, ekmek, makarna, meyve dahil olmak üzere karbonhidratları ciddi bir oranda sınırlandırırken sınırsız miktarda et, peynir ve yumurta içeren bir diyettir. Aynı zamanda bu diyet; meyve, sebze, süt ve doğal olarak gerekli vitamin ve mineralleri sağlayan diğer yüksek lifli yiyecekleri sınırlar. Karbonhidrat alımı ciddi şekilde sınırlandırıldığı için vücuda alınması gereken enerji yağlardan karşılanmaktadır. Atkins diyeti, karbonhidrat yemenin açlık, yemek yeme ve kilo almaya yol açan insülin üretimini uyardığı teorisine dayanmaktadır. Teori, Atkins diyetindeki insanların iştahsızlık yaşadıklarını ve vücutlarının, tüketilen karbonhidrattan yanan glikoz karşısında enerji için depolanmış yağ kullandıklarını anlatmaktadır. Enerji için yanan yağın sözde kilo kaybına neden olduğu belirtilmektedir.

Atkins diyeti'nde karbonhidrat sınırlandırıldığı için protein ve yağ alımı artmaktadır. Protein alımının yüksek olması kalp- damar hastalığı, kolesterol seviyelerinde olası bir artış ve kanser, osteoporoz gibi hastalıkların oluşum tehlikesini arttırdığı ileri sürülmektedir (Medical Definition of Atkins Diet, 2017).

Atkins diyet programı, kardiyovasküler risk, kilo kaybı ve iyileşme amacı ile obezite için düşük karbonhidratlı diyetlerin uygulanmasına harika bir örnektir. 2015 yılında atkins diyetinin kardiyovasküler risk belirleyicisi olan aterojenik plazma indeksi için bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 12 kilolu ve hiçbir hastalığı olmayan gönüllü erkek birey katılmıştır. Aterojenik plazma indeksi pozitif üriner keton ölçümü ile 20 g / gün karbonhidrat alımını içeren Atkins diyet programının başlangıç aşamasının etkisini belirlemiştir. Aterojenik plazma indeksi müdahaleden önce ve sonra hesaplanmıştır. 14 gün sonra, BKİ ve trigliseritler önemli ölçüde azalırken, HDL-C arttı. LDL plazmatik konsantrasyonunda hiçbir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Tablo 2: Atkins diyet programında 14 günden önce ve sonra, sağlıklı, fazla kilolu, eğitilmiş, adapte olmuş kişilerin antropometrik ve biyokimyasal verileri.

	Temel	Diyet sonrası
Yaş	30 ± 1,38	-
BMI	31,24 ± 0,62	28.56 ± 0.84 *
Vücut ağırlığı (kg)	98.87 ± 3.002	93.14 ± 2.72
Kolesterol T (mg / dL)	191.66 ± 10.61	170 ± 12.96
HDL-c (mg / dL)	32,75 ± 2,96	38,2 ± 2,88 *
LDL-c (mg / dL)	120 ± 14	112 ± 16
VLDL-c (mg / dL)	20.5 ± 2.51	12.42 ± 0.93 *
TG (mg / dL)	154 ± 23,73	89.91 ± 12.44 *
Glisemi (mg / dL)	86.66 ± 2.6	88.83 ± 2.8

n = 12; * p <0.05.

Diyetten önce, deneklerin % 58.3'ü yüksek KV riski sunmuş ve 14 günlük diyet programından sonra sadece % 33.3'ü yüksek KV riski olarak sınıflandırılmış, % 66'dan fazlasının ise KV riski düşük bulunmuştur. Müdahale 12 katılımcının 11'inde etkili oldu. Sadece bir kişide diyet müdahalesi aterojenik plazma indeksini arttırdı. Sonuç olarak pozitif idrar ketonlu düşük karbonhidratlı bir diyetten oluşan Atkins diyet programının ilk aşamasını izlemenin bir önerisi, yetişkin obez veya fazla kilolu, adapte edilmiş erkeklerde, AIP'yi sadece 14 günlük programdan sonra azaltabilir. Bu bulgu klinik beslenmeye olumlu yansiyabilir. 2013 yılında, kilo kaybı için yapılan randomize kontrollü çalışmaların bir meta analizi, karbonhidrat kısıtlamasının, HDL'de (AIP indeksinin bileşenleri), geleneksel sınırlı enerjili yüksek karbonhidrattan (>% 50) düşük olandan daha iyi bir TG azalması ve artışı sağladığını göstermiştir (Caminhotto vd., 2015).

Dukan Diyeti

Dr.Pierre Dukan'ın oluşturduğu bu diyet diğer diyet türlerine göre daha uzun olup ve proteinden zengin 4 evreden oluşan bir diyettir. 1.evre 'atak evresi', 2. evre 'seyir (hedef) evresi', 3.evre 'pekiştirme (destek) evresi' ve son olarak 4.evre ise 'istikrar (koruma) evresi' dir.

1.Evre ‘Atak Evresi’: Bu evre, verilmek istenilen beden ağırlığına göre değişken olarak bir ile on gün arasında devam eder. Bu evrede enerji sınırlandırılmaz fakat ileri zamanlarda yağdan fakir proteinden zengin besinler tüketilir.

Örneğin sabah için yumurta, öğle için balık, akşam için biftek tüketilebilmektedir. Çeşitlendirecek olursak derisi alınmış yağsız tavuk, hindi, yağsız jambon, deniz mahsülleri, yağsız peynir ve süttür. Çeşitli soslar tüketilebilir. (baharatlar, limon, sirke ve soya..) siyah çay ve bitki çayları fakat şekersiz olarak, günlük 2 yemek kaşığı yulaf ve günlük minimum 2 L su tüketilmesinin diyetle takviye sağlaması için gereklidir. Kaybedilmesi hedeflenen vücut ağırlığına göre diyet uygulama süresi değişmektedir. 5 kilogramdan az vücut ağırlığı kaybetmek isteyen bireyler 1 gün, 10 kilogramdan az vücut ağırlığı kaybetmek isteyen bireyler 3 gün, 10-20 kilogram arasında vücut ağırlığı kaybetmek isteyen bireyler ise 5 gün boyunca diyet uygulamaları gerekmektedir.

2.Evre ‘Seyir (Hedef) Evresi’: İsminden de anlaşılacağı üzere bu evrede bir önceki atak evresinde tüketilen besinler tüketilmeye devam eder. Bu evrede nişastadan fakir sebzeler eklenir. Bu ekleme iki güne bir şeklinde gerçekleşir. Ve bu evrede 28 tür sebze kullanılır. Bireyler çeşitli günlerde sebze ve protein belirli günlerde ise yalnızca proteinden zengin beslenmişlerdir. Sebze olduğu günlerde ise sınırsız olarak sebze tüketebilmektedirler. Ve bu evre vücut ağırlığının görülmeye başlandığı evredir.

3.Evre ‘Pekiştirme (Destek) Evresi’: Proteinden zengin gıdalar ve sebzelerin her gün tüketildiği fakat ek olarak karbonhidrattan zengin kaynakların belirli günlerde eklendiği evredir. Haftanın 2 günü boyunca bireylerin istediği besini tüketmesine izin verilmektedir.

4.Evre ‘İstikrar (Koruma) Evresi’: Kaybedilmesi istenen vücut ağırlığını korumayı amaçlayan evrede diğer evrelere oranla daha geniş özellikler bulunmaktadır. Her hafta belirli bir günde yalnızca proteinden zengin besinler tüketilmeli, diğer günlerde ise yağdan fakir besinler tüketilebilmektedir. Ve minimum günde 20 dakika kadar yürüyüş yapılmalıdır (Dukan P. Dukan Diyeti Çevirmen: Zeynep Kumruluoğlu. 11.Basım. İstanbul, Pegasus Yayınevi; 2012)

Karatay Diyeti

Prof. Dr. Canan Karatay’ın oluşturmuş olduğu bu diyetle bazı besinlerin tüketimi yasaklanmıştır. Bu besinler arasında; şeker ve şeker içeren gıdalar örneğin bal reçel, pekmez gibi çünkü bunlar kan glukozuna hızla dönüşür ve boş kalori oldukları için, diyabetik ürünler, tatlandırıcılar, şeker oranı yüksek gıdalar (pişmiş havuç, patates, pirinç, üzüm, karpuz, incir) tahıllar olarak; tahıl unu ve ürünleriyle hazırlanmış besinler, öğütülmüş tahıl, ekmek, kuruyemişler, meyveli yoğurtları, hazır alınan tavuk, sosis, salam, yumurta ve sucuk, diyet ve light içecekler dahil her türlü içecek, neskafe, alkollü içecekler, yağ çeşitlerinden

ayçiçek yağı, margarin gibi hazır katı yağlar, mısırözü yağı gibi besinlerin tüketimi yasaklanmaktadır. Özellikle ayçiçek yağı ve mısır özü yağının kızartma ve yemek pişirme işlemlerinde kesinlikle kullanılmayacağı vurgulanmaktadır. Çünkü ısı ile temasları trans yağlar meydana gelir. Trans yağlar trigiliseritin yükselmesine ve karaciğerin yağlanması neden olur. Trans yağlar kalp damar hastalıkları, felç, insülin direnci ve kanser gibi hastalıkların oluşumunda etkilidir. Aynı zamanda margarinin yasak olmasının sebebi de daha fazla trans yağın meydana gelmesidir. Damak tadını etkilemek amacıyla işlenmiş ürünlerde kanser yapıcı tehlikeli maddeler, damar sertliğini tetikleyen trans yağlar ve bozuk şekerler bulunduğu için işlem görmüş ürünler tüketilmemelidir. Tahıl ve türevlerinin tüketiminin yasak olmasının nedenleri ise tüketildikten hemen sonra kan şekere dönüşür ve daha sonra karaciğer yağı ve iç organ yağı olarak depo edilirler. Bu durumda insülin ve leptin direncini başlatır ve giderek arttırırlar. Bu sebeple tüketimleri yasaktır. Glisemik indeksi düşük olan, doğal, işlenmemiş besinlerin tüketimi önerilmektedir. Yani; armut, ayva, elma, mandalina, çilek, erik, kiraz, portakal ve bulgur gibi besinlerin glisemik indeksi düşük yani tüketilebilir besinlere örnektir. Aynı zamanda doğal tavuk, doğal yumurta, pastırma, evde mayalanmış yoğurt ve bu işlem sonucu hazırlanmış ayran da doğal ve işlenmemiş ürünlere örnektir. Soda, türk kahvesi ve filtre kahve, fındık yağı, zeytinyağı ve ev yapımı tereyağı, salata, sebze, bakliyat, ev ve balık da tüketilen besinler arasındadır. Vücut yağlanmasını engellemek ve bozulmuş kan yağlarını normalleştirmek için doğal, geleneksel yolla hazırlanmış yağlar tercih edilmelidir. Ketan tohumu ve balık yağı (omega 3) kullanımı gerekmektedir. Çünkü bu besinler kan yağlarını düzenler, kanı sulandırır, kilo vermeyi sağlayıp kilo almayı önler, hipertansiyon ve depresyon riskini önler. Bu diyetle saat 19:00 ile 20:00'den sonra herhangi bir şey tüketmek ve öğünlerden aç kalkmak, ara öğün yapmak yasaktır. Belirtilen saatlerden sonra sadece bitki çayı, çay, maden suyu, soda ve ayran tüketilebilmektedir. Günde en az 2 litre su tüketimi ve en az 30-45 dakika yürüyüş olmalıdır. (Kararatay, 2012; Karaduman, 2015). Son teknoloji ile üretilen yumuşak margarinler ise trans yağ içermemektedir. Bu nedenle özellikle trans yağ asidi içermeyen yumuşak margarinler orta düzeyde kullanılabilir. Günlük beslenme programında yetişkin bir bireyin 2 orta su bardağı kadar süt ve ürünleri tüketmesi önerilmektedir. Bu ürünlerin yağlı olanlarının seçilmesi ise günde 12 g kadar tereyağ alınmasına neden olacaktır. Sonuç olarak diyetin yağ içeriğinin arttırılması, özellikle de doymuş yağ ve trans yağ miktarının arttırılması, kandaki kolesterol düzeyinin artması ile ilişkilidir. Dünyada ki önemli sağlık kuruluşları kan kolesterolünün yüksek olmasını kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirmektedir (Karatay, 2012).

Yüksek Protein, Orta Yağ, Düşük Karbonhidrat İçeren Diyetler

Proteinler, eğer vücutta yeteri miktarda karbonhidrat ve yağ bulunuyorsa, vücut için önemli bir enerji kaynağı değildirler. Ayrıca, karbonhidrat ve yağdan farklı olarak proteinler depolanabilir bir enerji sağlamamaktadır. Ancak yeteri

miktarda karbonhidrat ve yağ alınmadığı durumlarda proteinler vücudun enerji ihtiyacını karşılamak için kullanılırlar. Proteinlerin enerji için kullanımı karaciğerin aminoasitleri glikoz ve glikojene çevirme kapasitesiyle sınırlıdır. Proteinler fazla alındıkları takdirde vücutta yağa dönüştürülebilirler. Proteinler de karbonhidratlar kadar enerji sağlamaktadır. Proteinler kullanılabilir enerjinin temel kaynağı olmasa da ATP'nin nitrojenli bazı olan adenin ve kreatinin fosfat gibi diğer nitrojenli bileşikler için gerekli olan elzem aminoasitleri sağlamaktadır (Pi-Sunyer, 1998).

Kısa süreli yüksek protein diyeti uygulamasında karaciğer ve böbrek dokularında izlenen yapısal hasarların yaşla birlikte artarak devam ettiği görülmüştür. Bu bulgular ışığında karaciğer ve böbrekte yapısal düzeyde belirgin hasara neden olduğu görülen bu tarz diyetlerin uygulanmasının sağlık açısından oldukça sakıncalı olduğu kanısına varılmıştır (Kılıç vd., 2013).

Yapılan bir çalışmada yüksek proteinli diyetlerle gastrointestinal problemlerin önemli derecede arttığı rapor edilmiştir. Bu çalışmaya göre yüksek proteinli diyet tüketen grupta düşük proteinli gruba göre konstipasyon (sırasıyla %68, %35, $p<0.001$), ağız kokusu (sırasıyla %38, %8, $p<0.001$) ve diyare (sırasıyla %23, %7, $p=0.02$) daha sık gözlenmiştir (16). Yorgunluk açısından gruplar arasında fark bulunmamasına rağmen genel güçsüzlük (sırasıyla %25, %8, $p=0.01$), baş ağrısı (sırasıyla %60, %40, $p=0.03$), kas krampları (sırasıyla %35, %7, $p=0.001$) ve ürtiker (sırasıyla %13, %0, $p=0.006$) yüksek proteinli diyet tüketen grupta anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Noble ve Kushner, 2006).

Yüksek miktarda protein içeren diyetlerin zihin üzerinde negatif bir etkisi olduğu ve ruhsal hastalıkları azalttığı veya arttırdığı şeklinde ikna edici kanıtlar olmamasına rağmen, küçük ölçekli klinik gözlemler sonucu bu tür diyetler ile ruh halinin kötüleşmesi, yorgunluğun, sersemlik hissinin, asabiyetin, baş ağrısının, kafa karışıklığının ve uyku problemlerinin artması arasında bağlantı kurulmuştur (Baysal ve Hatemi, 2012).

Yapılan bir çalışmada protein içeriği yüksek diyet ile ciddi depresyon hali arasındaki ilişkiyi 10 yıllık bir takip ile incelemişlerdir. Yapılan çalışmaya 25-74 yaşları arasındaki 1947 erkek ve 2909 kadın katılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre ciddi depresyon hali ile protein tüketimi arasındaki ilişki de cinsiyetin önemli derecede farklılık gösterdiği bulunmuştur. Artan protein alımının erkekleri ciddi depresyon haline karşı korurken, kadınlarda zararlı etkiler gösterdiği gözlenmiştir (Baysal ve Hatemi, 2012). Düşük karbonhidratlı diyetlerin ruh hali ve bilişsel fonksiyon üzerine uzun dönem etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada yüksek proteinli diyetle daha kötü, mutsuz bir ruh hali gözlenmiştir (Brinkworth vd., 2009).

İsviçrede yapılan çalışmada 30-49 yaş aralığında 43396 kadın gözlem altına alınmıştır. Ortalama 15,7 yıl takip edilmişlerdir. Sonuç olarak düşük karbonhidrat

yüksek proteinli diyet uygulayanların kardiyovasküler hastalık riski arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (Lagiou, 2007).

Zone Diyeti

Dr.Barry Sears'ın düzenlediği bir tür beslenmedir. Bu beslenme tipi kronik hastalıklara yakalanma oranını düşürür, zihinsel performansı ve fiziksel performansı yükseltmektedir (Anonim, 2018). Bu beslenme türü 40/30/30 şeklinde de tanımlanabilmektedir. Yani enerjinin %40'ı karbondihidrat, %30'u proteinden, %30'unun yağdan geldiğini simgelemektedir. Zone diyeti bireylerin kilo almasında; yüksek insülin ve dokularda meydana gelen hormonlar olarak adlandırılan eikozonoidler olduğunu belirtmektedir (Özata, 2017). Prostaglandinler, lökotrienler ve trombaksan eikozanoid olarak isimlendirilmektedir (Göçmen, 2005; Özata, 2017). Dr. Barry bu diyet türünün faydalı ve zararlı şeklinde hormonları ikiye ayırdığını ve iyi, sıkı bir diyetin faydalı eikozonoidleri yükseltecek, zararları eikozonidleri düşürecek yönde olması gerektiğini belirtmiştir. Karbonhidrat, protein ve yağ yüzdeliklerine bakıldığında zaman düşük karbonhidratlı bir diyet olduğu görülmektedir. Kronik hastalık gelişmesine karbonhidratların sebep olduğu düşünülerek kısıtlama yapılmaktadır. TÜBER verilerine göre günlük enerjinin %45-60'ı karbonhidratlardan, %10-20'sinin proteinlerden, %20-30'nun ise yağlardan gelmesi önerilmektedir (TÜBER,2015). Zone Diyet türünde proteinin karbondihidrata oranı her öğün için 0,75 olması gerektiği ve her 4 g karbonhidrat için 3 g protein alınması önerilmektedir. Sonuç olarak bu diyet türü uygulandığında insülin hormonun düştüğü, glukagon hormonun yükseldiği ve iyi eikozonoid hormonlarının yükseldiği öne sürülmektedir. Zone diyeti uygulayan bireylerde yağ yakımında anlamlı bir farkın olmadığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (Özata, 2017).

Paleolitik Diyet(Taş Devri Diyeti)

İnsan beslenmesinde taş alet yapımı, avlanma tekniklerinin gelişmesi, ateşin kontrol altına alınması, tarım ve evcilleştirmenin başlaması ve sanayi devrimin olması büyük bir etkiye sahiptir. Beslenme alışkanlıkları zaman içinde bazı değişiklikler göstermekle birlikte insanlar yaşamlarını sürdürebilmek adına gıda maddelerini uygun bulabilmek ve güvence altına alabilmek için çeşitli yöntemlere başvurmuşlardır. İnsanlığın beslenmesinde dört temel aşama vardır. Bunlar, 'Miyosen-Erken Pleistosen dönem', 'Paleolitik dönem', 'Neolitik dönem' ve 'Endüstri devrimini içeren dönem' olmak üzere gruplara ayrılmışlardır. İlk aşamada bu dönem süresince yapraklı sebzeler, meyveler, tohumlar, kabuklu yemişler gibi lif oranı yüksek besinler, bitki steroller, proteinlerden oluşmaktadır. Bitkisel gıdaların yanı sıra 7 milyon yıl öncesinde ortaya çıkan az da olsa etçil beslendikleri ve hayvansal proteini leş yiyerek elde ettikleri bilinmektedir.

İkinci aşama ise yani Paleolitik dönem günümüzden yaklaşık 2.5 milyon yıl öncesine dayanmaktadır. Bu dönemde avcı-toplayıcı ilişkisi görülmektedir. İnsanların taş aleti üreterek kullanmaları, ateşi kontrol altına almaları ve yeni avlanma teknikleri geliştirmeleri bu ilişkinin görülmesine neden olmuştur. Bu dönemde bireylerin günlük diyetlerine bitkisel besinlerle ile birlikte et ve deniz ürünleri gibi hayvansal proteinler ve avlanma aktiviteleri eklenmiştir. Eaton ve Konner'ın yapmış olduğu bir çalışmada Paleolitik dönemde yaşamış insanların gıda kaynağını oluşturan 321 hayvan ve bitki kalıntılarını incelemiştir. Paleolitik diyetin % 37'sinin proteinden, % 41'inin karbonhidrattan ve % 22'sinin ise yağdan oluştuğunu ortaya koymuşlardır. Bu şekilde olan bir diyet yapısının ise beslenmede oldukça dikkat çekici bir besin çeşitliliğini yansıttığı görülmüştür (Eren ve Özer, 2018).

Dr. Richard Mackarness tarafından oluşturulan günümüzde popüler hale gelen bir diyet türüdür. Bu diyetle karbonhidrat alımının 60 gramdan fazla olmaması, yüksek protein ve yağ tüketimi yer almakta ve proteinin yağa oranı 3/1 olması gerekmektedir. Diyetin şartlarından biri ise bir hafta aç kalmaktır (Özata, 2017). Et ve deniz ürünleri, sakatatlar, yumurta, yeşil sebzeler, avokado, domates, salatalık, biber, mantar, soğan, zeytinyağı ve ayçiçeği, susam tüketilmesi gereken besinler arasında yer almaktadır. Su, bitki kaynaklı çaylar, kafein içermeyen çaylar ve kahve tüketilebilmektedir. Tahıllar, çavdar, meyve suları, alkollü içecekler, hazır gıdalar, süt ürünleri, tatlı patates ve patates gibi besinleri tüketmek yasaktır (Değirmenci, 2011).

Üçüncü aşama olan Neolitik dönemde ise paleolitik dönemde olan proteinden zengin beslenme yerini tahıldan zengin beslenmeye bırakmıştır. Bu dönemde yerleşik hayata geçiş ve artan nüfus için besin üretiminin yeterli olabilmesi adına bitki kalıntıları ve hayvanlar kontrol altına alınmışlardır. Neolitik dönemde ilk ıslah edilen bitki buğday ve arpadır. İlk evcilleştirilen hayvan ise koyun ve keçidir. Bu dönemde yaşayan insanlar zamanla bu listeye mısır, yulaf, darı, süt ürünleri, sebze, zeytinyağını da ilave etmişlerdir. Domuz ve sığır gibi hayvanlarda evcilleştirilmeye başlamıştır (Eren ve Özer, 2018).

Neolitik dönemde insan iskeletleri üzerine çalışmalar yürütülmüştür. Bunlar spnucunda ise yetersiz ve dengesiz bir beslenmenin, karbonhidrat ağırlıklı beslenmenin özümsemesi ve evcilleştirilen hayvanlarla insanların bir arada yaşaması insan sağlığını olumsuz etkilemiştir. Bu dönemde tüm bu sebeplerden dolayı demir eksikliğine bağlı anemi, D vitamini yetersizliği, C vitamini yetersizliğinden skorbut, diş eti hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları meydana gelmiştir. (Başibüyük ve Sönmez, 2015; Güleç vd., 2014).

Paleolitik dönemde Neolitik döneme göre daha zengin besinleri içermesinden kaynaklı yaşam süresi daha uzun olduğu görülmüştür. Neolitik dönemde tahıl kaynaklı beslenme ön planda olduğu için tarıma geçiş görülmüştür. Bu sebeple

tarlada çalışma zorunluluğu ise bebeklerin emzirme sürelerinin kısa tutulmasına ve ek besin sürecine erken girilmesine sebep olmuştur.

Sonuç olarak, Paleolitik dönemde beslenmenin Neolitik dönem ve sonrasına göre daha kaliteli besinlerden oluştuğunu ve besin çeşitliliğinin yüksek olduğunu bu durumunda yaşam süresini ve kalitesini etkilediğini, bebek çocuk ölümlerini ve boy uzunluğunu da etkilediği görülmektedir (Eren ve Özer, 2018).

Leptin Diyeti

Leptin diyetindeki makrobesin öğleleri, toplam enerjinin %30'u protein, %40'ı yağ, %30'u karbonhidrat olarak belirlenmiştir. Leptin diyetinin beş kuralı bulunmaktadır.

Kural1: Akşam yemeğinden sonra asla aç kalınmamalıdır. Akşam yemeğinden kahvaltıya kadar geçmesi gereken süre 11-12 saattir. Tok karnına asla yatılmaması gerekir ve uyumadan 3 saat önce akşam yemeğinin yenmiş olması gerekmektedir. Leptin düzeyi akşam saatlerinde en yüksek seviyededir. Leptin hormonu aynı bir şef gibi gece zamanlamasını ayarlar. Bu hormon melatonin, tiroid hormonu, büyüme hormonu salgılamak ve bağışıklık sisteminin fonksiyonlarını kontrol etmek gibi görevleri zamanlar. Günün diğer saatlerine oranla daha fazla yağ yaktığı için akşam yemeğinden sonra yemek yemeye izin verilmez. Öğleden sonra 16.00 civarı ve akşam yemeğinden sonra aşırı yeme isteği oluşur. Bu istek leptin hormonun yanlış yönlendirilmesinden oluşmaktadır ve bu isteği kişi kendi iradesiyle bastırmak zorundadır. Akşam yemekten sonra yemek yememek için her türlü çabayı göstermek bireyin son derece özen göstermesi gereken bir husustur.

Kural2: Günde 3 öğün yemek yemek gerekmektedir. Öğünler arasında 5-6 saat beklenmelidir. Atıştırmak kesinlikle yasaktır. Gün içerisinde trigliserid olarak bilinen küçük yağ hücrelerini kandan temizlemek hayatı önem taşımaktadır. Trigliseridlerin bedende kalması leptin sinyallerinin beyne iletilmesini engeller ve leptin direncine neden olur. İnsan metabolizması yemek yemek için tasarlanmamıştır. O yüzden kişinin sürekli yemek yemesi metabolizmayı şaşırtmaktadır. Öğünler arasında 5-6 saat olması trigliseritlerin kandan temizlenmesini sağlar. Yağ hücrelerinin gün içerisinde temizlenmesi leptinin daha iyi salgılanmasını ve gece uyurken basen bölgesinden yağ yakımını sağlamaktadır.

Kural3: Öğünlerde büyük porsiyon tüketilmemelidir. Lokmalar çiğnenerek yutulmalı ve yavaş yemek yenilmelidir. Yavaş yemek yemek daha az yemeyi sağlamaktadır. Leptin problemlerinin en önemli nedeni öğünlerde büyük porsiyon tüketmektedir. Sürekli büyük porsiyonlar tüketmek vücudu zehirlenmektedir.

Kural4: Kahvaltıda protein tüketilmelidir. 12 saat içerisinde alınacak protein miktarını %30 arttırmak, 2-3 km koşmakla yakılacak kalori miktarına eş değer

gelmektedir. Bu kural fazla kilolarıyla savaşımlar ve yemeye karşı aşırı istek duyanlar için önemli olmaktadır. Protein yönünden fakir bir kahvaltı yapmak enerjinin çabuk çökmesine sebep olmaktadır. Ve öğünler arası 5-6 saat olduğu için bu sürede dayanmak da oldukça güç olmaktadır. Yumurta kahvaltı için iyi bir seçenektir. Lor peyniri yüksek protein içermektedir ve kompleks karbonhidrat ve meyvelerle birlikte tüketilebilmektedir. Kahvaltı için süre kısıtlıysa ince dilim bir ekmeğin üzerine fıstık ezmesi sürülebilmektedir.

Kural5: Karbonhidrat miktarı azaltılmalıdır. Karbonhidratlar kolay kullanımlı yakıtlardır. Çok fazla tüketildiği zaman aynı para biriktirilir gibi yağ depoları doldurulur. Sürekli ve fazla miktarda karbonhidrat tüketmek tiroid problemlerini arttırır, kasları güçsüzleştirir, büyüme hormonlarının düzenli çalışmasını engeller, yeterli yağ yakımını engeller ve strese neden olmaktadır.

Leptin diyetinde öğünler 400-600 kalori arasında tutulmalıdır. İdeal vücut ağırlığının %50-75'i kadar gram protein alınmalıdır. Lif oranıda günlük 35-50 gram olmalıdır. Açlığı savuşturmak için öğün aralarında LeptiSlim alınmalıdır. LeptiSlim; şeker ve gıdaya isteği azaltmaya neden olur, kan şekeri metabolizmasını destekler, sağlıklı metabolizmayı destekler, tiroid hormon fonksiyonunu arttırır (Alphan, 2016).

Çok Düşük Enerjili Diyetler

Hollywood Diyeti

Jamie Kabler tarafından oluşturulan diyet türü 3 ana ve 1 ara öğün içermektedir. Bu beslenme tipinde patates, pirinç, havuç, ananas, bal, dondurma gibi şekerli yiyeceklerin ve saat 20.00 sonrası herhangi bir gıdanın tüketilmemesi şeklinde uygulanması önerilmektedir (Karaduman,2015). Hollywood diyeti ağırlıklı olarak vitamin ve mineral içermektedir. A, B6, B12, C, D, E vitaminleri, tiyamin, folik asit içermektedir. Hollywood diyetinde patates, pirinç, havuç, muz, ananas, işlenmiş şeker, işlenmiş tüm beyaz un ürünleri, alkol, bal ve dondurma yer almamaktadır (Douglas vd., 2008). Bu besinler günlük alınması gereken değerin %75' ini içermektedir. Yeterli miktarda protein ve yağ alımının olmaması vücudun düzgün çalışmasını engellemektedir (49 benim kaynakça).

İsveç Diyeti

İsveç diyeti tamamıyla protein tüketmeye odaklanmış bir diyet türüdür. İsveç diyetinin hedefi özellikle yüksek protein tüketme ile metabolizmayı hızlandırma ve buna bağlı olarak ani kilo verme üzerinedir. Bu diyetle kesinlikle tüketilmemesi gereken besinler vardır. Bunların başında gazlı içecekler gelmektedir. İsveç diyetinin en önemli özelliği 6 günden az, 13 günden fazla uygulanamamasıdır. Bu diyetin önemli özelliği çok az kalori alınması ve buna bağlı olarak metabolizmayı hızlandırıcı besinler içermesidir. Örnek vermek gerekirse çay yasaktır ama çayın yerine yağsız kahve içilebilir. Protein grubu dediğimiz et, tavuk ve balık grubuna ağırlık verilmiştir. Öğlen ya da akşam

öğünlerinde yine güne göre değişmekle birlikte protein tüketimi olmaktadır (Livaneli).

Ketojenik Diyet

KD, 1920’li yıllarda keton cisimciklerinin epilepsi üzerinde tedavi edici özelliği olduğu düşünülerek ortaya atılan; yüksek yağ, düşük protein, düşük karbonhidrat içeren bir diyetdir. Klasik ketojenik diyet; 3:1-4:1 yağ/karbonhidrat+protein oranından oluşan uzun zincirli doymuş trigliserit tüketiminden oluşmuştur. Diyetin kalorisinin büyük çoğunluğu (>%90) yağlardan elde edilmektedir. Birkaç gün aç kalmayı takiben, kan glukozu, idrar ketonları ve çeşitli metabolik değişkenler yakından incelenmektedir. Ketojenik diyetin en önemli özelliği; karaciğerde keton cisimcikleri üretimine neden olmasıdır. Keton cisimcikleri, enerji kullanımı ve beyin gelişimi için glukozu karşı alternatif bir yakıttır ve hücre zarı ile trigliseritlerin biyosentezi için gerekli yapıyı oluşturur. Ketojenik diyet antikonvülsan etkileri ile nöbet kontrolü üzerine kanıtlar sunmaktadır (Bough ve Rho, 2007). Karbonhidrat tüketiminin ve glukoz kullanılabilirliğinin azalması sonucu enerji, yağların keton cisimciklerine yani β -hidroksibutirat, asetoasetat ve az miktarda asetona dönüşümü ile elde edilir. Karaciğer, keton cisimciklerinin ana sentez organıdır (Maalouf et al., 2009). Bir günlük aç kalma veya ketojenik diyet uygulaması sonucu keton cisimcikleri, serebrospinal düzeyin kısmen azalmasıyla kanda düşük milimolar konsantrasyona ulaşır. Keton cisimcikleri kan beyin bariyerini proton bağımlı, monokarboksilik asit taşıyıcıları ile geçer ve sinire diffüzyon veya monokarboksilik asit taşıyıcıları yoluyla girer (Nehlig, 2004; Morris, 2005). Aç kalma ve ketojenik diyet, ketonların kan beyin bariyeri geçirgenliğini ve monokarboksilik asit taşıyıcılarının ekspresyonunu artırır. Ayrıca KD, hipokampusun CA3 bölgesinde glial proliferasyonu da artırır. Bu durum herhangi bir fonksiyonel zarara neden olmazken belirli bir miktar keton cisimciği sentezini de sağlar (Maalouf et al., 2009).

Yaklaşık yüzyılı aşkın süredir klinik alanda kullanılmasına rağmen, KD tedavisinin net olarak mekanizmaları hala bilinmemektedir. Buna rağmen yapılan birçok çalışmada KD’in hücresel metabolizma üzerinde önemli etkileri olduğu vurgulanmaktadır. Ketozis oluşumu, kalori kısıtlaması ve yağ asitlerinin artması ile beyinde oluşan yanıt birçok biyokimyasal ve genetik programları aktif hale getirmektedir. Bu değişiklikler glikolitik yoldan enerji üretiminden oksidatif fosforilasyonla enerji üretimine geçişe neden olmaktadır. Glikolitik yolun enerji kaynağının azalmasına bağlı olarak kapanan KATP kanallarını aktive ederek nöbetlere karşı beyinde direnç oluşturmaktadır. Oksidatif fosforilasyonun artmasıyla UCP ekspresyonu gerçekleşir, mitokondriyal biyogenez ROS üretimini sınırlandırır ve enerji depolarını artırır. Bu mekanizmalar sinirlerin disfonksiyonunu, nöbetleri ve nörodejenerasyonu önlemektedir. Fakat, epilepsi hastalarında KD tedavisi, hücre tipine ve beyindeki bölgeye göre farklılık

göstermektedir. Gelecekteki çalışmalar diyetin hastalık ve sağlık durumunda bireyde oluşturacağı etkileri ortaya koymada önemli sonuçlar verecek ve epilepsi tedavisi doğrultusunda yeni stratejilerin gelişmesini destekleyecektir (Çakır ve Saka, 2014)

Alkali Diyeti

Alkali diyet türünde bazı besinlerin az bazılarının daha fazla tüketilmesi önerilir. Bu diyet türünde % 80 alkali ve % 20 asitli yiyecek tüketimi önerilmektedir. Hayvansal gıdalar ve tahıllar, asit içerikli gıdalardır. Sebze ve meyveler, alkali gıdalardır. Yağ ve şekerler ise nötr besin öğeleridir (Karaduman, 2015). Bu diyet türünde et, süt ve ürünleri, yumurta, tam tahıl ve işlenmiş besinlerin tüketiminin az olması, sebze, meyve ve bakliyat tüketiminin fazla olması önerilir (Gümüş ve Yardımcı, 2016).

Alkali diyetin temelinde yatan teori şu şekilde açıklanmaktadır. Asit yiyecekleri daha fazla yersek vücudumuzun pH'ı asit tarafa kayar ve şişmanlık, kanser, diyabet, hipertansiyon kas ve kemik erimesine kadar birçok hastalığa maruz kalırız. Tersine %80 alkali ve %20 asitli yiyecek tüketirsek bu hastalıklardan korunabiliriz (Pizzorna vd., 2010). Bu diyetin savunucularına göre turnusol kağıdı kullanarak tükürüğümüz ya da idrarımızdaki asiditeyi (pH) ölçerek alkali mi ya da asidik mi beslendiğimizi kolayca anlayabiliriz. pH 1 ile 14 arasında değişir. pH'ın 7.0'ın altında olması asiditeyi, üstünde olması ise alkaliteyi gösterir (Bonjour, 2013).

Yiyeceklerin asit içeriğini belirleyen unsurların başında kükürtlü ve fosfatlı bileşikler gelir. Yiyeceklerin alkali içeriğini belirleyen başlıca unsurlar kalsiyum, magnezyum ve potasyumdur. Genel olarak söylersek hayvansal ürünler ve tahıllar asit, sebze ve meyveler ise alkali oluşturan gıdalardır. Yağlar ve şekerler protein, kükürt ve mineraller (kalsiyum, magnezyum ve potasyum) içermedikleri için nötrdürler. Asit yiyecekler aldığımız zaman idrarımızın asidik olması doğrudur ama böbreklerimiz düzgün çalıştığı sürece kanımızdaki asiditeyi (pH) göstermez. Çünkü böbreklerimiz bir taraftan asitleri atarken diğer taraftan bikarbonat üreterek asit yükünü nötralize edecek kapasiteye sahiptirler. Bu nedenle vücudumuz pH'ı 7.35 ile 7.45 arasındaki alkali sınırlar içinde tutar (Bonjour, 2013).

Diğer Tek Besine Dayalı Diyetler

Yumurta diyeti, istenildiği kadar yumurtanın yenilebileceği bir diyettir. Elma diyeti, sade elmanın olduğu bir diyettir. Her gün değişik miktarlarda elma tüketilebilmektedir. Bu diyet türünde zamanla kahvaltı öğünü eklenmiştir. 5 günlük elma diyeti, 3 günde 3 kg verdiren meyveli yoğurt gibi isimleride yer almaktadır. Kivi diyeti ise 4 günde 2 kg verdirdiğini iddia eden diyetler arasındadır (Alphan, 2016).

Tek besinle yapılan diyetlerde kısa sürede ağırlık kaybı yaşanmaktadır. Fakat bu ağırlık kaybı aldatıcıdır. Bu beslenme tarzı bırakıldığında kaybedilen kilolar kısa süre içinde geri alınır. Bu tarz diyet programları insanlarda çabuk yorulma, fiziksel ağrılar, kabızlık, kadınlarda adet düzensizliği, erkeklerde seksüel güçte kayıplar, saç dökülmesi, tırnak kırılması, ciltte yaraların oluşması gibi bir çok hayati olaylara sebep olmaktadır (Alphan, 2016).

SONUÇ VE ÖNERİLER

-Yüksek protein içerikli diyeti, karaciğerde yağlanmayı, böbreklerde glomerüler filtrasyon hızını arttırdığı, uzun süreli bu tarz beslenmede insülin direncine neden olduğu, kalp hastalıklarını negatif etkilediği, kortizol salgılanmasını negatif etkilemesinin yanı sıra çok sayıda araştırmada kemik rezorbsiyonun tetiklediği, böbreklerde taş oluşumuna neden olduğu ayrıca oksidatif stresi de arttırdığı yapılan çalışmaların bulguları arasındadır.

-Kısa süreli yüksek protein diyeti uygulamasının karaciğer ve özellikle de böbrekte yapısal düzeyde belirgin yapısal hasara neden bu tür diyetlerden olabildiğince uzak durulmalıdır.

-Kısa süreli yüksek protein uygulanan diyetlerde fiziksel aktivite de göz ardı edilmektedir. Diyet uygulandığında yüzme, bisiklet gibi spor faaliyetlerine de yer verilmelidir.

-Sağlıklı zayıflama, uzman desteği alınarak ve kişiye özel, haftalık yapılan vücut analiz ölçümü değerlendirilmesine göre yazılan beslenme programlarını içermelidir.

-Yaş, cinsiyet, yaşam tarzı ve kişinin davranış şekli en önemli noktaları oluşturmaktadır. Hangi tip hastaya hangi diyet uygulanması gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır.

-Sağlıklı, yeterli ve dengeli beslenöe, sağlıklı olmanın, sağlığı sürdürmenin ve hastalıklardan korunmanın tek yoludur bu yüzden popüler diyet adı altında olan diyetleri uzmanına danışmadan uygulanmaması gerekir.

-Kısa sürede vücut ağırlığı kaybettirmeyi vaat eden hiçbir diyetle tam olarak başarı sağlanmamaktadır. Bu tarz diyetler kişilerin vücutlarında fiziksel veya mental olarak hasarlara yol açmaktadır.

-Popüler diyetlerin olumsuz etkileri halka daha çok anlatılmalıdır ve halk bilinçlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Akyol A. vd., (2008) ‘‘ Fiziksel Aktivite, Beslenme ve Sağlıklı Yaşam’’Ankara.
2. Altunkaynak, B. Z. Ve Özbek E. (2006). Obezite: nedenleri ve tedavi seçenekleri. Van Tıp Dergisi, 13 (4),138-142.
3. Arslan C, Ceviz D. (2007). Ev Hanımı ve Çalışan Kadınların Obezite Prevalansı ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışlarının Değerlendirilmesi. F.Ü. Sağ. Bil. Derg. : 21 (5): 211 – 220
4. Astrup A, Larsen TM, Harper A. Atkins And Other Low-Carbohydrate Diets: Hoax Or An Effective Tool For Weight Loss? Lancet 2004; 364 (9437): 897–99.)
5. Atkins, Robert C. *Atkins for Life* M. Evans, 2003. Atkins, Robert C. Dr. *Atkins’ New Diet Revolution* St. Martin’s Paperbacks, 2004. 2003.)
6. Aydın G. (2016) ‘‘Sağlıklı Bireyler İçin Temel Beslenme El Kitabı ‘’. Türk Böbrek Vakfı.
7. Başıbüyük, G.Ö., Sönmez, G. (2015). Antropolojik Perspektifte İnsanda Ömür Uzunluğu. Türkiye Dördüncü Nüfusbilim Konferansı Tebliğ Metinler Kitabı (5-6 Kasım 2015, Ankara), 367-374.
8. Baysal A. Medyatik Zayıflama Diyetleri: Kısa ve Uzun Dönemde Sağlık Üzerine Olası Etkileri Nelerdir? Bes Diy Derg 2014;42(3):179-180.
9. Bilsborough SA. Asia Pacific J Clin. Nutr. 2003; 12 (4): 396-404.)
10. Bonjour JP. Nutritional disturbance in acid-base balance and osteoporosis: a hypothesis that disregards the essential homeostatic role of the kidney.Br J Nutr. 2013 Oct;110(7):1168-77.
11. BOUGH, K.J., & RHO, M.J., (2007). Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet. Epilepsia, 48 (1); 43-58
12. Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M et al. Long-term effects of a very lowcarbohydrate diet and a low-fat diet on mood and cognitive function. Arch Intern Med 2009; 169 (20): 1873–1880
13. Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M et al. Long-term effects of a very lowcarbohydrate diet and a low-fat diet on mood and cognitive function. Arch Intern Med 2009; 169 (20): 1873–1880
14. Caminhotto Rde O¹, Fonseca FL², Castro NC¹, Arantes JP³, Sertié RA¹. Arch Endocrinol Metab. 2015 Dec;59(6):568-71).
15. Cemil Göçmen, Farmokoloji AD, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2005;1(1):1-9 Lipid Kökenli Otokoidler: Prostaglandinler ve Lökotrienler

16. Center for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Wkly Rep 2008; 57: 765-68.
17. Çakır E.R. ve Saka M.(2014) ‘Ketojenik Diyetin Antiepileptik Etkisi’ Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
18. Değirmenci C. Diyabet ve sağlıklı beslenme, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, İstanbul, 7-9, 2011
19. Development Initiatives, 2017. Global Nutrition Report 2017: Nourishing the SDGs. Bristol, UK: Development Initiatives, 23 Temmuz 2017
20. Diabetes, World Health Organization, <http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/diabetes>, Kasım 2017.
21. Douglas K , Pearlman C. Hollywood Diyet Sırları, İstanbul, Dinozor Yayınları 2008 (1-128)
22. Dukan P. Dukan Diyeti Çevirmen: Zeynep Kumruluoğlu. 11.Basım. İstanbul, Pegasus Yayınevi; 2012)
23. Eren, E. ve Özer, İ. (2018). Eski Anadolu Toplumlarında Beslenme Alışkanlıkları. Güncel Turizm Araştırmaları Dergisi, 2(Ek.1), 308-323.).
24. Frassetto, L., Schloetter, M., Mietus-Synder, M. *et al.* Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *Eur J Clin Nutr* **63**, 947–955 (2009) doi:10.1038/ejcn.2009.4
25. Freedman MR. Obesity Research. 2001, 9 (1): 1-40.
26. Global Nutrition Report, Nourishing the SDGs, Bristol, UK: Development Initiatives, 34-38, 2017.
27. Güleç, E., Özer, İ., Özer, B. K., Sağır, M., Gültekin, T. (2014). Geçmişten Günümüze Anadolu’da Beslenme. N. Çınardalı vd. (Ed.), Armağan Erkanal’a Armağan Anadolu Kültürlerine Bir Bakış içinde (s.327-342). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
28. Gümüş A.B, Yardımcı H. Alkali beslenme: doğru bir tercih mi?, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 1(2): 40-58, 2016.
29. Helvacıoğlu, F., Kılıç, S., Ulgen, P., Yıldırım, F., Basaran, DC., Ekenci, BY., ... Dağdeviren, A. (2015). *Yüksek Protein İçerikli Diyetin Sıçan Böbrek ve Karaciğer Dokularında Yaşa Bağlı Olası Etkilerinin Değerlendirilmesi*. Özet kaynağı 22. Elektron Mikroskopi Kongresi, İstanbul, .
30. Hollywood diet, <https://www.diet.com/g/hollywood-diet#A>, 25 Temmuz 2017.

31. Irmak H, Torunoğlu M, Yardım N ve ark. Türkiye sağlıklı beslenme ve hareketli hayat programı (2013-2017) Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 773, Ankara
32. Işkın M, Sarıışık M. Öğrencilerin besin tüketim alışkanlıkları üzerine bir araştırma, Türk Turizm Araştırmaları Dergisi, 1(1), 33-42, 2017.
33. Jenny craig, <https://www.diet.com/g/jenny-craig-diet>, 27 Temmuz 2017
34. Joshi S. Ve Mohan Viswanathan. (2018). Pros & cons of some popular extreme weight-loss diets; 148(5): 642–647.
35. Joshi ve Mohan,2018.)
36. Jönsson, T., Granfeldt, Y., Åhrén, B. *et al.* Beneficial effects of a Paleolithic diet on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized cross-over pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 8, 35 (2009) doi:10.1186/1475-2840-8-35)
37. Karaduman T. Düzce'de yaşayan yetişkin bireylerin popüler diyetleri öğrendikleri kaynaklar, popüler diyetler hakkındaki bilgileri ve yanlış uygulamaları Yüksek lisans tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara, 2015.
38. Kesgin, C. ve Topuzoğlu, A. (2006). Sağlığın Tanımı; Başaçıkma. Journal of İstanbul Kültür University, (3), 47.
39. Kılıç S, Ülgen P, Yıldırım F ve ark. Yüksek protein içerikli diyetin sıçan böbrek ve karaciğer dokularında yağa bağlı olası etkilerinin değerlendirilmesi, Bağıkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 2013
40. Lagiou P¹, Sandin S, Weiderpass E, Lagiou A, Mucci L, Trichopoulos D, Adami HO. (2007) 'Low carbohydrate-high protein diet and mortality in a cohort of Swedish women' 261(4):366-74.
41. Larson J. L. (1999) The Measurement of health. Concepts and Indicators. Greenwood Press, New York.
42. Lindeberg, S., Jönsson, T., Granfeldt, Y. ve diğ. Diabetologia (2007) 50: 1795. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0716-y>.
43. Livaneli A. Ayna Ayna Söyle Bana Mucize Gsveç Diyeti, İstanbul, Remzi Kitabevi 6.Basım
44. MAALOUF, M.A., RHO, J.M., & MATTSON, M.P., (2009). The Neoroprotective Properties of Calorie Restriction, Ketogenic Diet, and KetoneBodies. *BrainResRev.*, 59(2); 293-315
45. Malnutrition, World Health Organization, <http://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/malnutrition>, 5 Ocak 2018

46. Medical definition of jenny craig, <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=64060>, 27 Temmuz 2017.
47. Navruz S, Acar Tek N. Yüksek proteinli diyet akımlarının vücut ağırlığının korunması ve sağlık üzerine kısa ve uzun dönemli etkileri, Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 3, 656-673, 2014.)
48. NEHLIG, A., (2004). Brain uptake and metabolism of ketone bodies in animal models. Prostaglandins Leukot Essent FattyAcids, 70 (3); 265-375
49. Noble CA, Kushner RF. Current Opinion in Gastroenterology, 2006 Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA
50. Obesity, World Health Organization, <http://www.who.int/topics/obesity/en/>, 23 Temmuz 2017.
51. Özata, M. Popüler diyetler ve zararları, <http://www.diyetdr.com/Tr/content3.asp?m1=1&m2=3&m3=126>, 26 Temmuz 2017.
52. Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. Postgrad Med 2009; 121 (6): 21-33
53. Pizzorno J, Frassetto LA, Katzinger J. Diet-induced acidosis: is it real and clinically relevant? Br J Nutr.2010 Apr;103(8):1185-94
54. Prof. Dr. Karatay C. Bilimsel Gerçeklerle Kilo Vermenin ABC'Sİ, İstanbul, Hayy Kitap, 2012 (1-160)
55. Prof. Dr.Baysal A, Prof.Dr Hatemi H. Sağlık ve afiyet: Haziran 2012: Sayı:5
56. Pros & cons of some popular extreme weight-loss diets Shilpa Joshi¹ and Viswanathan Mohan
57. Protein power diet, <http://www.dietspace.com/diets/protein-power/proteinpower-diet-general-information.html>, 25 Temmuz 2017.
58. Satman Ğ ve TURDEP çalışma grubu. TURDEP-II sonuçlarının özeti. İstanbul- Ekim 2010. ss: 3 (<http://www.itf.istanbul.edu.tr>, 2010)
59. Saygın M, Kurtuluş Ö, Çalışkan S, Yağlı A.M, Has M, Gonca T, Kurt Y. Süleyman Demirel Üniversitesi öğrencilerinin beslenme alışkanlıkları, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 18(2), 43-47, 2011.
60. Sözmen K, Ergör G, Ünal B. Hipertansiyon sıklığı, farkındalığı, tedavi alma ve kan basıncı kontrolünü etkileyen etmenler, Dicle Tıp Dergisi, 42:2, 199207, 2015
61. Şanlıer N. Menopoz Öncesi ve Sonrası Kadınların Beslenme Durumları, Kemik Mineral Dansiteleri, Antropometrik, Hormonal ve Biyokimyasal

62. Şanlıer N. ve Başalan Ç.(2005). Yüksek Proteinli Diyetlerin Vücut Ağırlığı Ve Sağlığa Etkisi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Ankara / Türkiye 2 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Bursa / Türkiye
63. Tallian K. Role of the ketogenic diet in children with intractable seizures, Ann Pharmacother,1998;32;349-61
64. Tanır, F., Şaşmaz, T., Beyhan, Y. ve Bilici, S. (2001). “Doğankent Beldesinde Bir Tekstil Fabrikasında Çalışanların Beslenme Durumu”, Türk Tabipler Birliği Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi, Temmuz: 22-25.
65. The State of Food Security and Nutrition in the World 2017, AO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO, Rome, 1-32, 2017.
66. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA et al. Dietary Reference Intakes For Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein And Amino Acids. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, The National Academies, Washington DC, USA. J Am Diet Assoc 2002; 102 (11): 1621–1630
67. Tuna Oran N, Toz H , Küçük T , Uçar V. Medyanın Kadınların Beslenme Alışkanlıkları, Besin Seçimi Ve Tüketimi Üzerindeki Etkileri, Life Sciences, 12: 1-13, 2017.
68. Türkiye Özgü Beslenme Rehberi “TÜBER 2015”, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara 2016.
69. Uzun E. South beach diyeti nedir?, <https://diyetisyenemreuzun.com/southbeach-diyeti-nedir/>, 2 Ağustos 2017.
70. Vançelik S, Önal S.M, Güraksın A, Beyhun E. Üniversite öğrencilerinin beslenme bilgi ve alışkanlıkları ile ilişkili faktörler, TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 6 (4), 242-248, 2007.7
71. What ise zone diet?, <https://www.zonediet.com/the-zone-diet/>, 10 Ocak 2018



BÖLÜM 20

Cerrahi Hemşireliğinde Giyilebilir Teknolojiler

Mesut Meşe¹

1. Giriş

Bilim ve teknolojiye yaşanan hızlı gelişmeler sağlık hizmetlerinin sunum biçimini önemli ölçüde değiştirmiş, dijital sağlık uygulamaları günümüz sağlık sistemlerinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Bu dönüşüm sürecinde ortaya çıkan en önemli yeniliklerden biri olan giyilebilir teknolojiler; bireylerin fizyolojik verilerini gerçek zamanlı olarak izleyip kaydedebilen ve bunları sağlık profesyonellerine aktarabilen sistemler olarak sağlık alanında giderek daha yaygın kullanılmaktadır (Demirci, 2018; Dursun & Yılmaz, 2021). Akıllı saatler, akıllı bileklikler, biyosensörler ve sensörlü tekstil ürünleri gibi cihazlar sayesinde bireylerin sağlık durumları sürekli izlenebilmekte, elde edilen veriler bakım ve tedavi süreçlerinde kullanılabilir (Sönmez Çakır et al., 2018).

Giyilebilir teknolojilerin sağlık alanında kullanımının yaygınlaşması; birey merkezli bakım anlayışının gelişmesi, uzaktan hasta izlemi uygulamalarının artması ve erken tanı ile komplikasyonların önlenmesine yönelik gereksinimlerle yakından ilişkilidir (Aydan & Aydan, 2016). Özellikle mobil sağlık uygulamaları ve Nesnelerin İnterneti tabanlı sistemlerin gelişmesiyle birlikte sağlık verilerini gerçek zamanlı olarak izlemek mümkün hale gelmiş ve bu da hasta bakım süreçlerinin daha etkin bir şekilde yönetilmesine katkıda bulunmuştur (Wilson, 2017). Günümüzde giyilebilir teknolojiler; bireylerin fiziksel aktivite düzeylerini, kalp atım hızını, uyku düzenini ve diğer fizyolojik parametrelerini izlemek amacıyla kullanılmakta, ayrıca sağlık hizmetlerinde uzaktan izlem ve hasta takibi uygulamalarında giderek daha fazla yer almaktadır (Aydan & Aydan, 2016; Demirci, 2018).

Cerrahi bakım süreçleri, hastaların yaşamsal bulgularının yakından izlenmesini ve olası komplikasyonların erken dönemde belirlenmesini gerektiren dinamik bir bakım alanıdır. Bu bağlamda giyilebilir teknolojiler, cerrahi hemşireliği uygulamalarında etkin bir kullanım potansiyeline sahiptir. Kalp atım hızı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, vücut sıcaklığı ve mobilizasyon düzeyi gibi fizyolojik parametrelerin sürekli izlenebilmesi; hemşirelerin hastaları daha

¹ Arş. Gör., Şırnak Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, ORCID: 0000-0002-2096-8938

etkin değerlendirmesine, komplikasyon risklerini erken fark etmesine ve bakım süreçlerini bireyselleştirmesine katkı sağlayabilmektedir (Çoban, 2025; Okatan et al., 2025).

Giyilebilir teknolojilerin cerrahi hemşireliği alanındaki kullanım alanları yalnızca hasta izlemi ile sınırlı kalmamaktadır. Bu teknolojilerden hemşirelik eğitimi, klinik becerilerin geliştirilmesi ve ameliyathane uygulamalarının desteklenmesi amacıyla da yararlanılmaktadır. Akıllı gözlükler ve giyilebilir görüntüleme sistemleri gibi teknolojilerin hemşirelerin öğrenme süreçlerini desteklediği ve klinik performans üzerinde olumlu etkiler oluşturabildiği belirtilmektedir (Araújo et al., 2024; Zhao & Cong, 2019). Ancak tüm bu gelişmelere rağmen veri güvenliği, hasta mahremiyeti, teknik altyapı eksiklikleri, maliyet ve sistem entegrasyonu gibi sorunlar giyilebilir teknolojilerin kullanımında önemli sınırlılıklar oluşturmaktadır (Thierer, 2015).

Cerrahi hemşireliği alanında teknolojik gelişmelerin hız kazanmasına rağmen, giyilebilir teknolojilerin kullanımına ilişkin literatürün halen gelişmekte olduğu görülmektedir. Bu kitap bölümünde, giyilebilir teknolojilerin tanımı ve sağlık alanındaki kullanımı, cerrahi hemşireliği uygulamalarındaki yeri ve cerrahi hemşireliğinde kullanılan giyilebilir teknolojilerin güncel literatür doğrultusunda ele alınması amaçlanmıştır. Ayrıca bu bölüm ile cerrahi hemşirelerinin dijital sağlık uygulamalarına yönelik farkındalığının artırılması ve gelecekteki uygulamalara katkı sağlanması hedeflenmektedir.

2. Giyilebilir Teknolojinin Tanımı ve Sağlık Alanında Kullanımı

Teknolojik gelişmelerin sağlık alanına yansımalarıyla birlikte giyilebilir teknolojiler, bireylerin sağlık durumlarının izlenmesinde ve sağlık hizmetlerinin sunumunda giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır (Demirci, 2018; Dursun & Yılmaz, 2021). Literatürde farklı tanımları bulunmakla birlikte giyilebilir teknolojiler genel olarak vücuda rahatlıkla giyilebilen, çeşitli sensörler aracılığıyla veri toplayabilen ve diğer teknolojik sistemlerle entegre şekilde çalışabilen cihazlar olarak tanımlanmaktadır (Wright & Keith, 2014). Böylece bireyler cihazların dahili hafızalarında bulunan verilere veya internet aracılığıyla sunulan bilgilere anlık olarak erişebilmektedir (Dursun & Yılmaz, 2021).

Bir cihazın giyilebilir teknoloji olarak kabul edilebilmesi için yalnızca vücutta taşınabilir olması yeterli değildir. Bu cihazların çeşitli sensörler yardımıyla elde ettiği verileri kablolu iletişim teknolojileri aracılığıyla akıllı telefonlara, bilgisayarlara veya diğer dijital sistemlere aktarabilmesi gerekmektedir (Özgüner Kılıç, 2017). Günümüzde yaygın olarak kullanılan giyilebilir teknoloji ürünleri arasında akıllı saatler, akıllı gözlükler, kontakt lensler, akıllı bileklikler, işitme

cihazları, sensör destekli tekstil ürünleri, kafa bantları, yüzükler, küpeler ve bilezikler yer almaktadır (Demirci, 2018; Dursun & Yılmaz, 2021).

Giyilebilir sağlık teknolojilerinin temel özellikleri; kullanıcının vücuduna takılabilmesi veya ilişitirilebilmesi, fizyolojik verileri anlık ve sürekli olarak toplayabilmesi ve sağlık durumunun izlenmesine katkı sağlamasıdır. Bu özellikleri sayesinde giyilebilir teknolojiler sağlık alanında hastalıkların tanınması, bireylerin sağlık durumlarının izlenmesi, klinik ve davranışsal verilerin elde edilmesi, rehabilitasyon süreçlerinin desteklenmesi ve uzaktan hasta takibi gibi birçok amaçla kullanılmaktadır (Li et al., 2020). Ayrıca bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi, sağlık davranışlarının izlenmesi ve sağlık profesyonellerine ek veri sağlanması açısından önemli avantajlar sunmaktadır (Aydan & Aydan, 2016). Giyilebilir teknolojiler sadece mevcut hastalıkların tedavisinde değil, aynı zamanda hastalıkları önlemeye yönelik koruyucu sağlık hizmetlerinde de kullanılmaktadır (Dursun & Yılmaz, 2021).

3. Cerrahi Hemşireliği Uygulamalarında Giyilebilir Teknoloji Kullanımı

Sağlık alanında giyilebilir teknolojilerin kullanımının yaygınlaşmasına paralel olarak bu teknolojiler cerrahi hemşireliği uygulamalarında da giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde giyilebilir teknolojiler; hastalıkların teşhisi, cerrahi hastaların değerlendirilmesi, ameliyat sonrası izlem, fiziksel aktivitenin ölçülmesi ve cerrahi eğitim süreçlerinin desteklenmesi gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Özkan & Gürcan, 2023).

Cerrahi bakım sürecinde giyilebilir teknolojilerin temel amacı, hastalara ilişkin verilerin sürekli ve objektif bir şekilde elde edilmesini sağlamaktır. Kalp atım hızı, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, vücut sıcaklığı, uyku düzeni ve fiziksel aktivite düzeyi gibi parametrelerin gerçek zamanlı izlenebilmesi, hemşirelerin hastaların klinik durumlarını daha kapsamlı değerlendirmelerine olanak tanımaktadır (Çoban, 2025; Okatan et al., 2025). Böylece hasta durumundaki değişikliklerin daha erken fark edilmesi ve bakım süreçlerinin bireyselleştirilmesi mümkün olabilmektedir.

Giyilebilir teknolojiler cerrahi bakımın farklı aşamalarında kullanılabilir. Ameliyat öncesi dönemde bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi ve cerrahiye hazırlık süreçlerinin desteklenmesinde yararlanılmaktadır (Dursun & Yılmaz, 2021). Hedrick ve arkadaşlarının çalışmasında, ameliyat öncesi dönemde kullanılan aktivite takip cihazları ile daha yüksek fiziksel aktivite düzeyine sahip hastalarda ameliyat sonrası komplikasyon oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (Hedrick et

al., 2020). Bu bulgu, ameliyat öncesi dönemde fiziksel aktivitenin değerlendirilmesinde giyilebilir teknolojilerin önemini göstermektedir.

Ameliyat sonrası dönemde ise giyilebilir teknolojiler daha yaygın kullanılmaktadır. Özellikle yaşamsal bulguların ve fiziksel aktivitenin sürekli izlenmesi, iyileşme sürecinin değerlendirilmesi ve uzaktan hasta takibinin desteklenmesinde önemli avantajlar sağlamaktadır. Leenen ve arkadaşları, kolorektal cerrahi sonrası taburcu edilen hastalarda giyilebilir sensörlerle gerçekleştirilen evde uzaktan izlemin uygulanabilir olduğunu, hastalar tarafından yüksek düzeyde kabul gördüğünü ve hasta memnuniyetinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar, veri bütünlüğünün artırılması ve uzaktan izlemin klinik sonuçlara etkisinin netleştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır (Leenen et al., 2023). Benzer şekilde mide kanseri cerrahisi geçiren hastalarda kullanılan giyilebilir cihazlar ve mobil uygulamalar aracılığıyla fiziksel aktivitenin objektif olarak değerlendirilebildiği gösterilmiştir (Wu et al., 2019). Kardiyak cerrahi hastalarında ise giyilebilir aktivite takip sistemlerinin fiziksel aktivite düzeylerini değerlendirmede kullanılabildiği ve aktivite düzeylerinin iyileşme süreci hakkında önemli bilgiler sağlayabildiği bildirilmiştir. (Edney et al., 2024; Thijs et al., 2019).

Cerrahi hemşireliği uygulamalarında giyilebilir teknolojiler sadece hasta bakımında değil, eğitim süreçlerinde de kullanılmaktadır. Özellikle başa takılan kameralar, akıllı gözlükler ve görüntüleme sistemleri sayesinde cerrahi işlemler eş zamanlı olarak izlenebilmekte ve eğitim amaçlı kullanılabilmektedir (Slade Shantz & Veillette, 2014). Bu sistemler, steril ortamın korunmasına katkı sağlarken cerrahi uygulamaların doğrudan cerrahın bakış açısından aktarılmasına olanak tanımaktadır. Ayrıca giyilebilir teknolojiyle desteklenen eğitim uygulamalarının ameliyathane hemşirelerinin bilgi, hazırlık ve performans düzeylerini geliştirebildiği bildirilmiştir (Zhao & Cong, 2019).

Giyilebilir teknolojilerin kullanım alanları genel cerrahi ile sınırlı değildir. Beyin cerrahisinde spinal postürün değerlendirilmesi, plastik ve rekonstrüktif cerrahide ameliyat öncesi planlama süreçlerinin desteklenmesi ve transplantasyon cerrahisinde implante edilebilir sistemlerin geliştirilmesi gibi farklı alanlarda da bu teknolojilerden yararlanılmaktadır (Rahman et al., 2016; Salani et al., 2018; Simpson et al., 2019). Bu gelişmeler, giyilebilir teknolojilerin cerrahi uygulamalardaki kullanım alanlarının giderek genişlediğini göstermektedir. Bununla birlikte güvenlik, veri gizliliği, maliyet etkinliği ve klinik uygulamalara entegrasyon gibi konular giyilebilir teknolojilerin yaygın kullanımını sınırlandıran önemli faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca cerrahi hemşireliği alanında bu teknolojilerin klinik sonuçlara etkisini değerlendiren çalışmaların sayısı halen sınırlıdır (Loncar-Turukalo et al., 2019). Bu nedenle

giyilebilir teknolojilerin cerrahi bakım süreçlerine entegrasyonu ve hemşirelik uygulamalarına katkılarının ortaya konulabilmesi için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

4. Cerrahi Hemşireliğinde Kullanılan Giyilebilir Teknolojiler

Cerrahi hemşireliği uygulamalarında kullanılan giyilebilir teknolojiler; akıllı saatler ve akıllı bileklikler, sensör yamaları, akıllı gözlükler, akıllı giysiler, akıllı implantlar ve uzaktan hasta izleme sistemleri gibi geniş bir yelpazeye sahiptir. Bu teknolojiler cerrahi hastaların izlenmesi, bakımın planlanması, komplikasyonların erken belirlenmesi ve eğitim süreçlerinin desteklenmesi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır (Albayram & Öztekin, 2023; Dursun & Yılmaz, 2021; Özgüner Kılıç, 2017).

Akıllı Saatler ve Akıllı Bileklikler

Cerrahi hemşireliği uygulamalarında en yaygın kullanılan giyilebilir teknolojilerden biri akıllı saatler ve akıllı bilekliklerdir. Bu cihazlar kalp atım hızı, fiziksel aktivite düzeyi, uyku düzeni ve günlük hareket miktarı gibi verileri takip edebilmektedir. Özellikle ameliyat sonrası dönemde hastaların mobilizasyon düzeylerinin değerlendirilmesi ve fiziksel aktivite takibinde kullanılmaktadır (Özgüner Kılıç, 2017).



Şekil 1. Akıllı saat (Sönmez Çakır et al., 2018).

Giyilebilir Sensör Yamaları

Cerrahi alanda kullanılan bir diğer teknoloji grubu giyilebilir sensör yamalarıdır. Deri üzerine yerleştirilen bu sistemler çeşitli fizyolojik parametrelerin sürekli izlenmesine olanak sağlamaktadır. Günümüzde glikoz düzeyi, vücut sıcaklığı, stres düzeyi, ter analizi ve çeşitli biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilen sensör yamaları bulunmaktadır. Bu cihazlar mobil uygulamalar ve kablosuz iletişim sistemleri ile entegre çalışarak verilerin uzaktan izlenebilmesine olanak tanımaktadır (Büyükgöze, 2019). Cerrahi hastalarda özellikle yaşamsal bulguların ve iyileşme sürecinin izlenmesinde önemli bir potansiyele sahiptir.

Stres Yaması: Stres yamaları, bireylerin stres düzeylerinin belirlenmesi amacıyla geliştirilen giyilebilir sensör sistemleridir. Bu sistemler, stres durumunda vücutta salgılanan kortizol hormonundaki değişiklikleri analiz ederek bireyin stres düzeyinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Böylece fizyolojik stres yanıtlarının non-invaziv yöntemlerle izlenmesi mümkün olmaktadır (Perry, 2018).



Şekil 2. Kortizol miktarını ölçen yama (Perry, 2018).

Ter Yaması: Ter yamaları, ter içeriğinin analiz edilmesi yoluyla bireylere ait çeşitli fizyolojik verilerin elde edilmesini sağlayan giyilebilir sensör sistemleridir. Bu cihazlar; vücut sıvı kaybı, ter bileşimi, pH düzeyi ve vücut sıcaklığı gibi parametreleri değerlendirebilmektedir. Genellikle sırt bölgesine yerleştirilen bu yamalar, bireyin fizyolojik durumunun sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır (Büyükgöze, 2019).



Şekil 3. Ter yaması (Büyükgöze, 2019).

Diyabet İzlem Yaması: Diyabet izlem yamaları, glikoz düzeylerinin non-invaziv yöntemlerle takip edilmesine yönelik geliştirilen giyilebilir sistemlerdir. Bu teknolojiler, diyabet yönetiminde sürekli izlem olanağı sunarak hasta takibini kolaylaştırmaktadır (Büyükgöze, 2019).



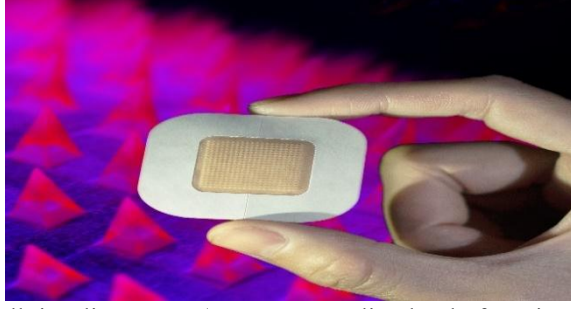
Şekil 4. Giyilebilir diyabet ölçen yama (Büyükgöze, 2019).

Abbott İğnesiz Glikoz Monitörü: Abbott tarafından geliştirilen iğnesiz glikoz izlem sistemi, kolun arka kısmına yerleştirilen tek kullanımlık bir sensör yaması ve verilerin görüntülenmesini sağlayan taşınabilir bir okuyucudan oluşmaktadır. Sensör, glikoz ölçümlerini sürekli olarak kaydetmekte ve elde edilen veriler okuyucu cihaz aracılığıyla kullanıcıya aktarılmaktadır. On dört gün boyunca kullanılabilen bu sistem, ağrısız ve hızlı ölçüm sağlaması nedeniyle diyabetli bireylerin glikoz takibinde önemli avantajlar sunmaktadır (Büyükgöze, 2019).



Şekil 5. Abbott iğnesiz glikoz monitörü (Büyükgöze, 2019).

Akıllı İnsülin Yaması: Akıllı insülin yamaları, kan glikoz düzeylerinin izlenmesi ve gerektiğinde insülin salınımının otomatik olarak gerçekleştirilmesi amacıyla geliştirilen yenilikçi sistemlerdir. Bu yamalarda bulunan mikroİğneler, önceden yüklenmiş insülin dozlarını glikoz düzeylerinin belirli bir eşik değerin üzerine çıkması durumunda hızla serbest bırakmaktadır. Kan glikoz düzeyi normal değerlere ulaştığında ise insülin salınımı azaltılmaktadır. Bu özellikleri sayesinde akıllı insülin yamaları, diyabet yönetiminde kişiselleştirilmiş ve kontrollü tedavi olanağı sunmaktadır (UCLA Samueli School of Engineering, 2020).



Şekil 6. Akıllı insülin yaması (UCLA Samueli School of Engineering, 2020).

Somna Patch: Somna Patch, obstrüktif uyku apnesinin tanınmasına yönelik geliştirilmiş giyilebilir bir sensör sistemidir. Bu teknoloji; burun basıncı, oksijen satürasyonu, nabız hızı, solunum çabası, uyku süresi ve vücut pozisyonu gibi çeşitli parametreleri eş zamanlı olarak kaydedebilmektedir (Büyükgöze, 2019).



Şekil 7. Somna Patch (Al Idrus, 2017).

Akıllı Gözlükler ve Görüntüleme Sistemleri

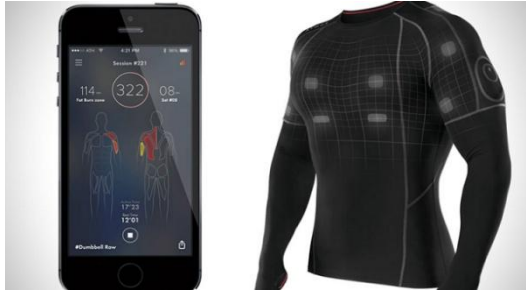
Akıllı gözlükler ve başa takılan görüntüleme sistemleri cerrahi uygulamalarda kullanılan önemli giyilebilir teknolojiler arasında yer almaktadır. Bu sistemler sağlık profesyonellerine hasta verilerini görüntüleme, görüntü kaydetme, iletişim kurma ve çeşitli klinik uygulamaları gerçekleştirme imkânı sunmaktadır (Kılıç & Tosun, 2021). Özellikle Google Glass gibi artırılmış gerçeklik temelli cihazlar, cerrahlara ve ameliyathane ekiplerine gerçek zamanlı bilgi sağlayarak cerrahi uygulamaların desteklenmesinde kullanılabilir (Chang et al., 2016). Ayrıca bu teknolojiler cerrahi eğitim süreçlerinde ameliyatların canlı aktarılması ve klinik becerilerin geliştirilmesi amacıyla da kullanılmaktadır (Slade Shantz & Veillette, 2014; Zhao & Cong, 2019).



Şekil 8. Google Glass (Okatan et al., 2025).

Akıllı Giysiler

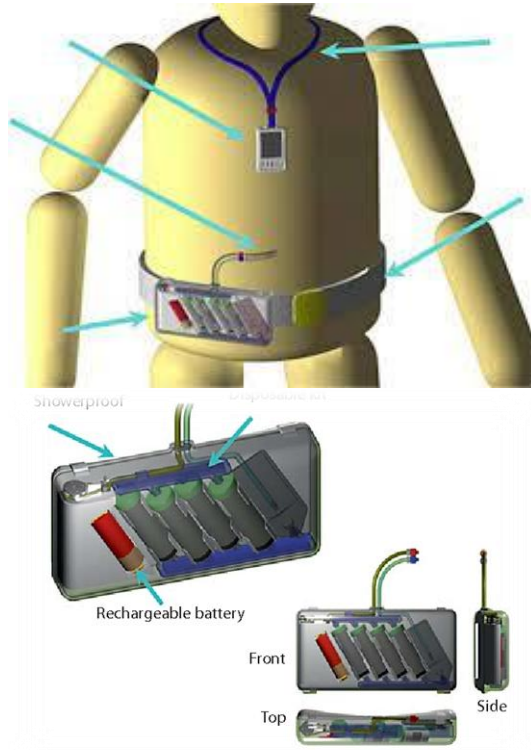
Akıllı giysiler, cerrahi bakımda kullanılma potansiyeli taşıyan teknolojiler arasındadır. Sensörlerle donatılmış bu giysiler, bireyin fizyolojik verilerini sürekli olarak izleyebilmekte ve kablosuz sistemler aracılığıyla sağlık profesyonellerine aktarabilmektedir. İnsan vücudunun büyük bir kısmıyla temas halinde olmaları nedeniyle kalp ritmi, vücut sıcaklığı ve hareket düzeyi gibi parametrelerin uzun süreli izlenmesine olanak sağlamaktadır (Sezgin, 2016).



Şekil 9. Akıllı giysiler (Sönmez Çakır et al., 2018).

Akıllı İmplantlar

Cerrahi uygulamalarda kullanılan bir diğer grup ise akıllı implantlardır. Bu teknolojiler özellikle ortopedi, diş hekimliği ve transplantasyon cerrahisi gibi alanlarda kullanılmaktadır. Akıllı implantlar, biyolojik uyumu artırmanın yanı sıra tedavi sürecine ilişkin verilerin izlenmesine de olanak sağlayabilmektedir (Sönmez Çakır et al., 2018). Benzer şekilde transplante edilebilir yapay böbrek sistemleri gibi yenilikçi teknolojiler, gelecekte cerrahi bakım uygulamalarında önemli kullanım alanları oluşturabilecek potansiyele sahiptir (Salani et al., 2018).



Şekil 10. VIWAK (Vicenza Wearable Artificial Kidney) (Ronco & Fecondini, 2007).
Leaf Hasta İzleme Sistemi

Dekübitus ülserlerinin önlenmesi amacıyla geliştirilen Leaf Hasta İzleme Sistemi gibi teknolojiler, hastanın pozisyonunu ve hareketlerini izleyerek gerekli durumlarda sağlık profesyonellerini uyarabilmektedir. Bu tür sistemler özellikle uzun süre yatak istirahati gerektiren cerrahi hastalarda hasta güvenliğinin desteklenmesine katkı sağlayabilmektedir (Demirci, 2018).



Şekil 11. Leaf Hasta İzleme Sistemi (Demirci, 2018).

5. Sonuç ve Öneriler

Giyilebilir teknolojiler, sağlık hizmetlerinde dijital dönüşümün önemli bileşenlerinden biri olarak öne çıkmakta ve bireylerin sağlık durumlarının sürekli izlenmesine olanak sağlamaktadır. Son yıllarda bu teknolojilerin cerrahi alanlarda kullanımının artmasıyla birlikte cerrahi hemşireliği uygulamalarında da önemli kullanım alanları ortaya çıkmıştır. Giyilebilir teknolojiler sayesinde hastaların fizyolojik verilerinin gerçek zamanlı olarak izlenebilmesi, fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilebilmesi, ameliyat sonrası iyileşme sürecinin takip edilebilmesi ve uzaktan hasta izleminin desteklenebilmesi mümkün hale gelmiştir. Ayrıca cerrahi eğitim süreçlerinde kullanılan giyilebilir sistemler, bilgi ve beceri gelişimine katkı sağlayarak eğitim faaliyetlerini desteklemektedir.

Cerrahi hemşireliği uygulamalarında kullanılan akıllı saatler, sensör yamaları, akıllı gözlükler, akıllı giysiler, akıllı implantlar ve uzaktan hasta izleme sistemleri; hasta güvenliğinin artırılması, bakım kalitesinin geliştirilmesi ve bakım süreçlerinin daha etkin yönetilmesi açısından önemli fırsatlar sunmaktadır. Bununla birlikte veri güvenliği, maliyet, teknik altyapı gereksinimleri ve klinik uygulamalara entegrasyon gibi konuların göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Gelecekte giyilebilir teknolojilerin cerrahi hemşireliği uygulamalarında daha yaygın kullanılması beklenmektedir. Bu doğrultuda hemşirelerin dijital sağlık teknolojilerine ilişkin bilgi ve becerilerinin geliştirilmesi, teknolojik yeniliklerin klinik uygulamalara entegrasyonunun desteklenmesi ve konuya ilişkin bilimsel çalışmaların artırılması önem taşımaktadır. Giyilebilir teknolojilerin etkin ve güvenli kullanımının sağlanması, cerrahi bakımın kalitesinin artırılmasına ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

6. Kaynaklar

- Albayram, T., & Öztekin, S.D. (2023). Cerrahi alanlarda giyilebilir teknoloji kullanımı: Bir sistematik derleme. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 16(2), 300-313. <https://doi.org/10.26559/mersinsbd.1187001>
- Al Idrus, A. (2017). Study: Somnarus' disposable patch detects sleep apnea. Fierce Biotech. Erişim tarihi: 10 Haziran 2026, <https://www.fiercebiotech.com/medtech/study-somnarus-disposable-patch-detects-sleep-apnea>
- Araújo, A. A. C., Gardim, L., Salma, J., Stephen, T., dos Santos, S. S., Silva, Í. R., ... Mendes, I. A. C. (2024). Advancing nursing education through wearable electronic devices: A scoping review. *Nurse Education in Practice*, 79, 104032. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2024.104032>
- Aydan, S., & Aydan, M. (2016). Sağlık hizmetlerinde bireysel ölçüm ve giyilebilir teknoloji: Olası katkıları, güncel durum ve öneriler. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 19(3), 325-342.
- Büyükgöze, S. (2019). Sağlık 4.0'da giyilebilir teknolojilerden sensör yamalar üzerine bir inceleme. *European Journal of Science and Technology*, 17, 1239-1247. <https://doi.org/10.31590/ejosat.658020>
- Chang, J. Y. C., Tsui, L. Y., Yeung, K. S. K., Yip, S. W. Y., & Leung, G. K. K. (2016). Surgical vision: Google glass and surgery. *Surgical Innovation*, 23(4), 422-26. <https://doi.org/10.1177/1553350616646477>
- Çoban, N. (2025). Wearable technologies in postoperative nursing care: Innovative approaches in the digital health age. *Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 398-413. <https://doi.org/10.56061/fbujohs.1794299>
- Demirci, Ş. (2018). Giyilebilir teknolojilerin sağlık hizmetlerine ve sağlık hizmet kullanıcılarına etkileri. *Anemon Muş Alparslan Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 6(6), 985-992. <https://doi.org/10.18506/anemon.377427>
- Dursun, N., & Yılmaz, E. (2021). Cerrahi hemşireliği alanında giyilebilir teknoloji kullanımı. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (15), 646-656. <https://doi.org/10.38079/igusabder.948675>
- Edney, J., McDonall, J., Khaw, D., & Hutchinson, A. F. (2024). Use of wearable devices to monitor post-operative activity following cardiac surgery: A systematic scoping review. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 23, 697-710. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvae054>
- Hedrick, T. L., Hassinger, T. E., Myers, E., Krebs, E. D., Chu, D., Charles, A. N., ... Thiele, R. H. (2020). Wearable technology in the perioperative period: Predicting risk of postoperative complications in patients undergoing elective colorectal surgery. *Diseases of the Colon and Rectum*, 63(4), 538-544. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001580>

- Kılıç, T., & Tosun, N. (2021). Akıllı sağlık ekosistemi ve güncel uygulama örnekleri. *İşletme Bilimi Dergisi*, 9(3), 543-564. <https://doi.org/10.22139/JOBS.1019007>
- Leenen, J. P. L., Ardesch, V., & Patijn, G. (2023). Remote home monitoring of continuous vital sign measurements by wearables in patients discharged after colorectal surgery: Observational feasibility study. *JMIR Perioperative Medicine*, 6(1), e45113. <https://doi.org/10.2196/45113>
- Li, C., Lin, S. H., & Chib, A. (2020). The state of wearable health technologies: a transdisciplinary literature review. *Mobile Media & Communication*, 9(2), 353-376. <https://doi.org/10.1177/2050157920966023>
- Loncar-Turukalo, T., Zdravevski, E., da Silva, J. M., Chouvarda, I., & Trajkovik, V. (2019). Literature on wearable technology for connected health: scoping review of research trends, advances, and barriers. *Journal of Medical Internet Research*, 21(9), e14017. <https://doi.org/10.2196/14017>
- Okatan, Y., Uçar, K., & Avcı Işık, S. (2025). Cerrahi hemşireliği uygulamalarında giyilebilir teknoloji. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 10(3), 357-370.
- Özgüner Kılıç, H. (2017). Giyilebilir teknoloji ürünleri pazarı ve kullanım alanları. *Aksaray Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 9(4), 99-112.
- Özkan, S., & Gürcan, A. (2023). Cerrahi hemşireliğinde giyilebilir sağlık teknolojileri. In T. Akarsu (Ed.), *Sağlık bilimlerinde öncü ve çağdaş çalışmalar* (ss. 881-905). Ankara: Duvar Yayınları.
- Perry, T. S. (2018). New wearable sensor detects stress hormone in sweat. *IEEE Spectrum*. Erişim tarihi: 10 Haziran 2026, <https://spectrum.ieee.org/new-wearable-sensor-detects-stress-hormone-in-sweat>
- Rahman, O. F., Nahabedian, M. Y., & Sinkin, J. C. (2016). Augmented reality and wearable technology in image-guided navigation and preoperative planning. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 4(9), e1057. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001057>
- Ronco, C., & Fecondini, L. (2007). The Vicenza Wearable Artificial Kidney for Peritoneal Dialysis (ViWAK PD). *Blood Purification*, 25(4), 383-388. <https://doi.org/10.1159/000107775>
- Salani, M., Roy, S., & Fissell, W. H. (2018). Innovations in Wearable and Implantable Artificial Kidneys. *American Journal of Kidney Diseases*, 72(5), 745-751. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2018.06.005>
- Sezgin, S. (2016). Eğitimde giyilebilir teknolojiler: Fırsatlar ve eğilimler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 1(40). <https://doi.org/10.21764/efd.72734>

- Simpson, L., Maharaj, M. M., & Mobbs, R. J. (2019). The role of wearables in spinal posture analysis: A systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12891-019-2430-6>
- Slade Shantz, J. A., & Veillette, C. J. H. (2014). The application of wearable technology in surgery: Ensuring the positive impact of the wearable revolution on surgical patients. *Frontiers in Surgery*, 1. <https://doi.org/10.3389/FSURG.2014.00039>
- Sönmez Çakır, F., Aytekin, A., & Tüminçin, F. (2018). Nesnelerin interneti ve giyilebilir teknolojiler. *Sosyal Araştırmalar ve Davranış Bilimleri Dergisi*, 4(5), 84-95.
- Thierer, A. (2015). The internet of things and wearable technology: Addressing privacy and security concerns without derailing innovation. *Richmond Journal of Law & Technology*, 21(2).
- Thijs, I., Fresiello, L., Oosterlinck, W., Sinnaeve, P., & Rega, F. (2019). Assessment of physical activity by wearable technology during rehabilitation after cardiac surgery: Explorative prospective monocentric observational cohort study. *JMIR MHealth and UHealth*, 7(1). <https://doi.org/10.2196/MHEALTH.9865>
- UCLA Samueli School of Engineering. (2020). UCLA researchers develop coin-sized smart insulin patch. Erişim tarihi: 10 Haziran 2026, <https://samueli.ucla.edu/smart-insulin-patch/>
- Wilson, D. (2017). An overview of the application of wearable technology to nursing practice. *Nursing Forum*, 52(2), 124-132. <https://doi.org/10.1111/nuf.12177>
- Wright, R., & Keith, L. (2014). Wearable technology: If the tech fits, wear it. *Journal of Electronic Resources in Medical Libraries*, 11(4), 204-216. <https://doi.org/10.1080/15424065.2014.969051>
- Wu, J. M., Ho, T. W., Chang, Y. T., Hsu, C., Tsai, C. J., Lai, F., & Lin, M. T. (2019). Wearable-Based Mobile Health App in Gastric Cancer Patients for Postoperative Physical Activity Monitoring: Focus Group Study. *JMIR MHealth and UHealth*, 7(4). <https://doi.org/10.2196/11989>
- Zhao, X., & Cong, L. (2019). Effect of problem and scripting-based learning combining wearable technology on orthopedic operating room nurses' learning outcomes. *Nurse Education Today*, 73, 13-16. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2018.11.005>

A decorative frame surrounding the text. It features a central white rectangle with a thin black border. This rectangle is set against a larger white background. Surrounding the rectangle are stylized, colorful leaves in shades of red, orange, yellow, green, and blue. Small white circles with blue outlines are placed at the corners of the rectangle, overlapping the leaves.

BÖLÜM 21

Biyofiziksel Sistemlerde Mantık: Karbon Tabanlı Hesaplamadan IOBNT Bağlamında Moleküler Entegrasyon

Özlem Coşkun¹

1. GİRİŞ:

1.1. Silikon Tabanlı Sistemlerden Karbon Tabanlı Hesaplamaya Dönüşüm

Bilgisayar dünyası, yıllardır silikon tabanlı yarı iletken teknolojilerinin sunduğu deterministik hız ve ölçeklenebilirlik üzerine kurulmuştur. Bununla birlikte, bu teknolojiler özellikle canlı organizmaların içindeki karmaşık, sulu ve dinamik ortamlarda çalışırken, önemli fiziksel, biyolojik uyumluluk ve çevresel sınırlamalarla karşı karşıyadır. Biyofiziksel sistemlerde dijital mantığın uygulanması, bu sınırlamaların üstesinden gelmeyi ve canlı organizmaların moleküler mimarisini bilgi işlem birimlerine dönüştürmeyi amaçlayan devrim niteliğinde bir paradigmaya işaret etmektedir [1]. Bu yaklaşım, bilginin elektronların hareketiyle değil, moleküllerin etkileşimiyle taşındığı karbon tabanlı hesaplama çağına kapıları açmaktadır.

Son yıllarda literatür bireysel biyosensörlerden karmaşık ağ yapılarına kadar büyük bir evrim geçirmiştir. Sentetik biyoloji, nanoteknoloji ve iletişim mühendisliğinin kesişiminde gelişen bu yeni alan, Biyo-Nano Nesnelerin İnterneti (IoBNT) olarak tanımlanmaktadır [2]. IoBNT, siber dünyayı biyolojik dünyayla bağlayan hibrit bir iletişim çerçevesidir. Bu çerçeve içinde, biyolojik hücreler ve mühendislik ürünü moleküler bileşenler; Bunlar sadece pasif gözlemciler olarak değil, aynı zamanda çevreden veri algılayabilen, bu veriyi yerinde işleyebilen, biyolojik hafıza birimlerinde depolayabilen ve sonuç olarak belirli bir terapötik veya endüstriyel eylemi gerçekleştirebilen programlanabilir düğümler olarak da tasarlanmıştır [3].

Moleküler hesaplama süreçleri bu programlanabilir yapının temelini oluşturur. Moleküler hesaplamada, bilgi geleneksel sistemlerdeki voltaj farkları yoluyla değil, moleküllerin üç boyutlu yapısal özellikleri, ortamdaki

¹ Doç. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi- Biyofizik Anabilim Dalı
Orchid:0000-0002-0741-5001

konsantrasyon değışiklikleri veya kimyasal reaksiyonların meydana gelme hızları (reaksiyon kinetiğı) yoluyla kodlanır [4]. Geleneksel elektronik bilgisayarların temel taşı olan ikili sistem, eşik mekanizmaları aracılığıyla biyolojik ortama mükemmel bir şekilde uyarlanabilir. Bu sistemde, belirli bir biyomolekülün (örneğin, bir miRNA dizisi veya belirli bir enzim) varlığı veya tanımlanmış bir eşiğın üzerindeki konsantrasyonu dijital "1" (Doğru/Aktif) durumu temsil eder; bu molekülün yokluğu veya bazal seviyenin altındaki konsantrasyonu ise "0" (Yanlış/Pasif) durumu olarak kabul edilir [5].

Elektronik devrelerde silikon transistörlerin yerini alan protein-protein etkileşimleri, DNA hibritleşme mekanizmaları ve enzim-substrat basamakları, biyolojik sistemler içinde karmaşık Boolean cebirinin (VE, VEYA, DEĞİL gibi mantık kapıları) uygulanmasını mümkün kılar [6]. Bu şekilde, biyofiziksel sistemler, aynı anda birden fazla biyokimyasal girdiyi değerlendiren biyolojik mikroişlemciler gibi davranabilir. Örneğın, iki farklı hastalık belirtecinin (VE kapısı) aynı anda bulunması ilaç salınımını tetikleyebilir veya farklı çevresel uyaranlara karşı spesifik hücresel yanıtlar geliştirebilirler. Bu dönüşüm, biyolojik yapıların statik veri ileten bileşenler olarak değil, veriyi yorumlayan ve stratejik kararlar alan akıllı, dinamik sistemler olarak yeniden tanımlanmasını sağlar.

Özellik	Silikon Tabanlı (Konvansiyonel)	Karbon Tabanlı (Biyofiziksel)
Temel Taşıyıcı	Elektronlar (e^-)	İyonlar, Moleküller ve Konformasyonel Değışimler
Mantık Yapısı	Deterministik (Kesin 0 ve 1)	Stokastik (Olasılıksal ve Gürültüye Duyarlı)
Enerji Verimliliğı	Yüksek ısı üretimi ve enerji tüketimi	ATP/Kimyasal enerji ile ultra-düşük tüketim
İşlem Modeli	Seri/Paralel	Yüksek dereceli Paralel ve Belirimsel İşleme
Arayüz	Rijit ve Biyo-uyumsuz	Esnek, Biyo-uyumlu ve Canlı

Tablo 1. Konvansiyonel Silikon Tabanlı Sistemler ile Biyofiziksel Karbon Tabanlı Hesaplama Paradigmalarının Karşılaştırılması [7,8]

1.2. Biyo-Mantık Kapılarının Fiziksel ve Elektriksel Temelleri

Biyolojik kapıların tasarım başarısı, yalnızca biyokimyasal reaksiyonların varlığına değil, aynı zamanda bu reaksiyonların altında yatan fiziksel prensiplere ve elektriksel eşdeğerliklerine de bağlıdır. Bir biyolojik kapının performansı, sinyal iletim hızı (gecikme), dönüştürme fiziği (enerji dönüşümü) ve termodinamik kısıtlamalar (enerji verimliliği) gibi kritik parametreler tarafından belirlenir. Günümüzde, biyosensörlerin IoT ekosistemine entegrasyonu, bu birimlerin yalnızca yerel anahtarlar olmanın ötesine geçerek, verileri işleyen ve büyük veri analizi için bulut tabanlı sistemlere ileten akıllı düğümler haline gelmesini sağlamıştır [9,10].

1.2.1. Sinyal İletimi ve Transdüksiyon Fiziği

Biyolojik sistemlerde bilgi tipik olarak kimyasal konsantrasyonlar veya iyonik akışlar yoluyla iletilir. Bununla birlikte, bu "ıslak" bilginin dijital "kuru" (donanım) sistemlerle iletişim kurması için bir dönüştürme işlemi gereklidir. Transdüksiyon fiziği, çevresel uyaranları (kimyasal gradyanlar, pH değişiklikleri veya fotonlar) sistemin anlayabileceği standart elektrik sinyallerine dönüştürmeyi içerir [10]. Bu işlem, biyosiber sistemler arasında uyumluluğu sağlayan temel köprüdür. Örneğin, bir biyosensör yüzeyindeki pH'daki bir değişiklik, yüzey potansiyelini değiştirerek bir transistörün kanal akımını modüle edebilir; böylece biyokimyasal bir girdi doğrudan dijital bir sinyale dönüştürülür.

1.2.2. Eşdeğer Devre Modelleri

Biyofiziksel süreçlerin karmaşıklığını mühendislik perspektifinden analiz etmek için "eşdeğer devre modelleri" kullanılır. Biyolojik bir anahtar veya iyon kanalı, direnç, kapasitans ve indüktans gibi geleneksel devre elemanları cinsinden modellenenebilir.

Direnç (R): Moleküler akış veya kimyasal reaksiyon hızı tarafından karşılaşılan engeli temsil eder.

Kapasitans (C): Hücre zarlarının yük depolama kapasitesini veya belirli bir bölgedeki moleküler birikimi sembolize eder.

İndüktans (L): Metabolik akışlardaki gecikmeyi veya sinyal iletimindeki zaman karmaşıklığını modeller. Bu modelleme yaklaşımı, SPICE gibi standart devre simülasyon programlarıyla biyolojik sistemlerin davranışını tahmin etmeyi ve daha kararlı biyolojik mantık devreleri tasarlamayı sağlar [12].

Biyofiziksel Bileşen / Süreç:	Elektriksel Karşılık:	Tanım:
Moleküler Akış / Kimyasal Reaksiyon Hızı	Direnç (R)	Akışın veya reaksiyonun gerçekleşmesi sırasında karşılaşılan engeli temsil eder.
Hücre Zarları / Bölgesel Moleküler Birikim	Kapasitans (C)	Hücre zarlarının yük depolama kapasitesini veya belirli bir alandaki moleküler yoğunlaşmayı sembolize eder.
Metabolik Akış / Gecikmesi / Sinyal Karmaşıklığı	İndüktans (L)	Metabolik akışlardaki zaman gecikmesini veya zaman iletimindeki zaman tabanlı karmaşıklığı modeller.
Biyofiziksel Sistem Simülasyonu	SPICE Modeli	Biyojik anahtarların ve iyon kanallarının davranışlarını tahmin etmek ve kararlı devreler tasarlamak için kullanılır.

Tablo 2. Biyofiziksel Süreçlerin Elektriksel Eşdeğer Devre Modelleri [13]

1.2.3. Sinyal-Gürültü Oranı (SNR) ve Stokastik Dinamikler

Biyolojik ortamlar, silikon çiplerin aksine, son derece "gürültülü"dür". Termal dalgalanmalar, moleküler çarpışmalar ve düşük kopya sayısına sahip moleküller tarafından üretilen stokastik gürültü, mantıksal doğruluğa ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Sinyal-Gürültü Oranı (SNR), bir biyolojik mantık kapısının bir girişi hatasız işleme yeteneğini belirler. İlginç bir şekilde, biyolojik sistemler bu gürültüyle başa çıkmak için evrimsel mekanizmalar geliştirmiştir. "Stokastik rezonans" adı verilen bir olgu sayesinde, belirli bir gürültü seviyesi, aslında çok zayıf olan biyolojik sinyallerin algılanmasına ve kapı eşiğinin aşılmasına izin vererek sistemin hassasiyetini artırabilir [11, 48]. Bu, biyofiziksel sistemlerin gürültüyü bir engel olarak değil, sinyal işleme sürecinde bir yardımcı olarak kullanabileceğini göstermektedir.

1.3. Moleküler Hesaplama Paradigmaları ve Tasarım Stratejileri

Moleküler hesaplama, biyolojik molekülleri (DNA, RNA, proteinler) yalnızca yapısal veya kalıtsal malzeme olarak değil, aynı zamanda bilgiyi işleyen dinamik işlemciler olarak kullanma ilkesine dayanmaktadır. Bu sistemlerin tasarımı, kullanılan biyolojik malzemenin (substrat) fizikokimyasal özelliklerine göre farklı kategorilere ayrılır. Tasarım stratejileri; sistemin kararlılığı, hızı ve ölçeklenebilirliği arasında bir denge kurmayı amaçlar.

1.3.1. DNA Tabanlı Sistemler: İplikçik Yer Değiştirme ve Enzim Gücü

Nükleik asitler, özellikle DNA, yüksek bilgi depolama yoğunluğu ve son derece tahmin edilebilir Watson-Crick baz eşleşme kuralları nedeniyle biyolojik hesaplama dünyasında tercih edilen substrattır [15,16]. DNA dizilerinin programlanabilir doğası, karmaşık mantık kapılarının ve devrelerinin rasyonel tasarımına olanak tanır.

İplik Yer Değiştirme (SDR): Nükleik asit devrelerinin yapımında kullanılan en yaygın yöntem, ayak ucu aracılı iplik yer değiştirme mekanizmasıdır. Bu süreç, tamamlayıcı DNA iplikleri arasındaki termodinamik dengeye dayanır ve enzim içermeyen bir enerji alışverişi yoluyla gerçekleşir [14,18]. Bir giriş ipliği, hedef kompleks üzerindeki kısa, tek iplikli bir ayak ucuna bağlanarak mevcut ipliği yerinden çıkarır ve yeni bir çıkış ipliği serbest bırakır. Bununla birlikte, saf SDR sistemlerinin bazı kritik sınırlamaları vardır:

İplik Karmaşıklığı: Büyük ölçekli devrelerde gerekli olan farklı DNA dizilerinin sayısı logaritmik olarak artar.

Sinyal Sızıntısı: Giriş ipliği olmasa bile, termodinamik dalgalanmalar nedeniyle istenmeyen iplik yer değiştirmesi, sistemin hata payını artırır ve mantıksal doğruluğunu zayıflatır [10,19].

Enzimle Çalışan Sistemler: Geleneksel SDR sistemlerinin kinetik ve yapısal sınırlamalarının üstesinden gelmek için enzim katalizli yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu alandaki en yeni yeniliklerden biri, Bst 3.0 polimeraz kullanılarak geliştirilen enzim destekli triplet DNA devreleridir. Bu sistemler, SDR sistemlerine kıyasla önemli performans iyileştirmeleri sunmaktadır.

Hız ve Kinetik: Enzim desteği sayesinde reaksiyon süreleri kısalmış ve yarı ömür 2 dakikadan daha az bir süreye düşer [20,21].

Yapısal Verimlilik: Bu devreler standart SDR yapılarına kıyasla %24,3 daha düşük iplik karmaşıklığıyla çalışabilir. Triplex yapıların kullanımı, daha az malzeme ile daha karmaşık mantıksal işlemlerin (VE, VEYA, XOR) gerçekleştirilmesine olanak tanır [22, 23].

1.3.2. CRISPR ve Protein Tabanlı Hesaplama

CRISPR-Cas9 teknolojisi, özellikle katalitik olarak inaktif "ölü" Cas9 (dCas9) varyantı, yüksek derecede programlanabilirlik ve çoklu işlem kapasitesi sağlar [24,25]. Protein bazlı kapılar hızlı yanıt süreleri ve konformasyonel değişiklikler yoluyla çalışırken, rekombinasyon sistemleri genetik kodda kalıcı değişiklikler yaparak "hücresel hafıza" oluşturulmasına olanak tanır [26-28].

1.4. Biyo-Nano Şeylerin İnterneti (IoBNT) ve İletişim İlkeleri

Biyo-Nano Nesnelerin İnterneti (IoBNT), biyolojik dünyanın karmaşık moleküler mekanizmalarını dijital dünyanın siber-fiziksel sistemleriyle

birleştiren heterojen ve çok katmanlı bir ağ mimarisidir [19]. IoBNT'nin ana amacı, canlı hücrelerin doğal yeteneklerini (algılama, yanıt verme, metabolik işleme) internet altyapısına entegre ederek gerçek zamanlı biyolojik izleme ve kontrol sistemleri oluşturmaktır. Bu ağ yapısı, bilginin geleneksel elektromanyetik dalgalar yerine moleküler konsantrasyonlar ve kimyasal sinyaller yoluyla iletildiği benzersiz bir iletişim paradigması sunmaktadır.

1.4.1. Sistem Katmanları ve Düğüm Sistemi

IoBNT ekosisteminde, ağın uç noktaları Biyo-Nano Nesneler (BNT) adı verilen programlanabilir birimlerden oluşmaktadır. Bu birimler genellikle genetik mühendisliği yoluyla belirli bir algoritmayı yürütmek üzere tasarlanmış, biyosensörlerle modifiye edilmiş bakteri, sentetik hücre veya nanopartiküllerdir.

Uç Düğümler: Mühendislik ürünü bakteriler (örneğin, belirli bir toksini tespit ettiklerinde floresan proteinler üreten *E. coli* suşları), ağın veri toplama ve yerel hesaplama yükünü üstlenir [29].

Nanoağlar: Bu düğümler arasındaki veri alışverişi, geleneksel radyo frekansları yerine biyofiziksel yöntemler kullanılarak gerçekleşir. Moleküler difüzyon, sinyali ortamda moleküler bir gradyan şeklinde yayarak uzun mesafeli iletişimi sağlar; FRET (Floresans Rezonans Enerji Transferi) gibi yöntemler ise nanometre ölçeğinde çok kısa mesafelerde moleküller arası enerji transferi yoluyla son derece hassas veri iletimine olanak tanır [30,31].

1.4.2. Biyo-Siber Arayüzler: Biyolojiden Dijitale Dönüşüm

İnternet üzerinden biyokimyasal verilerin analizi için en kritik adım, "ıslak" moleküler sinyali "kuru" elektriksel sinyale dönüştürmektir. İşte burada Biyo-ElektroTransdüksiyon Birimleri (BETU'lar) devreye giriyor [32,33]. BETU sistemleri, biyolojik bir olayı (örneğin, enzimatik bir reaksiyon veya antijen-antikor bağlanması) dijital bir veri paketine dönüştüren ana köprü görevi görür. Grafen alan etkili transistörler (GFET'ler) bu arayüzlerin en gelişmiş örneklerinden biridir. Grafenin yüksek elektriksel iletkenliği ve geniş yüzey alanı moleküler anten olarak kullanılmasını sağlar [14,34]. Hedef molekül, GFET yüzeyinde modifiye edilmiş spesifik reseptörlere bağlandığında, grafen katmanının yük taşıyıcı yoğunluğunda anlık bir değişiklik meydana gelir. Bu değişiklik, milisaniye mertebesinde bir elektriksel sinyal oluşturarak, moleküler düzeydeki bir olayın dijital olarak kaydedilmesini ve IoT ağları aracılığıyla bulut sistemlerine iletilmesini sağlar [35]. Bu teknoloji, özellikle kanser biyobelirteçlerinin veya patojenlerin gerçek zamanlı ve son derece hassas tespiti konusunda devrim niteliğinde sonuçlar sunmaktadır.

1.5. Enerji, Termodinamik ve Metabolik Maliyet

Biyofiziksel hesaplama sistemlerini geleneksel silikon tabanlı mimarilerden ayıran en temel avantajlardan biri, enerji tüketim profilleridir. Silikon tabanlı

mikroişlemciler, dirençli bir ortamda elektronların hareketi sırasında meydana gelen "Joule ısınması" nedeniyle önemli miktarda enerjiyi ısı olarak kaybeder ve bu da soğutma sistemlerine olan ihtiyacı artırır. Buna karşılık, biyolojik hesaplama, moleküler etkileşimler yoluyla izotermal bir ortamda çalıştığı için Joule ısınması üretmeden çok daha düşük enerji seviyelerinde çalışmaya devam edebilir [31]. Bu, biyolojik mantık kapılarını, özellikle vücut içi implantlar ve uzun vadeli çevresel izleme sistemleri için benzersiz bir seçenek haline getirir.

1.5.1. ATP, Gibbs Serbest Enerjisi ve Metabolik Yük

Biyolojik bir sistemde gerçekleştirilen her mantıksal işlem, hücrenin temel enerji birimi olan ATP'nin harcanmasını gerektirir. Hücre içi mantık devrelerinin operasyonel maliyeti, sistemin Gibbs serbest enerjisindeki (ΔG) ve metabolik yükündeki değişim yoluyla analiz edilir [36,37].

Metabolik Yük: Sentetik bir mantık kapısı, kendi süreçleri için hücrenin kaynaklarını (ribozomlar, polimerazlar ve ATP havuzu) kullanır. Bir mantık kapısı çok karmaşıksa bu hücrenin hayati fonksiyonlarını bozabilir ve sistem bütünlüğünü riske atabilir.

Optimizasyon: Güncel araştırmalar, hücrenin kaynaklarını mantık süreçleri ve hayati fonksiyonlar arasında kontrolör devreleri aracılığıyla dinamik kaynak dağılımı stratejilerine odaklanmaktadır. Bu şekilde hesaplama maliyeti hücrenin tolere edebileceği sınırların altında tutulur [36].

1.5.2. Landauer Prensibi ve Bilgi Termodinamiği

Hesaplamanın fiziksel sınırlarına gelince, Landauer Prensibi kritik bir eşiktir. Bu prensip, bir bit bilgiyi silmek veya işlemek için gereken minimum enerji miktarını $E = k_B T \ln 2$ olarak tanımlar (k_B Boltzmann sabiti ve T mutlak sıcaklıktır) [38,39]. Biyolojik sistemlerin bu sınıra göre konumu oldukça dikkat çekicidir. DNA replikasyonu veya transkripsiyon gibi moleküler süreçler, silikon sistemlerine göre Landauer sınırına çok daha yakın enerji seviyelerinde gerçekleşir. Biyofiziksel sistemler, termodinamik olarak tersine çevrilebilir veya yarı denge süreçleri kullanarak bilgi işleme sırasında çevreye salınan entropiyi en aza indirmek için evrimleşmiş ve optimize edilmiştir [31]. Bu verimlilik, IoBNT düğümlerinin sınırlı enerji bütçeleriyle karmaşık kararlar almasının temelini oluşturur.

1.5.3. Kendi Kendine Yeten Biyo-Mantık Üniteleri

Biyofiziksel sistemlerin IoT ekosistemine tam entegrasyonu için, harici güç kaynaklarına (örneğin pillere) olan bağımlılığın ortadan kaldırılması gerekmektedir. Literatürde "Kendinden Güçlü Biyo-Mantık" olarak tanımlanan sistemler, enerjilerini çevrede zaten mevcut olan biyomoleküllerin oksidasyonundan elde ederek biyo-termodinamik çözümler sunmaktadır [40, 12]:

Enzimatik Yakıt Hücreleri: Mantık kapıları, enerjilerini laktat veya glukozun enzimatik oksidasyonundan elde eden mikro yakıt hücrelerine entegre edilmiştir.

Otonom Sistemler: Bu sistemlerde glukoz, yalnızca bir besin değil, aynı zamanda mantık kapısının çalışması için gerekli elektriksel potansiyeli sağlayan bir yakıt görevi de görür. Bu yaklaşım, harici güce olan ihtiyacı tamamen ortadan kaldırarak, biyolojik devrelerin vücut içinde veya çevresel ortamlarda yıllarca otonom olarak çalışmasına olanak tanır [40].

1.6. Klinik ve Endüstriyel Uygulama Alanları

Biyolojik kapılar, yalnızca teorik hesaplama birimleri olmanın ötesine geçerek "Akıllı Tanı ve Tedavi" süreçlerinde ve endüstriyel biyofizikte devrim niteliğinde uygulama alanları bulmuştur. Bu sistemlerin temel avantajı, karmaşık biyolojik sinyalleri yerinde işleyerek karar verebilen otonom yapılar sunmalarıdır.

1.6.1. Onkoloji Uygulamaları ve Hedefli Tedavi Stratejileri

Modern onkolojinin en temel sorunu, terapötik ajanların terapötik penceresini optimize etmektir. Geleneksel kemoterapi, hızla bölünen hücreleri hedef alır, ancak sağlıklı ve malign dokular arasında yeterli ayırım yapamaz. Biyofiziksel mantık devreleri, kanser hücrelerinin mikroçevresel sinyallerini analiz ederek terapötik aktivasyonun yalnızca belirli biyobelirteç eşikleri aşıldığında tetiklendiği yüksek seçiciliğe sahip bir koşullu müdahale sistemi sağlamaktadır. [41,14]. Biyofiziksel mantık devreleri, tümör mikroçevresindeki kompleks sinyal paternlerini otonom olarak filtreleyerek, terapötik müdahaleyi yalnızca spesifik biyobelirteç kombinasyonları eşik değeri aştığında aktive eden yüksek doğruluklu destek sistemi sunmaktadır.

1.6.2. Çoklu İşaretçi Tanıma ve Boolean Mantığı

Tek bir biyobelirteç (örneğin, yalnızca PSA veya HER2 seviyeleri) bir hücrenin kanserli olup olmadığını %100 doğrulukla kanıtlamak için genellikle yetersizdir; bu, hedef dışı etkilere yol açar. Moleküler mantık kapıları, birden fazla girdiyi eş zamanlı olarak değerlendirerek bu sorunu çözer [42,24].

VE Kapısı Stratejisi: Bu, en yaygın kullanılan stratejidir. Sistemin (örneğin, bir nano taşıyıcı) aktif hale gelmesi için hem "İşaretleyici A" (örneğin, yüksek telomeraz aktivitesi) hem de "İşaretleyici B" (örneğin, hipoksik ortam/düşük oksijen) aynı anda mevcut olmalıdır. Yalnızca $A=1$ ve $B=1$ olduğunda bir çıktı üretilir ($Çıktı=1$), bu da tedavinin özgüllüğünü logaritmik olarak artırır [14,25].

DEĞİL Kapısı ve Güvenlik Filtreleri: Sağlıklı hücrelerde bulunan ancak kanserli hücrelerde bulunmayan bir molekül, bir "DEĞİL" kapısı aracılığıyla güvenlik kilidi olarak kullanılabilir. Sağlıklı bir hücre işaretleyicisi mevcutsa ($C=1$), sistem mantıksal olarak kendini kapatır. Bu "VE-DEĞİL"

kombinasyonları teorik olarak sistemin sağlıklı dokuya zarar verme olasılığını sıfıra yakın hale getirir [24,36].

1.6.3. Akıllı İlaç Salınım Sistemleri

Biyofiziksel uyarılara yanıt veren nano taşıyıcılara biyolojik mantık kapıları entegre edilmiştir. Bu taşıyıcılar, tümör mikroçevresindeki pH değişikliklerini, belirli enzimlerin (MMP gibi) konsantrasyonlarını veya hücre içi redoks potansiyelini dijital girdiler olarak okur [43,26].

Enzimatik Tetikleme: Tümör çevresinde aşırı salınan proteazlar, nanopartikül üzerindeki mantık kapısını açan anahtarlar görevi görür.

Biyo-Siber Entegrasyon: IoBNT kapsamında, bu salınım anı GFET sensörleri aracılığıyla tespit edilebilir ve eş zamanlı olarak dijital ağlara rapor edilebilir, böylece birleşik tanı ve tedavi sürecinin gerçek zamanlı izlenmesi sağlanır [40,15].

1.6.4. Yaşayan Bilgisayarlar: Programlanabilir CAR-T Hücreleri

Onkolojide mantık kapılarının en gelişmiş uygulaması, sentetik biyoloji ile yeniden programlanmış bağışıklık hücreleridir. Özellikle CAR-T hücre tedavilerinde, hücre yüzeyine yerleştirilen Synnotch reseptörleri, hücreye "antijen A'yı görürsen antijen B'ye karşı kendini aktive et" talimatını mantıksal olarak iletir [41,43]. Bu "mantık kapısı" hücreler yalnızca tümör dokusunda bulunan kombinasyonları tanıdığı için, sitokin fırtınası gibi ölümcül yan etkileri en aza indirirler [14,24].

1.6.5. Termodinamik ve Metabolik Verimlilik

Onkolojik mantık devrelerinin tasarımı, tümörün sınırlı kaynaklarından (düşük ATP, asidik pH) yararlanır. Biyolojik işlemciler, kanser hücresinin kendi metabolik enerjisini (örneğin glukoz oksidasyonu) kullanarak mantıksal kararlar alır. Landauer sınırına yakın çalışan bu sistemler, harici bir bataryaya ihtiyaç duymadan hücre içindeki Gibbs serbest enerjisini (ΔG) işleyerek otonom biyolojik bilgisayarlar gibi davranır [31,38].

2. Gelecek Perspektifleri: Biyo-Hibrit Bilgisayarlar

Gelecek, biyolojik işlemcilerin (Biyo-CPU'lar) klasik elektroniklerle hibritleştirildiği sistemlere işaret ediyor. Genetik Olmayan Hücre Yüzeyi Mühendisliği (NG-CSE) gibi yöntemler, genoma müdahale etmeden hızlı ve geri dönüşümlü modifikasyonlar sunarak etik ve güvenlik risklerini en aza indiriyor. Biyofiziksel sistemlerde dijital mantığın evrimi, nihayetinde biyolojik işlemcilerin (Biyo-CPU'lar) klasik silikon tabanlı elektroniklerle sorunsuz bir şekilde hibritleştirildiği "Biyo-Hibrit Hesaplama" çağına işaret ediyor. Bu vizyon, elektroniklerin hesaplama hızı ve veri depolama kapasitesini, biyolojinin benzersiz algılama, kendi kendine yeterlilik ve biyo-uyumluluk yetenekleriyle

tek bir platformda birleştirmeyi amaçlıyor. Geleceğin bilgisayarları, yalnızca veri işleyen pasif makineler değil, yaşadıkları canlı dokuyla "moleküler düzeyde" iletişim kurabilen aktif biyosiber sistemler olacaktır.

2.1. Non-Genetik Hücre Yüzeyi Mühendisliği (NG-CSE)

Gelecekteki biyohibrid sistemlerin en kritik bileşenlerinden biri, hücrelere genetik yapılarına müdahale etmeden yeni işlevler kazandıran genetik olmayan hücre yüzeyi mühendisliğidir (NG-CSE). Geleneksel sentetik biyoloji yaklaşımları genellikle genetik modifikasyon (GDO'lar) gerektirir; bu da uzun hazırlık süreleri, etik tartışmalar ve geri döndürülemez genetik değişiklikler gibi riskleri beraberinde getirir. NG-CSE, aşağıdaki avantajları sunarak bu engellerin üstesinden gelir [39,40]

Hız ve Esneklik: Aptamerlerin, polimerlerin veya nano antenlerin hücre yüzeyine kimyasal olarak bağlanması, gen ekspresyonunu beklemeden dakikalar içinde işlevsel bir biyolojik mantık kapısı oluşturulmasına olanak tanır.

Geri Dönüşümlülük: Modifikasyonlar hücre yüzeyinde gerçekleştiğinden, bu işlevler belirli bir uyarıcı (örneğin, bir enzim veya ışık) ile sistemden kolayca kaldırılabilir. Bu, biyolojik güvenlik ve etik riskleri en aza indirir [41,42].

Biyo-Siber Entegrasyon: NG-CSE aracılığıyla hücre yüzeyine aktarılan GFET benzeri yapılar, hücre içi metabolik olayları doğrudan dijital sinyallere dönüştüren akıllı arayüzler görevi görür [44-46].

Parametre	Silikon Tabanlı (Konvansiyonel) Sistemler	Karbon Tabanlı (Biyo-Hibrit) Sistemler
İşlem Birimi	Transistörler (Yarı iletkenler)	Biyo-mantık kapıları (Biyo-CPU)
Mantık Yapısı	Deterministik (Kesin 0 ve 1)	Stokastik ve Belirimsel (Emergent)
Modifikasyon Yöntemi	Donanımsal/Statik	Dinamik ve Reversible (NG-CSE aracılığıyla)
Enerji Dinamiği	Yüksek tüketim ve termal ısı üretimi	Ultra-düşük tüketim (ATP/Metabolik enerji)

Parametre	Silikon Tabanlı (Konvansiyonel) Sistemler	Karbon Tabanlı (Biyo-Hibrit) Sistemler
Veri İşleme Modeli	Ardışıl veya Sınırlı Paralel	Kitlesel Paralel ve Non-lineer
Biyo-Arayüz Kapasitesi	Düşük (Rijit ve Biyo-uyumsuz)	Tam Entegrasyon (Moleküler düzeyde iletişim)
Uygulama Odağı	Veri depolama ve hesaplama	Otonom terapötik yönetim (Onkolojik izlem)
Etik/Güvenlik Riski	Düşük (Donanım odaklı)	Kontrol edilebilir (GDO gerektirmeyen NG-CSE)

Tablo 3. Konvansiyonel Silikon Sistemleri ile Biyo-Hibrit (Karbon Tabanlı) Hesaplama Paradigmasının Karşılaştırılması [8,48].

2.2. Tıbbi ve Teknolojik Alternatifler

Biyohibrid sistemlerin yaygınlaşması, özellikle kişiselleştirilmiş tıpta, paradigmayı "tedaviden" "otonom yönetime" kaydıracaktır. Örneğin, vücuda yerleştirilen bir biyohibrid işlemci, kanser hücrelerinin (melanom veya meme kanseri gibi) metabolik imzasını sürekli olarak izleyebilir. Belirli bir mantıksal eşik aşıldığında (örneğin, Kanser Hücresi Sinyali VE Düşük Oksijen Seviyesi), sistem aynı anda yerel olarak terapötik ajanların (fitokimyasallar veya ilaçlar) salınımını kontrol ederken, internet üzerinden hekime bilgi gönderebilir.

Biyomantik kapıları sadece bir dizi biyokimyasal reaksiyon değildir; IoT, yapay zekâ ve moleküler biyolojinin iç içe geçtiği yeni bir bilgi işlem çağının temel yapı taşlarıdır. Biyolojik sistemlerin termodinamik verimliliği, dijital sistemlerin kontrol edilebilirliğiyle birleştiğinde, insanlık hem tıbbi teşhislerde hem de endüstriyel süreçlerde (akıllı gıda üretimi, çevre izleme vb.) doğanın kendi dilini kullanarak veri işleyebilen sistemlere sahip olacaktır [41-46].

Biyofiziksel sistemlerde dijital mantığın uygulanması, geleneksel silikon tabanlı hesaplama paradigmasını moleküler ve hücresel düzeye genişleterek biyoteknolojide devrim niteliğinde bir dönüşüme yol açmıştır. Moleküler hesaplama, yalnızca veriyi işlemekle kalmayıp, biyolojik sinyalleri (pH değişiklikleri, enzim aktiviteleri, foton etkileşimleri vb.) girdi olarak kullanarak anlamlı biyolojik çıktılar üreten dinamik bir yapıya dönüşmüştür. Sentetik biyolojinin sunduğu modülerlik sayesinde, biyolojik mantık kapıları, karmaşık

biyofiziksel süreçlerin kontrol edilebilir biyolojik devreler haline gelmesini sağlamıştır. Bilhassa iyon kanalları, protein-ligand etkileşimleri ve gen regülasyon ağları üzerine kurgulanan biyo-mantıksal operatörler; hassas biyosensör teknolojilerinden akıllı ilaç salınım sistemlerine kadar uzanan geniş bir spektrumda fonksiyonel etkinliklerini ve pratik uygulanabilirliklerini doğrulamıştır. Gelecekte, biyofiziksel dijital mantık sistemlerinin daha karmaşık ve ölçeklenebilir yapılara dönüşmesi beklenmektedir. Ancak, bu vizyonun gerçekleştirilebilmesi için aşılması gereken kritik engeller hala mevcuttur:

1. Gürültü ve Kararlılık (Stokastisite): Biyolojik sistemlerin doğasında var olan rastgelelik (stokastik yapı), bazen dijital mantığın "0 ve 1" hassasiyetiyle çatışır. Gelecekteki çalışmalar, bu gürültüyü en aza indiren hata düzeltme algoritmalarının biyolojik devre tasarımlarına entegre edilmesine odaklanacaktır.

2. Biyoyumluluk ve Etik: IoT entegre sistemlerinin *in vivo* uygulamalarında, donanım bileşenlerinin biyolojik ortamla uzun vadeli uyumluluğu ve veri güvenliği, etik tartışmaların merkezinde yer alacaktır.

3. Enerji Verimliliği: Moleküler hesaplamanın en büyük avantajı olan düşük enerji tüketimi, IoT cihazlarının yüksek enerji gereksinimleriyle dengelenmelidir; kendi kendine çalışan biyosensör düğümleri geliştirilmelidir [47,48].

3. SONUÇ

Sonuç olarak, moleküler hesaplamadan IoT entegrasyonuna giden bu yolculuk sadece teknolojik bir ilerleme değil, aynı zamanda yaşamın kendisini programlanabilir bir bilgi işleme platformu olarak yeniden tanımlama çabasıdır. Biyo-mantıksal sistemlerin sunduğu bu özgün kavramsal çerçeve; biyotıp, çevresel izleme ve endüstriyel biyoteknoloji disiplinlerinde konvansiyonel yöntemlerin ötesine geçen, dönüştürücü çözüm stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır. Biyofiziksel sistemlerde dijital mantığın uygulanması, geleneksel silikon tabanlı hesaplama paradigmasını moleküler düzeye taşıyarak biyoteknolojide radikal bir dönüşümün kapılarını aralamıştır. Bu çalışma kapsamında incelenen Biyo-Hibrit Hesaplama modelleri ve Genetik Olmayan Hücre Yüzeyi Mühendisliği (NG-CSE) metodları, biyolojik bileşenlerin hız ve esneklik avantajlarını dijital sistemlerin kontrol edilebilirliği ile birleştirmektedir.

Özellikle onkolojik süreçlerin otonom yönetimine yönelik geliştirilen bu perspektif, tıbbi müdahale biçimlerini reaktif bir yapıdan, gerçek zamanlı ve proaktif bir akıllı izleme modeline dönüşmektedir. Her ne kadar biyolojik sistemlerin stokastik doğası ve enerji verimliliği gibi aşılması gereken teknik bariyerler mevcut olsa da IoT ve moleküler biyolojinin sinerjik entegrasyonu, yaşamı programlanabilir bir bilgi işlem platformu olarak yeniden tanımlamaktadır. Sonuç olarak, bu transdisipliner yaklaşım, yalnızca tıbbi teşhis ve tedavide değil, aynı zamanda endüstriyel ve çevresel biyo-süreçlerin yönetiminde de dönüştürücü ve sürdürülebilir çözüm stratejileri sunma potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Katz, E., Poghossian, A., & Schöning, M. J. (2017). Enzyme-based logic gates and circuits—Analytical applications and interfacing with electronics. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409(1), 81-94.
2. Akyildiz, I. F., Pierobon, M., Balasubramaniam, S., & Koucheryavy, Y. (2015). The internet of bio-nano things. *IEEE Communications Magazine*, 53(3), 32-40.
3. Mansoor, S., et al. (2025). Integration of smart sensors and IOT in precision agriculture: trends, challenges and future perspectives. *Frontiers in Plant Science*, 16, 1587869.
4. Wang, S., Lin, L., & Wang, Z. L. (2015). Triboelectric nanogenerators as self-powered active sensors. *Nano Energy*, 11, 436-462.
5. Ling, P., et al. (2024). DNA logic gate for cancer cells identification, detection, and modulation of cell–cell interactions. *Microchemical Journal*, 207, 111840.
6. Gershenfeld, N. (2000). *The physics of information technology*. Cambridge University Press.
7. De Silva, A. P., & Uchiyama, S. (2007). Molecular logic and computing. *Nature Nanotechnology*, 2(7), 399-410.
8. Benenson, Y. (2012). Biomolecular computing systems: principles, progress and potential. *Nature Reviews Genetics*, 13(7), 455-468.
9. Basan, M. (2018). Resource allocation and metabolism: the search for governing principles. *Current Opinion in Microbiology*, 45, 77-83.
10. Gamella, M., Lee, I., Guz, N., Blaauw, D., & Katz, E. (2018). Bioelectronic Interface between Biomolecular Logic Systems and Microelectronics. *International Journal of Unconventional Computing*, 14(1).
11. Cho, J. H., et al. (2021). Engineering advanced logic and distributed computing in human CAR immune cells. *Nature Communications*, 12(1), 792.
12. Madec, M., Lallement, C., & Haiech, J. (2017). Modeling and simulation of biological systems using SPICE language. *PloS One*, 12(8), e0182385.
13. Madec, M., Lallement, C., & Haiech, J. (2017). Modeling and simulation of biological systems using SPICE language. *PloS one*, 12(8), e0182385.
14. Jaekel, J. J., et al. (2021). Multi-input biocomputer gene circuits for therapeutic application. *Current Opinion in Systems Biology*, 28, 100371.

15. Klocke, M. A. (2020). *Engineering Encapsulated Synthetic Cytoskeletal Dynamics via Nucleic Acid Nanotechnology and Genetic Circuits*. Doctoral dissertation, University of California, Riverside.
16. Gander, M. W., et al. (2017). Digital logic circuits in yeast with CRISPR-dCas9 NOR gates. *Nature Communications*, 8(1), 15459.
17. Benenson, Y., et al. (2004). An autonomous molecular computer for logical control of gene expression. *Nature*, 429(6990), 423-429.
18. Elowitz, M. B., & Leibler, S. (2000). A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature*, 403(6767), 335-338.
19. Zhang, D. Y., & Winfree, E. (2009). Control of DNA strand displacement kinetics using toehold exchange. *Journal of the American Chemical Society*, 131(47), 17303-17314.
20. Pardee, K., et al. (2014). Paper-based synthetic gene networks. *Cell*, 159(4), 940-954.
21. Jia, S., et al. (2025). DNA-based biocomputing circuits and their biomedical applications. *Nature Reviews Bioengineering*, 3(7), 535-548.
22. Ray, T. R., et al. (2019). Bio-integrated wearable systems: a comprehensive review. *Chemical Reviews*, 119(8), 5461-5533.
23. Eswari, M., et al. (2026). Use case of Internet of Bio Nano things in food safety and biocomputing applications. *Future of IoBNT in Personalized Healthcare*, 225-242.
24. Weinberg, B. H., et al. (2017). Large-scale design of robust genetic circuits with multiple inputs and outputs for mammalian cells. *Nature Biotechnology*, 35(5), 453-462.
25. Tang, L., et al. (2019). A logic-gated modular nanovesicle enables programmable drug release for on-demand chemotherapy. *Theranostics*, 9(5), 1358.
26. Bariya, M., Nyein, H. Y. Y., & Javey, A. (2018). Wearable sweat sensors. *Nature Electronics*, 1(3), 160-171.
27. Bao, Z. (2021). Skin-Inspired Organic Electronics. In *APS March Meeting Abstracts* (Vol. 2021, pp. E01-005).
28. Brophy, J. A., & Voigt, C. A. (2014). Principles of genetic circuit design. *Nature Methods*, 11(5), 508-520.
29. Tabor, J. J., et al. (2009). A synthetic genetic edge detection program. *Cell*, 137(7), 1272-1281.
30. Moon, T. S., et al. (2012). Genetic programs constructed from layered logic gates in single cells. *Nature*, 491(7423), 249-253.

31. Liu, Z. K. (2024). Computational thermodynamics and its applications. In *Zentropy*, 3-152.
32. Chude-Ononkwo, U. A., et al. (2017). Molecular communication and nanonetwork for targeted drug delivery: A survey. *IEEE Communications Surveys & Tutorials*, 19(4), 3046-3096.
33. Pierobon, M., & Akyildiz, I. F. (2010). A physical end-to-end model for molecular communication in nanonetworks. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*, 28(4), 602-611.
34. Szunerits, S., & Boukherroub, R. (2018). Graphene-based biosensors. *Interface Focus*, 8(3).
35. Simmel, F. C., Yurke, B., & Singh, H. R. (2019). Principles and applications of nucleic acid strand displacement reactions. *Chemical Reviews*, 119(10), 6326-6369.
36. Dickinson, B. C. (2025). Introduction: Synthetic Biology. *Chemical Reviews*, 125(6), 3005-3006.
37. Landauer, R. (2000). Irreversibility and heat generation in the computing process. *IBM Journal of Research and Development*, 44(1/2), 261.
38. Ince, E., & Kuscu, M. (2026). Hijacking Living Cells with Surface Engineering for the Internet of Bio-Nano Things. *IEEE Internet of Things Journal*.
39. Baig, M. M. F. A., et al. (2020). DNA nanotechnology as a tool to develop molecular tension probes for bio-sensing and bio-imaging applications. *Nano-Structures & Nano-Objects*, 23, 100523.
40. Quy, V. K., et al. (2022). IoT-enabled smart agriculture: architecture, applications, and challenges. *Applied Sciences*, 12(7), 3396.
41. Young, R. M., et al. (2022). Next-generation CAR T-cell therapies. *Cancer Discovery*, 12(7), 1625-1633.
42. Zhang, S., et al. (2020). A review of electronic skin: Soft electronics and sensors for human health. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(5), 852-862.
43. Pardee, K., et al. (2016). Rapid, low-cost detection of Zika virus using programmable biomolecular components. *Cell*, 165(5), 1255-1266.
44. Basety, S., et al. (2026). Smart Nanoformulations for Oncology: A Review on Overcoming Biological Barriers. *Pharmaceutics*, 18(2), 196.
45. Panchal, N. B. (2023). Beyond silicon: The advent of biomolecular computing. *Biosciences Biotechnology Research Asia*, 20(4), 1211-1224.
46. Kagan, B. J., et al. (2022). In vitro neurons learn and exhibit sentience when embodied in a simulated game-world. *Neuron*, 110(23), 3952-3969.

47. Stephanopoulos, N., & Francis, M. B. (2011). Choosing an effective protein bioconjugation strategy. *Nature Chemical Biology*, 7(12), 876-884.
48. Katz, E., & Privman, V. (2010). Enzyme-based logic systems for information processing. *Chemical Society Reviews*, 39(5), 1835-1857.



BÖLÜM 22

Trans Bireylerde Ses Terapisi

Sinem Raşıtoğlu¹ & Elife Barmak²

Trans Birey

Cinsiyet uyumsuzluğu, bireyin kendi deneyimlediği cinsiyet olarak ifade edilen cinsiyet kimliği ile bireye doğuştan atanmış olan cinsiyet arasındaki uyumsuzluktur (Coleman vd., 2022; Winter vd., 2016). Kısaltması trans olan transgender terimi ise cinsiyet uyumsuzluğu yaşayan bireylerden oluşan farklı grupları içine alan şemsiye bir terimdir (Marijan & Bonetti, 2021). Bu şemsiye terim altında ikili cinsiyet sisteminin varlığı (kadın/erkek) görüşüne sahip grup (binary) ile bu sistemi savunmayan (nonbinary) grup mevcuttur ve bu iki grup da kendi içlerinde pek çok alt gruba ayrılmaktadır (Coleman vd., 2022). Trans kadın ve trans erkek grupları da bu gruplarda yer almaktadır. Doğumda atanan cinsiyeti erkek olup cinsiyet kimliği kadın olan bireyler trans kadın olarak isimlendirilirken, doğumda atanan cinsiyeti kadın olup cinsiyet kimliği erkek olan bireyler trans erkek olarak isimlendirilmektedir (Winter vd., 2016).

Trans bireylerin bazıları cinsiyet uyumsuzluğu nedeniyle sorunlar yaşayabilmekte ve rahatsızlık hissetmektedir. Bu, literatürde cinsiyet disforisi olarak tanımlanan bir durumdur (Coleman vd., 2022; Winter vd., 2016). Cinsiyet kimliği ile uyumlu olmayan ses, bireyin cinsiyet disforisinin altında yatan bir etken olmaktadır (Holmberg vd., 2023). Bu bağlamda, trans bireylerin ses özelliklerinin yanı sıra seslerine ilişkin yaşamış oldukları olumsuz deneyimlerinin, iletişim süreçlerinde karşılaştıkları sorunların ve seslerinden duydukları memnuniyet düzeyinin ayrıntılı biçimde incelenmesi önem taşımaktadır.

Trans Bireylerin Ses Özellikleri ve Seslerindeki Sorunların Etkileri

Ses, cinsiyet farklılığını belirlemede önemli bir faktördür (Van Borsel & Baeck, 2014; Holmberg, 2025). Trans bireylerde, cinsiyet kimliği ile ses özellikleri arasında bireyin kendisinin veya çevresinin algısına dayalı bir uyumsuzluk olduğu görülebilmektedir. Bu uyumsuzluk nedeniyle bu bireyler, seslerini cinsiyet kimlikleriyle daha uyumlu hale getirmek isteyebilmektedir (Holmberg, 2023). Bireylerin seslerindeki hangi parametrelerden rahatsızlık duydukları ve değiştirmek istedikleriyle birlikte cinsiyete göre farklılaşan ses parametrelerini bilmek, hedef belirlemek açısından oldukça önemlidir

¹ DKT., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Dil ve Konuşma Terapisi Tezli Yüksek Lisans Programı, ORCID: 0009-0001-2358-6580

² Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, Ankara-Türkiye. ORCID: 0000-0002-6479-0553

(Garbrandt, 2023). Cinsiyetler arası farkın gözlemlenebildiği bazı parametreler şu şekildedir:

- ✓ *Temel Frekans (F0) ve Perde:* Vokal foldların saniyedeki titreşim sayısına temel frekans denilmektedir (Boone vd., 2020). Kadınlar erkeklere göre daha yüksek F0 değerlerine sahiptir. Sağlıklı bireylerde ortalama F0 değeri kadınlarda 195,8 Hz, erkeklerde 112 Hz olarak ölçülmüştür (Oliveira vd., 2021). Temel frekans değerinin algısal karşılığı perdedir. Perde, sesin inceliğini veya kalınlığını ifade etmektedir (Boone vd., 2020). Trans kadınlar ses perdelerini yükseltmek, trans erkekler ise ses perdelerini düşürmek isteyebilmektedir (de Alencar Irineu vd., 2025; Martinho vd., 2025; Watt vd., 2018).
- ✓ *Perde Aralığı:* Kadınlar erkeklere göre daha geniş bir perde aralığına sahiptir. Sağlıklı bireylerde perde aralığı kadınlarda 145-275 Hz iken erkeklerde 80-165 Hz olarak görülmektedir. Bu nedenle trans kadınların daha geniş bir perde aralığı istemesi muhtemeldir (Davies & Goldberg, 2006).
- ✓ *Rezonans Özellikleri:* Rezonans özelliklerinden biri olan formant frekanslar, konuşma hakkında bilgiler sağlamaktadır (Boone vd., 2020; Koffi, 2024). Kadınlar erkeklere göre daha yüksek formant frekans değerlerine sahiptir (King vd., 2012). Cinsiyetler arası bu farklılığın trans bireylerde hatalı cinsiyet algısına sebep olabildiği görülmüştür (Leung vd., 2021).
- ✓ *Ses Şiddeti ve Gürlük:* Ses şiddeti, konuşmacının akustik gücünü yansıtır. Kadın ve erkeklerin ses şiddetlerinde belirgin bir farklılık gözlenmemektedir. Kadınlarda 68-74 dB iken erkeklerde 68-76 dB olarak belirtilmektedir (Boone vd., 2020; Davies & Goldberg, 2006). Ancak bir çalışmada ses şiddetinin algısal karşılığı olan gürlüğün, trans erkekler tarafından cinsiyet algısı için önemli olduğu görülmüştür (de Alencar Irineu vd., 2025). Buna göre daha yüksek gürlük, daha maskülen olarak nitelendirilmiştir.
- ✓ *Entonasyon:* Konuşma sırasında temel frekans veya perdedeki değişimler entonasyon olarak tanımlanmaktadır (Taşkın, 2019). Kadınların entonasyonu, konuşma sırasında erkeklere göre daha fazla değişkenlik göstermektedir (Davies & Goldberg, 2006; Hancock vd., 2014). Ayrıca kadınların cümle sonlarında ses perdesi yükselirken erkeklerin ses perdesi düşme eğilimindedir. Trans bireyler için entonasyonun cinsiyet algısında oldukça önemli olduğu görülmüştür (Papeleu vd., 2023).

- ✓ *Artikülasyon:* Artikülasyon farklılıklarının da cinsiyet algısını etkilediğine dair bulgular literatürde mevcuttur (Leung vd., 2018; Merritt & Bent, 2021). Kadınların artikülasyonu daha net ve yumuşak iken erkeklerin daha sert başlangıçlar yaptıkları bilinmektedir (Davies & Goldberg, 2006).
- ✓ *Nefeslilik:* Kadınların seslerinde, erkeklere kıyasla daha fazla nefeslilik mevcuttur ve toplumdaki bireyler tarafından da daha nefesli ses, daha kadınsı olarak tanımlanmaktadır (Van Borsel vd., 2009).
- ✓ *Ünlü Uzatma ve Konuşma Hızı:* Kadınlar genellikle ünlü sesleri uzatarak konuşurlar (Davies & Goldberg, 2006). Bu durum, kadınlarda erkeklere kıyasla bir miktar daha yavaş hızda konuşmaya sebep olmaktadır ve kadınsı konuşma olarak nitelendirilebilmektedir (Van Borsel & De Maesschalck, 2008). Daha kesik kesik ve hızlı konuşma ise erkeksi olarak tanımlanmaktadır (Davies & Goldberg, 2006).
- ✓ *Dil/Kelime Haznesi:* Dil özellikleri ile cinsiyetler arası etkileşim; kültüre, yaşa, sosyal bağlama göre değişiklik göstermektedir (Daşdoğan, 2024). İngilizce dili için kadınların erkeklere kıyasla daha fazla tanımlayıcı sıfat kullandıkları bildirilmiştir (Hartman, 1976). Ayrıca kadınlar, konuşmalarında erkeklere göre daha çok belirsizlik ifadeleri, pekiştirici ve soru cümleleri kullanmaktadır. Kadınlar daha çok ev içi veya aile ile ilgili konularda konuşurken, erkekler daha çok spor, iş ve para konularında konuşmaktadır (Haas, 1979). Türkçe dili için bu konuda yapılan çalışmalar oldukça sınırlı olmakla birlikte mevcut çalışmalar, yukarıda bahsedilen bulguları desteklemektedir (Dağabakan, 2016).
- ✓ *Yüz İfadesi:* Kadınlar, erkeklere göre daha fazla yüz ifadesi kullanmakta ve gülümsemektedir. Trans kadınlar için bu yönde hedef belirlenmesi uygun olacaktır (Boone vd., 2020; LaFrance vd., 2003).
- ✓ *Göz Teması:* Kadınlar, erkeklere göre daha fazla göz teması kurmaktadır (Davies & Goldberg, 2006).
- ✓ *El-Kol Hareketleri:* Kadınlar konuşma esnasında destekleyici olarak daha fazla el ve kol hareketleri kullanmaktadır (Dağabakan, 2016). Ayrıca avuç içlerinin aşağı baktığı el hareketleri, trans kadınlar tarafından daha kadınsı olarak değerlendirilmiştir (Hardy vd., 2020).
- ✓ *Postür:* Erkekler, kolları ve bacaklarını vücutlarından uzaklaştırma eğiliminde iken kadınlar yaklaştırma eğilimindedir. Ayrıca dinleme esnasında kadınlar öne eğilme eğiliminde iken erkekler daha geride durmaktadır (Davies & Goldberg, 2006).

- ✓ *Nefes Alma*: Kadınlarda solunum hacmine torasik bölgenin katkısı, erkeklere göre daha fazladır (Mendes vd., 2020).

Trans bireylerde, cinsiyet kimliği ile uyumlu olmadığı düşünölen sese ilişkin olumsuz algılar; depresyon ve anksiyete riskinde artışa, bununla birlikte yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilmekte (Dornelas vd., 2020; Junior & Medeiros, 2022) ve toplumdaki bireylerin de bu sese yönelik olumsuz algılar geliştirebildiğı vurgulanmaktadır (Menezes vd., 2024; Schmidt vd., 2018). Ayrıca trans bireylerin seslerinden dolayı güvenliklerinden endişe ettikleri ve sosyal hayata katılımlarını da etkilediğı bildirilmiştir (Jin vd., 2024). Bu kapsamda, trans bireylerde görölen ses disforisiyle birlikte diğör olası uyumsuzlukların ve bunların olumsuz etkilerinin dikkate alınarak, bireye özgü tedavi planlarının oluşturulması gerekmektedir. Ayrıca, kapsamlı ve etkili bir müdahale süreci sağlanabilmesi amacıyla tedavinin multidisipliner bir yaklaşım çerçevesinde yürütölmesi önem taşımaktadır. Bu doğrultuda, trans bireylere yönelik çeşitli müdahale yaklaşımları bulunmaktadır (Coleman vd., 2022; Cosyns vd., 2014; Kim, 2020; Nobili vd., 2018).

Tedavi Yaklaşımları

Trans bireyler, cinsiyet kimlikleri ile sesleriyle ilgili yaşadıkları uyumsuzluk sebebiyle psikolojik, sosyal ve tıbbi sağlık hizmetlerine ihtiyaç duymaktadır. Günümüzde trans bireylerin sağlık gereksinimleri giderek artan bir önem kazanmakta ve bu alan, sağlık hizmetleri alanında güncel bir konu haline gelmektedir. Bu kapsamda, söz konusu gereksinimlere yanıt verebilmek amacıyla standartlaştırılmış bakım prosedürlerinin geliştirilmesine yönelik girişimlerin başladığı görölmektedir (Coleman vd., 2022). Trans bireylere yönelik sağlık hizmetlerine ilişkin girişimler önem kazanmış olmakla birlikte, bu hizmetlere erişimde çeşitli güçlüklerin yaşandığı bilinmektedir. Ayrımcılık korkusu (Seelman vd., 2017), transfobi (Heng vd., 2018) ve maliyet konusundaki endişeler sebebiyle trans bireylerin sağlık hizmetlerini erteledikleri belirtilmiştir (Feldman vd., 2021). Ayrıca sistem tutarsızlıkları ve sigorta problemleri gibi yapısal engeller, düşük sağlık okuryazarlığı, sağlık personelinin olumsuz tutumları gibi sebeplerle sağlık hizmetlerine erişimde problem yaşamaktadırlar (Johnson vd., 2020; Kcomt, 2019; Pandya & Redcay, 2021). Bu durumlar trans bireylere yönelik sağlık hizmetlerini karmaşık hale getirebilir. Trans bireylerin birçok alanda sağlık hizmetine ihtiyaç duymaları ve sağlık hizmetine erişimde yaşadıkları güçlükler, süreç yönetiminde multidisipliner yaklaşımın gerekliliğini göstermektedir.

Cinsiyet onaylayıcı bakım, trans bireylerin sağlıklarına yönelik ihtiyaçları ve isteklerini ele alan hizmetler olarak tanımlanmaktadır ve birçok uzman arasında iş birliğini gerektirmektedir (Coleman vd., 2022; Warwick & Shumer, 2023). Hormon tedavileri, cerrahi müdahaleler, psikolojik destek programları, ses ve

iletişim terapileri cinsiyet onaylayıcı bakım programlarına dahil olabilmektedir (Coleman vd., 2022):

- ✓ *Hormon Tedavileri:* Trans bireylerin cinsiyet kimliklerine uyumlu olacak ve kendi istekleri doğrultusunda değişiklik sağlayacak şekilde hormonal desteğin sağlandığı tedavilerdir (Coleman vd., 2022). Trans kadınlarda östrojen tedavisi ve trans erkeklerde testosteron tedavisi şeklindedir. Trans erkekler için testosteron tedavisi, ses perdesinde düşüşe sebep olarak sesi algısal olarak daha erkeksi hale getirmektedir (Cosyns vd., 2014). Trans kadınlar için östrojen tedavisinin ise ses üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bilinmektedir (Bultynck vd., 2017).
- ✓ *Cerrahi Müdahaleler:* Trans bireylerin cinsiyet kimlikleri ile fiziksel görünümelerini benzer kılmak amacıyla uygulanan müdahalelerdir (Coleman vd., 2022). Bu kapsamda uygulanan fonocerrahi yaklaşımlarla ses üzerinde değişiklikler sağlanabilmektedir. Fonocerrahi müdahaleleri, ses perdesini yükseltmeye yönelik veya ses perdesini düşürmeye yönelik cerrahiler olmak üzere iki ana türdedir (Coleman vd., 2022). Ses perdesini yükseltmeye yani ses feminizasyonuna yönelik cerrahiler anterior komissür ilerletme (Anterior commissure advancement), anterior vokal web oluşturma (Creation of an anterior vocal web), krikotiroid yaklaştırma (Tip IV Tiroplasti) (Cricothyroid approximation), vokal fold kütesinin azaltılması (Reduction of the vocal fold mass) olarak örneklendirilebilir (Davies & Goldberg, 2006). Ses perdesini düşürmeye yani ses maskülenizasyonuna yönelik cerrahiler ise gevşetme laringoplasti (Tip III Tiroplasti) ve enjeksiyon laringoplasti olarak örneklendirilebilir (Haben, 2022; Kalra vd., 2026). Bu cerrahiler vokal foldların uzunluk, gerginlik ve kitle özelliklerine yapılan değişiklikler ile sesin perde özelliklerini etkilemektedir (Kim, 2020). Testosteron tedavisi ile trans erkeklerde ses değişikliği sağlanabildiğinden cerrahi müdahaleye daha az ihtiyaç duymaktadırlar (Cosyns vd., 2014).
- ✓ *Psikolojik Destek Programları:* Trans bireylerin yaşadıkları ayrımcılık gibi güç durumlara karşı savunmasızlıklarını gidermek ve yaşam kalitelerini artırmak gibi amaçlarla gerçekleştirilmektedir (Coleman vd., 2022; Nobili vd., 2018).
- ✓ *Ses ve İletişim Terapileri:* Trans bireyin cinsiyet kimliğine uyacak şekilde ve kendi istekleri doğrultusunda gerekli ses, konuşma ve iletişim becerilerinin düzenlemelerini içermektedir (Coleman vd., 2022).

Ses Terapileri

Hormon tedavileri ve cerrahi müdahaleler trans bireylerin ses uyumu süreçlerinde uygulansalar da bazı durumlarda birtakım sınırlılıklar ortaya çıkabilmektedir. Hormon tedavisinin trans kadınların sesleri üzerinde etkisi bulunmamakta (Bultynck vd., 2017) ve trans erkeklerde de tek başına yeterli olmadığı bilinmektedir (Hodges-Simeon vd., 2021; Nygren vd., 2016; Ziegler vd., 2018). Testosteron tedavisi sonrası seste kırılmalar, ses yorgunluğu ve disfoni belirten trans erkeklerin de mevcut olabildiği görülmüştür (Nygren vd., 2016). Öte yandan sese yönelik cerrahi müdahaleler yalnızca ses perdesini yükseltmeye yönelik olup diğer parametrelerle ilgilenmemektedir (Kim, 2020). Bu sınırlılıklar doğrultusunda, trans bireylerde ses uyumunu sağlamaya yönelik ses terapileri ön plana çıkmaktadır.

Cinsiyet onaylayıcı ses terapileri olarak adlandırılan trans bireylere yönelik ses terapileri, cinsiyet kimlikleriyle uyumlu olmayan seslerinden rahatsızlık duyan trans bireylere yönelik müdahalelerdir (Coleman vd., 2022). Bu terapiler dil ve konuşma terapistleri tarafından sağlanmaktadır. Terapilerdeki temel amaç bireyin cinsiyet kimliğine uygun olan ses ve iletişimi geliştirmektir (Daşdöğen, 2024). Bireyin ihtiyaç ve isteklerine göre cinsiyete yönelik ses ve iletişim parametrelerindeki farklılıklar dikkate alınarak bireyselleştirilmiş terapi planlarının oluşturulması gerekmektedir (Coleman vd., 2022; Daşdöğen, 2024). Ses terapisi sürecinin bireye uygun bir şekilde planlanabilmesi için öncelikle kapsamlı bir değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Değerlendirme aşamasında ilk olarak bireyle gerçekleştirilecek olan görüşme esnasında bireyin vaka öyküsü, tıbbi geçmişi alınmalıdır (Daşdöğen, 2024; Haun, 2014). Ayrıca bireyin terapiden beklentileri, daha önceden ses terapisi alıp almadığı bilgileri de terapi hedeflerinin belirlenmesi noktasında yardımcı olmaktadır. Değerlendirmenin bir diğer bileşeni ses parametrelerinin değerlendirilmesidir (Haun, 2014). Bu değerlendirme akustik veya işitsel-algısal parametrelerin değerlendirilmesini içermektedir (Daşdöğen, 2024). Akustik ses analizinde temel frekans (F0), formant frekanslar, perde aralığı, ses şiddeti, maksimum fonasyon süresi gibi parametrelere yönelik veriler elde edilmektedir. İşitsel-algısal değerlendirmede ise dil ve konuşma terapisti; bireyin sesini, entonasyonunu ve artikülasyonunu subjektif olarak değerlendirmektedir (Daşdöğen, 2024; Davies vd., 2015). Buna ek olarak, ses parametrelerinin analizi yoluyla ses sağlığına ilişkin önemli bilgiler de edinilebilmektedir (Haun, 2014). Sürecin bir diğer önemli bileşenini ise trans bireylerin kendi seslerine yönelik öz değerlendirmeleri oluşturmaktadır (Daşdöğen, 2024; Haun, 2014). Değerlendirme sürecinde yapılabilecek uygulamalardan biri de bireylerin onayıyla ses veya görüntü kaydı almaktır (Daşdöğen, 2024; Davies vd., 2015). Bu kayıtlarla bireylerin ses özelliklerine ek olarak cinsiyet algısında önemli bir etken olan sözsüz iletişim kalıpları (jestler, yüz ifadeleri) da gözlemlenmelidir. Ses ve video kayıtlarının alınmasıyla terapi sürecindeki değişimler gözlemlenebilmektedir. Dil ve konuşma terapisti, ses ve

iletişim özelliklerine yönelik bu takibi bir ölçek üzerinden (Tablo 1.) görselleştirerek yapabilir (Boone vd., 2020). Bu bağlamda, dil ve konuşma terapisti ile danışan kayıtları izleyerek ve dinleyerek ölçek üzerinden ilgili değişkene puan verebilmektedir. Ölçekteki değerler “1” ile “9” arasında değişmektedir ve her değişken için hedef değer, ölçeğin ortasındaki “5” değeridir. Trans kadın danışanlar ölçeğin sol tarafındaki alanda, “1” ile “5” arasında değerlendirilirken trans erkek danışanlar ise ölçeğin sağ tarafındaki alanda, “5” ile “9” arasında değerlendirilir. Yani ölçeğin sol tarafı daha maskülen, sağ tarafı daha feminen davranışları ifade etmektedir. Terapi süreci ilerledikçe ölçek puanlanmaya devam edilir ve değişimler görselleşmiş bir halde ölçek üzerinde görülebilir.

Tablo 1. Cinsiyet Konuşma-Ses Değerlendirme Ölçeği

İsim: _ _ _ _ _	Tarih: _ _ _								
	K				Hedef				Yorumlar
Değiştirilmiş Kelime Hazinesi	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Nefeslilik	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Yüz İfadesi	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Jestler	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Entonasyon	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Perde	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Perde Aralığı	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Konuşma Hızı	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Gürlük ve Şiddet	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ünlü Uzatma	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Özet/Plan:

(Boone vd., 2020)....

Değerlendirme sürecinin tamamlanmasıyla değerlendirmeden elde edilen bulgular dikkate alınarak bireylerin cinsiyet kimliği ile uyumlu ses ve iletişim özellikleri geliştirmelerini hedefleyen bireyselleştirilmiş terapi planları oluşturulmalıdır. Bu nedenle terapi süresi; bireyin ihtiyaçlarına, ilerleme hızına ve klinik özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Daşdöğen, 2024). Terapinin başarısında en önemli faktörler, bireyselleştirilmiş terapi planları ve bireye uygun hedeflerin belirlenmesidir (François vd., 2025; Leyns & D’haeseleer, 2025). Ayrıca bu alanda çalışan dil ve konuşma terapistlerinin danışmanlık becerileri, danışanlara yönelik uygun dil kullanımı ve ek olarak danışanların desteklendiklerini hissetmelerinin sağlanması süreç açısından büyük önem taşımaktadır (Ilacqua vd., 2025).

Ses terapisinin ilk aşaması, öncelikle danışanın eğitimi ve bilgilendirilmesidir. Bu doğrultuda bireye terapi seçenekleri, amaçları ve olası sonuçları açıklanmalıdır. Birey, cinsiyetler arası ses ve iletişim farklılıkları hakkında bilgilendirilmelidir. Bilgilendirmelerin ardından ilk aşamadaki hedeflerden biri, bireyin ses hijyeni stratejilerini öğrenerek uygulayabilmesidir (Chadwick vd., 2022). Temel olarak bu konuda görevli yapılar ile birlikte sesin oluşumu süreçlerinin açıklanmasıyla, bireyin normal fizyoloji hakkında bilgi sahibi olması sağlanır ve ses hijyeni stratejileri bireye öğretilir. Bireyin daha sağlıklı bir ses için ses üretimi sırasında kullanılan kaslardaki gerilimi azaltmaya yönelik olarak relaksasyon teknikleri (omuz ve boyun germe, esneme-iç çekme (yawn-sigh) gibi) ve ses ısıtma egzersizlerini (dil ve dudak trilleri gibi) öğrenerek uygulayabilmesi de bir diğer hedef olarak gösterilebilir (Bengisu & Koçak, 2013; Chadwick vd., 2022). Ardından ses ve iletişim parametrelerine yönelik spesifik terapi hedeflerine geçilebilir (Davies vd., 2015).

Trans bireylere yönelik ses terapisi yaklaşımı, perde aralığına yönelik egzersizlerle başlamaktadır (Davies vd., 2015). Bu kapsamda Vokal Fonksiyon Egzersizleri (Stemple vd., 1994) ve Yarı Tıkalı Ses Yolu Egzersizleri (Verdolini-Marston vd., 1995) gibi ses terapi teknikleri kullanılmaktadır. Vokal Fonksiyon Egzersizleri, daha verimli ses üretimi ve daha geniş perde aralığı sağlamaktadır. Maksimum sesli harf uzatmaları ile perde kaydırma egzersizlerini içermektedir

(Ferrand, 2019). Yarı Tıkalı Ses Yolu Egzersizleri ise perde ve rezonans kontrolü geliştirilmesini sağlayabilmektedir (Verdolini-Marston vd., 1995).

Ses perdesi aralığına yönelik egzersizlerin ardından temel frekans değişimine yönelik egzersizlere geçilmektedir. Dil ve konuşma terapistiyle birlikte danışan, hedeflenen uygun temel frekansı birlikte bulmaya çalışmaktadır (Daşdöğen, 2024). Bu aşamada Yarı Tıkalı Ses Yolu Egzersizleri kullanılabilir (Davies vd., 2015). Yarı Tıkalı Ses Yolu Egzersizleri, ses ve rezonans kontrolü sağlamaya yardımcı olmaktadır. Ardından bulunan temel frekans ile ses, hece, sözcük ve cümle düzeyi genişletme çalışmaları yapılmaktadır (Daşdöğen, 2024). Böylelikle bulunan temel frekansın günlük yaşamda genişletilmesi ve sürdürülmesi sağlanmaya çalışılmalıdır. Ses perdesine yönelik perde aralığı ve temel frekans üzerine yapılan çalışmalar tek başına yeterli olmayabilmektedir. Ses ve iletişimin diğer parametrelerine yönelik de çalışılmalıdır (Daşdöğen, 2024). Formant frekansların da cinsiyet algısında önemli olduğu bilinmektedir. Yüksek formant frekans değerlerinin daha feminen bir ses algısına sebep olduğu görülmüştür (Leung vd., 2021). Bu bağlamda, terapi seanslarında dili daha ön pozisyona alarak ve dudakları yanlara yayarak yapılan egzersizler formant frekansın artmasına neden olmaktadır (Carew vd., 2007). Ayrıca daha küçük çene hareketi kullanımı da bu noktada etkili olmaktadır (Davies vd., 2015).

Ses terapisinde tonlamaya yönelik egzersizlerde Yarı Tıkalı Ses Yolu Egzersizleri ve Rezonans Ses Terapisi yöntemi (Verdolini Abbott, 2008) kullanılarak daha üst ve ön odaklı bir sese ulaşılabilir (Chadwick vd., 2022; Daşdöğen, 2024). Bu amaçla, ses üretimi sırasında ağız ve dudak bölgesinde oluşan titreşimlerin fark edilmesine odaklanılmalıdır. Trans kadınlarda tonlamaya yönelik ses terapisi, akustik ve algısal boyutta olumlu sonuçlara yol açmaktadır (Papeleu vd., 2025). Ayrıca cinsiyet algısında artikülasyon özellikleri ve ses şiddeti de önemli faktörlerdir (Daşdöğen, 2024). Daha net artikülasyonun daha feminen olarak algılandığı bilinmektedir (Davies vd., 2015). Ayrıca daha yüksek ses şiddeti daha maskülen bir ses olarak algılanmaktadır. Dolayısıyla bireylerin cinsiyet kimliklerine uygun olarak bu parametrelere yönelik çalışmaların da sürece dahil edilmesi faydalı olacaktır.

Bireylerin cinsiyetlerine göre farklılık gösteren bir diğer faktör ise dil kullanım şeklidir. Fakat cinsiyet farkı dışında bireylerin yaşadıkları kültürden ve yaşından da etkilendiği gösterilmiştir. Bu sebeple danışana dair bu özellikleriyle birlikte danışanın beklentileri de dikkate alınarak terapi seansları yürütülmelidir. Kullanılacak dilin bireyi yansıtmaması oldukça önemlidir. Uygun olmayan dil kullanımları danışan ile dil ve konuşma terapisti iş birliğinde konuşulmalı, geri bildirimler sağlanmalıdır. (Davies, 2015). Birçok ses parametresi cinsiyet algısı için önemli olmakla birlikte bireylerin kullandıkları jestler, hareketler gibi sözsüz iletişim kalıpları da cinsiyet kimliklerini yansıtmaktadır. Sözsüz iletişim kalıplarına yönelik uygulamalar, dil ve konuşma terapistlerinin alanına

girmemektedir (Daşdöğen, 2024). Bu noktada danışanın yaptığı çevresel gözlemler üzerinden tartışmalarla ve danışanın sözsüz iletişim kalıplarına yönelik farkındalığının artırılmasıyla sağlanmakta (Davies vd., 2015) veya danışan, multidisipliner bir yaklaşımla ilgili uzmana yönlendirilmelidir.

Trans bireylere yönelik ses terapisi süreçlerinin daha çok trans kadınlarda yoğunlaştığı görüldüğü de trans erkekler de ses terapisine ihtiyaç duyabilmektedir. Trans erkeklerde testosteron sonrası perde düşmesi sağlanmış olsa da ses yorgunluğu, seste dengesizlik ve ses terapisi ihtiyacı gibi olumsuz durumlar da bildirilmiştir (Nygren vd., 2016). Dolayısıyla dil ve konuşma terapistleri trans erkeklerle de çalışmalı, bu bireyler için de cinsiyet algısını etkileyebilecek ses ve iletişim parametrelerine yönelik egzersizlerle çalışmalıdır (Daşdöğen, 2024). Buna yönelik olarak terapi tekniklerinde uyarlamalar yapılabilir. Trans erkeklerde ses terapisine yönelik sınırlı sayıda araştırma olsa da bazı terapi tekniklerinin trans erkeklere yönelik uyarlamalarının yapılmaya başlandığı görülmektedir (Myers & Bell, 2020). Vokal Fonksiyon Egzersizlerinin trans erkeklere yönelik olarak uyarlanmaya çalışıldığı araştırmada, ses perdesinde düşüş ve sesle ilgili yaşam kalitesinde iyileşme gibi olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Trans kadın ve trans erkeklere yönelik ses terapileri farklılaşsa da terapilerin ilerleyen aşamalarında ortak hedefler mevcut olmaktadır. Danışanlar öğrendiklerini artık günlük hayatlarına geçirebilmelidir (Daşdöğen, 2024). Bu aşama genelleme aşamasıdır. Genelleme çalışmalarında spontan konuşma üzerinden belirli konularda konuşmalar yapılması veya farklı durumlarda sesin kullanımına yönelik yapılan canlandırmalar, danışan farklı duyguları deneyimlerken sesin kullanımı, terapi odası dışında konuşma alıştırmaları üzerinden ilerlenebilmektedir. Terapi süreci sona erdikten sonra da belirli aralıklarla danışanların takip edilmesi önerilmektedir (Davies vd., 2015). Danışanların ihtiyaçlarına göre dil ve konuşma terapisti ile takip seansları planlanmalıdır. Bu seanslarda bireylerin yeni seslerini kullanmaya ilişkin deneyimlerinin görüşülmesi önemlidir. Gerekli görüldüğü durumlarda ise terapi egzersizlerinin gözden geçirilerek tekrar uygulanması sağlanmalıdır (Daşdöğen, 2024).

Trans bireylere yönelik ses terapilerinin etkililik çalışmalarına bakıldığında, literatürde bu konuda eksiklik olduğu görülmektedir. Mevcut çalışmalar daha çok trans kadınlara odaklanmıştır. Trans kadınlar ses terapisi sonrasında temel frekans, rezonans, cinsiyet algısında iyileşmeler göstermekte, yaşam kalitelerinde artış görülmektedir (Hancock & Garabedian, 2013; Leyns vd., 2021; Schwarz vd., 2023). Trans erkeklerde ise ses terapisi sonrasında cinsiyet kimliği ile uyumlu sese ulaşıldığı, ses sorununun ortadan kalktığı ve sese yönelik artan memnuniyet bildirilmiştir (Buckley vd., 2020; dos Santos & Cielo, 2020).

Sonuç

Trans bireylere yönelik ses terapileri, bireyselleştirilmiş hedeflere dayanan ve ses ile iletişim parametrelerinde değişimi esas alan bir süreçtir. Literatürde trans bireylerde ses terapisine yönelik kanıta dayalı standart bir protokol bulunmamaktadır. Son yıllarda trans bireylere yönelik sağlık hizmetlerinin kazandığı öneme bakıldığında, ses terapilerine yönelik bir protokol ihtiyacı olduğu görülmektedir. Literatürde trans kadınlara yönelik çalışmaların daha fazla olduğu görülmektedir. Fakat trans erkekler de ses terapisine ihtiyaç duyabildiklerinden bu konudaki çalışmaların artmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca trans bireylerde ses terapilerinin etkililik çalışmaları, terapi teknikleri özelinde spesifikleştirilerek yapılabilir.

Trans bireylerde ses terapisi, yabancı literatürde özellikle son yıllarda yaygınlaşan bir konu olmakla birlikte, Türkçe literatürde oldukça sınırlı kaldığı görülmektedir. Bu konuya dair çalışmaların artmasına ihtiyaç vardır. Bu bağlamda bu konuya yönelik kapsamlı çalışmalar yapılması, trans bireylerin ihtiyaçlarını ve zorluklarını daha açık ortaya koyarak çözüm yolları geliştirilmesini sağlayabilir.

Kaynaklar

- Bengisu, S., & Koçak, İ. (2013). Rezonan ses terapisi yöntemi. *Türkiye Klinikleri J Ent*, 6, 22-26. https://www.researchgate.net/profile/Serkan-Bengisu/publication/338739461_Rezonan_Ses_Terapisi/links/5e27fa544585150ee77861d2/Rezonan-Ses-Terapisi.pdf adresinden ulaşılmıştır.
- Boone, D. R., McFarlane, S. C., Von Berg, S. L., & Zraick, R. I. (2020). The voice and voice therapy. Hoboken.
- Buckley, D. P., Dahl, K. L., Cler, G. J., & Stepp, C. E. (2020). Transmasculine voice modification: A case study. *Journal of Voice*, 34(6), 903-910. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2019.05.003>
- Bultynck, C., Pas, C., Defreyne, J., Cosyns, M., den Heijer, M., & T'Sjoen, G. (2017). Self-perception of voice in transgender persons during cross-sex hormone therapy. *The Laryngoscope*, 127(12), 2796-2804. <https://doi.org/10.1002/lary.26716>
- Carew, L., Dacakis, G., & Oates, J. (2007). The effectiveness of oral resonance therapy on the perception of femininity of voice in male-to-female transsexuals. *Journal of voice*, 21(5), 591-603. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2006.05.005>
- Coleman, E., Radix, A. E., Bouman, W. P., Brown, G. R., De Vries, A. L., Deutsch, M. B., ... & Arcelus, J. (2022). Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 8. *International journal of transgender health*, 23(sup1), S1-S259. <https://doi.org/10.1080/26895269.2022.2100644>
- Cosyns, M., Van Borsel, J., Wierckx, K., Dedeker, D., Van de Peer, F., Daelman, T., ... & T'Sjoen, G. (2014). Voice in female-to-male transsexual persons after long-term androgen therapy. *The Laryngoscope*, 124(6), 1409-1414. <https://doi.org/10.1002/lary.24480>
- Dağabakan, F. Ö. (2016). Bir toplumdilbilimsel değişken olarak Türkiye’de kadın dili araştırmaları ve görsel medyada kadın dili. *Diyalog Interkulturelle Zeitschrift Für Germanistik*, 4(1), 40-54. <https://izlik.org/JA53EE49BL> adresi üzerinden ulaşılmıştır.
- Daşdoğan, U. (2024). Cinsiyet uyumu için ses ve iletişim modifikasyonu. In S. Toğbaş, İ. Maviş, S. Selvi-Balo & E. İyigün-Uzunöz (Eds.), *Kuramdan uygulamaya klinik dil ve konuşma terapisi* (Cilt 2, ss. 163–175). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Davies, S., & Goldberg, J. M. (2006). Clinical aspects of transgender speech feminization and masculinization. *International Journal of Transgenderism*, 9(3-4), 167-196. http://dx.doi.org/10.1300/J485v09n03_08

- Davies, S., Papp, V. G., & Antoni, C. (2015). Voice and communication change for gender nonconforming individuals: Giving voice to the person inside. *International Journal of Transgenderism*, 16(3), 117-159. <http://dx.doi.org/10.1080/15532739.2015.1075931>
- de Alencar Irineu, R., Dassie-Leite, A. P., Pereira, E. C., Ferreira, T., & do Nascimento Martins, P. (2025). Vocal Markers in the Gender Perception of Trans Women and Trans Men. *Journal of Voice*. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2025.03.002>
- Dornelas, R., Guedes-Granzotti, R. B., Souza, A. S., Jesus, A. K. B. D., & Silva, K. D. (2020). Quality of life and voice: the vocal self-perception of transgender people. *Audiology-Communication Research*, 25, e2196. <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2019-2196>
- dos Santos, S. S., & Cielo, C. A. (2020). Transgender man voice therapy: a case report. *Research, Society and Development*, 9(9), e774997367-e774997367. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7367>
- Feldman, J. L., Luhur, W. E., Herman, J. L., Poteat, T., & Meyer, I. H. (2021). Health and health care access in the US transgender population health (TransPop) survey. *Andrology*, 9(6), 1707-1718. <https://doi.org/10.1111/andr.13052>
- Ferrand, C. T. (2019). *Voice disorders: scope of theory and practice*. Pearson.
- François, F., Wolfberg, J., Croegaert-Koch, C., Fujiki, R. B., & Thibeault, S. L. (2025). Defining Goals of Transfeminine Individuals Seeking Gender-Affirming Voice Therapy: A Qualitative Study. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 1-10. https://doi.org/10.1044/2025_AJSLP-24-00369
- Garbrandt, M. (2023). Gender and Voice. <https://scholarworks.bgsu.edu/honorsprojects/890/> adresinden ulaşılmıştır.
- Haas, A. (1979). Male and female spoken language differences: Stereotypes and evidence. *Psychological Bulletin*, 86(3), 616. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.86.3.616>
- Haben, C. M. (2022). Masculinization laryngoplasty. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 55(4), 757-765. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2022.04.011>
- Hancock, A. B., & Garabedian, L. M. (2013). Transgender voice and communication treatment: a retrospective chart review of 25 cases. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 48(1), 54-65. <https://doi.org/10.1111/j.1460-6984.2012.00185.x>
- Hancock, A., Colton, L., & Douglas, F. (2014). Intonation and gender perception: Applications for transgender speakers. *Journal of Voice*, 28(2), 203-209. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2013.08.009>
- Hardy, T. L., Rieger, J. M., Wells, K., & Boliek, C. A. (2021). Associations between voice and gestural characteristics of transgender women and self-rated

- femininity, satisfaction, and quality of life. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 30(2), 663-672. https://doi.org/10.1044/2020_AJSLP-20-00118
- Hartman, M. (1976). A descriptive study of the language of men and women born in Maine around 1900 as it reflects the Lakoff hypotheses in "language and woman's place". In B. Dubois, Crouch, I. (Ed.), *The sociology of the languages of American women*. Trinity University Press.
- Haun, L. L. (2014). *Therapy for the male-to-female transgender client: a clinician's guide* (Doctoral dissertation). <https://repositories.lib.utexas.edu/items/71c8490b-c56b-40ff-8bcd-431f5223e436> adresinden ulaşılmıştır.
- Heng, A., Heal, C., Banks, J., & Preston, R. (2018). Transgender peoples' experiences and perspectives about general healthcare: A systematic review. *International Journal of Transgenderism*, 19(4), 359-378. <https://doi.org/10.1080/15532739.2018.1502711>
- Hodges-Simeon, C. R., Grail, G. P., Albert, G., Groll, M. D., Stepp, C. E., Carré, J. M., & Arnocky, S. A. (2021). Testosterone therapy masculinizes speech and gender presentation in transgender men. *Scientific Reports*, 11(1), 3494. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82134-2>
- Holmberg, J., Linander, I., Södersten, M., & Karlsson, F. (2023). Exploring motives and perceived barriers for voice modification: The views of transgender and gender-diverse voice clients. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 66(7), 2246-2259. https://doi.org/10.1044/2023_JSLHR-23-00042
- Holmberg, J. (2025). *On voice dysphoria: placing the transgender and gender diverse client at the centre of gender-affirming voice training* (Doctoral dissertation, Umeå University). <https://www.diva-portal.org/smash/record.jsf?dswid=-6128&pid=diva2%3A1925039> adresinden ulaşılmıştır.
- Ilacqua, C., Robinson, G. C., Strong, K. A., & Douglas, N. F. (2025). Best Practices When Delivering Gender-Affirming Voice Services: A Phenomenological Interpretative Analysis of Four Semistructured Client Interviews. *Perspectives of the ASHA Special Interest Groups*, 1-14. https://doi.org/10.1044/2025_PERSP-24-00231
- Jin, J. L., Baylor, C., Teixeira, J., Yorkston, K., & Nuara, M. (2024). Reframing transgender communication in gender-affirming communication care: Comfort and confidence are the main goals. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 26(5), 750-764. <https://doi.org/10.1080/17549507.2023.2259124>
- Johnson, A. H., Hill, I., Beach-Ferrara, J., Rogers, B. A., & Bradford, A. (2020). Common barriers to healthcare for transgender people in the US Southeast.

- International Journal of Transgender Health*, 21(1), 70-78.
<https://doi.org/10.1080/15532739.2019.1700203>
- Junior, C. N. V., & de Medeiros, A. M. (2022). Voice and gender incongruence: relationship between vocal self-perception and mental health of trans women. *Journal of Voice*, 36(6), 808-813.
<https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2020.10.002>
- Kalra, A., Bryson, P. C., & Gascon, L. (2026). Surgical Interventions for Voice Masculinization: A Scoping Review. *Journal of Voice*.
<https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2025.12.003>
- Kcomt, L. (2019). Profound health-care discrimination experienced by transgender people: Rapid systematic review. *Social work in health care*, 58(2), 201-219.
<https://doi.org/10.1080/00981389.2018.1532941>
- Kim, H. T. (2020). Vocal feminization for transgender women: current strategies and patient perspectives. *International journal of general medicine*, 43-52.
10.2147/IJGM.S205102
- King, R. S., Brown, G. R., & McCrea, C. R. (2012). Voice parameters that result in identification or misidentification of biological gender in male-to-female transgender veterans. *International Journal of Transgenderism*, 13(3), 117-130. <https://doi.org/10.1080/15532739.2011.664464>
- Koffi, E. (2024). A comprehensive review of formants: Linguistic and some paralinguistic applications. *Linguistic Portfolios*, 13(1), 2.
https://repository.stcloudstate.edu/stcloud_ling/vol13/iss1/2/ adresinden ulaşılmıştır.
- LaFrance, M., Hecht, M. A., & Paluck, E. L. (2003). The contingent smile: a meta-analysis of sex differences in smiling. *Psychological bulletin*, 129(2), 305.
<https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.2.305>
- Leung, Y., Oates, J., & Chan, S. P. (2018). Voice, articulation, and prosody contribute to listener perceptions of speaker gender: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 61(2), 266-297. https://doi.org/10.1044/2017_JSLHR-S-17-0067
- Leung, Y., Oates, J., Chan, S. P., & Papp, V. (2021). Associations between speaking fundamental frequency, vowel formant frequencies, and listener perceptions of speaker gender and vocal femininity-masculinity. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 64(7), 2600-2622.
https://doi.org/10.1044/2021_JSLHR-20-00747
- Leyns, C., Papeleu, T., Tomassen, P., T'Sjoen, G., & D'haeseleer, E. (2021). Effects of speech therapy for transgender women: A systematic review. *International Journal of Transgender Health*, 22(4), 360-380.
<https://doi.org/10.1080/26895269.2021.1915224>

- Leyns, C., & D'haeseleer, E. (2025). Exploring the Role of Outcome Predictors in Gender-Affirming Voice Care for Transgender Women. *Journal of Voice*. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2025.04.025>
- Marijan, K., & Bonetti, A. (2021). Vocal therapy for transgender people: case report. *Logopedija*, 11(1), 7-12. <https://doi.org/10.31299/log.11.1.2>
- Martinho, D. H. D. C., Dias, E. R., & Constantini, A. C. (2025, January). Different measures of fundamental frequency and vocal satisfaction among transgender men and women. In *CoDAS* (Vol. 37, p. e20240087). Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/e20240087tr>
- Mendes, L. P. D. S., Vieira, D. S. R., Gabriel, L. S., Ribeiro-Samora, G. A., De Andrade, A. D., Brandão, D. C., ... & Parreira, V. F. (2020). Influence of posture, sex, and age on breathing pattern and chest wall motion in healthy subjects. *Brazilian journal of physical therapy*, 24(3), 240-248. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.007>
- Menezes, D. P., de Lira, Z. S., de Araújo, A. N. B., de Almeida, A. A. F., Gomes, A. D. O. C., Moraes, B. T., & Lucena, J. A. (2024). Prosodic differences in the voices of transgender and cisgender women: self-perception of voice-an auditory and acoustic analysis. *Journal of Voice*, 38(4), 844-857. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2021.12.020>
- Merritt, B., & Bent, T. (2021). How intonation and articulation cues impact gender perception for cisgender and transgender speakers. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 150(4_Supplement), A312-A312. <https://doi.org/10.1121/10.0008404>
- Myers, B., & Bell, T. (2020). Adapting vocal function exercises for voice masculinization. *Perspectives of the ASHA Special Interest Groups*, 5(4), 861-866. https://doi.org/10.1044/2020_PERSP-20-00076
- Nobili, A., Glazebrook, C., & Arcelus, J. (2018). Quality of life of treatment-seeking transgender adults: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 19(3), 199-220. <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9459-y>
- Nygren, U., Nordenskjöld, A., Arver, S., & Södersten, M. (2016). Effects on voice fundamental frequency and satisfaction with voice in trans men during testosterone treatment—a longitudinal study. *Journal of Voice*, 30(6), 766-e23. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.10.016>
- Oliveira, R. C., Gama, A. C., & Magalhães, M. D. (2021). Fundamental voice frequency: acoustic, electroglottographic, and accelerometer measurement in individuals with and without vocal alteration. *Journal of Voice*, 35(2), 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2019.08.004>

- Pandya, A. K., & Redcay, A. (2021). Access to health services: Barriers faced by the transgender population in India. *Journal of Gay & Lesbian Mental Health*, 25(2), 132-154. <https://doi.org/10.1080/19359705.2020.1850592>
- Papeleu, T., Leyns, C., Tomassen, P., T'Sjoen, G., Van Lierde, K., & D'haeseleer, E. (2023). Intonation parameters in gender diverse people. *Journal of Voice*. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2022.12.020>
- Papeleu, T., Oates, J., Tomassen, P., Adriaansen, A., Leyns, C., Alighieri, C., ... & D'haeseleer, E. (2025). Effects of Intensive Intonation Training in Transgender and Gender Diverse People Aiming for a More Feminine-Sounding Voice: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 68(4), 1711-1742. https://doi.org/10.1044/2024_JSLHR-24-00563
- Schmidt, J. G., Goulart, B. N. G. D., Dorfman, M. E. K. Y., Kuhl, G., & Paniagua, L. M. (2018). Voice challenge in transgender women: trans women self-perception of voice handicap as compared to gender perception of naïve listeners. *Revista CEFAC*, 20(1), 79-86. <https://doi.org/10.1590/1982-021620182011217>
- Schwarz, K., Cielo, C. A., Spritzer, P. M., Villas-Boas, A. P., Costa, A. B., Fontanari, A. M. V., ... & Lobato, M. I. R. (2023). Speech therapy for transgender women: an updated systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 12(1), 128. <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02267-5>
- Seelman, K. L., Colón-Díaz, M. J., LeCroix, R. H., Xavier-Brier, M., & Kattari, L. (2017). Transgender noninclusive healthcare and delaying care because of fear: connections to general health and mental health among transgender adults. *Transgender health*, 2(1), 17-28. <https://doi.org/10.1089/trgh.2016.0024>
- Stemple, J. C., Lee, L., D'Amico, B., & Pickup, B. (1994). Efficacy of vocal function exercises as a method of improving voice production. *Journal of voice*, 8(3), 271-278. [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(05\)80299-1](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(05)80299-1)
- Van Borsel, J., & De Maesschalck, D. (2008). Speech rate in males, females, and male-to-female transsexuals. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 22(9), 679-685. <https://doi.org/10.1080/02699200801976695>
- Van Borsel, J., Janssens, J., & De Bodt, M. (2009). Breathiness as a feminine voice characteristic: A perceptual approach. *Journal of voice*, 23(3), 291-294. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2007.08.002>
- Van Borsel, J., & Baeck, H. (2014). The voice in transsexuals. *Revista de Logopedia, Foniatría y Audiología*, 34(1), 40-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rlfa.2013.04.007>

- Verdolini-Marston, K., Burke, M. K., Lessac, A., Glaze, L., & Caldwell, E. (1995). Preliminary study of two methods of treatment for laryngeal nodules. *Journal of Voice*, 9(1), 74-85. [https://doi.org/10.1016/S0892-1997\(05\)80225-5](https://doi.org/10.1016/S0892-1997(05)80225-5)
- Verdolini Abbott, K. (2008). Lessac-Madsen Resonant Voice Therapy Clinician Manual. *Oxfordshire, UK: Plural Publishing Inc.*
- Warwick, R. M., & Shumer, D. E. (2023). Gender-affirming multidisciplinary care for transgender and non-binary children and adolescents. *Children's Health Care*, 52(1), 91-115. <https://doi.org/10.1080/02739615.2021.2004146>
- Watt, S. O., Tskhay, K. O., & Rule, N. O. (2018). Masculine voices predict well-being in female-to-male transgender individuals. *Archives of sexual behavior*, 47, 963-972. <https://doi.org/10.1007/s10508-017-1095-1>
- Winter, S., Diamond, M., Green, J., Karasic, D., Reed, T., Whittle, S., & Wylie, K. (2016). Transgender people: health at the margins of society. *The Lancet*, 388(10042), 390-400. [10.1016/S0140-6736\(16\)00683-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00683-8)
- Ziegler, A., Henke, T., Wiedrick, J., & Helou, L. B. (2018). Effectiveness of testosterone therapy for masculinizing voice in transgender patients: A meta-analytic review. *International Journal of Transgenderism*, 19(1), 25-45. <https://doi.org/10.1080/15532739.2017.1411857>



BÖLÜM 23

Hemşirelikte Yapay Zekâ ve Karar Destek Sistemleri: Teori, Etik ve Klinik Kullanım

Dilek Yalçinkaya¹

1. GİRİŞ

1.1. Sağlıkta Dijital Dönüşüm Kavramı

Sağlık hizmetlerinde yaşanan dijital dönüşüm, sağlık sistemlerinin işleyiş biçimini, klinik karar verme süreçlerini ve hasta bakım uygulamalarını köklü şekilde değiştiren önemli bir paradigma değişimini ifade etmektedir. Geleneksel sağlık hizmetlerinden veri odaklı, teknoloji destekli ve kişiselleştirilmiş bakım modellerine geçiş; yapay zekâ, büyük veri analitiği, nesnelerin interneti (IoT), robotik sistemler ve mobil sağlık uygulamaları gibi yenilikçi teknolojilerin sağlık alanına entegrasyonu ile hız kazanmıştır. Bu dönüşüm yalnızca sağlık hizmetlerinin teknik altyapısını değil, aynı zamanda sağlık profesyonellerinin rollerini, hasta beklentilerini ve bakım süreçlerinin organizasyonunu da yeniden şekillendirmektedir (1,2). Bu bölümün amacı, hemşirelik uygulamalarında yapay zekâ ve klinik karar destek sistemlerinin kullanım alanlarını, etik boyutlarını ve gelecekteki rolünü güncel literatür doğrultusunda incelemektir.

1.2. Dijital Sağlık Teknolojilerinin Gelişimi

Dijital sağlık teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte klinik karar destek sistemleri (KKDS), elektronik sağlık kayıtları, teletıp uygulamaları ve mobil sağlık çözümleri sağlık kurumlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle yapay zekâ destekli sistemler; erken tanı, risk değerlendirmesi, tedavi planlama ve hasta izlemi gibi alanlarda sağlık profesyonellerine önemli avantajlar sağlamaktadır. Büyük veri analizine dayalı sistemler sayesinde hastalara özgü bireyselleştirilmiş bakım planları oluşturulabilmekte, klinik hatalar azaltılabilmekte ve sağlık hizmetlerinin etkinliği artırılabilir (1,3).

1.3. Yapay Zekâ ve Klinik Karar Destek Sistemleri

Dijital dönüşüm yalnızca teknolojik fırsatlar sunmamakta, aynı zamanda etik, hukuki ve yönetsel bazı sorunları da beraberinde getirmektedir. Hasta verilerinin güvenliği, veri gizliliği, algoritmik önyargı, yapay zekâ sistemlerinin şeffaflığı ve

¹ Öğr. Gör. Dilek Yalçinkaya, Gümüşhane Üniversitesi, Orcid: 0000-0002-7198-4575

sağlık hizmetlerinde insan dokunuşunun korunması günümüzde önemli tartışma alanları arasında yer almaktadır. Özellikle sağlık hizmetlerinin mekanikleşme riski, teknolojinin insan merkezli bakım anlayışıyla dengeli biçimde kullanılmasını zorunlu hale getirmektedir (4,5).

1.4. Hemşirelikte Dijitalleşme Süreci

Bu dönüşüm sürecinde hemşireler; dijital sağlık teknolojilerinin etkin kullanımı, klinik karar destek sistemlerinin uygulanması, hasta güvenliğinin korunması ve etik ilkelerin sürdürülmesi açısından kritik bir role sahiptir. Hemşirelik bakımının dijitalleşmesiyle birlikte sağlık profesyonellerinin dijital sağlık okuryazarlığı, veri yönetimi becerileri ve teknolojiye uyum yetkinlikleri daha fazla önem kazanmıştır. Ayrıca hemşirelerin yapay zekâ tabanlı sistemlerin geliştirilmesi, uygulanması ve değerlendirilmesi süreçlerinde aktif rol almaları gerekmektedir (6,7).

2. Yapay Zekâ Kavramı ve Sağlık Hizmetlerinde Kullanımı

Yapay zekâ, bilgisayarların ve dijital sistemlerin insan benzeri düşünme, öğrenme, problem çözme ve karar verme süreçlerini gerçekleştirebilmesini sağlayan ileri düzey bir teknoloji olarak tanımlanmaktadır. Geleneksel kural tabanlı sistemlerden farklı olarak yapay zekâ; büyük veri kümelerini analiz ederek örüntü tanıma, tahmin yürütme ve deneyimlerden öğrenme yeteneğine sahiptir. Özellikle sağlık hizmetlerinde yapay zekâ teknolojilerinin gelişmesi, klinik karar verme süreçlerinden hasta izlemine kadar birçok alanda önemli değişimlere yol açmıştır (1).

Sağlık sistemlerinde artan veri yoğunluğu, karmaşık klinik süreçler ve hızlı karar verme gereksinimi, yapay zekâ destekli sistemlerin kullanımını giderek yaygınlaştırmaktadır. Günümüzde yapay zekâ; klinik karar destek sistemleri, erken teşhis uygulamaları, tahmine dayalı analitik modeller, robotik cerrahi sistemleri ve uzaktan hasta izleme teknolojileri gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Bu sistemler, sağlık profesyonellerinin iş yükünü azaltırken aynı zamanda bakım kalitesini artırmayı hedeflemektedir (1,3).

Yapay zekânın sağlık hizmetlerindeki temel avantajlarından biri, insan gözünün fark etmekte zorlandığı karmaşık örüntüleri analiz ederek erken tanı ve risk değerlendirmesi yapabilmesidir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde, kronik hastalık yönetiminde ve hasta güvenliği uygulamalarında yapay zekâ tabanlı sistemlerin klinik sonuçları iyileştirdiği bildirilmektedir. Ayrıca doğal dil işleme (NLP) teknolojileri sayesinde sağlık kayıtlarının otomatik analiz edilmesi, dokümantasyon süreçlerini hızlandırmakta ve sağlık profesyonellerinin doğrudan hasta bakımına daha fazla zaman ayırmasına olanak tanımaktadır (8).

Bununla birlikte yapay zekânın sağlık alanında yaygınlaşması bazı etik ve yönetsel sorunları da beraberinde getirmektedir. Yapay zekâ algoritmalarının şeffaf olmaması, algoritmik önyargılar, veri güvenliği sorunları ve hasta mahremiyetinin korunması günümüzde önemli tartışma alanları arasında yer almaktadır. Bu nedenle yapay zekânın sağlık profesyonellerinin yerini alan bir sistemden ziyade, klinik karar süreçlerini destekleyen ve insan merkezli bakımı güçlendiren tamamlayıcı bir teknoloji olarak değerlendirilmesi önem taşımaktadır (4,5). Tablo 1’de, yapay zekânın hemşirelik uygulamalarındaki temel kullanım alanları ve bu teknolojilerin hasta bakımı ile klinik karar verme süreçlerine sağladığı katkılar özetlenmiştir.

Tablo 1. Hemşirelikte Yapay Zekâ Kullanım Alanları

Kullanım Alanı	Yapay Zekâ Uygulaması	Hemşirelik Açısından Katkısı
Düşme riski değerlendirmesi	Klinik notların ve mobilite verilerinin analiz edilmesi	Yüksek riskli hastaların erken belirlenmesi ve önleyici girişimlerin planlanması
Bası yarası yönetimi	Tahmine dayalı risk analiz modelleri	Bası yarası gelişmeden önce koruyucu bakımın başlatılması
İlaç güvenliği	İlaç etkileşimi ve doz hatalarının otomatik analizi	Tıbbi hata riskinin azaltılması ve hasta güvenliğinin artırılması
Erken sistemleri	Sepsis ve klinik kötüleşmenin önceden tahmini	Erken müdahale ile mortalite ve komplikasyonların azaltılması
Yoğun bakım uygulamaları	Multimodal veri analizi ve otomatik izlem sistemleri	Kritik hastaların sürekli değerlendirilmesi ve hızlı klinik karar desteği
Kronik hastalık yönetimi	Giyilebilir teknolojiler ve uzaktan izlem	Hastaların sürekli takibi ve bireyselleştirilmiş bakım planlarının oluşturulması
Tele-sağlık uygulamaları	Chatbotlar ve sanal sağlık asistanları	Taburculuk sonrası hasta izlemi ve bakım sürekliliğinin sağlanması
Klinik karar destek sistemleri	Gerçek zamanlı veri analizi ve öneri sistemleri	Hemşirelik bakım kararlarının kanıta dayalı biçimde desteklenmesi
Dokümantasyon süreçleri	Doğal dil işleme (NLP) ve ses tanıma sistemleri	Dokümantasyon yükünün azaltılması ve hasta bakımına daha fazla zaman ayrılması

Kaynak: Brydges (2025) (1); Bulut (2025) (2); Alenazi ve ark. (2024) (3); Çayır (2025) (7); Ceviz ve Özden (2025) (8).

2.1. Yapay Zekâ Kavramı ve Temel Özellikleri

Yapay zekâ; öğrenme, akıl yürütme, problem çözme ve karar verme gibi insan zekâsına özgü süreçlerin bilgisayar sistemleri tarafından gerçekleştirilmesini amaçlayan bir teknoloji alanıdır. Makine öğrenmesi (machine learning), derin öğrenme (deep learning) ve doğal dil işleme (natural language processing) gibi alt disiplinler yapay zekâ teknolojilerinin temel bileşenlerini oluşturmaktadır (1).

2.2. Klinik Karar Destek Sistemleri

Klinik karar destek sistemleri (KKDS), hasta verilerini analiz ederek sağlık

profesyonellerine tanı, tedavi ve bakım süreçlerinde destek sağlayan dijital sistemlerdir. Yapay zekâ destekli KKDS'ler; laboratuvar sonuçları, vital bulgular ve klinik kayıtları değerlendirerek erken uyarılar oluşturabilmekte ve klinik karar verme süreçlerini hızlandırabilmektedir. Bu sistemler aynı zamanda kişiselleştirilmiş bakım planlarının geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (2,3).

2.3. Erken Teşhis ve Tahmine Dayalı Analitik

Yapay zekâ destekli tahmine dayalı modeller, hastaların klinik durumundaki kötüleşmeleri önceden belirleyebilme kapasitesine sahiptir. Sepsis gelişiminin erken tahmini, yoğun bakım hastalarında kritik olay riskinin belirlenmesi, baskı yarısı ve düşme riskinin değerlendirilmesi bu uygulama alanları arasında yer almaktadır. Büyük veri analitiği ile desteklenen bu sistemler, mortalite ve komplikasyon oranlarının azaltılmasına katkı sağlayabilmektedir (8).

2.4. İş Akışı Optimizasyonu ve Otomasyon

Sağlık hizmetlerinde yapay zekâ teknolojileri yalnızca klinik süreçlerde değil, operasyonel süreçlerde de kullanılmaktadır. Doğal dil işleme tabanlı otomatik dokümantasyon sistemleri, hemşirelik kayıtlarının analiz edilmesini kolaylaştırırken dokümantasyon yükünü azaltmaktadır. Ayrıca tahmine dayalı algoritmalar aracılığıyla personel planlaması ve kaynak yönetimi optimize edilerek iş yükü dengelenebilmektedir (1).

2.5. Hasta Eğitimi ve Uzaktan İzleme Sistemleri

Yapay zekâ destekli chatbotlar, sanal asistanlar ve mobil sağlık uygulamaları hasta eğitiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu sistemler; ilaç hatırlatmaları, sağlık eğitimi, semptom takibi ve taburculuk sonrası danışmanlık hizmetleri sağlayarak hasta uyumunu artırmaktadır. Ayrıca giyilebilir teknolojiler ve uzaktan sensör sistemleri sayesinde kronik hastalıkların sürekli izlenmesi mümkün hale gelmiştir (7).

2.6. Robotik Sistemler ve İleri Tanı Teknolojileri

Robotik cerrahi sistemleri ve yapay zekâ destekli görüntüleme teknolojileri sağlık hizmetlerinde giderek yaygınlaşmaktadır. Robotik cerrahi sistemleri daha küçük cerrahi girişimler, daha az komplikasyon ve daha kısa iyileşme süresi gibi avantajlar sunmaktadır. Yapay zekâ destekli ultrason ve görüntüleme sistemleri ise erken tanı doğruluğunu artırarak klinik süreçlere katkı sağlamaktadır (9).

2.7. Yapay Zekâda Etik ve Yönetişim Sorunları

Yapay zekânın sağlık hizmetlerinde kullanımı; veri gizliliği, algoritmik önyargı, şeffaflık ve hasta güvenliği gibi etik sorunları gündeme getirmektedir. Özellikle “kara kutu” algoritmaların karar mekanizmalarının açıklanamaması,

linik güvenilirlik açısından önemli bir tartışma konusudur. Bu nedenle yapay zekâ uygulamalarının etik ilkeler doğrultusunda geliştirilmesi, insan merkezli bakım anlayışının korunması ve sağlık profesyonellerinin süreç üzerindeki denetiminin sürdürülmesi büyük önem taşımaktadır (4,6).

3. Hemşirelikte Klinik Karar Destek Sistemleri

Klinik Karar Destek Sistemleri (KKDS), sağlık profesyonellerinin klinik karar verme süreçlerini desteklemek amacıyla geliştirilen bilgi teknolojisi tabanlı sistemlerdir. Özellikle yapay zekâ destekli KKDS'lerin gelişmesiyle birlikte hemşirelik bakım süreçlerinde veri odaklı, kanıta dayalı ve standartlaştırılmış uygulamaların yaygınlaşması mümkün hale gelmiştir. Bu sistemler; hasta güvenliğinin artırılması, bakım kalitesinin iyileştirilmesi ve klinik hataların azaltılması açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Günümüzde hemşirelik uygulamalarında KKDS'ler; erken tanı, risk değerlendirmesi, bakım planlama, ilaç yönetimi ve hasta izleme süreçlerinde aktif olarak kullanılmaktadır (3).

Yapay zekâ destekli KKDS'ler geleneksel kural tabanlı sistemlerden farklı olarak büyük veri kümelerini analiz edebilmekte, örüntü tanıma yapabilmekte ve tahmine dayalı analitik modeller oluşturabilmektedir. Böylece hemşirelerin yalnızca deneyim ve sezgilerine dayalı karar vermesi yerine, kanıta dayalı veriler doğrultusunda klinik muhakemelerini destekleyen sistemler ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte bu sistemlerin etkili şekilde kullanılabilmesi; hemşirelik iş akışlarına uygun entegrasyonun sağlanmasına, kullanıcı dostu tasarımların geliştirilmesine ve hemşirelerin teknolojik süreçlere aktif katılımına bağlıdır (2).

3.1. Tanım

Klinik Karar Destek Sistemleri, hasta verilerini analiz ederek sağlık profesyonellerine klinik karar verme süreçlerinde rehberlik eden bilgisayar tabanlı sistemler olarak tanımlanmaktadır. Hemşirelik alanında KKDS'ler; hemşirelik bakım planlarının oluşturulması, hasta risklerinin belirlenmesi, ilaç güvenliğinin sağlanması ve bakım standartlarının geliştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

Yapay zekâ destekli KKDS'ler, elektronik sağlık kayıtları, laboratuvar sonuçları, vital bulgular ve hasta izlem verileri gibi çok boyutlu verileri bir araya getirerek hemşirelere gerçek zamanlı klinik öneriler sunmaktadır. Bu sistemler, insan gözünün fark etmekte zorlandığı klinik örüntüleri analiz ederek daha doğru ve hızlı karar verilmesine katkı sağlamaktadır (3).

3.2. Çalışma Prensibi

KKDS'lerin temel çalışma prensibi; farklı kaynaklardan elde edilen hasta verilerinin analiz edilmesi ve bu veriler doğrultusunda klinik öneriler

oluşturulmasına dayanmaktadır. Sistemler; elektronik sağlık kayıtları, laboratuvar verileri, monitörizasyon cihazları ve klinik gözlem sonuçlarından elde edilen büyük veri kümelerini bütüncül biçimde değerlendirmektedir (2).

Yapay zekâ algoritmaları sayesinde sistemler, hasta verilerindeki örüntüleri analiz ederek risk tahmini yapabilmekte ve erken uyarı mekanizmaları oluşturabilmektedir. Özellikle sepsis, düşme riski, bası yarası gelişimi ve kritik klinik olayların erken tahmini bu sistemlerin önemli kullanım alanları arasında yer almaktadır (8).

Etkili bir KKDS'nin geliştirilmesinde “5 doğru” yaklaşımı önemli bir rehber olarak kabul edilmektedir. Bu yaklaşım; doğru bilginin, doğru kişiye, doğru zamanda, doğru formatta ve doğru kanal aracılığıyla ulaştırılmasını hedeflemektedir. Böylece sistemlerin klinik iş akışına uyumlu şekilde çalışması ve karar verme süreçlerini desteklemesi amaçlanmaktadır (3).

3.3. Hemşirelik Bakım Süreçleriyle İlişkisi

Klinik Karar Destek Sistemleri, hemşirelik bakım sürecinin tüm aşamalarında önemli katkılar sağlamaktadır. Veri toplama, hemşirelik tanısı koyma, bakım planlama, uygulama ve değerlendirme aşamalarında kullanılan dijital sistemler, bakımın standartlaştırılmasına ve kanıta dayalı uygulamaların yaygınlaşmasına destek olmaktadır (1).

Özellikle NANDA hemşirelik tanıları ile NIC ve NOC sınıflama sistemlerinin dijital platformlarda entegre edilmesi, bakım planlarının daha sistematik biçimde hazırlanmasını sağlamaktadır. Bu durum hemşireler arasındaki uygulama farklılıklarını azaltırken bakım kalitesinin yükselmesine katkı sunmaktadır (2).

KKDS'ler aynı zamanda hemşirelerin klinik iş yükünü azaltmakta ve dokümantasyon süreçlerini hızlandırmaktadır. Otomatik veri toplama ve analiz sistemleri sayesinde hemşireler doğrudan hasta bakımına daha fazla zaman ayırabilmektedir. Bunun yanında işe yeni başlayan hemşirelerin klinik ortama uyum süreci kolaylaşmakta ve karar verme süreçlerinde destek sağlanmaktadır (7).

3.4. Elektronik Sağlık Kayıtları Entegrasyonu

Elektronik Sağlık Kayıtları (ESK) ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemleri (HBYS), klinik karar destek sistemlerinin temel veri kaynaklarını oluşturmaktadır. Yapay zekâ destekli KKDS'lerin etkin çalışabilmesi için hasta verilerinin dijital ortamda standartlaştırılmış biçimde kayıt altına alınması gerekmektedir (2).

Elektronik sağlık kayıtları entegrasyonu sayesinde laboratuvar sonuçları, vital

bulgular, ilaç bilgileri, hemşire gözlemleri ve klinik notlar eş zamanlı olarak analiz edilebilmektedir. Böylece sistemler, gerçek zamanlı uyarılar oluşturarak hasta güvenliğinin artırılmasına katkı sağlamaktadır (3).

Bununla birlikte elektronik kayıt sistemlerinin yaygın kullanımı veri güvenliği, mahremiyet ve etik sorumluluk gibi konuları da gündeme getirmektedir. Özellikle büyük veri kümelerinin işlenmesi sürecinde hasta bilgilerinin korunması ve yetkisiz erişimlerin engellenmesi kritik önem taşımaktadır. Ayrıca algoritmaların şeffaflığı ve klinik önerilerin açıklanabilir olması, hemşirelerin sisteme duyduğu güvenin artırılması açısından önemli görülmektedir (4).

4. Yapay Zekânın Hemşirelikte Klinik Kullanım Alanları

Yapay zekâ, hemşirelik pratiğinde geleneksel yöntemlerden veri odaklı, tahmine dayalı analitik araçlara geçişi sağlayarak klinik karar verme süreçlerini kökten dönüştürmektedir.

Karmaşık hasta verilerini analiz edebilen bu sistemler, hemşirelerin iş yükünü azaltırken bakımın kalitesini ve güvenliğini artırmaktadır (1).

4.1. Düşme Riski Değerlendirmesi

Yapay zekâ destekli sistemler, düşme riskinin değerlendirilmesinde geleneksel ölçeklerin ötesinde daha kapsamlı analizler sunmaktadır. Özellikle Doğal Dil İşleme (Natural Language Processing-NLP) teknolojileri sayesinde hemşirelerin serbest metin biçiminde oluşturduğu klinik notlar analiz edilerek yüksek düşme riski taşıyan hastalar belirlenebilmektedir. Ayrıca ilaç kullanımı, düşme öyküsü ve mobilite kalıpları gibi çok boyutlu verileri birlikte değerlendiren yapay zekâ sistemleri, düşme riskini geleneksel yöntemlere göre daha yüksek doğruluk oranlarıyla tahmin edebilmektedir (3).

4.2. Bası Yarası Riski

Bası yaralarının önlenmesi, hemşirelik bakım kalitesinin en önemli göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Yapay zekâ destekli sistemler, bu alanda geleneksel değerlendirme yöntemlerine göre daha yüksek doğruluk oranları sunmaktadır. Özellikle hareketlilik skorları, perfüzyon ölçümleri ve diyabet ile obezite gibi eşlik eden hastalıkları birlikte değerlendiren tahmine dayalı yapay zekâ modellerinin, bası yarası gelişim riskini öngörmeye Braden Ölçeği'ne kıyasla daha başarılı olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bu sistemler, riskli bölgelerde deri bütünlüğü bozulmadan önce hemşirelere erken uyarılar sağlayarak koruyucu bakım girişimlerinin zamanında başlatılmasına olanak tanımaktadır (3).

4.3. İlaç Güvenliği

Yapay zekâ teknolojileri, özellikle yüksek riskli klinik ortamlarda ilaç hatalarının azaltılmasında önemli bir destek sağlamaktadır. Yapay zekâ destekli sistemler; hasta verilerini reçetelerle eş zamanlı olarak karşılaştırarak olası ilaç etkileşimlerini, kontrendikasyonları ve dozaj hatalarını gerçek zamanlı biçimde tespit edebilmektedir. Bunun yanı sıra makine öğrenimi algoritmaları, geniş veri kümelerini analiz ederek hastaya özgü toksisite risklerini değerlendirebilmekte ve özellikle karmaşık tedavi süreçlerinde hemşirelerin klinik karar verme süreçlerini desteklemektedir (2).

4.4. Erken Uyarı Sistemleri

Klinik durumdaki kötüleşmenin erken dönemde fark edilmesi, hasta güvenliğinin sağlanması ve mortalite oranlarının azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Yapay zekâ destekli sistemler, yaşamsal bulgular ve laboratuvar verilerini analiz ederek özellikle sepsis gibi kritik durumları klinik belirtiler ortaya çıkmadan saatler önce tahmin edebilmektedir. TREWS gibi yapay zekâ tabanlı erken uyarı sistemleri, sepsis gelişimini klinik olarak tanınmadan 6 ila 48 saat öncesine kadar öngörebilmektedir. Ayrıca yapay zekâ teknolojileri, insan gözünün fark etmekte zorlanacağı ince fizyolojik değişimleri sürekli izleyerek hemşireleri zamanında müdahale konusunda uyarmakta ve böylece kritik komplikasyonların önlenmesine katkı sağlamaktadır (8).

4.5. Yoğun Bakım Uygulamaları

Yoğun bakım üniteleri, sürekli veri akışı ve karmaşık klinik süreçler nedeniyle yapay zekâ teknolojilerinin en yoğun kullanıldığı klinik alanlardan biridir. Yapay zekâ destekli derin öğrenme modelleri, yaşamsal bulgular ve klinik verileri birlikte analiz ederek hastaların kısa dönem klinik kötüleşme riskini yüksek doğrulukla tahmin edebilmektedir. Bu sistemler, özellikle kritik durumların erken fark edilmesine katkı sağlayarak hızlı müdahale olanağı sunmaktadır. Ayrıca otomatik dokümantasyon sistemleri ve ses tanıma teknolojileri, hemşirelerin idari iş yükünü azaltmakta ve doğrudan hasta bakımına daha fazla zaman ayırabilmelerine olanak tanımaktadır (8).

4.6. Kronik Hastalık Yönetimi

Kronik hastalık yönetiminde yapay zekâ teknolojileri, hastaya özgü ve sürdürülebilir bakım planlarının oluşturulmasına önemli katkılar sağlamaktadır. Yapay zekâ destekli sistemler; hastaların yaşam tarzı özelliklerini, biyometrik verilerini ve klinik geçmişlerini analiz ederek diyabet, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi kronik hastalıklarda bireyselleştirilmiş eğitim, ilaç düzenlemesi ve bakım önerileri sunabilmektedir. Giyilebilir teknolojiler ve uzaktan izlem

sistemleri sayesinde hastalar sürekli takip edilebilmekte, hemşirelerin erken mşdahale etmesine olanak sağlanmaktadır (1).

4.7. Tele-Sağlık

Yapay zekâ teknolojileri, sağlık hizmetlerine erişimin sınırlı olduğu bşlgelerde ve taburculuk sonrası bakım sşreçlerinde önemli bir destek mekanizması oluşturmaktadır. Yapay zekâ destekli sanal asistanlar ve chatbotlar, taburcu hastaların ilaç uyumu, semptom takibi ve kontrol sşreçlerinin uzaktan yşnetilmesini desteklemektedir. Ayrıca tele-tıp platformlarına entegre edilen yapay zekâ araçları, hastalara kişiselleştirilmiş danışmanlık hizmetleri sunarak bakım sşrekliğini desteklemekte ve hastaneye tekrar yatış oranlarının azaltılmasına katkı sağlamaktadır (7).

5. Hemşirenin Değişen Rolş

Sağlıkta dijital dşnşşşm, hemşirelik mesleğini teknolojiyle bştşnleşmiş ve veri odaklı bir yapıya dşnşştşrmektedir. Hemşireler artık yalnızca bakım veren değil, aynı zamanda dijital verileri yorumlayarak klinik karar sşreçlerine katkı sağlayan profesyoneller olarak şne çıkmaktadır. Elektronik sağlık kayıtları, yapay zekâ destekli sistemler ve uzaktan izlem teknolojilerinin yaygınlaşmasıyla birlikte bilişim hemşireliği, dijital hastane yşneticiliği ve tele-sağlık koordinatřrlřėř gibi yeni uzmanlık alanları şnem kazanmıştır. Ayrıca hemşireler, yapay zekâ sistemlerinin tasarımı, uygulanması ve denetiminde aktif rol alarak hasta gşvenliği ve bakım kalitesinin sşrdşrşlmesine katkı sağlamaktadır (6).

5.1. Dijital Okuryazarlık

Teknolojik gelişmelerin hızla artması, hemşirelerin dijital sağlık ve bilişim alanlarında yetkin olmasını gerekli hale getirmektedir. Dijital okuryazarlık; sağlık verilerini anlama, değerlendirme, yorumlama ve etkili biçimde kullanabilme becerisi olarak tanımlanmaktadır. Bu sşreçte hemşirelerin yapay zekâ, veri gşvenliği ve etik konularında sşrekli eğitim programlarına katılması şnem taşımaktadır. Ayrıca hemşirelik eğitim mşfredatlarının, řėrencileri veri bilimi ve dijital teknolojilerin gşvenli kullanımı konusunda hazırlayacak şekilde gşncellenmesi şnerilmektedir (7).

5.2. Veri Yşnetimi

Hemşireler, dijital sağlık sistemlerinde hem verinin şreticisi hem de kullanıcısı olarak şnemli bir role sahiptir. Bakım sşrecinde kayıt edilen verilerin doğruluğu ve břtřnlřėř, yapay zekâ sistemlerinin etkinliği ve hasta gşvenliği açısından kritik şnem taşımaktadır. Ayrıca elektronik sağlık kayıtlarının yşnetiminde hasta mahremiyetinin korunması ve veri gizliliğinin sağlanması

hemşirelerin etik ve yasal sorumlulukları arasında yer almaktadır. Bunun yanında hemşireler, büyük veri kullanımında ortaya çıkabilecek önyargı ve eşitsizlikleri fark ederek adil ve güvenli veri yönetiminin savunuculuğunu üstlenmektedir (6).

5.3. Teknoloji Temelli Bakım

Teknoloji, hemşirelik bakımını daha güvenli, hızlı ve kişiselleştirilmiş hale getiren önemli bir destek aracıdır. Yapay zekâ destekli klinik karar destek sistemleri; erken tanı, ilaç güvenliği ve risk değerlendirmesi gibi alanlarda hemşirelerin klinik karar süreçlerini desteklemektedir. Ayrıca robotik sistemler, teletıp uygulamaları ve otomatik dokümantasyon teknolojileri hemşirelerin iş yükünü azaltarak doğrudan hasta bakımına daha fazla zaman ayırmasına katkı sağlamaktadır (1).

5.4. İnsan-Merkezli Bakımın Korunması

Dijitalleşmenin sağlık hizmetlerinde yaygınlaşmasına rağmen hemşirelik bakımının temelinde yer alan şefkat, empati ve terapötik iletişimin korunması büyük önem taşımaktadır. Teknolojinin insan merkezli bir yaklaşımla kullanılmaması, bakım süreçlerinin mekanikleşmesine ve hastaların bakım algısının zayıflamasına neden olabilmektedir. Bu nedenle yapay zekâ ve dijital sistemlerin hemşirenin klinik yargısının yerine geçen değil, onu destekleyen ve güçlendiren tamamlayıcı araçlar olarak kullanılması gerekmektedir. Hemşireler, teknoloji ile insan dokunuşu arasındaki dengeyi koruyarak terapötik insan ilişkisini sürdüren temel sağlık profesyonelleri olmaya devam etmektedir (5).

6. Avantajlar ve Sınırlılıklar

Sağlık hizmetlerinde ve hemşirelikte dijital dönüşüm, yapay zekâ ve klinik karar destek sistemlerinin (KKDS) entegrasyonu, hem önemli avantajlar sağlamakta hem de belirli sınırlılıklar ve sorumluluklar getirmektedir.

6.1. Klinik Yararlar

Dijital sistemler ve yapay zekâ teknolojileri, hasta sonuçlarının iyileştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Yapay zekâ destekli modeller; yaşamsal bulgular ve klinik verileri analiz ederek sepsis ve yoğun bakımda gelişebilecek kritik durumları erken dönemde öngörebilmektedir. Ayrıca büyük veri analitiği sayesinde kişiselleştirilmiş bakım planları oluşturulabilmekte, robotik cerrahi ve yapay zekâ destekli tanı araçları ise daha güvenli ve hızlı klinik uygulamalara katkı sağlamaktadır (3).

6.2. İş Yüğü Yönetimi

Dijital teknolojiler ve yapay zekâ uygulamaları, hemşirelerin iş yükünü azaltarak hasta bakımına daha fazla zaman ayırmasına katkı sağlamaktadır. Rutin süreçlerin otomasyonu operasyonel verimliliği artırırken, doğal dil işleme ve ses tanıma teknolojileri dokümantasyon süreçlerini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca

robotik sistemler; ilaç dağıtımı, malzeme taşıma ve hasta transferi gibi görevlerde destek sağlayarak fiziksel iş yükünü hafifletmektedir (1).

6.3. Hata Azaltma

Dijital dönüşümün sağlık hizmetlerine sağladığı en önemli katkılardan biri hasta güvenliğinin artırılmasıdır. Yapay zekâ destekli sistemler; ilaç etkileşimlerini, alerjileri ve dozaj hatalarını gerçek zamanlı olarak analiz ederek tıbbi hata riskini azaltmaktadır. Ayrıca yapay zekâ modelleri, bası yarası ve düşme riski gibi komplikasyonları geleneksel değerlendirme yöntemlerine göre daha yüksek doğrulukla tahmin ederek önleyici bakım girişimlerinin zamanında uygulanmasına olanak tanımaktadır. Bunun yanında güvenli cerrahi kontrol listeleri ve kanıta dayalı bakım protokollerinin dijital sistemlere entegre edilmesi, bakım süreçlerinde standartlaşmayı sağlayarak kaliteyi artırmaktadır (2). Tablo 2’de, yapay zekâ teknolojilerinin sağlık hizmetleri ve hemşirelik uygulamalarında sağladığı temel avantajlar ile beraberinde getirdiği etik, teknik ve klinik riskler özetlenmiştir.

Tablo 2. Yapay Zekânın Sağlık Hizmetlerindeki Avantajları ve Riskleri

Avantajlar	Açıklama	Riskler	Açıklama
Erken teşhis ve tahmin	Sepsis, düşme riski ve klinik kötüleşmenin erken belirlenmesini sağlar	Otomasyon önyargısı	Sağlık profesyonellerinin yapay zekâ önerilerine aşırı güven duyması
Hasta güvenliğinin artırılması	İlaç etkileşimleri ve doz hatalarının azaltılmasına katkı sağlar	Kara kutu problemi	Algoritmaların karar süreçlerinin şeffaf olmaması
İş yükünün azaltılması	Otomatik dokümantasyon ve veri analizi ile zaman tasarrufu sağlar	Veri gizliliği sorunları	Hasta verilerinin güvenliği ve mahremiyet riskleri
Kişiselleştirilmiş bakım	Hastaya özgü bakım planlarının oluşturulmasına destek olur	Algoritmik önyargı	Yanlı veri setleri nedeniyle adaletsiz sonuçlar oluşabilmesi
Uzaktan izlem ve bakım	Kronik hastaların sürekli takip edilmesini sağlar	Teknoloji bağımlılığı	Klinik karar süreçlerinde teknolojiye aşırı bağımlılık gelişmesi
Klinik karar desteği	Hemşirelerin klinik muhakeme süreçlerini destekler	Empati eksikliği	İnsan merkezli bakımın mekanikleşme riski
Operasyonel verimlilik	Personel planlaması ve kaynak yönetimini optimize eder	Teknik altyapı sorunları	Sistem arızaları ve dijital erişim problemleri
Eğitim ve simülasyon desteği	Güvenli öğrenme ortamları oluşturur	Eğitim gereksinimi	Sağlık profesyonellerinin sürekli teknoloji eğitimi ihtiyacı

Kaynak: American Nurses Association (2022) (4); Nurkalem ve Gülseven Karabacak (2025) (5); Ball Dunlap ve Michalowski (2024) (6); Brydges (2025) (1); Alenazi ve ark. (2024) (3).

6.4. Teknoloji Bağımlılığı

Dijital teknolojiler ve yapay zekâ uygulamaları sağlık hizmetlerinde önemli avantajlar sağlamakla birlikte bazı etik ve klinik riskleri de beraberinde getirmektedir. Hemşirelerin kendi klinik yargıları yerine yapay zekâ önerilerine aşırı güven duyması, “otomasyon önyargısı” olarak tanımlanmakta ve klinik muhakeme becerilerinin zayıflamasına neden olabilmektedir. Ayrıca yapay zekâ algoritmalarının karar süreçlerinin şeffaf olmaması, “kara kutu” problemi olarak ifade edilmekte ve güven ile hesap verebilirlik açısından önemli tartışmalara yol açmaktadır. Bunun yanında yapay zekâ sistemleri; empati, şefkat ve duygusal destek gibi hemşireliğin temel insani boyutlarını tam olarak karşılayamadığı için bakım süreçlerinde mekanikleşme riski oluşturabilmektedir (4,5).

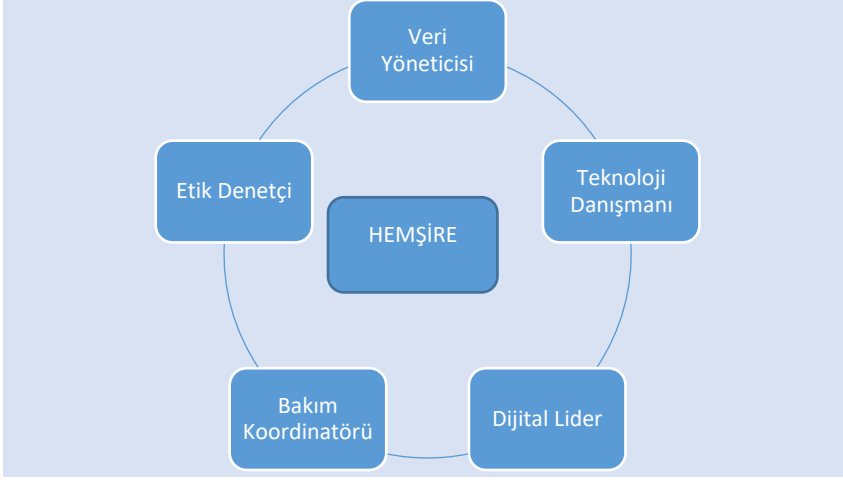
6.5. Eğitim Gereksinimleri

Dijital dönüşüm sürecinin etkili şekilde sürdürülebilmesi için hemşirelerin yeni bilgi ve beceriler kazanması gerekmektedir. Bu süreçte dijital sağlık ve veri okuryazarlığı becerilerinin geliştirilmesi, hemşirelerin sağlık verilerini analiz edebilmesi ve teknolojik sistemleri güvenli biçimde kullanabilmesi açısından önem taşımaktadır. Yapay zekâ tabanlı simülasyon uygulamaları, öğrencilerin ve klinik hemşirelerin gerçek hasta riski oluşturmadan güvenli ortamlarda deneyim kazanmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca veri gizliliği, mahremiyet ve yapay zekâ etiği konularında sürekli eğitim programlarının düzenlenmesi gerekmektedir. Hemşirelerin yapay zekâ sistemlerinin tasarım, uygulama ve değerlendirme süreçlerinde aktif rol alabilmesi için multidisipliner iş birliği, liderlik ve bilişim yetkinliklerinin desteklenmesi büyük önem taşımaktadır (6,7).

7. Gelecek Perspektifi

Sağlık hizmetlerinde dijital dönüşümün hız kazanmasıyla birlikte geleceğin hastaneleri; yapay zekâ, büyük veri, robotik sistemler ve uzaktan izlem teknolojileriyle bütünleşmiş akıllı sağlık ekosistemlerine dönüşmektedir. Bu dönüşüm süreci hemşirelik mesleğini de geleneksel bakım modellerinden uzaklaştırarak veri odaklı, teknolojiyle entegre ve yüksek düzeyde profesyonelleşmiş bir yapıya taşımaktadır. Geleceğin dijital hastanelerinde hemşireler yalnızca bakım veren sağlık profesyonelleri değil, aynı zamanda veri yöneticisi, teknoloji danışmanı, etik denetçi ve stratejik karar verici roller üstlenecektir (1). Şekil 1’de dijital dönüşüm sürecinde hemşirenin üstlenmesi beklenen yeni profesyonel roller özetlenmiştir.

Şekil 1. Dijital Dönüşüm Sürecinde Hemşirenin Yeni Roller



7.1. Büyük Veri ve Veri Yönetiminde Hemşirenin Rolü

Dijital sağlık sistemlerinde hemşireler, bakım sürecinde üretilen büyük verilerin yönetiminde önemli sorumluluklar üstlenecektir. Klinik verilerin doğruluğu, güvenliği ve standardizasyonunun sağlanması, yapay zekâ sistemlerinin etkinliği açısından kritik önem taşımaktadır. Bu nedenle hemşirelerin “veri bekçisi” (data steward) rolü daha görünür hale gelecektir. Ayrıca hemşireler, yapay zekâ algoritmalarının geliştirilmesi, veri etiketleme süreçleri ve klinik geçerliliğin değerlendirilmesi aşamalarında aktif paydaş olarak görev alacaktır (6).

7.2. Yeni Teknolojik ve Klinik Uzmanlık Alanları

Dijital hastanelerin yaygınlaşmasıyla birlikte bilişim hemşireliği, dijital hastane yöneticiliği ve veri etiği uzmanlığı gibi yeni profesyonel roller ön plana çıkacaktır. Ayrıca tele-sağlık uygulamaları, sanal gerçeklik teknolojileri ve uzaktan bakım sistemleri sayesinde hemşirelerin hastaları ev ortamında izleme ve danışmanlık verme rolleri artacaktır. Robotik cerrahi sistemleri ve otomasyon teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte robotik sistem koordinatörlüğü gibi ileri düzey teknik uzmanlık alanlarının da önem kazanacağı öngörülmektedir (1).

7.3. Etik Liderlik ve Hasta Savunuculuğu

Geleceğin dijital sağlık sistemlerinde hemşirelerin etik liderlik rolü daha kritik hale gelecektir. Yapay zekâ algoritmalarında oluşabilecek önyargıların fark edilmesi, veri güvenliğinin korunması ve hasta haklarının savunulması hemşirelerin temel sorumlulukları arasında yer alacaktır. Ayrıca hemşireler,

yapay zekâ sistemlerinin “kara kutu” kararlarına karşı klinik muhakemelerini kullanarak şeffaflık ve hesap verebilirliğin sağlanmasına katkı sunacaktır (4).

7.4. İnsan Merkezli Bakımın Sürdürülmesi

Teknolojik gelişmelerin artmasına rağmen hemşireliğin temelinde yer alan empati, şefkat ve terapötik iletişimin korunması gelecekte de önemini sürdürecektir. Yapay zekâ ve dijital sistemler, hemşirenin klinik uzmanlığını destekleyen araçlar olarak değerlendirilmeli; insan dokunuşunun yerini alan mekanik sistemlere dönüşmemelidir. Bu nedenle hemşireler, teknoloji ile insan merkezli bakım arasındaki dengeyi koruyan temel sağlık profesyonelleri olmaya devam edecektir (5).

7.5. Sürekli Eğitim ve Politika Geliştirme

Geleceğin hemşiresi, yaşam boyu öğrenmeyi benimseyen ve dijital sağlık alanındaki gelişmeleri sürekli takip eden bir profesyonel olacaktır. Dijital sağlık okuryazarlığı, veri yönetimi, yapay zekâ etiği ve bilişim yetkinliklerinin sürekli güncellenmesi gerekecektir. Ayrıca hemşirelerin sağlık politikalarının oluşturulması, yapay zekâ yönetim süreçleri ve dijital sağlık stratejilerinin geliştirilmesi aşamalarında karar verici mekanizmalarda daha aktif rol alması beklenmektedir (7).

8. Sonuç

Sağlık hizmetlerinde dijital dönüşüm, yapay zekâ, büyük veri, robotik sistemler ve klinik karar destek teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte hemşirelik uygulamalarında köklü değişimlere yol açmaktadır. Günümüzde dijital sağlık teknolojileri; erken tanı, risk değerlendirmesi, hasta güvenliği, iş akışı optimizasyonu ve kişiselleştirilmiş bakım süreçlerinde önemli katkılar sağlamaktadır. Özellikle yapay zekâ destekli klinik karar destek sistemleri, hemşirelerin klinik muhakeme süreçlerini destekleyerek bakım kalitesinin artırılmasına ve kanıta dayalı uygulamaların yaygınlaşmasına yardımcı olmaktadır (1,3).

Dijital sistemlerin sağlık hizmetlerine entegrasyonu yalnızca teknolojik bir dönüşüm değil, aynı zamanda hemşirelik rollerinin yeniden şekillenmesini de beraberinde getirmektedir. Hemşireler; veri yöneticisi, dijital sağlık danışmanı, etik denetçi ve teknoloji kullanıcıları olarak sağlık ekosisteminde daha stratejik bir konuma gelmektedir. Bu süreçte dijital sağlık okuryazarlığı, veri yönetimi becerileri ve yapay zekâ teknolojilerine yönelik yetkinliklerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bununla birlikte yapay zekâ ve dijital teknolojilerin sağlık hizmetlerinde yaygınlaşması; veri gizliliği, algoritmik önyargı, şeffaflık ve otomasyon

bağımlılığı gibi etik ve hukuki sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle dijital sistemlerin insan merkezli bakım anlayışı doğrultusunda kullanılması, hemşirelerin klinik yargısının korunması ve terapötik insan ilişkilerinin sürdürülebilmesi kritik önem taşımaktadır. Teknoloji, hemşirenin yerini alan bir unsur değil; klinik uzmanlığını destekleyen ve bakım süreçlerini güçlendiren tamamlayıcı bir araç olarak değerlendirilmelidir (4,5).

Sonuç olarak geleceğin sağlık sistemlerinde hemşireler; teknolojiyi etkin kullanan, veriden anlam çıkarabilen, etik ilkeleri koruyan ve insan odaklı bakım anlayışını sürdüren profesyoneller olarak sağlık hizmetlerinin merkezinde yer almaya devam edecektir. Dijital dönüşüm sürecinin başarılı şekilde yönetilebilmesi için hemşirelerin eğitim, araştırma, teknoloji geliştirme ve sağlık politikalarının oluşturulması süreçlerine aktif katılımının desteklenmesi gerekmektedir (1).

Gelecekte yapay zekâ destekli sistemlerin hemşirelik bakımına entegrasyonunun, etik ilkeler ve insan merkezli bakım anlayışı doğrultusunda sürdürülmesi kritik önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Brydges, G. (2025). Artificial intelligence in nursing practice: Decisional support, clinical integration, and future directions. *OJIN: The Online Journal of Issues in Nursing*, 30(2). <https://doi.org/10.3912/OJIN.Vol30No02Man04>
2. Bulut, C. (2025). Sağlık kurumlarında yapay zekâ destekli karar destek sistemlerinin kullanımı. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, 11(1), 27-37. <https://izlik.org/JA78AG89SK>
3. Alenazi, A. S., Alrashedi, J. A., Alrshidi, K. A., Alshehri, R. M. N., Al Dehimi, H. M. H., Alrukhaime, W. G. F., Alnogimish, A. I., Alanazi, H. S., Almutairi, A. M., Almutairi, K. M., Alotaibi, T. A., Raja, A. M., Alrashedi, F. A., & Almutairi, A. M. (2024). The efficacy and ethics of AI-powered clinical decision support systems in nursing practice: A systematic review. *Saudi Journal of Medicine and Public Health*, 1(2), 1196-1202. <https://doi.org/10.64483/202412328>
4. Akalın, B., & Veranyurt, Ü. (2022). Sağlık Bilimlerinde Yapay Zekâ Tabanlı Klinik Karar Destek Sistemleri. *Gevher Nesibe Journal Of Medical And Health Sciences*, 7(18), 64-73. <https://doi.org/10.46648/gnj.368>
5. Nurkalem, S., & Gülseven Karabacak, B. (2025). Hemşirelikte yapay zekâ: Teknolojik devrimin etik ve hûmanistik boyutu. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi*, 7(2), 116-123. <https://doi.org/10.33308/2687248x.202572383>
6. Ball Dunlap, P. A., & Michalowski, M. (2024). Advancing AI data ethics in nursing: Future directions for nursing practice, research, and education. *JMIR Nursing*, 7, e62678. <https://doi.org/10.2196/62678>
7. Çayır, A. (2025). Hemşirelik eğitiminde yapay zekânın önemi ve kullanım alanları. *Balkan Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(3), 188-192. <https://doi.org/10.61830/balkansbd.1620267>
8. Ceviz, A., & Özden, G. (2025). Yoğun bakımda yapay zekânın etik sonuçları: Klinik karar verme ve hemşirelik uygulamaları üzerine bir literatür incelemesi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 29(2), 152-160. <https://doi.org/10.62111/ybhd.1606594>
9. Türk Cerrahi ve Ameliyathane Hemşireleri Derneği. (2019). 3. Uluslararası 11. Ulusal Türk Cerrahi ve Ameliyathane Hemşireliği Kongresi kongre kitabı. Türk Cerrahi ve Ameliyathane Hemşireleri Derneği.



BÖLÜM 24

Kolon Divertiküler Hastalığı: Epidemiyoloji, Patofizyoloji, Klinik Özellikler ve Güncel Yönetim

Uğur Topal¹ & Burak Aydoğan²

Giriş

Kolon divertiküler hastalığı, kolonik mukoza ve submukozanın muskularis propria'daki zayıf noktalardan herniasyonu ile karakterize, klinik spektrumu asemptomatik bir radyolojik bulgudan hayati tehdit oluşturan komplike tablolara uzanan heterojen bir antitedir. Yaşla birlikte prevalans belirgin biçimde artar; gelişmiş ülkelerde 60 yaşın üzerinde yaklaşık üçte bir, 80 yaş üstünde yarıdan fazla bireyde divertikül saptanmaktadır. (Strate ve Morris, 2019) Bu yaygınlığa karşın, divertikülü olan bireylerin büyük çoğunluğu yaşamı boyunca asemptomatik kalır ve insidental divertikülozda akut atak gelişme riski uzun dönemde %5'in altındadır. (Strate ve Morris, 2019)

Hastalığın kavramsal çerçevesi son on beş yılda köklü biçimde değişmiştir. Klasik “lif eksikliği” modeli yerini, kolon duvarındaki yapısal değişiklikler, motilite bozuklukları, düşük dereceli mukozal inflamasyon, mikrobiyom değişiklikleri ve genetik yatkınlığın etkileşimine dayanan çok faktörlü bir modele bırakmıştır; ikiz çalışmaları kalıtsal katkıyı %40'a yakın bulmuş, genom çapında ilişkilendirme analizleri ise bağ dokusu ve düz kas biyolojisiyle ilişkili 40'ı aşkın yatkınlık lokusu tanımlamıştır. (Tursi ve ark., 2020)

Klinik yönetimde paradigma kayması en az patogeneze kadar belirgin olmuştur. AVOD, (Chabok ve ark., 2012) DIABOLO (Daniels ve ark., 2017) ve DINAMO (Mora-López ve ark., 2021) randomize çalışmaları, hafif komplike olmayan akut divertikülitte antibiyotik kullanımının hastalık seyrini değiştirmediğini göstermiş ve seçici antibiyotik kullanımının güncel kılavuzlara yansımaları sağlamıştır. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021; Sartelli ve ark., 2020) “İki atak sonrası elektif rezeksiyon” eşiği terk edilmiş; cerrahi karar bireyselleştirilmiştir. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021) Komplike hastalıkta da değişiklikler kayda değerdir: serbest perforasyonda Hartmann prosedürü tek seçenek olmaktan çıkmış, LADIES çalışması seçilmiş hastalarda

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye ORCID: 0000-0003-1305-2056

² Uzman Dr., İslahiye Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Gaziantep, Türkiye ORCID: 0000-0003-3667-3293

primer anastomozun stomasız sağkalım üstünlüğünü ortaya koymuştur. (Lambrichts ve ark., 2019)

Bu paradigma değişiklikleri, divertiküler hastalığın yönetimini gerçek anlamda multidisipliner bir alana dönüştürmüştür. Bu bölümde kolon divertiküler hastalığı multidisipliner bir okur kitlesine yönelik olarak terminoloji, epidemiyoloji, patofizyoloji, klinik prezentasyon, tanı-evreleme ve güncel medikal–cerrahi yönetim ilkeleri çerçevesinde, klinisyenin karar zemini oluşturacak biçimde işlenmiştir.

Bölüm 1: Tanımlar ve Terminoloji

Divertiküler hastalık spektrumu içinde kullanılan terimlerin doğru ayrımı, hem klinik karar verme hem de literatür yorumlama açısından kritiktir. Aynı terimler farklı çalışmalarda farklı anlamlarda kullanılmış, bu durum özellikle SUDD ve SCAD gibi alt başlıklarda kavram karmaşası yaratmıştır. Bu bölümde, güncel uluslararası uzlaş ve kılavuz tanımları temel alınarak terminoloji standardize edilmektedir.

1.1. Divertikül ve Divertiküloz

Divertikül, kolon duvarının dışa doğru kese benzeri çıkıntısıdır. Kolonik divertiküller, müsküler tabakanın tüm katmanlarını içermediklerinden — yalnızca mukoza ve submukoza, vasa rectanın muskularis propriayı geçtiği zayıf perivasküler alanlardan dışarı herniye olur — gerçek divertikül değil, **psödodivertikül** olarak sınıflandırılır. (Wedel ve ark., 2015) Konjenital sağ kolon divertikülleri ise nadir bir istisna oluşturur; bunlar tüm kolon duvar tabakalarını içeren gerçek divertiküllerdir.

Divertiküloz, kolonda divertikül varlığını ifade eder; klinik bir tanı değil, anatomik veya radyolojik bir bulgudur. Divertikülozlu bireylerin büyük çoğunluğu yaşamı boyunca asemptomatik kalır. (Strate ve Morris, 2019)

1.2. Divertiküler Hastalık

Divertiküler hastalık (diverticular disease), divertiküllerin varlığına bağlı olarak gelişen klinik olarak anlamlı semptom veya komplikasyonları ifade eden şemsiye terimdir. Bu kavram altında semptomatik komplike olmayan divertiküler hastalık (SUDD), akut divertikülit, divertikülozla ilişkili segmental kolit (SCAD) ve divertiküler kanama yer alır. (Tursi ve ark., 2020) Asemptomatik divertiküloz bu şemsiye dışındadır.

1.3. Semptomatik Komplike Olmayan Divertiküler Hastalık (SUDD)

SUDD, divertikül varlığında sistemik inflamasyon kanıtı bulunmaksızın görülen tekrarlayıcı abdominal semptomlar ile tanımlanır. Tipik klinik özellikleri sol alt kadranda lokalize, dışkılama ile ilişkili veya bağımsız, persistan veya tekrarlayıcı karın ağrısıdır; bu ağrıya sıklıkla şişkinlik ve dışkılama alışkanlığında

değişiklik eşlik eder. (Calini ve ark., 2023) SUDD'un tanımındaki kritik bileşen, **akut divertikülitin laboratuvar (CRP yüksekliği, lökositoz) veya görüntüleme bulgularının yokluğudur**. Bu yönüyle SUDD, akut divertikülitte ayrılır.

SUDD'un irritabl bağırsak sendromu (İBS) ile klinik örtüşmesi belirgindir ve ayrımı zorlaştırır; her iki durumda da abdominal ağrı ve dışkılama alışkanlığı değişikliği başlıca semptomlardır. Ancak SUDD'da ağrının daha çok sol alt kadranda lokalize, daha uzun süreli (>24 saat) ve daha şiddetli olduğu, ayrıca düşük dereceli inflamasyon belirteçlerinin (örneğin yükselmiş fekal kalprotektin) eşlik edebildiği bildirilmiştir. (Calini ve ark., 2023) Bu ayrım klinik pratikte kritiktir, çünkü SUDD'lu hastalarda zamanla akut divertikülit gelişme riski İBS'li hastalardan farklıdır.

1.4. Akut Divertikülit

Akut divertikülit, divertikül çevresinde gelişen akut inflamatuvar tabloyu ifade eder; enfeksiyon bileşeni özellikle komplike veya sistemik bulgulu olgularda klinik önem kazanır. Tipik olarak akut başlangıçlı sol alt kadranda ağrısı, lokal hassasiyet, ateş, lökositoz ve CRP yüksekliği ile prezente olur. (Swanson ve Strate, 2018) Spektrum hafif komplike olmayan formdan komplike formlara uzanır ve komplikasyon varlığına göre iki ana gruba ayrılır:

- Komplike olmayan akut divertikülit: Kolon duvarında inflamasyon ve perikolik yağ dokusunda inflamatuvar değişiklikler ile sınırlı; apse, fistül, obstrüksiyon, yaygın serbest hava veya peritonit bulunmayan tablo.
- Komplike akut divertikülit: Aps, fistül, striktür/obstrüksiyon, yaygın serbest hava, serbest perforasyon veya peritonit varlığı. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021)

Bu ikili sınıflama temel klinik karar zeminidir; ancak komplike hastalığın şiddet derecelendirmesi için ek sınıflama sistemleri (Hinchey, Modified Hinchey, WSES) kullanılır. Bu sistemler “Tanı ve Evreleme” bölümünde detaylı işlenmektedir.

1.5. Divertikülozla İlişkili Segmental Kolit (SCAD)

SCAD, divertiküllerin bulunduğu kolon segmentinde (tipik olarak sigmoid veya sol kolon) interdivertiküler mukozayı tutan, divertiküler ağız ve rektumu koruyan kronik inflamatuvar bir antitedir. (Sbarigia ve ark., 2023) Klinik olarak kronik veya tekrarlayıcı diyare, hematokezya, abdominal ağrı ve daha az sıklıkla tenesmus ile ortaya çıkar.

SCAD'ın ayırıcı tanısında inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) kritik öneme sahiptir; özellikle yaşlı hastada yeni başlangıçlı sol kolon kolitinde SCAD ve geç başlangıçlı ülseratif kolit ya da Crohn kolitinin ayrımı zorlu olabilir. (Sbarigia ve

ark., 2023) Ayırıcı tanıda en güvenilir özellik rektumun korunması ve inflamasyonun yalnızca divertiküllü segmentle sınırlı olmasıdır; rektum tutulumu varsa SCAD tanısı yeniden gözden geçirilmelidir. (Freeman, 2023) Histopatolojik özellikler de İBH ile örtüşebilir, bu durum tek başına biyopsiye dayalı tanıyı sınırlandırır; klinik, endoskopik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi gerekir. (Sbarigia ve ark., 2023)

1.6. Divertiküler Kanama

Divertiküler kanama, divertikülün domundaki vasa rectanın asimetrik rüptürüne bağlı, inflamasyondan bağımsız olarak gelişen alt gastrointestinal sistem kanamasıdır. (Wedel ve ark., 2015) Bu özelliği nedeniyle akut divertikülit ile eş zamanlı görülmesi nadirdir; tipik klinik tablo, ağrısız, ani başlangıçlı, masif veya tekrarlayıcı hematokezyadır. Alt gastrointestinal kanamanın en sık nedenlerinden biridir. (Maykel ve Opelka, 2004)

1.7. Komplike Divertikülitin Bileşenleri

Komplike divertikülit terimi içindeki klinik antiteler kısaca şöyle tanımlanır:

- Divertiküler apse: Perikolik veya pelvik bölgede sınırlanmış pürülan koleksiyon; çapına ve klinik duruma göre antibiyotik, perkütan drenaj veya cerrahi gerektirir.
- Divertiküler fistül: İnflame divertikülün komşu organ veya cilt ile patolojik bağlantısı; en sık kolovezikal, ardından kolovajinal, koloenterik ve kolokütan fistül görülür. (Swanson ve Strate, 2018)
- Divertiküler striktür: Tekrarlayan veya kronik inflamasyona bağlı segmental lümen darlığı; obstrüktif semptomlara yol açabilir ve kolorektal malignite ile ayırıcı tanıya gidilmelidir.
- Serbest perforasyon ve peritonit: Divertikülün serbest karın boşluğuna açılması; pürülan veya fekal peritonite yol açar, acil cerrahi gerektirir.

Bölüm 2: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Kolon divertiküler hastalığı, gelişmiş ülkelerde yaşa bağlı prevalansı en yüksek gastrointestinal patolojilerden biridir ve sağlık sistemleri üzerindeki yükü her geçen yıl artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde divertiküler hastalık, hem ayaktan hem yatarak hasta hizmeti gerektiren gastrointestinal hastalıklar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. (Peery ve ark., 2019) Bu bölümde epidemiyolojik göstergeler, coğrafi ve demografik dağılım kalıpları ve kanıt düzeyi yüksek risk faktörleri ele alınmaktadır.

2.1. Yaş ve Cinsiyet

Yaş, divertiküloz ve divertikülit için en güçlü ve tutarlı belirleyicidir. Divertiküloz prevalansı 40 yaş altında nadirken yaşla birlikte üstel artış gösterir; tarama kolonoskopisi yapılan ABD popülasyonunda divertikül prevalansı 50-59 yaş aralığında yaklaşık üçte bir düzeyindeyken, 80 yaş üstünde %71'e ulaşmaktadır. (Peery ve ark., 2016) Genel popülasyonda kadın ve erkekler arasında divertiküloz prevalansı benzerdir; ancak akut divertikülit erkeklerde daha genç yaşta, kadınlarda ise daha ileri yaşta görülme eğilimi gösterir. (Strate ve Morris, 2019)

Son on yılda dikkat çeken epidemiyolojik bir değişim, genç hastalarda divertikülit insidansının artmasıdır. Bununla birlikte, genç yaşın tek başına daha agresif hastalık seyri anlamına gelmediği gösterilmiştir; genç hastalarda nüks riski biraz daha yüksek olsa da komplike hastalık ve cerrahi gereksinimi yaş gruplarına göre belirgin biçimde farklılık göstermez. (Strate ve Morris, 2019) Bu nedenle güncel kılavuzlarda genç yaş, başlı başına bir cerrahi endikasyon olarak kabul edilmemektedir. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021)

2.2. Coğrafi Dağılım ve Anatomik Lokalizasyon

Divertiküler hastalığın anatomik dağılımı belirgin coğrafi farklılık gösterir ve bu farklılık etiyopatogenez açısından da bilgi vericidir. Batı toplumlarında divertiküller olguların yaklaşık %90'ında sigmoid ve sol kolonda yerleşirken, Asya toplumlarında sağ kolon tutulumu daha sık görülür ve bazı serilerde olguların yarısından fazlasını oluşturur. (Peery ve ark., 2016; Strate ve Morris, 2019) Sağ kolon divertikülleri sıklıkla daha genç yaşta ortaya çıkar, daha az sayıdadır ve önemli bir kısmı konjenital gerçek divertiküldür.

Bu coğrafi-anatomik farklılığın kısmen genetik, kısmen diyet ve yaşam tarzı kaynaklı olduğu düşünülmektedir; ancak Asya toplumlarında Batılılaşmış diyet alışkanlıkları yaygınlaştıkça sol kolon divertikül prevalansının artması, çevresel faktörlerin önemli rolünü desteklemektedir. (Tursi ve ark., 2020)

2.3. Genetik Yatkınlık

Genetik faktörlerin divertiküler hastalıkta önemli bir rolü olduğu, son on yılda elde edilen verilerle netleşmiştir. İsveç ve Danimarka tabanlı geniş ölçekli ikiz çalışmaları, divertiküler hastalık riskinin yaklaşık %40-50'sinin kalıtsal faktörlerle açıklanabildiğini göstermiştir. (Tursi ve ark., 2020) Genom çapında ilişkilendirme analizleri (GWAS), bağ dokusu metabolizması, ekstraselüler matriks bileşenleri, düz kas biyolojisi ve enterik sinir sistemi gelişimi ile ilişkili 40'ı aşkın yatkınlık lokusu tanımlamıştır. (Tursi ve ark., 2020) Klinik pratikte ise Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, Williams-Beuren sendromu ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı gibi bağ dokusu hastalıklarında divertiküler hastalık ve genç yaşta divertikülit gelişme riskinin arttığı bilinmektedir. (Lopez ve Maguire, 2025)

2.4. Diyet

Divertiküler hastalığın “lif eksikliği hastalığı” olarak tanımlanması Painter ve Burkitt’in 1971’deki klasik gözlemiyle başlamıştır; ancak güncel veriler tek başına diyet liflerinin belirleyici olmadığını, daha geniş diyet örüntülerinin daha güçlü prediktif değer taşıdığını göstermiştir. Health Professionals Follow-Up Study verileri, Batı tipi diyet örüntüsünün (kırmızı et, rafine tahıl, yüksek yağlı süt ürünleri) divertikülit riskini belirgin biçimde artırdığını; ihtiyatlı diyet örüntüsünün (meyve, sebze, tam tahıl) ise riski düşürdüğünü göstermiştir. (Strate ve ark., 2017) Aynı kohortta kırmızı et tüketimi, özellikle işlenmemiş kırmızı et, divertikülit riski ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuş; günlük porsiyon artışı düzeyinde yaklaşık %18 risk artışı, en yüksek tüketim grubunda ise en düşük tüketim grubuna göre daha belirgin risk artışı bildirilmiştir. (Cao ve ark., 2018)

EPIC-Oxford kohortunda vejetaryen diyet ve yüksek lif alımı, divertiküler hastalığa bağlı hastaneye yatış veya ölüm riskini belirgin biçimde azaltmıştır; en yüksek lif alım grubunda risk, en düşük lif alım grubuna göre yaklaşık %42 daha düşük bulunmuştur. (Crowe ve ark., 2011) Asemptomatik divertikülozun aksine, akut divertikülit gelişiminde diyet liflerinin koruyucu rolü daha tutarlı bir şekilde gösterilmiştir.

Eski dönemde “fındık, mısır ve tohumların divertikülde sıkışarak divertikülit veya kanamayı tetiklediği” düşüncesi yaygındı; ancak bu inanç prospektif kohort verileriyle çürütülmüştür ve güncel kılavuzlar bu gıdalardan kaçınılmasını önermemektedir. (Peery ve ark., 2021; Strate ve ark., 2008)

2.5. Obezite ve Fiziksel Aktivite

Obezite, divertikülit ve özellikle komplike divertikülit için tutarlı biçimde gösterilmiş, değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksindeki her bir birim artış, divertikülit ve divertiküler kanama riskini bağımsız olarak artırmaktadır; özellikle visseral yağ doku artışı, düşük dereceli sistemik inflamasyon ve metabolik değişiklikler aracılığıyla bu riskte rol oynar. (Strate ve Morris, 2019) Buna karşın düzenli fiziksel aktivite, başta yoğun fiziksel aktivite olmak üzere, divertikülit ve divertiküler komplikasyon riskini azaltmaktadır.

2.6. Sigara

Sigara kullanımı, divertikülit ve özellikle komplike divertikülit (apse, fistül, perforasyon) riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin sigaranın mikrovasküler dolaşım, bağ dokusu metabolizması ve mukozal inflamatuvar yanıt üzerindeki olumsuz etkileri aracılığıyla geliştiği düşünülmektedir. Sigaranın bırakılması, güncel kılavuzlarda divertikülit nüksünü önleme stratejisinin temel bileşenlerinden biri olarak yer almaktadır. (Peery ve ark., 2021)

2.7. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar ve Diğer İlaçlar

NSAİİ kullanımı, hem divertikülit hem de divertiküler kanama riskini belirgin biçimde artırmaktadır. (Strate ve Morris, 2019) Bu nedenle divertiküler hastalığı olan bireylerde — özellikle önceki atak öyküsü, komorbid kardiyovasküler veya gastrointestinal hastalık, ya da antikoagülan kullanımı varlığında — NSAİİ kullanımı dikkatli değerlendirilmeli ve mümkünse kaçınılmalıdır. Aspirinin ikincil kardiyovasküler korunma için kullanımı bu kuralın istisnasıdır; AGA güncel önerisinde ikincil korunma için reçete edilen aspirin sürdürülmelidir. (Peery ve ark., 2021)

Kortikosteroidler ve opioid analjezikler de perforasyon ve komplike seyir riskini artırabilen ilaç gruplarıdır; özellikle kronik kortikosteroid kullanımı, divertiküler perforasyonun “sessiz” prezentasyonuna ve gecikmiş tanıya yol açabilir. (Strate ve Morris, 2019)

2.8. İmmünsüpresyon

İmmünsüprese hastalar — solid organ nakli alıcıları, kronik kortikosteroid alanlar, hematolojik veya solid malignitede aktif tedavi alanlar, ileri evre kronik böbrek yetmezliği olanlar — divertikülit gelişiminde ve özellikle hastalığın seyrinde belirgin farklılık gösterir. Bu hastalarda komplike divertikülit ve serbest perforasyon riski daha yüksek, klinik prezentasyon daha sessiz, başarısız konservatif tedavi oranı ve cerrahi gereksinimi daha sık, mortalite daha yüksektir. (Biondo ve ark., 2016) Bu nedenle güncel kılavuzlar immünsüprese hastalarda daha düşük tanısal eşik, erken görüntüleme ve daha düşük cerrahi karar eşiği önermektedir. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021)

2.9. Diğer Faktörler

Geniş ölçekli idari veri analizleri, divertikülit hastane başvurularının yaz aylarında ve düşük ultraviyole maruziyetli coğrafi bölgelerde daha sık olduğunu göstermiş; bu örüntü D vitamini düzeyleri ve mevsimsel inflamatuvar yanıt farklılıkları ile açıklanmaya çalışılmıştır. (Maguire ve ark., 2015) Ancak bu ilişkinin nedensel olup olmadığı netleşmemiştir ve klinik karar verme süreçlerinde rutin olarak kullanılmamaktadır.

Alkol kullanımı ile divertiküler hastalık arasındaki ilişki tutarsızdır; bazı çalışmalarda hafif risk artışı bildirilmiş olsa da, obezite, sigara ve diyet gibi faktörlerden bağımsız güçlü bir ilişki gösterilememiştir. (Strate ve Morris, 2019)

Bölüm 3: Patofizyoloji

Divertiküler hastalığın patofizyolojisi, tek bir mekanizma ile açıklanamayan, çok katmanlı bir süreçtir. Güncel anlayışa göre divertikül oluşumu (divertikülogenez) ve divertikülitin gelişimi farklı patogenetik basamaklara dayanır; divertikül varlığı her zaman semptomatik hastalık veya inflamasyon ile sonuçlanmaz. Aşağıda kolon duvar yapısındaki değişiklikler, motilite

bozuklukları, mikrobiyom ve düşük dereceli inflamasyon, visseral hipersensitivite ve enterik sinir sistemi değişiklikleri ayrı ayrı ele alınmaktadır.

3.1. Kolon Duvar Yapısındaki Değişiklikler

Divertiküler hastalıkta en tutarlı yapısal bulgu, kolonik ekstraselüler matriksin değişmiş bileşim ve organizasyonudur. Etkilenen kolon segmentlerinde kollajen tip III/I oranının arttığı, kollajen çapraz bağlanmasının (cross-linking) yoğunlaştığı ve elastin birikiminin özellikle taenia coli’de belirginleştiği gösterilmiştir; bu değişiklikler kolon duvarının elastik geri çekilme özelliğini azaltır ve gerilme kuvvetlerine yanıtını bozar. (Lopez ve Maguire, 2025) Matriks metaloproteinazlar (MMP-1, MMP-9) ve onların doku inhibitörlerinin (TIMP) ekspresyonundaki dengesizlik, doku tamiri ve yeniden modellemenin bozulduğunu işaret eder.

Kolonik düz kasta da belirgin değişiklikler vardır. Sirküler kas tabakasında kalınlaşma, longitudinal kas tabakasında nitrik oksite anormal gevşeme yanıtı ve miyokozis (myochosis) olarak adlandırılan taenia coli kısalması ve sirküler kas tabakasındaki yoğunlaşma ile birlikte sigmoid kolonun karakteristik “akordeon görünümü” oluşur. (Lopez ve Maguire, 2025) Bu yapısal değişiklikler, sigmoid kolonun zaten dar lümeni ve yüksek segmental basınca yatkın anatomisi ile birleştiğinde, Batı toplumlarında divertiküllerin neden bu bölgede yoğunlaştığını mekanistik olarak açıklar.

Marfan, Ehlers-Danlos ve Williams-Beuren sendromları gibi bağ dokusu hastalıklarında genç yaşta divertiküloz görülmesi, bu yapısal değişikliklerin patogenezdaki merkezi rolünü destekleyen klinik kanıttır. (Lopez ve Maguire, 2025)

3.2. Vasa Recta ve Divertikül Oluşum Bölgesi

Kolonik divertiküller rastgele dağılımlı değildir; vasa recta’nın muskularis propriayı penetre ettiği perivasküler zayıf alanlardan dışa doğru herniye olur. (Wedel ve ark., 2015) Bu anatomik tercih iki klinik sonuca yol açar: Birincisi, divertikülitte lokal iskemi, fekal staz, fekalit aracılı stercoral travma ve mikroporforasyonlar bu bölgede yoğunlaşır; ikincisi, divertiküler kanama, divertikülün domundaki vasa rectanın asimetrik rüptürüne bağlıdır ve inflamasyondan bağımsız olarak gelişir. (Wedel ve ark., 2015)

3.3. Kolonik Motilite ve Enterik Sinir Sistemi

Divertiküler hastalıkta kolonik motilite örüntüsü değişmiştir. Sigmoid kolonda artmış segmental kontraksiyonlar geçici yüksek intralüminal basınç alanları oluşturur; Painter’ın klasik manometrik gözlemleri bu basınç artışlarının kolonik segmentasyon ile birlikte mukozal-submukozal herniasyonu kolaylaştırdığını ortaya koymuştur.

Mekanistik olarak, divertiküler hastalıkta enterik sinir sistemi düzeyinde belirgin değişiklikler bildirilmiştir. Cajal interstisyel hücrelerinde (kolonun pacemaker hücreleri) sayısal azalma ve enterik glial hücrelerde belirgin azalma gösterilmiştir; buna karşın myenterik ve submukozal plexus nöronlarının sayısı normaldir. (Bassotti ve ark., 2005) Cajal hücrelerindeki bu kayıp, kolonik elektriksel slow-wave aktivitesinin azalmasına ve buna bağlı motor disfonksiyona katkıda bulunabilir. Glial hücre kaybı ise nöral homeostazın bozulmasına ve düşük dereceli inflamasyona zemin hazırlayabilir. (Bassotti ve ark., 2005)

Enterik sinir sistemindeki bu değişikliklerin divertikülün **nedeni mi yoksa sonucu mu** olduğu hâlâ kesinleşmemiştir; ancak hem divertiküloz hem semptomatik divertiküler hastalıkta gözlenmesi, en azından bir alt grupta primer patogenetik rolü olabileceğini düşündürmektedir. (Lopez ve Maguire, 2025)

3.4. Mikrobiyom ve Düşük Dereceli İnflamasyon

Bağırsak mikrobiyotasının divertiküler hastalıktaki rolü son on yılda yoğun biçimde araştırılmıştır; ancak güncel veriler beklenen kadar tutarlı değildir. Bugüne kadar yapılan en geniş çalışma asemptomatik divertikülozda mikrobiyota kompozisyonunun kontrollerden anlamlı biçimde farklı olmadığını göstermiştir. (Roberson ve Maguire, 2023) Buna karşılık akut divertikülit ve SUDD’lu hastalarda alfa çeşitlilikte azalma ve belirli bakteri gruplarında (örneğin Akkermansia, Bifidobacterium) oran değişiklikleri bildirilmiştir; ancak çalışmalar küçük ölçekli ve heterojendir. (Roberson ve Maguire, 2023)

Düşük dereceli mukozal inflamasyon, özellikle SUDD ve SCAD’ın patogeneğinde merkezi bir kavramdır. Etkilenen kolon segmentlerinde TNF- α , IL-6 ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin lokal ekspresyonu artmış, mukozal mast hücre ve makrofaj infiltrasyonu yoğunlaşmıştır. (Tursi ve ark., 2020) Bu inflamatuvar zemin hem visseral hipersensitiviteye katkıda bulunabilir hem de tekrarlayıcı atak riskinin temelini oluşturabilir.

Mikrobiyom değişikliklerinin divertiküler hastalıkta nedensel mi yoksa sekonder mi olduğu, beraberindeki diyet, inflamasyon ve mukozal bariyer değişiklikleri arasındaki etkileşim nedeniyle netleşmemiştir; bu nedenle güncel kılavuzlar probiyotiklerin divertikülit önleme amaçlı rutin kullanımını desteklememektedir. (Peery ve ark., 2021)

3.5. Visseral Hipersensitivite

SUDD’un ve İBS ile semptomatik örtüşmesinin temelinde visseral hipersensitivite yatmaktadır. Divertiküler hastalığı olan hastalarda kolorektal balon distansiyonuna ağrı yanıt eşiğinin düştüğü, postinflamatuvar nöropatik değişikliklerin abdominal ağrı algısını artırdığı gösterilmiştir. (Tursi ve ark., 2020) Bu mekanizma, yapısal lezyonun şiddeti ile semptom yükünün neden

korelasyon göstermediğini ve aynı endoskopik bulguya sahip iki hastadan birinde SUDD gelişirken diğerinin asemptomatik kalmasını kısmen açıklar.

3.6. Patogenetik Sentez

Güncel anlayışta divertikülogenez ve divertikülit, paralel ancak ayrılabilir süreçlerdir. **Divertikül oluşumunda** birincil belirleyiciler kolon duvarının yapısal özellikleri (kollajen/elastin değişiklikleri, kas anormallikleri), motor disfonksiyon (artmış segmental basınç, Cajal hücre kaybı) ve genetik yatkınlık iken; **divertikülit gelişiminde** divertikül lümeninin obstrüksiyonu, lokal iskemi, mikroporforasyon, mukozal bariyer disfonksiyonu ve mikrobiyom-bağışıklık etkileşimi rol oynar. SUDD ve SCAD'ın patogeneğinde ise düşük dereceli kronik mukozal inflamasyon, visseral hipersensitivite ve enterik nöropatik değişiklikler ön plandadır. (Calini ve ark., 2023; Tursi ve ark., 2020)

Bu çok katmanlı patogenetik model, divertiküler hastalığın klinik heterojenitesini ve neden bazı hastalarda yaşam boyu asemptomatik seyrederken diğerlerinde tekrarlayıcı atak veya komplikasyon geliştiğini açıklamak için günümüzde en uygun çerçevedir.

Bölüm 4: Klinik Prezantasyon

Kolon divertiküler hastalığı, klinik spektrumu son derece geniş bir antitedir. Aynı anatomik bulgu yaşam boyu asemptomatik bir tesadüfi tarama bulgusundan, yaygın peritonit ve septik şokla seyreden hayati tehdit oluşturan bir tabloya kadar uzanan klinik prezantasyonlara yol açabilir. Bu bölümde divertiküler hastalığın başlıca klinik tabloları (asemptomatik divertiküloz, SUDD, akut divertikülit (komplike olmayan ve komplike), divertiküler kanama ve SCAD) ayrı ayrı ele alınmakta; ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken noktalar vurgulanmaktadır.

4.1. Aseptomatik Divertiküloz

Divertikülü olan bireylerin büyük çoğunluğu yaşamı boyunca semptom geliştirmeyiz. Aseptomatik divertiküloz, tipik olarak başka bir endikasyonla yapılan kolonoskopi veya abdominal görüntülemeye tesadüfen saptanan bir bulgudur ve klinik bir tanı değildir. Uzun dönem kohort verileri, insidental divertikülozda akut atak gelişme riskinin %5'in altında olduğunu göstermektedir. (Strate ve Morris, 2019) Bu nedenle aseptomatik divertikülozda spesifik tedavi, diyet kısıtlaması veya yakın takip endikasyonu yoktur; hastaya divertikül varlığının tek başına hastalık veya komplikasyon riski anlamına gelmediği açıkça anlatılmalıdır. (Peery ve ark., 2021)

4.2. Semptomatik Komplike Olmayan Divertiküler Hastalık (SUDD)

SUDD'un klinik prezantasyonu, tekrarlayıcı veya persistan sol alt kadranda karın ağrısı ile karakterizedir. Ağrı tipik olarak dışkılama ile bağlantılıdır, en az 24 saat sürer ve İBS'deki ağrıdan hem süre hem şiddet açısından farklılık gösterir; şişkinlik, dışkılama alışkanlığında değişiklik (sıklıkla diyare baskın) ve

abdominal distansiyon eşlik edebilir. (Calini ve ark., 2023) Sistemik inflamasyon belirteçleri (CRP yüksekliği, ateş, lökositoz) **yoktur**; bu özellik SUDD’u akut divertikülitten ayıran temel kriterdir.

Klinik pratikte SUDD’un en zorlu yönü, İBS ile ayırıcı tanıdır. Her iki tabloda da yapısal patoloji ile semptom yükü arasında zayıf korelasyon vardır. SUDD lehine bulgular arasında ağrının daha çok sol alt kadranda lokalize olması, daha uzun süreli (>24 saat) olması ve fekal kalprotektin gibi düşük dereceli inflamasyon belirteçlerinin hafif yüksekliği sayılabilir; ancak bu bulgular tanı koydurucu değildir. (Calini ve ark., 2023) Bu nedenle SUDD tanısı, klinik değerlendirme, görüntüleme veya endoskopi ile divertikül varlığının doğrulanması ve akut inflamasyon ile alarm bulgularının dışlanmasıyla ardından konur.

4.3. Komplike Olmayan Akut Divertikülit

Akut komplike olmayan divertikülit, klasik olarak akut veya subakut başlangıçlı sol alt kadranda ağrısı ile prezente olur. Klinik tabloya düşük dereceli ateş, lokal hassasiyet, lökositoz, CRP yüksekliği ve sıklıkla bulantı, kusma, dışkılama alışkanlığında değişiklik (kabızlık veya diyare) eşlik eder. (Swanson ve Strate, 2018) Sağ kolon divertikülitinde — özellikle Asya popülasyonlarında ve genç hastalarda — ağrı sağ alt kadranda lokalize olur ve apandisit ile karışabilir; bu nedenle akut sağ alt kadranda ağrısı ayırıcı tanısında, özellikle uygun coğrafi/etnik bağlamda, sağ kolon divertikülitinin akılda tutulması gerekir. (Sartelli ve ark., 2020)

CRP düzeyi tabloya işaret etmesi açısından klinik olarak değerli bir belirteçtir; CRP > 150 mg/L komplike hastalık olasılığını belirgin biçimde artırır ve görüntüleme gereksinimini kuvvetlendirir. (Mäkelä ve ark., 2015) Ancak laboratuvar bulguları tek başına divertikülit tanısı koydurmaz; tanı klinik şüphe ile başlar ve görüntüleme ile doğrulanır.

4.4. Komplike Akut Divertikülit

Komplike akut divertikülit, apse, fistül, striktür/obstrüksiyon, yaygın serbest hava, serbest perforasyon veya peritonit varlığı ile tanımlanır. Klinik prezentasyonu komplikasyon tipine göre değişir:

- Aps: Persistan ateş, lokalize hassasiyet, palpabl kitle ve antibiyotik tedavisine yetersiz yanıt ile şüphelenilir.
- Fistül: Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, pnömatüri veya fekalüri (kolovezikal); vajinal gaz veya fekal akıntı (kolovajinal); kolokütan açılım. Kolovezikal fistül, tüm divertiküler fistüllerin yaklaşık %65’ini oluşturur ve en sık görülen tiptir. (Swanson ve Strate, 2018)

- Obstrüksiyon ve striktür: Kabızlık, dışkı çapında incelme, distansiyon, kusma; tekrarlayan veya kronik inflamasyona bağlı segmental darlık.
- Serbest perforasyon ve peritonit: Yaygın karın ağrısı, defans, rebound, taşikardi, hipotansiyon, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) bulguları; fekal peritonit durumunda klinik tablo daha ağırdır ve mortalite yüksektir.

Komplike divertikülitin önemli bir özelliği, ilk atak sırasında ortaya çıkma eğilimidir. Geniş popülasyon temelli verilerde komplikasyonlar (özellikle perforasyon) çoğunlukla ilk başvuru sırasında saptanır; sonraki ataklarda komplike seyir riski genellikle düşer. (Peery ve ark., 2021; Strate ve Morris, 2019) Bu epidemiyolojik gözlem, “iki atak sonrası elektif rezeksiyon” eşiğinin neden terk edildiğini de mekanistik olarak desteklemekle birlikte gelecekteki bir perforasyonu önlemek elektif cerrahi için zayıf bir gerektir.

4.5. Divertiküler Kanama

Divertiküler kanama tipik olarak ağrısız, ani başlangıçlı, masif veya tekrarlayıcı hematokezya ile prezente olur. Patogenezi inflamasyondan bağımsızdır; divertikülün domundaki vasa rectanın asimetrik rüptürüne bağlıdır. (Wedel ve ark., 2015) Bu nedenle akut divertikülit ile eş zamanlı masif kanama nadirdir ve böyle bir kombinasyonda kolorektal neoplazi, anjiyodisplazi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, iskemik kolit ve diğer alt gastrointestinal kanama nedenleri mutlaka ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. (Maykel ve Opelka, 2004)

Divertiküler kanamaların büyük çoğunluğu (%70-80) spontan olarak durur; ancak yaklaşık %10-30'u tekrarlar ve aktif kanamada acil hemodinamik stabilizasyonun ardından kolonoskopi, anjiyografi veya nadiren cerrahi ile lokalizasyon ve hemostaz gerekir. (Maykel ve Opelka, 2004) NSAİİ kullanımı divertiküler kanama için bağımsız bir risk faktörüdür ve bu hastalarda etkilenmiş olası bir çekirdek müdahale noktasıdır. (Strate ve Morris, 2019)

4.6. Divertikülozla İlişkili Segmental Kolit (SCAD)

SCAD, klinik olarak kronik veya tekrarlayıcı diyare, hematokezya, sol alt kadran karın ağrısı ve daha az sıklıkla tenesmus ile prezente olur. Tipik olarak yaşlı hastada ortaya çıkar ve genellikle benign seyirlidir; çoğu hasta 5-aminosalisilatlar veya budesonide gibi tedavilere iyi yanıt verir. (Freeman, 2023) Ancak küçük bir hasta alt grubu (~%10-15) sonradan klasik inflamatuvar bağırsak hastalığı kliniğine ilerleyebilir; bu nedenle SCAD tanısı alan hastalar uzun dönem takip edilmelidir. (Freeman, 2023)

Klinik pratikte SCAD'ın en zorlu yönü, inflamatuvar bağırsak hastalığı (özellikle ülseratif kolit ve Crohn kolitinin) ile ayırıcı tanısıdır. Ayırıcı tanıda en güvenilir bulgular şunlardır: (i) inflamasyonun yalnızca divertiküllü segmente

sınırlı olması, (ii) rektumun korunması, (iii) proksimal kolonun normal görünümü. (Sbarigia ve ark., 2023) Rektum tutulumu varsa SCAD tanısı yeniden gözden geçirilmeli ve İBH öncelikli düşünülmelidir.

4.7. Smoldering / Kronik Divertikülit

Bazı hastalarda akut atak sonrası inflamasyon tam olarak gerilemez ve persistan veya tekrarlayıcı sol alt kadranda ağrısı, hassasiyet, dışkılama alışkanlığında değişiklik ile karakterize bir tablo gelişir; bu durum smoldering veya kronik divertikülit olarak tanımlanır. (Peery ve ark., 2021) Bu hastalarda hem yaşam kalitesinde belirgin bozulma görülür hem de elektif rezeksiyonun en güçlü endikasyonlarından biri burada ortaya çıkar. Ayırıcı tanıda kolorektal neoplazi, İBH, iskemik kolit ve SUDD mutlaka dışlanmalıdır.

4.8. Ayırıcı Tanı

Divertiküler hastalığın klinik prezentasyonları, sol alt kadranda karın ağrısı yapan diğer akut/kronik patolojilerle örtüşür. Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken başlıca durumlar:

- İrritabl bağırsak sendromu — özellikle SUDD ile
- Kolorektal kanser — özellikle kronik divertikülit, striktür, anemi veya rektal kanama varlığında
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı — özellikle SCAD ve smoldering divertikülit ile
- İskemik kolit — özellikle yaşlı hastada
- Üriner sistem enfeksiyonu, nefrolitiazis, jinekolojik aciller (over torsiyonu, ektopik gebelik, pelvik inflamatuvar hastalık) özellikle akut sol alt kadranda ağrısı ayırıcı tanısında

Bu spektrumun multidisipliner doğası divertiküler hastalığın klinik yönetiminin ortak karar zeminine dayanmasının temel nedenlerinden biridir.

Bölüm 5: Tanı ve Evreleme

Akut divertikülit tanısı klinik şüphe ile başlar, ancak yalnızca klinik bulgulara dayanan tanı güvenilir değildir; klasik klinik bulgular (sol alt kadranda ağrısı, ateş, lökositoz) için pozitif prediktif değer çalışmalarda %65-75 civarında bildirilmiştir. (Andeweg ve ark., 2014) Bu nedenle akut divertikülit şüphesinde kesitsel görüntüleme — özellikle ilk atakta, daha önce görüntüleme ile doğrulanmamış olgularda, ağır klinik tabloda, immünsüpresyon zemininde veya komplike hastalık şüphesinde — yalnızca tanıyı doğrulamak için değil, hastalığı **evrelemek** ve tedaviyi yönlendirmek için de temel tanısal araçtır. Bu bölümde laboratuvar değerlendirmesi, görüntüleme yöntemleri, Hinchey/Modified

Hinchey/WSES sınıflama sistemleri ve kolonoskopinin akut divertikülit sonrası yeri ele alınmaktadır.

5.1. Laboratuvar Değerlendirme

Akut divertikülit şüphesinde tam kan sayımı, CRP, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri ve klinik duruma göre karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. (Peery ve ark., 2021) Lökositoz ve CRP yüksekliği tanıyı destekler, ancak tek başına divertikülit tanısı koydurmaz; her ikisi de inflamatuvar süreçlerin nonspesifik göstergeleridir.

CRP, hem tanısal hem de prognostik açıdan en değerli laboratuvar parametrelerinden biridir. CRP >150 mg/L düzeyi komplike divertikülit (apse, perforasyon) olasılığını artıran pratik bir eşik olarak bildirilmiştir; daha yüksek CRP düzeyleri ise konservatif tedavi başarısızlığı riskiyle ilişkili olabilir. (Andeweg ve ark., 2014; Mäkelä ve ark., 2015) CRP düşüklüğü komplikasyonu güvenle dışlamaz, ancak hafif klinik tabloda konservatif yaklaşımı destekler.

İdrar analizi, üriner sistem enfeksiyonu ile ayırıcı tanı ve kolovezikal fistül şüphesinde (pyüri, bakteriüri) yardımcı bir testtir. (Peery ve ark., 2021) Hemodinamik instabilite veya sepsis bulguları varlığında kan kültürü, laktat ve venöz kan gazı eklenir.

5.2. Görüntüleme

5.2.1. Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastlı abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT), akut divertikülit tanısı ve evrelemesi için referans görüntüleme yöntemidir. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021; Sartelli ve ark., 2020) Tüm güncel kılavuzlar (AGA, ASCRS, WSES) ilk atak şüphesinde, immünsüpresyon varlığında, ağır klinik tabloda veya komplike hastalık şüphesinde BT'yi kuvvetle önermektedir. Kontrastlı BT'nin akut divertikülit tanısında sensitivitesi %94-99, spesifisitesi ise %99'a yakındır. (Laméris ve ark., 2008)

BT'de tanısal bulgular şunlardır: kolon duvarında segmental kalınlaşma (>4 mm), perikolik yağlı doku inflamasyonu (yağ stranding), perikolik veya intramural inflamatuvar değişiklikler. Komplikasyon bulguları ise apse (pürülan koleksiyon), serbest hava, fistül traktı, segmental obstrüksiyon ve serbest peritoneal sıvıdır. (Laméris ve ark., 2008) BT ayrıca akut divertikülit ile sıklıkla karışan kolorektal malignite, inflamatuvar bağırsak hastalığı, iskemik kolit, apandisit ve ürolojik/jinekolojik patolojilerin ayırıcı tanısına da katkı sağlar.

5.2.2. Ultrasonografi

Abdominal ultrasonografi (US), deneyimli operatör ve uygun hasta morfolojisinde akut divertikülit tanısında kullanılabilir; sensitivite %85-90, spesifisite %80-95 aralığında bildirilmektedir. (Laméris ve ark., 2008)

Radyasyonsuz olması, yatak başında uygulanabilirliği ve düşük maliyeti avantajlarıdır. Ancak obezite, yoğun barsak gazı, operatör bağımlılığı ve özellikle derin pelvik veya retroperitoneal apse, küçük serbest hava ve fistül traktını gösterme konusundaki sınırlılıkları nedeniyle BT'nin yerini rutin olarak alamaz. WSES kılavuzu, US'yi BT'nin kontrendike ya da ulaşılamaz olduğu durumlar için seçilmiş hasta gruplarında ilk basamak alternatifi olarak önermektedir. (Sartelli ve ark., 2020)

5.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), seçilmiş hastalarda BT'ye alternatif olarak kullanılabilir; özellikle radyasyondan kaçınılması gereken durumlarda (gebelik, genç hasta, tekrarlayan görüntüleme ihtiyacı) yararlıdır. (Sartelli ve ark., 2020) İyonizan radyasyon içermemesi, MRG'yi gebe hastalarda ve radyasyondan kaçınılması gereken seçilmiş hasta gruplarında BT'ye alternatif olarak tercih edilebilir bir yöntem yapar. Ancak erişilebilirlik, çekim süresi, maliyet ve özellikle acil cerrahi karar süreçlerindeki pratik sınırlılıklar nedeniyle rutin ilk basamak yöntem değildir.

5.2.4. Kontrast Lavman

Akut divertikülit tanısında kontrast lavman güncel pratikte rutin yer almaz; perforasyon riski ve ekstralüminal inflamasyonu değerlendirme yetersizliği nedeniyle BT'nin gerisinde kalır. Kronik dönemde divertiküler striktür, fistül traktı veya lümen darlığının değerlendirilmesinde seçilmiş olgularda yardımcı olabilir. (Sartelli ve ark., 2020)

5.3. Akut Divertikülit Sınıflamaları

Akut divertikülitin komplike vs komplike olmayan ayrımı temel klinik karar zeminidir; ancak komplike hastalığın şiddet derecelendirmesi ve cerrahi karar verme için ek sınıflama sistemleri kullanılır. En yaygın olanlar Hinchey sınıflaması, Modified (Wasvary) Hinchey sınıflaması ve WSES klinik sınıflamasıdır.

5.3.1. Hinchey Sınıflaması (1978)

Hinchey ve arkadaşlarının 1978'de tanımladığı orijinal sınıflama, perforasyona bağlı peritonitin intraoperatif bulgularına göre dört evreye ayrılır. Modern pratikte BT temelli evreleme öne çıktığı için orijinal Hinchey sınıflaması tek başına yetersiz kalmıştır; ancak temel terminoloji günümüzde de kullanılır.

Evre	Tanım
I	Perikolik apse, kolon duvarına bitişik ve sınırlı
II	Pelvik, intraabdominal veya retroperitoneal uzak apse
III	Generalize pürülan peritonit
IV	Generalize fekal peritonit

5.3.2. Modified (Wasvary) Hinchey Sınıflaması

Wasvary ve arkadaşlarının 1999'da önerdiği modifiye versiyon, BT bulgularını dahil ederek hafif/komplike olmayan tabloyu da kapsayacak biçimde genişletilmiştir. Günümüzde kılavuzlarda en sık atıfta bulunulan sınıflama versiyonudur.

Evre	Tanım
0	Hafif klinik divertikülit; BT'de divertiküloz $\pm$ kolon duvar kalınlaşması, komplike olmayan
Ia	Konfine perikolik inflamasyon veya flegmon, apse yok
Ib	Konfine perikolik apse, genellikle ≤ 4 cm
II	Pelvik, intraabdominal veya retroperitoneal uzak apse
III	Generalize pürülan peritonit
IV	Generalize fekal peritonit

5.3.3. WSES Klinik Sınıflaması (2020)

Dünya Acil Cerrahi Derneği'nin (WSES) 2015'te önerdiği ve 2020'de revize ettiği sınıflama, BT bulgularını klinik kararlar ile doğrudan ilişkilendirmek üzere tasarlanmıştır. (Sartelli ve ark., 2020) Komplike olmayan ve komplike hastalığı pratik biçimde kategorize eder ve cerrahi karar verme açısından modern kılavuzlarda öne çıkmıştır.

Evre	Tanım
0	Komplike olmayan akut divertikülit; kolon duvar kalınlaşması ve perikolik yağlı doku inflamasyonu
1a	Perikolik hava kabarcıkları veya az miktarda perikolik sıvı; apse yok
1b	≤ 4 cm divertiküler apse
2a	>4 cm divertiküler apse
2b	Distan hava (inflame segmentin >5 cm uzağında)
3	Diffüz sıvı; distan serbest hava yok (kolonda persistan perforasyon yok)
4	Diffüz sıvı ve distan serbest hava (kolonda persistan perforasyon)

5.4. Kolonoskopi ve Akut Divertikülit Sonrası Takip

Akut divertikülit atağı sırasında kolonoskopi ya da sigmoidoskopi rutin olarak önerilmez; aktif inflamasyon varlığında perforasyon riskini artırabilir. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021) Kolonoskopinin yeri akut atağın geçmesinden sonra, malignite ve diğer ayırıcı tanıları dışlamak amacıyla planlanan değerlendirmedir; tipik olarak akut atağın gerilemesinden 6-8 hafta sonra yapılır.

Akut divertikülit sonrası rutin kolonoskopi endikasyonu son yıllarda tartışmalı hale gelmiştir. AGA 2021 güncellemesi, komplike olmayan ilk atakta son birkaç yılda yapılmış kaliteli bir kolonoskopi varsa rutin tekrar kolonoskopinin gerekli olmadığını belirtmektedir. (Peery ve ark., 2021) Kolonoskopi açıkça önerilen senaryolar şunlardır:

- Komplike divertikülit (apse, fistül, perforasyon, striktür) sonrası
- İlk atak olan ve yakın zamanda kaliteli kolonoskopisi olmayan hastalar
- Atipik klinik prezentasyon, persistan semptomlar, alarm bulguları (kilo kaybı, anemi, gizli kan pozitifliği, rektal kanama)
- Kolorektal kanser şüphesi doğuran BT bulguları

Komplike divertikülit sonrası kolorektal kanser saptanma oranı, komplike olmayan divertikülite göre belirgin biçimde daha yüksektir; bu fark, komplike hastalık sonrası kolonoskopinin güçlü bir endikasyon olarak kalmasının temel gerekçesidir. (Peery ve ark., 2021; Sallinen ve ark., 2014)

5.5. Sistografi ve Fistül Değerlendirme

Kolovezikal fistül şüphesi olan hastalarda tanısal yaklaşım çok modaliteli olmalıdır: BT (özellikle mesane içinde hava saptanması), sistoskopi (fistül ağzının doğrudan görüntülenmesi), idrar analizi (kronik enfeksiyon, fekalüri), ve seçilmiş olgularda sistografi. (Peery ve ark., 2021) Sistografi fistül traktının doğrudan gösterilmesinde her zaman başarılı olmayabilir; bu nedenle BT ve sistoskopinin birlikte değerlendirilmesi en yüksek tanısal verim sağlar.

5.6. Tanısal Algoritma Özeti

Akut divertikülit şüphesinde önerilen tanısal yaklaşım kısaca:

- Klinik değerlendirme: Öykü, fizik muayene, alarm bulgularının sorgulanması
- Laboratuvar: CBC, CRP, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, idrar analizi
- Kontrastlı abdominopelvik BT: İlk atak, ağır klinik tablo, immünsüpresyon, komplikasyon şüphesi varlığında
- Sınıflandırma: Modified Hinchey ve/veya WSES sınıflaması ile evreleme
- Tedavi planlaması: Komplike olmayan vs komplike hastalık ayırımına göre medikal/girişimsel/cerrahi yaklaşım
- Akut atak sonrası kolonoskopi: 6-8 hafta sonra, yukarıdaki endikasyonlar varlığında

Bölüm 6: Medikal Yönetim

Akut divertikülit ve divertiküler hastalığın medikal yönetimi son on yılda en köklü paradigma değişikliklerinin yaşandığı alandır. Antibiyotik kullanımı artık tüm hastalarda otomatik bir tedavi unsuru değildir; ayaktan tedavi seçilmiş

hastalarda standartlaşmıştır; rekürrens önleme stratejileri farmakolojik yaklaşımlardan yaşam tarzı düzenlemesine kaymıştır. Bu bölümde, mevcut kanıt temeline dayalı medikal yönetim ilkeleri klinik tablolara göre ele alınmaktadır.

6.1. Ayaktan ve Yatarak Tedavi Kararı

Akut komplike olmayan divertikülitin tedavi yeri seçimi, hastanın klinik şiddetine, oral alım toleransına, komorbiditelerine, immün durumuna ve sosyal destek koşullarına göre bireyselleştirilmelidir. Geleneksel olarak akut divertikülit yatış endikasyonu kabul edilirken, son on yılın verileri seçilmiş hasta gruplarında ayaktan tedavinin yatarak tedaviye eşdeğer güvenlik ve etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir.

İspanya’da yapılan DIVER trial (Biondo ve ark., 2014), komplike olmayan akut divertikülitli 132 hastayı ayaktan oral antibiyotik vs yatarak intravenöz antibiyotik tedavisine randomize etmiş; tedavi başarısızlığı, rekürrens ve yaşam kalitesi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (Biondo ve ark., 2014) Ayaktan tedavi grubunda hasta başına maliyet belirgin biçimde düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar AGA, ASCRS ve WSES kılavuzlarınca kabul edilmiş ve seçilmiş hastalarda ayaktan tedavi standart bir seçenek hâline gelmiştir. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021; Sartelli ve ark., 2020)

Ayaktan tedaviye uygun hasta profili şu özellikleri taşır: hafif klinik tablo, oral alım toleransı, kontrol edilebilir ağrı, ciddi komorbidite veya immünsüpresyon yokluğu, güvenilir sosyal destek ve yakın takip imkânı. (Peery ve ark., 2021) Yatış endikasyonları ise ağır klinik tablo, sepsis bulguları, oral alım intoleransı, kontrol edilemeyen ağrı, immünsüpresyon, ileri yaş ve ciddi komorbidite, komplike hastalık şüphesi ve ayaktan tedavi başarısızlığıdır. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021)

6.2. Akut Komplike Olmayan Divertikülitte Antibiyotik Kararı

Akut komplike olmayan divertikülit yönetiminde son on yılın en belirgin paradigma değişikliği, rutin antibiyotik kullanımının terk edilmesidir. Bu paradigmanın bilimsel temeli üç randomize kontrollü çalışmaya dayanır.

AVOD trial (Chabok ve ark., 2012), İsveç ve İzlanda’da 623 BT-doğrulanmış komplike olmayan akut divertikülit hastasını gözlem vs antibiyotik koluna randomize etmiştir. Komplikasyon gelişimi (%1.9 vs %1.0), hastanede kalış süresi ve 1 yıllık nüks oranlarında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Uzun dönem (11 yıl) takip verileri de sağkalım, geç komplikasyon ve elektif rezeksiyon oranlarının iki grup arasında benzer kaldığını göstermiştir. (Isacson ve ark., 2019)

DIABOLO trial (Daniels ve ark., 2017), Hollanda’da 528 BT-doğrulanmış komplike olmayan akut divertikülit hastasında benzer bir tasarımla yürütülmüştür. Birincil sonuç ölçütü olan iyileşme süresi (medyan 14 gün vs 12

gün) iki grup arasında non-inferiority sınırları içinde bulunmuş; hastanede kalış, nüks, komplikasyon, elektif cerrahi gereksinimi ve mortalite açısından anlamlı fark gösterilmemiştir.

DINAMO trial (Mora-López ve ark., 2021), bu paradigmanın en güncel ve klinik açıdan en önemli halkasıdır. İspanya’da yapılan bu çok merkezli çalışma, hafif komplike olmayan akut divertikülitli 480 hastayı ayaktan ortamda antibiyotik vs antibiyotiksiz tedavi koluna randomize etmiştir; antibiyotiksiz tedavi kolunda hastaneye yatış oranı antibiyotik koluna göre daha düşük bulunmuş (%3.3 vs %5.8), tedavi başarısızlığı, ağrı kontrolü, nüks ve yaşam kalitesi açısından non-inferiority gösterilmiştir. DINAMO, antibiyotiksiz tedavinin yalnızca yatan değil, ayaktan hasta grubunda da güvenli ve etkin olduğunu kanıtlayarak ambulator pratik doğrudan yönlendiren çalışmadır.

Bu üç RCT’nin bulguları, AGA, ASCRS ve WSES kılavuzlarına yansımıştır:

- **AGA 2021** (Ref 6): “İmmünkompetan, hafif akut komplike olmayan divertikülitte antibiyotikler rutin değil, seçici kullanılmalıdır.”
- **ASCRS 2020** (Ref 7): “Hafif komplike olmayan divertikülitli seçilmiş hastalarda antibiyotik kullanılmadan tedavi düşünülebilir.”
- **WSES 2020** (Ref 8): “İmmünkompetan, hemodinamik olarak stabil, komorbiditesi olmayan komplike olmayan akut divertikülit hastalarında antibiyotikler önerilmez.”

Antibiyotik kararı kritik bir kavramsal ayrımı gerektirir: **antibiyotik atlanabilen hastalar**, hafif klinik tabloya sahip, immünkompetan, oral alım toleransı olan, ciddi komorbiditesi olmayan ve yakın takip edilebilen seçilmiş hastalardır. Antibiyotik kuvvetle önerildiği durumlar ise ağır klinik tablo veya sepsis bulguları, immünsüpresyon, ileri yaş ve ciddi komorbidite, komplike hastalık (apse, perforasyon, fistül) ve görüntülemeye ciddi inflamatuvar değişikliklerdir. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021; Sartelli ve ark., 2020)

6.3. Antibiyotik Seçimi ve Süresi

Antibiyotik endikasyonu olan hastalarda tedavi, gram-negatif enterik bakterileri ve anaeroblara kapsayacak biçimde planlanmalıdır. (Hall ve ark., 2020; Sartelli ve ark., 2020) Ayaktan tedavide oral seçenekler şunlardır: amoksisilin-klavulanat veya bir florokinolon (siprofloksasin, levofloksasin) ile metronidazol kombinasyonu; trimetoprim-sulfametoksazol ile metronidazol kombinasyonu alerji durumunda alternatiftir. Yatarak tedavide intravenöz piperasilin-tazobaktam, üçüncü kuşak sefalosporin + metronidazol veya seçilmiş ağır/dirençli olgularda daha geniş spektrumlu rejimler tercih edilebilir; lokal direnç paternleri ve hastane antibiyogramı dikkate alınmalıdır.

Antibiyotik süresi, klinik yanıt ve kaynak kontrolünün başarısına göre belirlenmelidir. STOP-IT trial (Sawyer ve ark., 2015), komplike intraabdominal

enfeksiyon hastalarında uygun kaynak kontrolünün ardından sabit 4 gün antibiyotik tedavisinin, klinik yanıtı göre değişen daha uzun süreli tedaviye eşdeğer sonuçlar verdiğini göstermiştir. (Sawyer ve ark., 2015) Bu bulgu güncel kılavuzlarca benimsenmiş, kaynak kontrolü sağlanan hastalarda kısa süreli (4-7 gün) tedavi standart hâle gelmiştir. (Hall ve ark., 2020; Sartelli ve ark., 2020)

6.4. Komplike Akut Divertikülitin Medikal Yönetimi

Komplike akut divertikülitte (apse, fistül, perforasyon, peritonit), antibiyotik tedavisi yalnızca tedavinin bir bileşenidir; çoğu durumda kaynak kontrolü (perkütan drenaj veya cerrahi) gerekir. (Hall ve ark., 2020; Sartelli ve ark., 2020)

Apse boyutu, perkütan drenaj kararının temel değişkenlerinden biridir. WSES 2020 kılavuzu ≤ 4 cm apselerde başlangıç antibiyotik tedavisini, >4 cm apselerde ise uygun anatomik koşullarda perkütan drenajı önermektedir; ASCRS 2020 kılavuzu ise stabil hastalarda özellikle 3 cm üzerindeki apselerde görüntüleme eşliğinde perkütan drenajı desteklemektedir. (Hall ve ark., 2020; Sartelli ve ark., 2020) WSES sınıflamasındaki 1b (≤ 4 cm) ve 2a (>4 cm) evre ayrımı, klinik kararı evrelemeye doğrudan bağlar. Bu konunun cerrahi yönetim detayları Bölüm 7’de işlenecektir.

Yaygın peritonit, kontrol edilemeyen sepsis veya konservatif tedaviye yanıtızlık varlığında acil cerrahi gerekir; bu hastalarda antibiyotikler ampirik geniş spektrumlu olarak başlanmalı ve perioperatif dönemde sürdürülmelidir. STOP-IT verileri ışığında, kaynak kontrolü sağlanan hastalarda postoperatif antibiyotik süresi 4-7 günü genellikle aşmamalıdır. (Sawyer ve ark., 2015)

6.5. Semptomatik Komplike Olmayan Divertiküler Hastalık (SUDD) Yönetimi

SUDD’un yönetiminde temel hedef semptom kontrolü ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Ancak bu alanda kanıt düzeyi diğer alt başlıklara göre daha zayıftır ve farmakolojik tedavilerin etkinliği tartışmalıdır.

Lif alımının artırılması ve yaşam tarzı düzenlemesi, SUDD yönetiminde düşük riskli ilk yaklaşım olarak önerilebilir; dışkı hacmini artırarak kolonik transit ve basıncı normalleştirebilir ve uzun dönemde divertikülit gelişme riskini azaltabilir. (Peery ve ark., 2021) Hafif klinik tabloda yaşam tarzı düzenlemesi, lif alımının artırılması ve antispazmodikler ilk basamak yaklaşımdır.

Rifaximin, sistemik emilimi minimal olan bir antibiyotiktir; özellikle Avrupa merkezli SUDD literatüründe sıklık kullanım şemalarıyla (her ay 7 gün, 12 ay) araştırılmış ve plasebo ile karşılaştırıldığında semptom skorlarında sınırlı düzeyde iyileşme ile 1 yıllık divertikülit oranında azalma bildirilmiştir. (Calini ve ark., 2023) Bununla birlikte, çalışmaların heterojenliği ve kanıt düzeyinin sınırlı olması nedeniyle rifaximinin SUDD’da rutin kullanımı desteklenmemektedir; seçilmiş semptomatik hastalarda, özellikle Avrupa literatüründeki sıklık kullanım

deneyimi temelinde, bireysel olarak değerlendirilebilecek bir seçenek olarak yorumlanmalıdır. (Calini ve ark., 2023; Peery ve ark., 2021)

Mesalamin, düşük dereceli mukozal inflamasyon hipotezine dayanarak SUDD ve divertikülit nüksü önleme amacıyla araştırılmıştır; ancak büyük ölçekli RCT'ler (PREVENT1 ve PREVENT2 trial'ları, Raskin ve ark., 2014) mesalaminin akut divertikülit nüksünü önlemede plasebodan üstün olmadığını göstermiştir. Bu nedenle güncel kılavuzlar mesalamini SUDD veya nüks önleme amacıyla **rutin önermemektedir**. (Peery ve ark., 2021)

Probiyotikler, mikrobiyom değişikliklerinin patogenezdaki rolü nedeniyle araştırılmıştır; ancak mevcut kanıtlar küçük ölçekli, heterojen ve metodolojik açıdan zayıftır. Güncel kılavuzlar probiyotikleri rutin tedavi veya nüks önleme amacıyla önermemektedir. (Peery ve ark., 2021)

6.6. Divertikülozla İlişkili Segmental Kolit (SCAD) Yönetimi

SCAD yönetimi büyük ölçüde inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavi prensiplerini takip eder, ancak hastalığın benign seyri ve tedaviye iyi yanıtı nedeniyle daha az agresiftir. 5-aminosalisilatlar (mesalamin) ilk basamak tedavi olarak yaygın kullanılır ve çoğu hastada belirgin semptomatik düzelme sağlar. (Freeman, 2023) Daha şiddetli vakalarda budesonide veya kısa süreli sistemik kortikosteroid kullanılabilir; antibiyotikler (siprofloksasin, metronidazol) seçilmiş olgularda yardımcı olabilir.

SCAD'ın benign doğal seyrine rağmen, küçük bir hasta alt grubu (~%10-15) klasik İBH'ye ilerleyebilir; bu nedenle persistan, tekrarlayan veya atipik seyirli olgularda klinik ve gerektiğinde endoskopik takip uygundur. (Freeman, 2023) Tedaviye dirençli olgularda İBH tanısı yeniden değerlendirilmeli ve rektum tutulumunun ortaya çıkması durumunda klasik İBH tedavi protokollerine geçilmelidir.

6.7. Rekürrens Önleme

Akut divertikülit sonrası nüks önlemenin temeli yaşam tarzı düzenlemesidir. Mesalamin için büyük randomize çalışmalar (PREVENT1 ve PREVENT2) divertikülit rekürrensini önlemede plaseboya üstünlük göstermemiştir; rifaximin ve probiyotikler için kanıtlar heterojen ve yetersizdir. Bu nedenle güncel kılavuzlar bu ajanların rekürrens önleme amacıyla rutin kullanımını desteklememektedir. (Peery ve ark., 2021; Raskin ve ark., 2014) AGA 2021 güncel önerileri şu yaşam tarzı bileşenlerini içerir:

- Yüksek kaliteli diyet (yüksek lif alımı, Akdeniz veya ihtiyatlı diyet örüntüsü)
- Normal vücut kitle indeksi (kilo kontrolü)

- Düzenli fiziksel aktivite (haftalık ≥ 150 dakika orta yoğunlukta egzersiz)
- Sigaranın bırakılması
- NSAİİ kullanımından kaçınılması (ikincil kardiyovasküler korunma için aspirin istisnadır)

Erkeklerden oluşan prospektif bir kohortta, sağlıklı yaşam tarzı bileşenlerine uyum divertikülit insidansında yaklaşık %50 oranında azalma ile ilişkili bulunmuştur. (Liu ve ark., 2017) Bu güçlü etki, multidisipliner pratikte hasta eğitimi ve yaşam tarzı danışmanlığının medikal tedavi kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Fındık, mısır, tohum ve patlamış mısırın divertikülit riskini artırdığı yönündeki klasik inanış prospektif kohort verileriyle çürütülmüştür: 47.228 erkeği kapsayan Health Professionals Follow-Up Study analizinde fındık, mısır ve patlamış mısır tüketimi ile divertikülit veya divertiküler kanama riski arasında ilişki saptanmamış; aksine fındık ve patlamış mısır tüketimi ile ters ilişki bildirilmiştir. (Strate ve ark., 2008) Güncel kılavuzlar bu gıdalardan kaçınılmasını önermemektedir. (Peery ve ark., 2021) Hastalar bu konuda doğru bilgilendirilmelidir.

6.8. Analjezi ve Destek Tedavi

Akut divertikülitte ağrı kontrolü medikal yönetimin önemli bir bileşenidir; ancak NSAİİ'lerden kaçınılmalıdır. Parasetamol ilk basamak tercih olmalı, gerektiğinde tramadol veya zayıf opioidlere geçilmelidir. (Peery ve ark., 2021) Güçlü opioidler kolonik motiliteyi yavaşlatabilir ve perforasyon riskini artırabilir; bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır.

Hidrasyon, ayaktan ve yatarak takip edilen tüm hastalar için önemlidir. Diyet yaklaşımı klinik tabloya göre düzenlenir: hafif olgularda kısa süreli sıvı diyeti, semptomlar gerilediğinde berrak sıvı → tam sıvı → yumuşak diyet → normal diyet şeklinde aşamalı geçiş; ağır olgularda barsak istirahati ve intravenöz hidrasyon gerekebilir. Ancak rutin “sıfır oral” yaklaşımı — eski geleneksel uygulamanın aksine — günümüzde rutin önerilmemektedir; tolere edilebildiği sürece oral alımın sürdürülmesi tercih edilir. (Peery ve ark., 2021; Sartelli ve ark., 2020)

Bölüm 7: Girişimsel ve Cerrahi Yönetim

Divertiküler hastalığın cerrahi yönetimi son on beş yılda paradigma değişikliğinin en yoğun yaşandığı alanlardan biridir. Atak sayısına dayalı elektif rezeksiyon eşiği terk edilmiş, perkütan drenaj büyük divertiküler apselerde standart hâle gelmiş, serbest perforasyonda Hartmann prosedürünün hakimiyeti sorgulanmış ve laparoskopik lavajın yeri belirgin biçimde daralmıştır. Bu bölümde apse drenajından elektif rezeksiyona, acil cerrahideki seçeneklerden

minimal invaziv yaklaşımlara kadar güncel cerrahi karar verme ilkeleri kanıt temeline dayalı biçimde ele alınmaktadır.

7.1. Divertiküler Apse Yönetimi

Divertiküler apse yönetiminde apse boyutu temel karar değişkenlerinden biridir; ancak güncel kılavuzlar tek bir sayısal eşiği değil, klinik karar zeminini ön plana çıkarır.

Küçük apseler (≤ 4 cm) çoğunlukla yalnızca antibiyotik tedavisi ile başarıyla yönetilebilir; klinik yanıt 48-72 saat içinde değerlendirilmeli, klinik kötüleşme veya yanıtızsızlık durumunda görüntüleme tekrarlanarak drenaj veya cerrahi düşünülmelidir. (Hall ve ark., 2020; Sartelli ve ark., 2020) Bu küçük apselerde antibiyotikle başarı oranı serilerde **%70-90** olarak bildirilmektedir. (Gregersen ve ark., 2016)

Daha büyük apselerde uygun anatomik koşullarda görüntüleme rehberliğinde perkütan drenaj önerilir; WSES 2020 kılavuzu bu yaklaşımı 4 cm üzerindeki apseler için, ASCRS 2020 kılavuzu ise stabil hastalarda özellikle 3 cm üzerindeki apseler için desteklemektedir. (Hall ve ark., 2020; Sartelli ve ark., 2020) WSES sınıflamasındaki 1b (≤ 4 cm) ve 2a (>4 cm) evre ayrımı, klinik kararı evrelemeye doğrudan bağlar. Perkütan drenajın teknik başarı oranı yaklaşık %80-90, klinik başarı oranı ise %70-80 civarındadır; başarısız olgularda cerrahi gerekir. (Gregersen ve ark., 2016) Drenaj kararı yalnızca apse boyutuna değil; lokalizasyona (perkütan erişilebilir olup olmadığına), hastanın klinik stabilitesine, eşlik eden komplikasyonlara (fistül, obstrüksiyon, yaygın peritonit) ve cerrahi ekibin deneyimine göre bireyselleştirilir.

Perkütan drenaj başarısı sonrasında rutin elektif rezeksiyon kararı otomatik değildir; bu konudaki paradigma son on yılda belirgin şekilde değişmiştir. Geleneksel görüş apse drenajı sonrası elektif rezeksiyonu rutin önerirken, güncel veriler perkütan drenaj sonrası uzun dönem rezeksiyon-yapılmadan-takibin seçilmiş hastalarda güvenli olduğunu göstermiştir; nüks riski mevcut olsa da hastaların önemli bir kısmı ek girişim olmaksızın klinik olarak stabil seyreder. (Garfinkle ve ark., 2016) Bu nedenle elektif rezeksiyon kararı apse boyutu, drenaj başarısı, rekürrens riski, immünsüpresyon, komorbidite, semptom yükü ve hasta tercihi birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021)

7.2. Acil Cerrahi Endikasyonları

Acil cerrahi, aşağıdaki klinik tablolarda endikedir: (Hall ve ark., 2020; Sartelli ve ark., 2020)

- Yaygın pürülan veya fekal peritonit (Hinchey III ve IV; WSES 3-4)
- Kontrol edilemeyen sepsis veya hemodinamik instabilite

- Başarısız perkütan drenaj veya drenaj sonrası klinik kötüleşme
- İlerleyici obstrüksiyon (konservatif yönetimle çözülemeyen)
- Konservatif tedaviye rağmen klinik kötüleşme
- Diffüz peritoneal kontaminasyon ile birlikte serbest perforasyon

Ameliyat tipi seçimi hastanın hemodinamik stabilitesine, peritonit tipine (pürülan vs fekal), kontaminasyon derecesine, doku kalitesine, immün durumuna, komorbiditelerine ve cerrahi ekibin deneyimine göre yapılır. (Hall ve ark., 2020; Sartelli ve ark., 2020)

7.3. Hartmann Prosedürü vs Primer Anastomoz

Acil cerrahide en kritik karar, Hartmann prosedürü (sigmoid rezeksiyon + uç kolostomi) ile primer anastomozlu sigmoid rezeksiyon (koruyucu ileostomi veya ileostomisiz) arasındaki tercih hâline gelmiştir. Geleneksel olarak Hartmann standart yaklaşım kabul edilirken, son on yılın randomize verileri primer anastomozun seçilmiş hastalarda anlamlı avantaj sağladığını göstermiştir.

LADIES trial (Lambrichts ve ark., 2019), Hollanda’da yürütülmüş çok merkezli randomize çalışmadır. Çalışma iki kola ayrılmıştır: pürülan peritonit (Hinchey III) için LOLA kolu (laparoskopik lavaj vs sigmoidektomi) ve hem pürülan hem fekal peritonit (Hinchey III-IV) için DIVA kolu (Hartmann vs primer anastomoz). DIVA kolunun sonuçları kayda değerdir: 12 ay sonunda stomasız sağkalım oranı primer anastomoz grubunda %94.6, Hartmann grubunda %71.7 olarak bulunmuştur (HR 2.79, $p<0.001$). Komplikasyon, mortalite ve cerrahi alan enfeksiyonu açısından iki grup benzer iken, ileostomi kapatılması primer anastomoz grubunda Hartmann reversal’a göre belirgin biçimde daha kolay ve daha yüksek başarı oranı ile gerçekleşmiştir. Bu bulgular, hemodinamik olarak stabil, immünkompetan, deneyimli ekip tarafından yönetilen seçilmiş hastalarda primer anastomozun tercih edilebilir olduğunu ortaya koymuştur.

Buna karşın Hartmann prosedürünün hâlâ tercih edileceği klinik durumlar vardır:(Hall ve ark., 2020; Sartelli ve ark., 2020)

- Hemodinamik instabilite ve aktif vazopressör ihtiyacı
- Ağır sepsis ve septik şok
- Kötü doku kalitesi ve yüksek anastomoz kaçağı riski
- Ciddi immünsüpresyon
- Yaygın fekal kontaminasyon
- Ciddi komorbidite ve yüksek perioperatif risk
- Cerrahi ekibin acil koşullarda anastomoz deneyiminin yetersiz olması

Primer anastomoza diversiyon ileostomisi eklenmesi, anastomoz kaçağı sonuçlarını hafifleterek seçilmiş hastalarda güvenliği artırabilir; LADIES çalışmasında primer anastomoz grubundaki hastaların yaklaşık %73'üne diversiyon ileostomisi uygulanmıştır.

7.4. Laparoskopik Lavaj — Sınırlı Yer

Laparoskopik lavaj, Hinchey III pürülan peritonitte rezeksiyona alternatif olarak araştırılmış, başlangıçta umut verici sonuçlar bildirilmiştir. Ancak üç randomize çalışma — SCANDIV (Schultz ve ark., 2015), LADIES-LOLA (Vennix ve ark., 2015), ve DILALA (Angenete ve ark., 2016) — laparoskopik lavajın rutin kolektomi alternatifi olarak konumunu ciddi biçimde sarsmıştır.

SCANDIV trial, 199 hastayı laparoskopik lavaj vs primer rezeksiyon koluna randomize etmiş; 90 günlük ciddi komplikasyon oranlarında istatistiksel fark bulunmamıştır (%30.7 vs %26.0, $p=0.53$). (Schultz ve ark., 2015) Ancak laparoskopik lavaj grubunda erken yeniden müdahale (reoperasyon) oranı belirgin biçimde yüksek bulunmuş (%20.3 vs %5.7, $p=0.01$) ve altta yatan kolorektal kanserin gözden kaçırıldığı olgular bildirilmiştir. Uzun dönem (5 yıl) takip verileri laparoskopik lavaj grubunda rezidüel hastalık ve geç komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. (Azhar ve ark., 2021)

LADIES-LOLA kolu, lavaj grubundaki yüksek ciddi komplikasyon oranı nedeniyle veri güvenliği izleme kurulu tarafından erken sonlandırılmıştır (Hinchey III'te lavaj grubunda %39 vs sigmoidektomi grubunda %19); buna karşılık aynı çalışma programının Hartmann prosedürü ile primer anastomozu karşılaştıran DIVA kolu tamamlanmış ve yukarıda özetlenen sonuçları bildirmiştir. (Vennix ve ark., 2015)

DILALA trial, seçilmiş Hinchey III hastalarda laparoskopik lavajın kısa-orta dönem uygulanabilirliğini ve sigmoidektomiye 12-aylık reoperasyon-mortalite açısından non-inferior olabileceğini bildirmiştir; ancak küçük örneklem büyüklüğü ($n=83$) ve hasta seçim kriterleri nedeniyle bu bulgu rutin kullanım için yeterli kabul edilmemiştir. (Angenete ve ark., 2016)

Bu kanıtların toplu değerlendirmesi sonucunda güncel kılavuzlar laparoskopik lavajı rutin kolektomi alternatifi olarak önermemektedir. (Hall ve ark., 2020; Sartelli ve ark., 2020) Lavaj ancak çok seçilmiş Hinchey III hastalarda, deneyimli merkezlerde ve kolorektal kanser şüphesinin BT ile dışlanmış olduğu durumlarda düşünülebilir bir seçenek hâline gelmiştir. Fekal peritonit (Hinchey IV) için laparoskopik lavaj uygun değildir; bu hastalarda rezeksiyon temelli cerrahi gerekir. (Hall ve ark., 2020; Sartelli ve ark., 2020)

7.5. Elektif Rezeksiyon

Elektif sigmoid rezeksiyonun endikasyonları son on beş yılda en köklü biçimde değişen alanlardan biridir. Geçmişte iki komplike olmayan divertikülit

atağından sonra elektif rezeksiyon rutin önerilirdi; bu eşik artık tüm güncel kılavuzlarca terk edilmiştir. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021)

Elektif rezeksiyon kararının gerekçeleri artık atak sayısı değil, hasta-bazlı klinik faktörlerdir: (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021)

- Persistan veya tekrarlayıcı semptomlar ve yaşam kalitesinde belirgin bozulma
- Komplike hastalık öyküsü (özellikle apse, fistül)
- Smoldering / kronik divertikülit
- Semptomatik striktür veya obstrüksiyon
- Divertiküler fistül
- İmmünsüpresyon (bireysel risk profili değerlendirmesi ile)
- Kolorektal malignite ile ayırıcı tanı yapılamaması

LASER trial (Santos ve ark., 2021), elektif rezeksiyonun yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendiren önemli bir randomize çalışmadır. Finlandiya’da yürütülen bu çalışmada 90 hasta laparoskopik elektif sigmoid rezeksiyon vs konservatif tedavi koluna randomize edilmiş; 6 ayda GIQLI yaşam kalitesi skoru cerrahi grupta ortalama 11.8 puan daha yüksek bulunmuştur. Prespecified 2-yıl analizi yaşam kalitesi avantajının kısmen korunduğunu ve divertikülit nüksünün cerrahi grupta konservatif tedavi grubuna göre belirgin biçimde daha düşük olduğunu göstermiştir (%11 vs %61). (Santos ve ark., 2023) Dört yıllık prespecified analiz ise daha nüanslı bir tablo ortaya koymuştur: intention-to-treat düzeyinde cerrahi grubun GIQLI ortalaması sayısal olarak yüksek olsa da iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır; çünkü konservatif gruptaki hastaların yaklaşık üçte biri takip sırasında persistan düşük yaşam kalitesi nedeniyle cerrahiye geçmiş, cerrahiye geçmeyen konservatif hastalarda ise yaşam kalitesi cerrahi grupla benzer seyretmiştir. Buna karşılık divertikülit nüksü cerrahi grupta belirgin biçimde daha düşük kalmaya devam etmiştir. (Santos ve ark., 2025)

LASER çalışmasının klinik mesajı şudur: elektif rezeksiyon, sık atak veya persistan semptomları olan ve yaşam kalitesi bozulmuş seçilmiş hastalarda konservatif tedaviye göre anlamlı yaşam kalitesi avantajı sağlar; ancak bu avantaj cerrahinin perioperatif riski ve maliyeti ile birlikte değerlendirilmelidir. Karar, “kaç atak oldu?” sorusundan çok “hasta bu hastalıkla nasıl yaşıyor ve cerrahinin riski bu hastaya değer mi?” sorusuna göre verilmelidir.

7.6. Elektif Cerrahi Tekniği

Elektif sigmoid rezeksiyon, akut inflamasyonun gerilemesinden sonra (genellikle 6-8 hafta) planlanır; bu zaman aralığı tek aşamalı rezeksiyon ve primer anastomoz olasılığını maksimize eder. (Hall ve ark., 2020)

Minimal invaziv yaklaşım (laparoskopik veya robotik), uygun deneyim olduğunda elektif rezeksiyonda standart yaklaşımdır; daha kısa hastanede kalış, daha düşük yara enfeksiyonu, daha hızlı barsak fonksiyonu dönüşü ve daha düşük postoperatif morbidite sağlar. (Hall ve ark., 2020) Robotik yaklaşımın laparoskopiyeye karşı kesin klinik üstünlüğü kanıtlanmamıştır; seçilmiş olgularda teknik kolaylık sağlayabileceği düşünülse de bu yaklaşım merkez deneyimi ve kaynak erişimi ile yakından ilişkilidir.

Rezeksiyonun teknik prensipleri:(Hall ve ark., 2020)

- Distal rezeksiyon hattı rektosigmoid bileşkenin üst rektuma kadar uzatılmalı; sigmoid kolonun bütünüyle çıkarılması gerekir, çünkü distal sigmoidin bırakılması nüksün başlıca nedenidir.
- Proksimal rezeksiyon hattı sağlıklı, divertikülsüz veya hafif divertikülü olan kolon dokusunda olmalı; tüm divertikülleri çıkarmak gerekli değildir.
- İnferior mezenterik arter ligasyon düzeyi ve mezenterik diseksiyon planı; hasta anatomisi, inflamasyon derecesi, vaskülarizasyon ve cerrahi tercih doğrultusunda belirlenir.
- Anastomoz tekniği (mekanik vs elle, uç-uca vs yan-yan) cerrahi tercih ve hasta anatomisine bağlıdır; uygun yapılan her teknik kabul edilebilir sonuçlar verir.

7.7. Komplike Hastalıkta Cerrahi

7.7.1. Divertiküler Fistül

Divertiküler fistül cerrahi tedavi gerektiren bir komplikasyondur; en sık görülen tip kolovezikal fistüldür (~%65), sonra kolovajinal, koloenterik ve kolokütanöz fistüller gelir. (Swanson ve Strate, 2018) Standart yaklaşım hastalıklı kolon segmentinin rezeksiyonu, primer anastomoz ve fistülün diğer organ tarafının (mesane, vajina) kapatılmasıdır. Cerrahi riski çok yüksek olan hastalarda ise konservatif veya palyatif yaklaşımlar seçilmiş durumlarda düşünülebilir; ancak bu küratif bir yaklaşım değildir. (Hall ve ark., 2020)

7.7.2. Divertiküler Striktür

Semptomatik striktür veya obstrüksiyon varlığında elektif rezeksiyon genellikle uygun yaklaşımdır. Kolorektal kanser ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Divertiküler striktür ile karsinom ayırımı bazen zordur ve şüpheli olgularda rezeksiyon onkolojik prensiplere uygun yapılmalıdır. Kolonik stent benign divertiküler striktürde rutin tedavi değildir; yalnızca seçilmiş yüksek riskli veya köprü tedavi gerektiren olgularda multidisipliner kararla düşünülmelidir.

7.8. Cerrahi Karar Verme

Divertiküler hastalıkta cerrahi karar üç temel zeminde verilir:

- Acil mi, elektif mi? Hemodinamik durum, peritonit varlığı, sepsis, komplikasyon tipi.
- Acilse hangi prosedür? Primer anastomoz ($\pm$ diversiyon) vs Hartmann; lavajın yeri sınırlı.
- Elektifse cerrahi gerekli mi? Atak sayısı değil, semptom yükü, yaşam kalitesi, komplikasyon öyküsü ve hasta tercihi belirleyici.

Bu üç soru multidisipliner ekibin (kolorektal cerrahi, gastroenteroloji, radyoloji, anestezi, gerektiğinde dahiliye/enfeksiyon hastalıkları) ortak değerlendirmesi ile yanıtlanmalıdır. Modern divertiküler hastalık yönetimi, tek bir disiplinin değil, koordineli bir ekip yaklaşımının başarısına dayanır.

Bölüm 8: Özel Hasta Grupları

Divertiküler hastalığın yönetimi standart hasta profilinde belirgin biçimde standardize olmuş olsa da, belirli hasta gruplarında klinik prezentasyon, hastalık seyri ve tedavi yaklaşımı farklılık gösterir. Bu hasta gruplarında “tek tip yaklaşım” yetersiz kalır; tanısal eşik, tedavi seçenekleri ve cerrahi karar bireyselleştirilmelidir. Bu bölümde immünsüprese hasta, genç hasta, sağ kolon divertikülitli hasta, gebe hasta ve yaşlı/frail hasta ayrı ayrı ele alınmaktadır.

8.1. İmmünsüprese Hasta

İmmünsüprese hastalar; solid organ nakli alıcıları, kronik kortikosteroid kullanıcıları, hematolojik veya solid organ malignitesinde aktif kemoterapi alanlar, biyolojik ajan tedavisi alanlar (anti-TNF, anti-CD20, JAK inhibitörleri), HIV-pozitif ve ileri evre kronik böbrek yetmezliği hastaları — divertiküler hastalık gelişimi ve seyri açısından genel popülasyondan belirgin biçimde farklıdır.

Klinik prezentasyonun sessizliği bu grubun en kritik özelliğidir. Kortikosteroid ve diğer immünsüpresif ajanlar inflamatuvar yanıtı baskılar; bu durum klasik divertikülit semptomlarının (ateş, lokalize ağrı, defans) silikleşmesine, hastanın kendini görece iyi hissetmesine rağmen perforasyon ve yaygın peritonit gibi ileri komplikasyonların geliştiği “sessiz akut karın” tablosuna yol açar. (Biondo ve ark., 2016) Bu nedenle immünsüprese hastada divertikülit şüphesinde tanısal eşik düşük, görüntüleme erken ve klinik takip sık olmalıdır.

Hastalık seyri immünsüprese grupta belirgin biçimde daha kötüdür. Biondo ve arkadaşlarının serisi, immünsüprese hastalarda komplike divertikülit oranının immünkompetan gruba göre yaklaşık iki kat yüksek olduğunu, başarısız konservatif tedavi oranının arttığını ve mortalitenin de belirgin biçimde yüksek olduğunu göstermiştir. (Biondo ve ark., 2016) Erken evrede acil cerrahi gerekliliği daha sık, perioperatif komplikasyon oranı daha yüksek ve postoperatif iyileşme daha yavaştır.

Yönetim ilkeleri bu farklılıklar dikkate alınarak şekillenir:(Biondo ve ark., 2016; Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021)

- Antibiyotik: Komplike olmayan akut divertikülitte antibiyotiksiz yönetim immünsüprese hastada önerilmez; tüm hastalara erken antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.
- Yatış: Çoğu immünsüprese hasta, hafif klinik tabloda bile yatırılarak takip edilmeli; ayaktan tedavi yalnızca çok seçilmiş hafif olgularda düşünülmelidir.
- Görüntüleme: Tanısal şüphe varsa BT erkenden çekilmelidir; klinik yanıt yetersizse, semptomlar belirsizse veya laboratuvar bulguları düzelmiyorsa erken yeniden görüntüleme düşünülmelidir.
- Cerrahi karar: Komplike hastalıkta cerrahi eşik daha düşük tutulmalı; konservatif tedaviye yanıt 24-48 saat içinde değerlendirilmelidir.
- Elektif cerrahi: İmmünsüpresyon, elektif rezeksiyon kararının lehine bir faktör olarak değerlendirilebilir; özellikle nakil bekleme listesindeki hastalarda transplantasyon öncesi profilaktik rezeksiyon seçilmiş olgularda düşünülmelidir.

Solid organ nakli alıcılarında özel bir bağlam vardır: nakil sonrası dönemde, özellikle yoğun immünsüpresyon altında, divertikülitin daha sessiz prezente olabileceği ve komplike seyir riskinin artabileceği bildirilmektedir. Transplantasyon adayı hastalarda önceki komplike veya tekrarlayıcı divertikülit öyküsü, elektif cerrahi kararında bireysel risk değerlendirmesine dahil edilmelidir; ancak profilaktik rezeksiyon yaklaşımı merkezler arasında değişkenlik göstermektedir. (Biondo ve ark., 2016)

8.2. Genç Hasta (50 Yaş Altı)

Geçmişte genç yaşta divertikülitin daha agresif seyrettiği ve daha düşük eşikte elektif rezeksiyon gerektirdiği yaygın bir görüştü. Bu görüş güncel verilerle yeniden değerlendirilmiş ve büyük ölçüde terk edilmiştir.

Genç hastalarda divertikülit özellikleri şu şekildedir:(Peery ve ark., 2021; Strate ve Morris, 2019)

- Erkek baskınlığı belirgin (yaklaşık 2:1)
- Obezite ve metabolik sendrom sıklığı yüksek
- Aile öyküsü daha sık
- İlk başvuruda komplike hastalık oranı yaşlı hastalardan belirgin biçimde farklı değil
- Nüks oranı yaşlı hastalardan biraz daha yüksek; ancak komplike nüks oranı benzer

Kritik mesaj şudur: genç yaş tek başına daha agresif hastalık veya daha düşük eşikte cerrahi anlamına gelmez. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021) Bu nedenle güncel kılavuzlar genç hastayı yaşlı hastayla aynı karar ölçütlerine tabi tutmakta, elektif cerrahi kararının yine semptom yükü, yaşam kalitesi, komplikasyon öyküsü ve hasta tercihi üzerinden bireyselleştirilmesini önermektedir. (Hall ve ark., 2020; Peery ve ark., 2021)

Genç hastada kolorektal kanser ile ayırıcı tanı özellikle önemlidir; genç yaşta sol alt kadranda ağrısı ve kanlı diyare gibi atipik prezentasyonda kolonoskopi eşiği düşük tutulmalıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı da bu yaş grubunda en önemli ayırıcı tanılardan biridir.

Yaşam tarzı düzenlemesi (kilo kontrolü, sigara bırakma, fiziksel aktivite, NSAİİ kaçınma) genç hastada özellikle vurgulanmalıdır; bu hasta grubu yaşam tarzı müdahalelerinden uzun dönemde en fazla yarar görecektir. (Liu ve ark., 2017)

8.3. Sağ Kolon Divertikülitli Hasta

Sağ kolon divertikülitinin epidemiyolojisi, klinik özellikleri ve yönetimi sol kolon divertikülitinden belirgin biçimde farklıdır; bu farklılıklar özel bir klinik yaklaşım gerektirir.

8.3.1. Epidemiyoloji ve Anatomik Özellikler

Sağ kolon divertikülit, Asya popülasyonlarında belirgin biçimde sık görülür; Japonya, Kore, Tayvan, Çin ve diğer Doğu Asya serilerinde divertikülit olgularının yarıya yakını veya yarısından fazlasını oluşturduğu bildirilmiştir. (Sartelli ve ark., 2020) Buna karşılık Batı popülasyonlarında sağ kolon divertikülitinin oranı daha düşük bildirilmekte ve klinik algoritmalar büyük ölçüde sol kolon divertikülitine göre şekillenmektedir.

Anatomik olarak, sağ kolon divertikülleri sol kolon divertiküllerine kıyasla daha genç yaşta görülebilir ve bazı olgularda gerçek divertikül niteliği taşıyabilir; ancak anatomik ve etiyolojik heterojenlik nedeniyle bu özellik tüm olgulara genellenmemelidir. (Wedel ve ark., 2015) Klinik serilerde sağ kolon divertikülit genellikle daha genç hasta profiliyle (sıklıkla 40-50'li yaşlar; sol kolon divertikülitinde tipik olarak 60-70'li yaşlar) ve erkek baskınlığı ile ilişkilendirilmiş olsa da yaş ve cinsiyet dağılımı popülasyonlara göre değişkenlik gösterebilir. (Sartelli ve ark., 2020)

8.3.2. Klinik Prezentasyon ve Tanı

Sağ kolon divertikülitinin klinik prezentasyonu akut apandisitinden ayırt edilemeyecek kadar benzer olabilir: sağ alt kadranda ağrısı, lokal hassasiyet, ateş, lökositoz, anoreksi ve bulantı. (Sartelli ve ark., 2020) Klinik bulgular tek başına ayırım sağlamaz; bu nedenle sağ alt kadranda ağrısı ile başvuran ve özellikle Asya kökenli, daha genç hastada tanısal değerlendirme dikkat gerektirir.

BT bu ayırıcı tanıda kritik öneme sahiptir: kolon duvar kalınlaşması, perikolik inflamatuvar değişiklikler ve görülebilir divertikül varlığı sağ kolon divertikülitini destekler; apandiksin normal görünümde olması apandisit olasılığını belirgin biçimde azaltır ve sağ kolon divertikülitini lehine değerlendirmeyi güçlendirir. Bazı hastalarda her iki patoloji birlikte saptanabilir, bu durum klinik karar verme açısından özellikle zorlu bir senaryo oluşturur.

8.3.3. Yönetim Farklılıkları

Sağ kolon divertikülitinin doğal seyri ve yönetimi sol kolon divertikülitinden bazı yönleriyle farklılık gösterir:(Sartelli ve ark., 2020)

- Hastalık seyri birçok seride daha benign karakterde bildirilmiştir; komplike hastalık ve nüks riski sol kolon divertikülitine kıyasla daha düşük bildirilmektedir.
- Konservatif tedavi çoğu seçilmiş olguda başarılıdır; klinik olarak stabil, komplike hastalık bulgusu olmayan hastalarda ayaktan izlem ve oral tedavi uygun bir yaklaşımdır.
- Akut atakta cerrahi gereksinimi genellikle düşüktür; ancak perforasyon, yaygın peritonit, kontrol edilemeyen sepsis veya malignite şüphesi varlığında cerrahi gerekir.
- Elektif rezeksiyon kararı; tekrarlayıcı atak, komplikasyon öyküsü, malignite ile ayırıcı tanının yapılamaması, persistan semptom yükü ve hasta tercihi birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir.
- Acil cerrahi gerektiğinde rezeksiyon tipi inflamasyonun yaygınlığına, çekum/çıkan kolon tutulumuna, doku kalitesine ve malignite şüphesine göre belirlenir; uygun hastalarda primer anastomoz yapılabilir, ancak karar intraoperatif bulgulara göre verilmelidir.

WSES 2020 kılavuzu sağ kolon divertikülitini ayrı bir başlık olarak işlemiş ve bu farklı klinik realiteyi yansıtan bağımsız öneriler sunmuştur. (Sartelli ve ark., 2020) Multidisipliner pratikte sağ alt kadranda ağrısı ile başvuran hastada özellikle Asya kökenli, genç ve apandisit klinik tablosuna sahip hastada sağ kolon divertikülitinin akılda tutulması ve uygun BT değerlendirilmesinin yapılması gerekir.

8.4. Gebe Hasta

Gebelik döneminde divertikülit nadirdir; gebelerin çoğunluğu reproduktif yaş grubunda olduğu ve bu yaşta divertiküler hastalık nadir görüldüğü için pratikte sık karşılaşılan bir durum değildir. Ancak gebelerde karın ağrısı ayırıcı tanısında — özellikle ileri yaşta gebelik, komorbid bağ dokusu hastalığı veya geçmiş divertikülit öyküsü varlığında — gözden kaçırılmaması gereken bir durumdur.

8.4.1. Tanısal Yaklaşım

Gebede akut divertikülit tanısının temel zorluğu, maternal tanısal doğruluk ile fetal radyasyon maruziyetini dengelemektir. Bu nedenle görüntüleme seçimi, radyasyon içermeyen yöntemleri önceleyen ancak anne güvenliğini geciktirmeyen bir yaklaşımla yapılmalıdır. (Committee on Obstetric Practice, 2017; Sartelli ve ark., 2020)

- Ultrasonografi, gebelikte ilk basamak görüntüleme yöntemidir; deneyimli operatörle kolon duvar kalınlaşması, perikolik inflamasyon ve apse görünür olabilir. Ancak gebe uterusun anatomik yer değiştirmesi, barsak gazı ve operatör bağımlılığı nedeniyle ultrasonografi negatif olduğunda divertikülit veya komplikasyon güvenle dışlanmış kabul edilmemelidir. (Committee on Obstetric Practice, 2017)
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografinin yetersiz kaldığı veya komplikasyon şüphesinin sürdüğü durumlarda tercih edilen ileri görüntüleme yöntemidir. İyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle gebelikte yararlıdır; gadolinyumlu kontrast kullanımından genellikle kaçınılmalı, çoğu olguda kontrastsız MRG ile tanısal değerlendirme yapılmalıdır. (Committee on Obstetric Practice, 2017; Sartelli ve ark., 2020)
- Bilgisayarlı tomografi, fetal radyasyon maruziyeti nedeniyle gebelikte rutin ilk seçenek değildir; ancak perforasyon, yaygın peritonit, büyük apse veya sepsis gibi yaşamı tehdit eden komplikasyon şüphesinde ve ultrasonografi/MRG ile yeterli bilgi sağlanamadığında, fetal koruma ilkeleri gözetilerek kullanılabilir. Acil cerrahi karar gerektiren bir tabloda gerekli görüntülemenin geciktirilmesi hem anne hem fetus için daha yüksek risk oluşturabilir. (Committee on Obstetric Practice, 2017)

Klinik pratikte ayırıcı tanı geniştir: apandisit (gebelikte cerrahi gerektiren en sık akut karın nedenidir), HELLP sendromu, kolesistit, ürolitiazis, jinekolojik aciller (over torsiyonu, plasenta dekolmanı) gibi durumlar mutlaka değerlendirilmelidir.

8.4.2. Tedavi

Gebede akut divertikülit yönetiminin temel ilkeleri:

- Komplike olmayan divertikülit, klinik şiddete göre gebelikte uygun kabul edilen antibiyotik rejimleri, hidrasyon ve yakın klinik takiple yönetilebilir. Sefalosporinler ve beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları sık kullanılan seçeneklerdir; metronidazol gerektiğinde kullanılabilirken, kinolonlar ve tetrasiklinlerden gebelikte kaçınılmalıdır.
- Komplike divertikülit ve özellikle perforasyon yaşamı tehdit eden bir durumdur; cerrahi karar fetus ve anne yaşamı arasında dengelenir, ancak maternal stabilizasyon ve anne yaşamının korunması önceliklidir. Acil

cerrahi gerektiğinde laparoskopik yaklaşım, uygun hasta seçimi ve deneyimli ekip varlığında gebeliğin farklı trimesterlerinde uygulanabilir; ancak ileri gebelikte teknik zorluk, trokar yerleşimi ve intraabdominal çalışma alanı dikkatle değerlendirilmelidir. (Pearl ve ark., 2011)

- Multidisipliner yaklaşım zorunludur: kolorektal cerrahi, kadın doğum, anestezi, neonatoloji ve gerektiğinde maternal-fetal tıp uzmanlarının ortak değerlendirmesi gerekir.

8.5. Yaşlı ve Frail Hasta

Yaşlı hasta ve özellikle “frail” (kırılgan) hasta — düşük fizyolojik rezerv, çoklu komorbidite, polifarmasi ve fonksiyonel sınırlılık — divertiküler hastalık yönetiminde özel dikkat gerektirir. Bu hastalar büyük cerrahi girişimleri tolere edemeyebilir; ancak konservatif tedavi başarısızlığında veya komplike hastalıkta cerrahi kararın geciktirilmesi de mortalite riskini artırabilir. Bu nedenle karar kronolojik yaştan çok fizyolojik rezerv ve kırılganlık değerlendirmesine dayanmalıdır. (Chow ve ark., 2012)

Yaşlı hastada cerrahi karar; fonksiyonel kapasite, kognitif durum, beslenme durumu, komorbidite yükü, polifarmasi ve hasta-aile tercihlerini içeren kapsamlı bir geriatrik cerrahi değerlendirmeye dayanmalıdır:(Chow ve ark., 2012)

- Fonksiyonel kapasite (günlük yaşam aktiviteleri)
- Kognitif durum
- Beslenme durumu
- Komorbidite yükü (Charlson indeksi, ASA skoru)
- Polifarmasi (özellikle antikoagülan, kortikosteroid, NSAİİ)
- Hasta ve aile tercihleri (paliyatif yaklaşımın değerlendirilmesi)

Hemodinamik instabilite, ağır sepsis, kötü doku kalitesi veya yüksek anastomoz kaçığı riski olan yaşlı/frail hastalarda Hartmann prosedürü daha güvenli bir seçenek olarak öne çıkabilir; karar yaşa değil, fizyolojik rezerv ve intraoperatif bulgulara göre verilmelidir. Bu hasta grubunda kolostomi reversal’ının çoğu zaman mümkün olmayabileceği cerrahi karar sırasında hasta ve ailesiyle açık biçimde tartışılmalıdır. Elektif cerrahide ise yaşam kalitesi ve cerrahinin risk-yarar dengesi dikkatli değerlendirilmelidir; LASER trial sonuçları bu hasta grubunu tam olarak temsil etmediği için elektif cerrahinin yaşam kalitesi avantajı bireysel olarak yorumlanmalıdır. (Chow ve ark., 2012; Santos ve ark., 2021; Santos ve ark., 2023; Santos ve ark., 2025)

Bölüm 9: Sonuç

Kolon divertiküler hastalığı, son on beş yılda kavramsal çerçevesi köklü biçimde yenilenmiş, yönetim paradigmaları büyük ölçüde değişmiş ve klinik

karar verme zemini bireyselleşmiş heterojen bir antitedir. “Lif eksikliği hastalığı” kavramı yerini, kolon duvar yapısı, motilite, mikrobiyom, düşük dereceli inflamasyon ve genetik yatkınlığın etkileşimine dayanan çok faktörlü bir patogenetik modele bırakmıştır.

Tanıda kontrastlı abdominopelvik bilgisayarlı tomografi referans yöntemdir; Modified Hinchey ve WSES sınıflamaları evrelemeyi standardize eder; apse boyutu, perkütan drenaj ve cerrahi kararında temel değişkenlerden biridir. Akut atak sonrası kolonoskopi artık tüm hastalar için rutin bir zorunluluk olmaktan çıkmış; komplike divertikülit, ilk atak, yakın zamanda kaliteli bir kolonoskopi yokluğu veya alarm bulguları varlığında indikasyon-temelli ve seçici olarak önerilmektedir.

Medikal yönetimde AVOD, DIABOLO ve DINAMO çalışmaları hafif komplike olmayan divertikülitte rutin antibiyotik kullanımının gerekli olmadığını göstermiş; ayakta tedavi seçilmiş hastalarda yatarak tedaviye eşdeğer hâle gelmiştir. Mesalamin için randomize çalışmalar nüks önlemede plaseboya üstünlük göstermemiş, rifaximin ve probiyotikler için kanıt heterojen ve yetersiz kalmıştır; rekürrens önleme stratejisi ağırlıklı olarak yaşam tarzı düzenlemesine (yüksek kaliteli diyet, kilo kontrolü, fiziksel aktivite, sigara bırakma, NSAİİ kaçınma) kaymıştır. Erkek kohortundan elde edilen veriler bu kombinasyonun divertikülit insidansında yaklaşık yarı yarıya azalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Cerrahi yönetimde üç paradigma değişikliği belirleyicidir: atak sayısına dayalı elektif rezeksiyon eşiği terk edilmiş ve karar hasta-bazlı klinik faktörlere kaymıştır (LASER trial); büyük apselerde perkütan drenaj standartlaşmış, sonrası rutin rezeksiyon zorunlu olmaktan çıkmıştır; serbest perforasyonda primer anastomoz seçilmiş hastalarda Hartmann’a göre stomasız sağkalım üstünlüğü göstermiştir (LADIES trial). Laparoskopik lavajın yeri SCANDIV, LADIES-LOLA ve DILALA verileri sonrası belirgin biçimde daralmıştır.

Özel hasta gruplarında yaklaşım farklılaşır: immünsüprese hastada düşük tanılabilirlik ve erken tedavi önemlidir; genç yaş tek başına agresif hastalık göstergesi değildir; sağ kolon divertikülitinde apandisit ile ayırıcı tanı kritiktir ve konservatif tedavi seçilmiş olgularda çoğunlukla başarılıdır; gebe hastada ultrasonografi ve MRG öncelikli görüntüleme yöntemleridir, ancak yaşamı tehdit eden komplikasyon şüphesinde maternal güvenlik öncelikli olarak değerlendirilmelidir.

Modern yönetimin temel niteliği multidisipliner karar zeminidir. Mikrobiyom-hedefli tedavilerin yeri, SUDD farmakoterapisi, primer anastomozun optimal hasta profili ve sağ kolon divertikülitindeki kanıt asimetrisi gelecek araştırmaların başlıca konuları olmaya devam etmektedir.

Kaynakça

- Andeweg, C. S., Wegdam, J. A., Groenewoud, J., van der Wilt, G. J., van Goor, H., & Bleichrodt, R. P. (2014). Toward an evidence-based step-up approach in diagnosing diverticulitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 49(7), 775-784. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.908475>
- Angenete, E., Thornell, A., Burcharth, J., Pommergaard, H. C., Skullman, S., Bisgaard, T., . . . Haglind, E. (2016). Laparoscopic lavage is feasible and safe for the treatment of perforated diverticulitis with purulent peritonitis: The first results from the randomized controlled trial DILALA. *Annals of Surgery*, 263(1), 117-122. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001061>
- Azhar, N., Johanssen, A., Sundström, T., Folkesson, J., Wallon, C., Kørner, H., . . . Schultz, J. K. (2021). Laparoscopic lavage vs primary resection for acute perforated diverticulitis: Long-term outcomes from the scandinavian diverticulitis (SCANDIV) randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, 156(2), 121-127. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.5618>
- Bassotti, G., Battaglia, E., Bellone, G., Dughera, L., Fisogni, S., Zambelli, C., . . . Annese, V. (2005). Interstitial cells of cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease. *Journal of Clinical Pathology*, 58(9), 973-977. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.026112>
- Biondo, S., Golda, T., Kreisler, E., Espin, E., Vallribera, F., Oteiza, F., & Codina-Cazador, A. (2014). Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: A prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER trial). *Annals of Surgery*, 259(1), 38-44. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182965a11>
- Biondo, S., Trenti, L., Elvira, J., Golda, T., & Kreisler, E. (2016). Outcomes of colonic diverticulitis according to the reason of immunosuppression. *Am J Surg*, 212(3), 384-390. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.01.038>
- Calini, G., Abd El Aziz, M. A., Paolini, L., Abdalla, S., Rottoli, M., Mari, G., & Larson, D. W. (2023). Symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD): Practical guidance and challenges for clinical management. *Clin Exp Gastroenterol*, 16, 29-43. <https://doi.org/10.2147/CEG.S340929>
- Cao, Y., Strate, L. L., Keeley, B. R., Tam, I., Wu, K., Giovannucci, E. L., & Chan, A. T. (2018). Meat intake and risk of diverticulitis among men. *Gut*, 67(3), 466-472. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313082>
- Chabok, A., Pålman, L., Hjern, F., Haapaniemi, S., & Smedh, K. (2012). Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *British Journal of Surgery*, 99(4), 532-539. <https://doi.org/10.1002/bjs.8688>
- Chow, W. B., Rosenthal, R. A., Merkow, R. P., Ko, C. Y., & Esnaola, N. F. (2012). Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: A best practices guideline from the american college of surgeons national surgical

- quality improvement program and the american geriatrics society. *Journal of the American College of Surgeons*, 215(4), 453-466. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.06.017>
- Committee on Obstetric Practice. (2017). Committee opinion no. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstetrics and Gynecology*, 130(4), e210-e216. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002355>
- Crowe, F. L., Appleby, P. N., Allen, N. E., & Key, T. J. (2011). Diet and risk of diverticular disease in oxford cohort of european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): Prospective study of british vegetarians and non-vegetarians. *BMJ*, 343, d4131. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4131>
- Daniels, L., Ünlü, Ç., de Korte, N., van Dieren, S., Stockmann, H. B., Vrouwenraets, B. C., . . . Boermeester, M. A. (2017). Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *British Journal of Surgery*, 104(1), 52-61. <https://doi.org/10.1002/bjs.10309>
- Freeman, H. J. (2023). Segmental colitis associated with diverticulosis (SCAD). *Curr Gastroenterol Rep*, 25(6), 130-133. <https://doi.org/10.1007/s11894-023-00871-y>
- Garfinkle, R., Kugler, A., Pelsser, V., Vasilevsky, C. A., Morin, N., Gordon, P., . . . Boutros, M. (2016). Diverticular abscess managed with long-term definitive nonoperative intent is safe. *Diseases of the Colon and Rectum*, 59(7), 648-655. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000624>
- Gregersen, R., Mortensen, L. Q., Burcharth, J., Pommergaard, H. C., & Rosenberg, J. (2016). Treatment of patients with acute colonic diverticulitis complicated by abscess formation: A systematic review. *International Journal of Surgery*, 35, 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.ijss.2016.10.006>
- Hall, J., Hardiman, K., Lee, S., Lightner, A., Stocchi, L., Paquette, I. M., . . . Steele, S. R. (2020). The american society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the treatment of left-sided colonic diverticulitis. *Diseases of the Colon and Rectum*, 63(6), 728-747. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001679>
- Hinchey, E. J., Schaal, P. G., & Richards, G. K. (1978). Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Advances in Surgery*, 12, 85-109.
- Isacson, D., Smedh, K., Nikberg, M., & Chabok, A. (2019). Long-term follow-up of the AVOD randomized trial of antibiotic avoidance in uncomplicated diverticulitis. *British Journal of Surgery*, 106(11), 1542-1548. <https://doi.org/10.1002/bjs.11239>
- Lambrichts, D. P. V., Vennix, S., Musters, G. D., Mulder, I. M., Swank, H. A., Hoofwijk, A. G. M., . . . Lange, J. F. (2019). Hartmann's procedure versus

- sigmoidectomy with primary anastomosis for perforated diverticulitis with purulent or faecal peritonitis (LADIES): A multicentre, parallel-group, randomised, open-label, superiority trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 4(8), 599-610. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30174-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30174-8)
- Laméris, W., van Randen, A., Bipat, S., Bossuyt, P. M., Boermeester, M. A., & Stoker, J. (2008). Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: Meta-analysis of test accuracy. *European Radiology*, 18(11), 2498-2511. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1018-6>
- Liu, P. H., Cao, Y., Keeley, B. R., Tam, I., Wu, K., Strate, L. L., . . . Chan, A. T. (2017). Adherence to a healthy lifestyle is associated with a lower risk of diverticulitis among men. *American Journal of Gastroenterology*, 112(12), 1868-1876. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.398>
- Lopez, K., & Maguire, L. H. (2025). Structural alterations in diverticular disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 38(4), 249-252. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791283>
- Maguire, L. H., Song, M., Strate, L. L., Giovannucci, E. L., & Chan, A. T. (2015). Association of geographic and seasonal variation with diverticulitis admissions. *JAMA Surgery*, 150(1), 74-77. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.2049>
- Maykel, J. A., & Opelka, F. G. (2004). Colonic diverticulosis and diverticular hemorrhage. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 17(3), 195-204. <https://doi.org/10.1055/s-2004-832702>
- Mora-López, L., Ruiz-Edo, N., Estrada-Ferrer, O., Piñana-Campón, M. L., Labró-Ciurans, M., Escuder-Perez, J., . . . Serra-Aracil, X. (2021). Efficacy and safety of nonantibiotic outpatient treatment in mild acute diverticulitis (DINAMO-study): A multicentre, randomised, open-label, noninferiority trial. *Annals of Surgery*, 274(5), e435-e442. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005031>
- Mäkelä, J. T., Klintrup, K., Takala, H., & Rautio, T. (2015). The role of c-reactive protein in prediction of the severity of acute diverticulitis in an emergency unit. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 50(5), 536-541. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.999350>
- Painter NS, Truelove SC. The intraluminal pressure patterns in diverticulosis of the colon: Part I. Resting patterns of pressure. *Gut*. 1964;5(3):201-207. doi:10.1136/gut.5.3.201.
- Painter, N. S., & Burkitt, D. P. (1971). Diverticular disease of the colon: A deficiency disease of western civilization. *British Medical Journal*, 2(5759), 450-454. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5759.450>

- Pearl, J., Price, R., Richardson, W., Fanelli, R., & Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. (2011). Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surgical Endoscopy*, 25(11), 3479-3492. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1927-3>
- Peery, A. F., Keku, T. O., Martin, C. F., Eluri, S., Runge, T., Galanko, J. A., . . . Sandler, R. S. (2016). Distribution and characteristics of colonic diverticula in a united states screening population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(7), 980-985.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.020>
- Peery, A. F., Crockett, S. D., Murphy, C. C., Lund, J. L., Dellon, E. S., Williams, J. L., . . . Sandler, R. S. (2019). Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the united states: Update 2018. *Gastroenterology*, 156(1), 254-272.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
- Peery, A. F., Shaukat, A., & Strate, L. L. (2021). AGA clinical practice update on medical management of colonic diverticulitis: Expert review. *Gastroenterology*, 160(3), 906-911.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.059>
- Raskin, J. B., Kamm, M. A., Jamal, M. M., Márquez, J., Melzer, E., Schoen, R. E., . . . Bortey, E. (2014). Mesalamine did not PREVENT recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology*, 147(4), 793-802. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.004>
- Roberson, J. L., & Maguire, L. M. (2023). Does alteration of the microbiome cause diverticular disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 36(2), 146-150. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1760676>
- Sallinen, V., Mentula, P., & Leppäniemi, A. (2014). Risk of colon cancer after computed tomography-diagnosed acute diverticulitis: Is routine colonoscopy necessary. *Surgical Endoscopy*, 28(3), 961-966. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3257-0>
- Santos, A., Mentula, P., Pinta, T., Ismail, S., Rautio, T., Juusela, R., . . . Sallinen, V. (2021). Comparing laparoscopic elective sigmoid resection with conservative treatment in improving quality of life of patients with diverticulitis: The LASER randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, 156(2), 129-136. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.5151>
- Santos, A., Mentula, P., Pinta, T., Ismail, S., Rautio, T., Juusela, R., . . . Sallinen, V. (2023). Quality-of-life and recurrence outcomes following laparoscopic elective sigmoid resection vs conservative treatment following diverticulitis: Prespecified 2-year analysis of the LASER randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, 158(6), 593-601. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2023.0466>
- Santos, A., Mentula, P., Pinta, T., Ismail, S., Rautio, T., Juusela, R., . . . Sallinen, V. (2025). Sigmoid resection vs conservative treatment after diverticulitis:

- Prespecified 4-year analysis of the LASER randomized clinical trial. *JAMA Surgery*, 160(6), 615-622. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2025.0572>
- Sartelli, M., Weber, D. G., Kluger, Y., Ansaloni, L., Coccolini, F., Abu-Zidan, F. M., . . . Catena, F. (2020). 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting. *World Journal of Emergency Surgery*, 15, 32. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00313-4>
- Sawyer, R. G., Claridge, J. A., Nathens, A. B., Rotstein, O. D., Duane, T. M., Evans, H. L., . . . Mazuski, J. E. (2015). Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *New England Journal of Medicine*, 372(21), 1996-2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411162>
- Sbarigia, C., Ritieni, C., Annibale, B., & Carabotti, M. (2023). Common diagnostic challenges and pitfalls in segmental colitis associated with diverticulosis (SCAD). *J Clin Med*, 12(18), 6084. <https://doi.org/10.3390/jcm12186084>
- Schultz, J. K., Yaqub, S., Wallon, C., Bleicic, L., Forsmo, H. M., Folkesson, J., . . . Øresland, T. (2015). Laparoscopic lavage vs primary resection for acute perforated diverticulitis: The SCANDIV randomized clinical trial. *JAMA*, 314(13), 1364-1375. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12076>
- Strate, L. L., Liu, Y. L., Syngal, S., Aldoori, W. H., & Giovannucci, E. L. (2008). Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. *JAMA*, 300(8), 907-914. <https://doi.org/10.1001/jama.300.8.907>
- Strate, L. L., Keeley, B. R., Cao, Y., Wu, K., Giovannucci, E. L., & Chan, A. T. (2017). Western dietary pattern increases, and prudent dietary pattern decreases, risk of incident diverticulitis in a prospective cohort study. *Gastroenterology*, 152(5), 1023-1030.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.038>
- Strate, L. L., & Morris, A. M. (2019). Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis. *Gastroenterology*, 156(5), 1282-1298.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.033>
- Swanson, S. M., & Strate, L. L. (2018). Acute colonic diverticulitis. *Ann Intern Med*, 168(9), ITC65-ITC80. <https://doi.org/10.7326/AITC201805010>
- Tursi, A., Scarpignato, C., Strate, L. L., Lanas, A., Kruis, W., Lahat, A., . . . Danese, S. (2020). Colonic diverticular disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 20. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0153-5>
- Vennix, S., Musters, G. D., Mulder, I. M., Swank, H. A., Consten, E. C., Belgers, E. H., . . . Bemelman, W. A. (2015). Laparoscopic peritoneal lavage or sigmoidectomy for perforated diverticulitis with purulent peritonitis: A multicentre, parallel-group, randomised, open-label trial. *The Lancet*, 386(10000), 1269-1277. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61168-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61168-0)

- Wasvary H, Turfah F, Kadro O, Beauregard W. Same hospitalization resection for acute diverticulitis. *Am Surg.* 1999;65(7):632-636. doi:10.1177/000313489906500706.
- Wedel, T., Barrenschée, M., Lange, C., Cossais, F., & Böttner, M. (2015). Morphologic basis for developing diverticular disease, diverticulitis, and diverticular bleeding. *Visc Med*, 31(2), 76-82. <https://doi.org/10.1159/000381431>



BÖLÜM 25

Laparoskopik İntraabdominal Cerrahide İnovatif Teknolojiler: Üç Boyutlu Görüntüleme, Floresan (ICG/NIR) Rehberli Cerrahi ve Yapay Zekâ Destekli Navigasyon

Ender Bademkiran¹

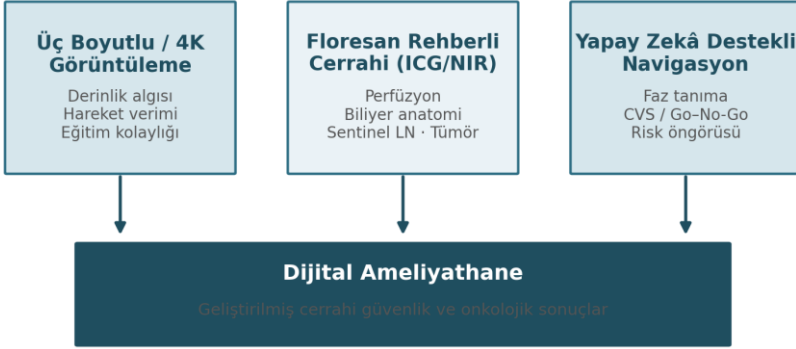
1. Giriş

Minimal invaziv cerrahi (MİC), tanıtıldığı günden bu yana cerrahi pratiği dönüştürmüştür; son dekatta ise dijital görüntüleme, video teknolojileri ve yapay zekânın (YZ) ameliyathaneye entegrasyonu ile ikinci bir paradigma değişimi başlamıştır [1]. Bu dönüşüm; hem cerrahi verinin yakalanması, organize edilmesi, analizi ve modellenmesi yoluyla girişimsel bakımın kalitesini artırmayı hedefleyen “cerrahi veri bilimi” (surgical data science) kavramıyla bütünleşmektedir [2]. YZ’nin makine öğrenmesi, yapay sinir ağları, doğal dil işleme ve bilgisayarlı görü alt alanları, cerraha büyük veri analitiği ve klinik karar desteği sunma potansiyeli taşımaktadır [3].

Bu bölümde laparoskopik intraabdominal cerrahiyi dönüştüren üç temel inovatif teknoloji ele alınmaktadır: (i) 3B ve 4K/ultra yüksek çözünürlüklü optik sistemler, (ii) ICG/NIR floresan rehberli cerrahi ve (iii) YZ destekli cerrahi navigasyon. Amaç; bu teknolojilerin güncel kanıt düzeyini, klinik endikasyonlarını, kısıtlılıklarını ve standardizasyon gereksinimlerini genel cerrahi perspektifinden sentezlemek ve uygulamaya yönelik bir karar çerçevesi sunmaktır.

¹ Dr., Genel Cerrahi Uzmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Genel Cerrahi Kliniği, Akhisar Mustafa Kirazoğlu Devlet Hastanesi, Manisa, Türkiye
ORCID: 0009-0002-9105-4655

Laparoskopik Cerrahide İnovatif Teknolojiler



Şekil 1. Laparoskopik cerrahide üç inovatif teknoloji sütunu ve dijital ameliyathane entegrasyonu.

2. Üç Boyutlu Görüntüleme ve İleri Optik Sistemler (3B / 4K)

Standart iki boyutlu (2B) laparoskopinin en temel kısıtlılığı, stereoskopik derinlik algısının kaybıdır. 3B sistemler ikili optik kanal aracılığıyla derinlik algısını yeniden kazandırır. Sistematik derleme ve meta-analiz verileri, 3B teknolojinin 4K ultra yüksek çözünürlüklü (UHD) sistemlere kıyasla daha kısa görev/operasyon süresi ve daha verimli el hareketi sağladığını; buna karşılık 3B’de görsel yan etkilerin (göz yorgunluğu, baş ağrısı) daha sık görülebildiğini göstermektedir [4].

Derinlik algısındaki iyileşmenin klinik yansıması bazı prosedürlerde belirgindir. Ürolojik girişimleri inceleyen bir meta-analizde 3B sistem; parsiyel nefrektomide sıcak iske mi süresini ve radikal prostatektomide operasyon süresi ile tahmini kan kaybını anlamlı biçimde azaltmıştır [5]. Beceri kazanımına odaklanan randomize bir çalışmada ise deneyimsiz katılımcılar temel MİC becerilerini 3B HD sistemle 4K UHD 2B sisteme göre daha hızlı öğrenmiş; dar/kısıtlı alandaki görevlerde iki sistem benzer performans göstermiştir [6].

Bununla birlikte, klinik sonuçları açısından 3B’nin tutarlı bir üstünlüğü her zaman gösterilememiştir. Laparoskopik sağ kolektomi serilerini birleştiren sistematik derlemede 3B ile 2B arasında hasta sonuçları büyük ölçüde eşdeğer bulunmuş, mevcut klinik kanıtın kısıtlı olduğu vurgulanmıştır [7]. Pratikte 3B/4K sistemler en yüksek faydayı intrakorporeal sütür, anastomoz ve karmaşık diseksiyon gibi ileri rekonstrüktif görevlerde ve asistan eğitim sürecinde sağlamaktadır.

İki Boyutlu (2B) ve Üç Boyutlu (3B) Görüntüleme

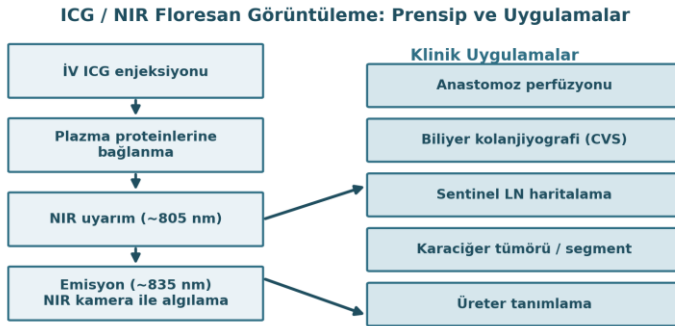


Şekil 2. İki boyutlu ve üç boyutlu laparoskopik görüntülemenin şematik karşılaştırması.

3. Floresan Rehberli Cerrahi (ICG / NIR)

3.1. Temel Prensipler ve Genel Uygulama Alanları

ICG, intravenöz uygulandığında plazma proteinlerine bağlanan, yaklaşık 800 nm dalga boyunda uyarıldığında yakın-kızılötesi (NIR) ışımaya yapan ve hepatik klirensle atılan bir flüorofordur. Kolorektal cerrahide ICG/NIR görüntüleme; damar yapıları, kan akımı ve doku perfüzyonunun değerlendirilmesi, sentinel lenf nodu haritalaması, lenfatik yol haritalaması ve iyatrojenik üreter yaralanma riskini azaltmak amacıyla üreterin tanımlanmasında giderek yaygınlaşan bir uygulama alanı bulmaktadır [8].



Şekil 3. ICG/NIR floresan görüntülemenin temel prensibi ve başlıca klinik uygulama alanları.

3.2. Anastomoz Perfüzyonunun Değerlendirilmesi

Anastomoz kaçağı, kolorektal cerrahinin en korkulan komplikasyonudur. Dört randomize kontrollü çalışmayı (1510 hasta) birleştiren bir meta-analiz, ICG floresan anjiyografinin rektum kanseri cerrahisinde anastomoz kaçağı oranını kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde azaltabileceğini (yaklaşık %9'a karşı %13,9) bildirmiştir [9]. Ancak tüm çalışmalar bu faydayı doğrulamamıştır; prospektif bir kohortta ICG ve kontrol grupları arasında kaçak oranı farkı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış ve yöntemin rutin kullanımının geniş ölçekli randomize kanıt beklemesi gerektiği vurgulanmıştır [10]. Bu heterojenlik, ICG'nin perfüzyon değerlendirmesindeki katkısının hasta seçimi, anastomoz seviyesi ve standardizasyona bağlı olduğunu düşündürmektedir.

3.3. Biliyer Anatominin Görselleştirilmesi

Laparoskopik kolesistektomide NIR floresan kolanjiyografi, ekstrahepatik biliyer anatominin erken ve ameliyat akışını bozmadan görselleştirilmesini sağlar. Uluslararası çok merkezli FALCON randomize kontrollü çalışmasında NIR görüntüleme; güvenlik kritik görünüme (Critical View of Safety, CVS) ulaşma süresini ve sistik kanalın tanımlanma süresini anlamlı biçimde kısaltmış, ancak postoperatif komplikasyon ve hastanede yatış süresinde fark yaratmamıştır [11].

3.4. Standardizasyon ve Uzlaş Kılavuzları

ICG dozu ve uygulama zamanlamasındaki değişkenlik, standardizasyon ihtiyacını doğurmuştur. Hepatobiliyer cerrahide modifiye Delphi yöntemiyle oluşturulan uzlaş kılavuzu; laparoskopik kolesistektomi, karaciğer segmentektomisi ve transplantasyonda ICG kullanımına yönelik yedi pratik öneri sunarak floresan rehberli hepatobiliyer cerrahinin güvenliğini ve teknik uygulanabilirliğini artırmayı amaçlamaktadır [12].

3.5. Lenfatik Haritalama ve Sentinel Lenf Nodu

Onkolojik cerrahide ICG/NIR, sentinel lenf nodu haritalamasında yüksek tanılabilirlik sağlar. Mide kanserinde 13 klinik çalışmayı (971 hasta) birleştiren bir meta-analizde, NIR/ICG rehberli sentinel lenf nodu haritalamasının havuzlanmış duyarlılığı 0,94 olarak bildirilmiş ve yöntemin teknik olarak uygulanabilir olduğu sonucuna varılmıştır [13].

3.6. Karaciğer Tümörlerinin ve Segment Sınırlarının Tanımlanması

Hepatik cerrahide ICG, korunmuş hepatosit alımı ancak bozulmuş biliyer atılım nedeniyle tümör dokusunun ve segment sınırlarının görselleştirilmesine olanak tanır. İntrahepatik kolanjiokarsinom olgularında laparoskopik ICG floresan görüntülemenin “rim” ve “segmental” floresan paternleri ortaya koyarak tümör alt tipinin öngörülmesine ve karaciğer rezeksiyonunun genişliğinin yönlendirilmesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir [14].

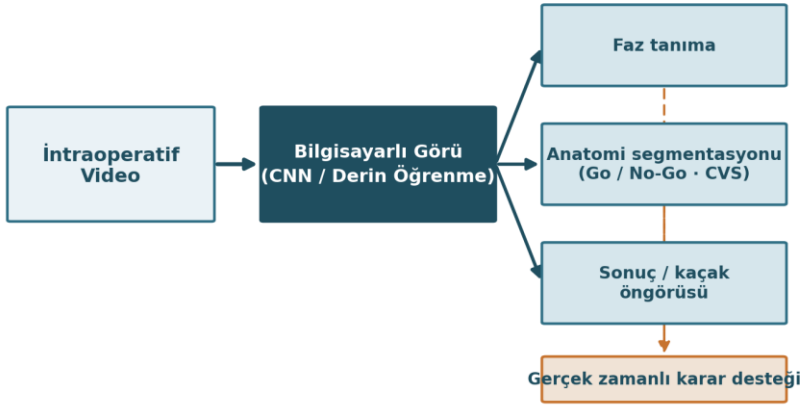
3.7. Endokrin Cerrahide Floresan Görüntüleme

Floresan görüntüleme tiroid ve paratiroid cerrahisinde de uygulama alanı bulmuştur. Uluslararası bir Delphi anketinde, paratiroid bezlerinin lokalizasyonunda otofloresansın, perfüzyonun değerlendirilmesinde ise ICG anjiyografinin daha üstün olduğu; iki modalitenin tamamlayıcı biçimde aynı girişimde kullanılabileceği uzlaşısıyla desteklenmiştir [15].

4. Yapay Zekâ Destekli Cerrahi Navigasyon

YZ'nin cerrahideki uygulamaları, intraoperatif video akışının bilgisayarlı görü ile gerçek zamanlı analizine dayanır. Ne var ki cerrahi veri biliminin klinik translasyonu; veri altyapısı, anotasyon ve regülasyon kısıtları nedeniyle radyoloji gibi alanların gerisinde kalmaktadır [2].

Yapay Zekâ Destekli Cerrahi Navigasyon İş Akışı



Şekil 4. Yapay zekâ destekli cerrahi navigasyonun iş akışı: video → bilgisayarlı görü → gerçek zamanlı karar desteği.

4.1. Cerrahi Faz ve İş Akışı Tanıma

Konvolüsyonel sinir ağı (CNN) temelli derin öğrenme modelleri, laparoskopik sigmoidektomide cerrahi fazları %91,9 doğrulukla ve 32 fps hızında gerçek zamanlı olarak tanıyabilmektedir. Bu yetkinlik, bağlam-farkında bilgisayar destekli cerrahi sistemlerinin temelini oluşturmaktadır [16].

4.2. İntraoperatif Güvenlik ve Anatomi Rehberliği

YZ'nin cerrahi güvenliğe en somut katkılarından biri, laparoskopik kolesistektomide CVS kriterlerinin otomatik değerlendirilmesidir; derin öğrenme modeli hepatosistik anatomiye segmentlere ayırarak CVS başarımını ortalama %71,9 kesinlikle öngörebilmiştir [17]. Benzer biçimde, semantik segmentasyon yoluyla güvenli (Go) ve tehlikeli (No-Go) diseksiyon bölgelerinin gerçek zamanlı tanımlanması; 37 ülke, 136 merkez ve 153 cerrahtan derlenen geniş bir video veri

kümesiyle eğitilen modeller sayesinde mümkün kılınmıştır [18]. Bu yaklaşımlar, görsel algı ve yargı hatalarına bağlı safra yolu yaralanmalarını azaltma potansiyeli taşımaktadır.

4.3. Sonuç Öngörüsü ve Risk Sınıflaması

YZ, intraoperatif rehberliğin ötesinde sonuç öngörüsünde de kullanılmaktadır. LASSO-lojistik regresyon temelli bir model, rektum kanseri cerrahisi sonrası semptomatik anastomoz kaçağını 0,790 eğri altı alan (AUC) ile öngörmüş ve cerrahi karar verme ile gereksiz stoma diversiyonunun azaltılmasına yardımcı olabileceği belirtilmiştir [19]. Bununla birlikte, çok merkezli bir pilot çalışmada Random Forest modelinin iç validasyonda 0,78 olan AUC değeri dış validasyon kohortunda 0,60'a gerilemiş; bu durum YZ modellerinin gerçek dünyaya genellenebilirliğindeki temel kısıtı açıkça ortaya koymuştur [20].

5. Entegrasyon, Artırılmış Gerçeklik ve Dijital Ameliyathane

Bu üç teknoloji giderek tek bir dijital ameliyathane ekosisteminde birleşmektedir. İntraoperatif video kaydı, telementorluk/telemedisin ve YZ analitiği; standardize ve kanıta dayalı cerrahi bakımı, kişiselleştirilmiş asistan eğitimini ve kalite denetimini mümkün kılmaktadır [1]. Artırılmış gerçeklik (AG) ise preoperatif görüntülerin cerrahi sahaya bindirilmesiyle navigasyonu güçlendirir; görüntü rehberli tümör ablasyonlarını inceleyen bir kapsam derlemesinde AG'nin radyasyon maruziyetini azalttığı, işlem süresini kısalttığı ve hedefleme doğruluğunu artırdığı, ancak küçük örneklem ve teknik kısıtların validasyonu sınırladığı bildirilmiştir [21].

6. Kısıtlılıklar, Validasyon ve Etik-Regülatör Çerçeve

İnovatif teknolojilerin klinik benimsenmesinin önünde önemli engeller bulunmaktadır. Floresan görüntülemeye ICG dozu ve zamanlaması henüz standardize değildir ve bazı endikasyonlarda klinik fayda tartışmalı kalmaktadır [10]; bu nedenle uzlaşılı temelli standardizasyon çabaları sürdürülmekte ve prospektif randomize kanıt gereksinimi vurgulanmaktadır [12].

YZ uygulamalarında veri gizliliği, sorumluluk ve “kara kutu” yorumlanabilirliği gibi etik ve medikolegal sorunlar henüz çözülmemiştir [3]. Teknik düzeyde ise dar veri kümeleri ve dış validasyon eksikliği başlıca kısıttır; iç performansın dış kohortta belirgin biçimde gerilemesi, modellerin rutin klinik kullanıma genellenebilirliğini sınırlamaktadır [20].

Cerrahi veri biliminin klinik translasyonu; standart veri altyapıları, çok merkezli paylaşım ve prospektif validasyon gerektirmektedir [2]. Sonuç olarak, dijital sistemlerin ve YZ'nin ameliyathaneye entegrasyonu henüz başlangıç aşamasındadır ve bu sürecin hızlanması, cerrah liderliğinde kurulan disiplinler arası araştırma gruplarına bağlıdır [22].

7. Klinik Karar Çerçevesi ve Özet Tablolar

Tablo 1. Laparoskopik intraabdominal cerrahide inovatif teknolojilerin endikasyon ve kanıt özeti

Teknoloji	Başlıca Endikasyon	Kanıt Özeti	Ref.
3B / 4K optik	İntrakorporeal sütür, anastomoz, asistan eğitimi	Derinlik algısı ve hareket veriminde artış; öğrenme eğrisinde kısalma; klinik sonlanımda kısmi eşdeğerlik	4–7
ICG/NIR perfüzyon	Kolorektal anastomoz perfüzyonu	Rektum kanserinde kaçığı azaltabilir (meta-analiz); kohort verisi heterojen	8–10
ICG/NIR biliyer	Laparoskopik kolesistektomi (CVS desteği)	CVS'ye ulaşma ve sistik kanal tanımlama süresini kısaltır (FALCON RKÇ)	11, 12
ICG/NIR lenfatik/tümör	Sentinel lenf nodu, karaciğer tümörü, endokrin	Yüksek tanısal doğruluk; segment/tümör sınırı ve paratiroid tanımlama	13–15
YZ faz/güvenlik	Faz tanıma, CVS, anatomi segmentasyonu	Yüksek doğrulukta gerçek zamanlı faz tanıma ve Go/No-Go rehberliği	16–18
YZ – öngörü	Anastomoz kaçığı risk sınıflaması	Orta-yüksek ayırım gücü; dış validasyonda performans düşüşü	19, 20
AG / Dijital OR	Navigasyon, telementorluk, kalite/eğitim	Navigasyon ve verimlilik artışı; kanıt erken evrede	1, 21, 22

3B: üç boyutlu; 4K: ultra yüksek çözünürlük; ICG: indosiyanin yeşili; NIR: yakın-kızılötesi; CVS: güvenlik kritik görünüm; YZ: yapay zekâ; AG: artırılmış gerçeklik; OR: ameliyathane; RKÇ: randomize kontrollü çalışma.

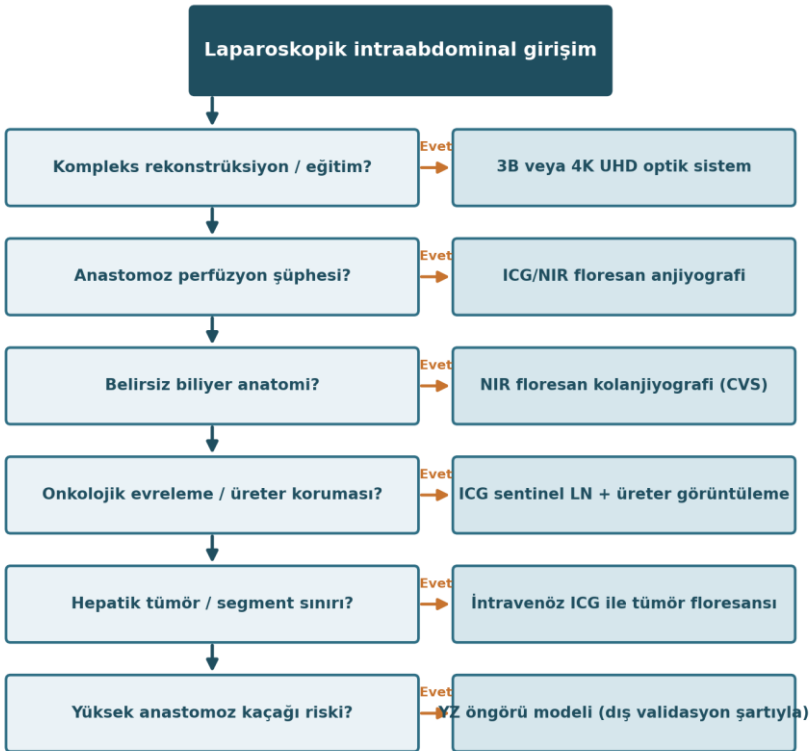
Tablo 2. İntraoperatif inovatif teknoloji seçim algoritması

Adım	Klinik Durum / Soru	Önerilen Teknoloji	İnovatif	Ref.
1	Kompleks intrakorporeal rekonstrüksiyon veya eğitim gereksinimi	3B veya 4K UHD optik sistem		4–6
2	Kolorektal rezeksiyon – anastomoz öncesi perfüzyon şüphesi	ICG/NIR anjiyografi	floresan	8, 9
3	Zor/inflame kolesistektomi – belirsiz biliyer anatomi	NIR kolanjiyografi desteği)	floresan (CVS)	11

Adım	Klinik Durum / Soru	Önerilen Teknoloji	İnovatif	Ref.
4	Onkolojik rezeksiyon – nodal evreleme ve üreter koruması	ICG sentinel LN haritalama + üreter görüntüleme		8, 13
5	Hepatik rezeksiyon – tümör/segment sınırı belirleme	İntravenöz ICG ile tümör floresansı		14
6	Yüksek riskli hasta – kaçak riski sınıflaması	YZ tabanlı öngörü modeli (dış validasyon şartıyla)		19, 20
7	Eğitim, kalite denetimi ve standardizasyon	Dijital OR + video analitiği + YZ rehberliği		1, 17, 22

Algoritma, kanıt düzeyi ve kurumsal kaynaklar ışığında bireyselleştirilmelidir; teknolojiler standart cerrahi tekniğin ve klinik muhakemenin yerini almaz, onu destekler.

İntraoperatif İnovatif Teknoloji Seçim Algoritması



Standart teknik + klinik muhakeme ile devam

Şekil 5. İntraoperatif inovatif teknoloji seçimine yönelik klinik karar algoritması.

8. Sonuç

Üç boyutlu/4K görüntüleme, ICG/NIR floresan rehberli cerrahi ve yapay zekâ destekli navigasyon, laparoskopik intraabdominal cerrahide birbirini tamamlayan üç inovatif eksen oluşturmaktadır. 3B sistemler derinlik algısı ve eğitimde, floresan görüntüleme perfüzyon değerlendirmesi ile anatomik tanımlamada, YZ ise güvenlik ve sonuç öngörüsünde somut katkılar sunmaktadır. Buna karşın, kanıtın heterojenliği, standardizasyon eksikliği ve özellikle YZ modellerinde dış validasyon sorunları, bu teknolojilerin rutin uygulamaya dönüşmesini sınırlamaktadır. Önümüzdeki dönemde önceliği; çok merkezli prospektif çalışmalar, uzlaşıya dayalı standardizasyon ve cerrah liderliğinde yürütülen disiplinler arası iş birliği oluşturmaktır. Bu koşullar sağlandığında, inovatif teknolojiler cerrahi güvenliği ve onkolojik sonuçları iyileştiren kanıta dayalı standartlara dönüşme potansiyeli taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Cheikh Youssef S, Haram K, Noël J, Patel V, Porter J, Dasgupta P, et al. Evolution of the digital operating room: the place of video technology in surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2023;408(1):95. doi:10.1007/s00423-023-02830-7. PMID: 36807211.
2. Maier-Hein L, Eisenmann M, Sarikaya D, März K, Collins T, Malpani A, et al. Surgical data science – from concepts toward clinical translation. *Med Image Anal.* 2022;76:102306. doi:10.1016/j.media.2021.102306. PMID: 34879287.
3. Hashimoto DA, Rosman G, Rus D, Meireles OR. Artificial intelligence in surgery: promises and perils. *Ann Surg.* 2018;268(1):70-76. doi:10.1097/SLA.0000000000002693. PMID: 29389679.
4. Singla V, Bhattacharjee HK, Gupta E, Singh D, Mishra AK, Kumar D. Performance of three-dimensional and ultra-high-definition (4K) technology in laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Access Surg.* 2022;18(2):167-175. doi:10.4103/jmas.jmas_122_21. PMID: 35313429.
5. Dirie NI, Wang Q, Wang S. Two-dimensional versus three-dimensional laparoscopic systems in urology: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol.* 2018;32(9):781-790. doi:10.1089/end.2018.0411. PMID: 29969912.
6. Thomaschewski M, Jürgens T, Keck T, Laubert T, Benecke C. Learning laparoscopic surgery skills with a 4K ultra-high definition 2D vs a three-dimensional HD laparoscopic system: results from a prospective randomized trial. *Surg Innov.* 2021;28(6):760-767. doi:10.1177/1553350621991224. PMID: 33530845.
7. Vettoretto N, Reggiani L, Cirocchi R, Henry BM, Covarelli P, D’Andrea V, et al. Three-dimensional versus two-dimensional laparoscopic right colectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(12):1799-1801. doi:10.1007/s00384-018-3121-8. PMID: 29998352.
8. Bae SU. Near-infrared fluorescence imaging guided surgery in colorectal surgery. *World J Gastroenterol.* 2022;28(12):1284-1287. doi:10.3748/wjg.v28.i12.1284. PMID: 35431511.
9. Lucarini A, Guida AM, Orville M, Panis Y. Indocyanine green fluorescence angiography could reduce the risk of anastomotic leakage in rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis.* 2024;26(3):408-416. doi:10.1111/codi.16868. PMID: 38247221.

10. Tsang YP, Leung LA, Lau CW, Tang CN. Indocyanine green fluorescence angiography to evaluate anastomotic perfusion in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(6):1133-1139. doi:10.1007/s00384-020-03592-0. PMID: 32291508.
11. van den Bos J, Schols RM, Boni L, Cassinotti E, Carus T, Luyer MD, et al. Near-infrared fluorescence cholangiography assisted laparoscopic cholecystectomy (FALCON): an international multicentre randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2023;37(6):4574-4584. doi:10.1007/s00464-023-09935-6. PMID: 36849564.
12. Wang X, Teh CSC, Ishizawa T, Aoki T, Cavallucci D, Lee SY, et al. Consensus guidelines for the use of fluorescence imaging in hepatobiliary surgery. *Ann Surg.* 2021;274(1):97-106. doi:10.1097/SLA.0000000000004718. PMID: 33351457.
13. He M, Jiang Z, Wang C, Hao Z, An J, Shen J. Diagnostic value of near-infrared or fluorescent indocyanine green guided sentinel lymph node mapping in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2018;118(8):1243-1256. doi:10.1002/jso.25285. PMID: 30380146.
14. Piccolo G, Barabino M, Lecchi F, Santambrogio R, Nava C, Opocher E, et al. Laparoscopic indocyanine green fluorescence imaging for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am Surg.* 2022;89(6):2577-2582. doi:10.1177/00031348221103659. PMID: 35605160.
15. Dip F, Alesina PF, Anuwong A, Arora E, Berber E, Bonnin-Pascual J, et al. Use of fluorescence imaging and indocyanine green during thyroid and parathyroid surgery: results of an intercontinental, multidisciplinary Delphi survey. *Surgery.* 2022;172(6S):S6-S13. doi:10.1016/j.surg.2022.09.004. PMID: 36427932.
16. Kitaguchi D, Takeshita N, Matsuzaki H, Takano H, Owada Y, Enomoto T, et al. Real-time automatic surgical phase recognition in laparoscopic sigmoidectomy using the convolutional neural network-based deep learning approach. *Surg Endosc.* 2020;34(11):4924-4931. doi:10.1007/s00464-019-07281-0. PMID: 31797047.
17. Mascagni P, Vardazaryan A, Alapatt D, Urade T, Emre T, Fiorillo C, et al. Artificial intelligence for surgical safety: automatic assessment of the critical view of safety in laparoscopic cholecystectomy using deep learning. *Ann Surg.* 2022;275(5):955-961. doi:10.1097/SLA.0000000000004351. PMID: 33201104.
18. Madani A, Namazi B, Altieri MS, Hashimoto DA, Rivera AM, Pucher PH, et al. Artificial intelligence for intraoperative guidance: using semantic segmentation to identify surgical anatomy during laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 2022;276(2):363-369. doi:10.1097/SLA.0000000000004594. PMID: 33196488.

19. Shen Y, Huang LB, Lu A, Yang T, Chen HN, Wang Z. Prediction of symptomatic anastomotic leak after rectal cancer surgery: a machine learning approach. *J Surg Oncol.* 2024;129(2):264-272. doi:10.1002/jso.27470. PMID: 37795583.
20. Taha-Mehlitz S, Wentzler L, Angehrn F, Hendie A, Ochs V, Wolleb J, et al. Machine learning-based preoperative analytics for the prediction of anastomotic leakage in colorectal surgery: a Swiss pilot study. *Surg Endosc.* 2024;38(7):3672-3683. doi:10.1007/s00464-024-10926-4. PMID: 38777894.
21. Al-Naser Y, Halka F, Alshadeedi F, Albahhar M, Athreya S. The applications of augmented reality in image-guided tumor ablations: a scoping review. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2024;55(1):125-133. doi:10.1016/j.jmir.2023.12.006. PMID: 38290953.
22. Wagner M, Schulze A, Bodenstedt S, Maier-Hein L, Speidel S, Nickel F, et al. Technical innovations and future perspectives. *Chirurg.* 2022;93(3):217-222. doi:10.1007/s00104-021-01569-5. PMID: 35072742.



BÖLÜM 26

Hipertansiyon Yönetiminde Hemşirenin Rolü

İlknur Çiçek¹ & Ayşe Kacaroglu Vicdan²

GİRİŞ

Hipertansiyonun evrenselliği ve çeşitli organlar üzerindeki olumsuz etkileri, bu hastalığı tüm toplumlarda ciddi bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Yetişkin popülasyonunda hipertansiyon prevalansı %6 ile %25 arasında değişmektedir. Belirtisiz olmak, bu hastalığın teşhis ve tedavisindeki en büyük engel olarak görülmektedir. Ağrı veya rahatsız edici bir semptom yoksa, hasta doktora görünmeyebilir, ilaçlarını düzenli olarak almayabilir ve ilaçların hafif yan etkilerine katlanabilir. Bu nedenle hipertansiyon "sessiz katil" olarak bilinir (Khorsandi et al., 2017). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2023 verilerine göre, Türkiye'de 30-79 yaş arası 13,8 milyon kişinin hipertansiyonu olduğu tahmin edilmektedir (Balcı& Kacaroglu Vicdan, 2025). Türkiye'deki kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı ölümlerin %8,9'unun da hipertansiyon (HT) kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Bu veriler Türkiye'de hipertansiyonun önemli bir sağlık sorunu olduğunu ve özellikle kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite üzerinde belirgin bir etkisinin bulunduğunu göstermektedir (Runa & Bahar, 2023; Dünya Sağlık Örgütü [DSÖ], 2025). Sağlığın etkin sürdürülebilmesi ve hastalıkların iyileştirilmesinde kritik rol oynayan hemşirelerin görevleri, sahada yalnızca kan basıncını ölçmekten ibaret değildir. Hemşirelere hastalığın tespiti, hastaların izlenmesi, tedavinin sürdürülmesi, hastanın öz bakım becerilerinin geliştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasında önemli sorumluluklar düşmektedir (Runa & Bahar, 2023).

Hipertansiyon

Kan basıncı, atar damarların içinde dolaşan kanın arter duvarlarına uyguladığı basınçtır. Hipertansiyon (yüksek kan basıncı) (HT) kan damarlarında basıncın yükseldiğini ifade eder. Basınç ne kadar yüksekse, kalbin kanı pompalaması o kadar zor olur. Hipertansiyon; kalp, beyin, böbrek ve diğer hastalıkların riskini önemli ölçüde artıran ciddi ve tıbbi bir sorundur.

¹ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Ana Bilim Dalı Hemşirelik Esasları Tezli Yüksek Lisans Programı, Muğla, ORCID: 0009-0009-3082-4274

² Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Esasları Ana Bilim Dalı, Muğla, ORCID: 0000-0002-7486-9396

DSÖ klinik hipertansiyonu, yetişkinlerde farklı iki günde ölçülen tansiyon değerinin her iki günde de sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlamaktadır (DSÖ, 2025).

Tekrarlı ölçümlerde, erişkinlerde (>18 yaş) hekim tarafından yapılan standart (ofis) ölçüm ile sistolik KB ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanırken, 120/80 mmHg'nın altındaki KB değerleri normal olarak kabul edilmiştir. Sistolik KB'nın 120-139 mmHg ve/veya diyastolik KB'nın 80-89 mmHg olması artmış KB kategorisinde değerlendirilmiştir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [TEMĐ], 2022).

Tablo 1

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diyastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Artmış kan basıncı	120-139	80-89
Evre 1 HT	140-159	90-99
Evre 2 HT	≥ 160	≥ 100
Evre 3 HT	≥ 180	≥ 110

(TEMĐ, 2022).

Tedavi edilmeyen hipertansiyon beraberinde birçok sağlık sorununa ve ölüme neden olmaktadır. Yüksek kan basıncı atardamarların yapısını bozarak kalbe giden kan ve oksijen miktarını düşürür. Yüksek basınç ve azalan kan akımı sonucu göğüste ağrı, kalp krizi, kalp yetmezliği ve ritim bozukluğuna bağlı ani ölümler görülmektedir (Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü [TÜHKE], 2021). Hipertansiyonun kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, hemorajik ve trombotik inme, böbrek yetersizliği, periferik arter hastalığı, aort diseksiyonuna neden olduğu ve ölüm oranını yükselttiği bilinmektedir (DSÖ, 2025). Hipertansiyonlu bireylerin %68'i kalp hastalığı, inme, depresyon, demans ve kronik böbrek hastalığı gibi en az bir ek hastalık ile yaşamaktadır. Bu oranlar kan basıncı yüksekliği ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Altta yatan nedenler ve özelliklerine göre hipertansiyon iki ana grupta incelenir (Keleş & Olgun, 2023).

Birincil (Esansiyel) Hipertansiyon: Tüm hipertansiyon olgularının %80-90'ını oluşturan primer (esansiyel) hipertansiyonun, kesin nedeni bilinmemekle birlikte kişinin yaşam tarzından ve çevresel etkilere kaynaklandığına inanılmaktadır. Yaş, aile öyküsü, obezite, hareketsizlik, aşırı tuz ve alkol tüketimi gibi risk faktörleriyle yaygın olarak ilişkilendirilir. Esansiyel hipertansiyonun yönetimi ise yaşam tarzındaki değişiklikler, diyet uygulamaları, düzenli egzersiz ve gerekirse ilaç tedavisini içermektedir (TEMĐ, 2022).

İkincil (Sekonder) Hipertansiyon: Bilinen bir etiyolojik nedene bağlı olarak gelişen hipertansiyondur. Tüm hipertansiyon olgularının yaklaşık %10'unu oluşturan sekonder hipertansiyon hastalarının yaklaşık %10-20'inde aşırı

aldosteron salınımı, feokromo sitoma, hipertiroidi, Cushing, hiperparatiroidi, hipotiroidi, uyku apnesi, akromegali, parankimal böbrek hastalığı, aort koarktasyonu ve renal arter stenozu gibi durumların olduğu görülmüştür. İkincil hipertansiyonu yönetmek için altta yatan nedenin kontrol altına alınması önemlidir (Keleş & Olgun, 2023).

Dünyada ve Türkiye’de Hipertansiyon Prevelansı

2024 yılında, dünya genelinde 30-79 yaş arası yaklaşık 1,4 milyar yetişkin hipertansiyondan etkilenmiştir. Bu, 30-79 yaş aralığındaki nüfusun %33’ünü temsil etmektedir ve 1990 yılında %32 olan yaygınlık oranından bu yana çok az değişiklik olmuştur. 2024 yılı itibarıyla, Kanada, Kosta Rika, İzlanda ve Kore Cumhuriyeti hipertansiyonu %50’nin üzerinde kontrol altına aldığı belirlenmiştir. Aynı zamanda, 99 ülkenin ulusal düzeyde kontrol oranları %20’den düşüktür.

Hipertansiyon 11 milyon insanın ölümüne (dünyadaki tüm ölümlerin %16’sı) neden olmuştur. Cinsiyet dağılımına bakıldığında erkeklerin %15’inde ve kadınların %18’inde ölüm nedenidir. Hipertansiyona bağlı ölümlerin %11’i 70 yaşın altında görülürken; %21’i 70 yaş ve üstü kişilerde meydana gelmiştir. Küresel hipertansiyon yükünün artmasıyla birlikte hipertansiyondan etkilenen kişi sayısının 2030 yılına kadar 1,5 milyarı aşması beklenmektedir (DSÖ, 2025).

Türkiye’de ise hipertansiyon ve ilişkili kardiyovasküler hastalıklar önemli bir halk sağlığı sorunudur. Mevcut verilere göre 2021 yılında Türkiye’de 664,900 toplam ölüm sayısının 193,300’ünü kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır. Bu verilere göre kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin %54’ü yüksek sistolik kan basıncı nedeniyle meydana gelmiştir. Türkiye’de tanı konulan hipertansiyon hastalarının cinsiyet dağılımına bakıldığında kadınlar %57, erkekler %52’lik bölümü oluşturmaktadır (DSÖ, 2025).

Ülkemizde hipertansiyon prevalansı ile ilgili yapılan ilk geniş kapsamlı çalışma “Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri “TEKHARF” çalışmasıdır. Bu çalışmada, hipertansiyon prevalansının %33,7 olduğu, yaş ilerledikçe prevalansın arttığı saptanmıştır (TEMD,2022). Türkiye’de hipertansiyonu olan 30–79 yaş arası 15 milyon hastanın yaklaşık 9,7 milyonunda hastalık kontrol altına alınmamıştır. Hipertansiyon hastalarının %64’ü (9,6 milyon) tanı alırken, %61 (9,1 milyon) tedavi görmekte ve hipertansiyon kontrol oranlarına bakıldığında hedef kontrol oranı %50 iken bu oran Türkiye’de %35’tir (5,3 milyon). Türkiye’deki hipertansiyon hasta sayısının 2030 yılına kadar 16 milyona çıkması beklenmektedir (DSÖ, 2025).

Hipertansiyon Risk Faktörleri

Hipertansiyonun oluşumunda rol alan risk faktörleri; yaş, cinsiyet, ırk, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, ailede HT öyküsü, obezite, tuz tüketimi, alkol tüketimi, stres, kişilik yapısı ve sedanter yaşam şeklinde sıralanabilir (Özpancar,2016). Ailede hipertansiyon öyküsünün olması, 65

yaşının üzerinde olmak, diyabet ve böbrek hastalıkları hipertansiyon için değiştirilemeyecek risk faktörleriyken, değiştirilebilir risk faktörleri arasında sağlıksız beslenme (fazla tuz tüketimi, doymuş yağdan yüksek bir diyet, meyve ve sebze tüketiminin az olması), alkolizm, hareketsiz yaşam, fazla kilo, obezite ve stres sayılabilir (TÜHKE, 2021; TEMD, 2022).

Türkiye’de 25 yaş ve üzeri yetişkinlerde ortalama günlük tuz tüketim miktarı 5 gramdır. 15 yaş ve üzeri bireylerin %31’inin tütün kullandığı, alkol tüketiminin ise 15 yaş ve üzeri bireylerde kişi başına yıllık ortalama 2 litredir. 18 yaş ve üzeri bireylerin %34’ünde obezite bulunurken, fiziksel hareketsizlik ise 18 yaş ve üzeri bireylerde her iki cinsiyet için %44 olarak belirlenmiştir (DSÖ, 2025). Türkiye’de hipertansiyonla mücadele kapsamında ulusal düzeyde araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Toplumun tuz ve sodyum alımını değerlendirmek amacıyla ulusal araştırmalar yapılmıştır. Bunun yanında birinci basamak sağlık hizmetlerinde ölüm nedenlerine ilişkin kardiyovasküler hastalık verilerinin düzenli olarak işlendiği bilgi sistemlerinden yararlanılmaktadır. Hipertansiyon etiyolojisinin çok yönlü olması sebebiyle bu etkenler ve risk faktörlerinin erken tanınması, hipertansiyonun önlenmesi, erken teşhisi ve yönetimi için oldukça önemlidir (Ünal, 2015; Krakoff, 2016; Gerds et al., 2022; Keleş & Olgun, 2023).

Hipertansiyonun Belirti ve Bulguları

Hipertansiyonu olan çoğu hasta herhangi bir ağrı ve rahatsızlık hissetmediği için sorunun farkında olmayabilir. Düzenli tansiyon ölçümü, hipertansiyon tanısı için oldukça önemlidir. Yüksek tansiyon şiddetli baş ağrıları, göğüs ağrısı, mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, nefes almakta zorlanma, bulanık görüş, burun kanamaları, kalpte aritmi, kulaklarda uğultu, anksiyete ve kafa karışıklığına neden olabilmektedir. Hipertansiyonun tespiti için sağlık profesyonellerince tansiyonun ölçülmesi, risk ve ilgili durumların değerlendirilmesi açısından önemlidir (Khorsandi et al., 2017; TÜHKE, 2021).

Hipertansiyon Komplikasyonları

Hipertansiyon kalbe ciddi zarar verirken, uzun süreli arter duvarına yapılan yüksek basınç arterleri sertleştirip, kalbin kan ve oksijen akışını bozar. Bunun sonucunda göğüs ağrısı (angina), kalpteki kan akışının bozulması ve oksijen eksikliğine bağlı kalp krizi, kalbin kanı yeterince pompalayamamasına bağlı olarak kalp yetmezliği, kalp ritminde düzensizlik ve ani ölümler oluşur. Yüksek basınca bağlı beyin damarlarında hasar sonucu inme gelişebilir. Ayrıca, hipertansiyon böbrek hasarına yol açabilir. Hipertansiyon kaynaklı organ hasarı (HMOD), kalp, böbrekler, merkezi sinir sistemi ve retinada bulunan ana arterlerde ve organlarda yapısal hasarı tanımlar. Bu hasar, şiddetli ve uzun süreli hipertansiyon durumlarıyla ilişkilidir (Zuin et al., 2023).

Hipertansiyonda Tanı

Farklı iki günde ölçülen tansiyon değerinin her iki gün için de sistolik değerin ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik değerin ≥ 90 mmHg olması ile teşhis edilir. Hastaların ilk klinik değerlendirmesinde hastalık geçmişinin yanında beslenme ve yaşam tarzı, zararlı alışkanlıkların varlığı ve tansiyonu etkileyebilecek ilaç kullanım durumu tıbbi öyküde araştırılır. Sonrasında yapılan fizik muayene ile sekonder hipertansiyon durumu değerlendirilir (DSÖ, 2025). 2024 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzları, hipertansiyona bağlı organ hasarının (HMOD) tespiti için standartlaştırılmış değerlendirmeleri uygulamayı önermektedir. Bunlar arasında EKG ile sol ventrikül hipertrofisi (LVH) tespiti, ekokardiyografi ile kalbin yapısal değerlendirmesi, idrar albümin-kreatinin oranıyla böbrek hasarının düzeyi ve fundoskopi ile hipertansiyona bağlı retinopati değerlendirilmesidir (Zuin et al., 2025). Kan basıncının muayenehane ve muayenehane dışı ölçümleri değerlendirildiğinde, hipertansiyon dört grupta ele alınır: normotansiyon (her iki ortamda da kan basıncının yükselmemesi), sürekli hipertansiyon (her iki ortamda da kan basıncının yükselmesi), beyaz önlük hipertansiyonu (WCH; kan basıncının muayenehanede yüksek ve muayenehane dışında normal olması) ve gizli hipertansiyon (MH; kan basıncının muayenehanede normal ve muayenehane dışı yüksek olması). WCH ve MH varlığı tedavi edilen ve edilmeyen hipertansiyonlu bireylerde yaygın görülmektedir (McEvoy et al., 2024).

Hipertansiyonda Kan Basıncı Ölçümü

Standart Kan Basıncı Ölçümü:

Hipertansiyon tanısı için kan basıncının doğru ölçümü temel koşuldur. Kan basıncını invaziv olmayan bir şekilde ölçmek için oskültasyon veya osilometrik teknikler kullanılabilir. Bunun için onaylanmış oskültatuar (aneroid) ve osilometrik (otomatik/dijital) sfigmo manometre cihazları kullanılmalı ve bunların periyodik kontrol kalibrasyonları yapılmalıdır. Manuel oskültasyon, stetoskop kullanılarak brakial arter bölgesinde sistolik ve diyastolik kan basıncının ölçülmesidir. Osilometrik cihazlar ise manşonun şişirilmesi ile salınım genliğini kullanıp arteriyel kan basıncını ortalama olarak hesaplar ve daha sonra sistolik ve diyastolik kan basıncına yönelik tahminde bulunur. Osilometrik cihazlar yarı otomatik ve tam otomatik olabilir. Osilometrik cihazlar atrial fibrilasyon'da (AF) kullanım için onaylanmadıkları için bu durumlarda mümkün mertebe manuel oskültasyon tekniği kullanılır (McEvoy et al., 2024).

Kan basıncı ölçümünü etkileyen birçok durum mevcuttur. Tansiyon ölçümü öncesi en az 30 dakikalık süre içinde kişinin sigara, çay veya kahve içmemiş ve tercihen yemek yememiş olması gerekir. Hasta en az 5 dakika istirahat ettikten sonra ölçüm yapılmalıdır. Ölçüm esnasında hastaların bacakları açık ve sırtları desteklenmiş, oturur pozisyonda olmaları gerekir. Manşetin yerleştiği bölgedeki giysiler çıkarılmalı ve kollar desteklenmelidir. Manşet boyutu hastaya uygun

olmalı, manşetin alt kenarı dirsek çukurunun birkaç santimetre yukarısında ve kalp düzeyinde duracak şekilde kolu sarmalıdır. Stetoskop dirsek çukurunda durmalı ve hafifçe bastırılmalıdır (McEvoy et al., 2024). Kan basıncının hangi koldan ölçüldüğü kaydedilmelidir. Uygun boyutta bir üst kol manşeti bulunmayan ve ileri evre obez hastalarda, alt kol ve bilek ölçüm alanı olarak düşünülebilir. İlk ölçümde hastanın iki kolundan ölçüm yapılmalıdır. Eğer iki koldan yapılan ölçümlerde fark varsa ölçüm tekrarlanmalı ve sonraki ölçümler yüksek alınan koldan yapılmalıdır. Aritmik hastalarda otomatik cihaz ölçümleri hatalı olabileceğinden, nabız değerlendirmesi palpasyonla yapılmalı ve stetoskop kullanılarak tansiyon ölçümü yapılmalıdır. İlk ölçüm değeri 140/90 mmHg ve üzerinde olan hastalar tanının doğrulanması için ikinci kez muayeneye çağrılmalıdır. Bu sürede, hastaların ev veya ambulator ban basıncı ölçümleri yaparak doğru tanı almaları sağlanmalıdır (TEMD, 2022; THUR, 2025).

Ofis Dışı Kan Basıncı Ölçümü:

Ofis kan basıncı ölçümleri kişinin kan basıncının gün içinde birçok nedenden etkilenmesi, beyaz önlük etkisi vb. durumlardan etkilendiği için standart şartlar altında yapılan ölçümlerde dahil problemler oluşabilir. Bunu önlemek için ofis dışı ölçüm yöntemleri olarak evde ve ambulator kan basıncı ölçümleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Evde ve ambulator kan basıncı ölçümü birbirini tamamlayan iki uygulama olarak görülmektedir. Ofis dışı kan basıncı izlemenin uygulanması, tanı doğruluğunu ve tedavi hassasiyetini artıran uygulamalardır (Zuin et al., 2023; McCarthy et al., 2025)

a) Evde Kan Basıncı Ölçümü (HBPM)

Hastanın evde kendi kan basıncını doğrulanmış bir monitör (genellikle üst kol osilometrik manşet cihazı) kullanarak ölçtüğü, muayenehane dışı bir kan basıncı ölçüm yöntemidir (TEMD, 2022). Ölçümler en az 5 dakika istirahat sonrası oturur pozisyonda ve önerilen standartlar dikkate alınarak yapılmalıdır. Her ölçüm seansında, 1-2 dakika arayla iki ölçüm alınmalıdır. Ölçümler, en az 3 gün ve en fazla 7 gün boyunca günde iki kez (sabah ve akşam) aynı saatte yapılmalıdır. Bu ölçüm değerlerin ortalaması $\geq 135/85$ mmHg ise hipertansiyonu ifade eder. 4 yıldan eski cihazların değiştirilmesi önerilmektedir (McEvoy et al., 2024).

b) Ambulator Kan Basıncı Ölçümü (ABPM)

Ambulator ölçüm ofis dışı bir tansiyon ölçümüdür. Hasta üzerinde genellikle 24 saat süreyle taşınan özel bir cihaz sayesinde kan basıncı belirli aralıklarla ölçülmeye programlı, değerleri sürekli kayıt altına alan, hipertansiyonun tanı ve takibi için imkan dahilinde her durumda kullanılması önerilen cihazlardır (TEMD, 2022). Gün içinde 15-30 dakikalık aralıklarla (sabah 7'den akşam 11 arası) ve gece 30-60 dakikalık aralıklarla (akşam 11'den sabah 7 arası) kan basıncını ölçen bu cihazlar gündüz, gece ve 24 saat için ortalama kan

basıncı ölçümlerini sağlar (Zuin et al., 2023). Hipertansiyon tanısı ise bireyin uyanık olduğu saatlerde yapılan ambulatuvar kan basıncı ölçüm değerleri ortalaması $\geq 135/85$ mmHg veya 24 saatlik ölçüm ortalaması $\geq 130/80$ mmHg olduğunda konulur. Ölçümler aktif kullanılmayan üst kola uygun manşon kullanılarak yapılmalıdır. Hastaya günlük aktivitelerine devam edebileceği, her ölçümde kolun gevşekken hareketsiz kalınması gerektiği, cihazın çıkarılmaması, banyo yapılmaması ve gün içinde yaptıklarını kaydetmesi hakkında bilgi verilmelidir (McEvoy et al., 2024; THUR,2025).

Hipertansiyonda Tedavi

Hipertansiyonun prognozu yaşam tarzıyla yakından ilişkilidir. DSÖ, 2021 verilerine göre, hipertansiyonu olan hastaların %50'sinden daha azı hasta olduklarını bilmektedir. Hipertansiyonu olan hastalarda 5 kişiden 1'inin hastalığı kontrol altındadır. Bu sonuç hipertansif hastaların tedaviye uyum oranlarının düşük ve öz-yönetim becerilerinin yetersiz olduğunu göstermektedir (Deveci & Tel Aydın, 2022). Hipertansif hastalarda öz-yönetim becerileri; diyet tedavisi ve kilo yönetimi, düzenli egzersiz, sigara ve alkol kullanımının sınırlandırılması, düzenli sağlık kontrolü, stresle mücadele, uyku kalitesi, ilaç tedavisine uyum, evde kan basıncı izleme uygulamalarını kapsamaktadır (Zuin et al., 2023; DSÖ, 2025). Hipertansiyonun yönetiminde yaşam tarzı değişikliklerinin yanında farmakolojik tedaviyi de içeren kombine bir yaklaşım önerilmektedir (McEvoy et al., 2024). Hipertansif hastaların yaklaşık %70'i, hedef kan basıncına ulaşmak için en az iki antihipertansif ajanın kombinasyonuna ihtiyaç duymaktadır. Farmakolojik olarak, kardiyovasküler olayları azaltmada kullanılan ilaç sınıfları arasında ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB), dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (CCB) ve diüretikler (özellikle hidroklorotiazid, klortalidon ve indapamid gibi tiyazid ve tiyazid benzeri diüretikler) yer almaktadır (Çakmak, 2024).

SAĞLIKLI YAŞAM BİÇİMİ DAVRANIŞLARI

Hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisinde olduğu kadar kardiyovasküler sağlığın iyileştirilmesinde de temel oluşturan sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının birinci basamak müdahale olarak uygulanması önerilmektedir (Zuin et al., 2023; THUR,2025).

Beslenme ve İdeal Kilonun Korunması

Dietary approaches to stop hypertension – Hipertansiyonu durdurmak için diyetel yaklaşımlar (DASH) diyeti, kan basıncını ve kardiyovasküler hastalıkları azaltmada etkili olduğu kanıtlanmış diyet rejimleridir. Düşük yağlı süt ve süt ürünlerini içeren DASH diyeti, beyaz etin kırmızı ete göre daha fazla alınması, tam tahıllar, sebze ve meyveler, kuru baklagiller ve yağlı tohumlardan zengin beslenmeyi önerir (Mencirgil et al., 2022). Uygulanan DASH diyeti sayesinde sistolik ve diyastolik kan basıncını önemli düzeyde düşürmektedir. DASH

diyetinin uygulanması hem hipertansiyonlu hem de normotansif deneklerdeki tansiyon değerlerini belirgin seviyede düşürücü etki göstermiştir. DASH diyeti ve Akdeniz diyeti uygulamaları karşılaştırıldığında DASH diyetinin hipertansiyona karşı daha verimli ve etkili olduğunu görülmüştür (McEvoy et al., 2024; Saleem et al., 2025).

SALTURK çalışmaları Türkiye’de ortalama tuz tüketiminin önerilenden 3 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (14-15 g/gün) (Erdem et al., 2017). Uzun süreli takip tuz azaltma çalışmalarının sonucuna göre, tuzun günde 2,5 g azaltılması, nüfus düzeyinde görülen kardiyovasküler hastalıklarda yaklaşık %20’lik bir azalma oluşturmaktadır. Malnütrisyon riski yüksek olan ve kırılğan hastalarda ise sıkı tuz kısıtlamasından kaçınılması önerilmektedir (Zuin et al., 2023; THUR, 2025).

Diyet nitratları, antihipertansif etki gösteren nitrik oksit açısından zengindir. Potasyum kanallarını aktive edip hücre içi kalsiyum seviyesini azaltan ve damarlarda vazodilatasyona neden olan pancar ve yapraklı yeşil sebzelerin yaklaşık %60-80 oranında nitrat içerir. Bitkilerde bulunan fenolik bileşiklerinin, çeşitli in vivo çalışmalarda endotel fonksiyonunu iyileştirip ve vasküler direnci azalttığı bulunmuştur. Allisin, çeşitli mekanizmalarla hipotansif ve vazorelaksan etkiler gösterir. Sarımsak tüketimi iltihabı ve periferik direnci azaltırken, nitrik oksit üretimini artırır ve vazodilatasyonu tetikleyici etki gösterir. Yüksek magnezyum alımı endotel fonksiyonunu artırıp, renin salgısını baskılayarak, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak antihipertansif etkiler göstermektedir. Magnezyum eksikliği insülin direncini artırır. Potasyum emiliminde de rol alan magnezyum, antihipertansif ilaçların tedavi edici etkilerini de artırmaktadır (Saleem et al., 2025).

Vücut ağırlığının %5-10’unun kaybı bile kan basıncını iyileştirmekte, glikoz ve lipid metabolizmasını düzeltmekte, erken evredeki tüm nedenlere bağlı ölümleri azaltmaktadır. 6 ay boyunca düşük karbonhidratlı bir diyet uygulanması, beden kitle indeksi (BKİ), kilo verme, sistolik kan basıncında düşmeye yol açarak obezite veya obeziteye bağlı hipertansiyon gelişme riskini azaltmaktadır. Fazla kilolu yaşlılarda kilo kaybı önerilmezken, obez yaşlı hastalarda kontrollü ve yavaş kilo kaybı önerilmektedir (THUR, 2025). Diyetle lif alımı vasküler esnekliği artırarak periferik direnci azaltıp hipertansiyonun başlangıcını durdurmaktadır. Günlük yeterli protein tüketimi, vasküler bozuklukların gelişimini önlerken, hayvansal protein ağırlıklı besin tüketiminin kronik böbrek hastalığı riskini artırdığı bilinmektedir (McEvoy et al., 2024).

Egzersiz

Sistemik bir inceleme ve meta-analizde, aerobik (dayanıklılık) egzersizler hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını düşürmek için ilk basamak egzersiz tedavisi olarak önerilmiştir (McEvoy et al., 2024).

Haftada 5-7 gün en az 30 dakikalık sürede orta yoğunlukta yapılan dinamik aerobik egzersizler (yürüme, bisiklet binme, yüzme vb.) ile haftada 2-3 gün direnç egzersizleri hipertansiyonlu hastalar için önerilirken, izometrik egzersizlerinde kan basıncı üzerine olumlu etki yarattığı ve kardiyovasküler riski azalttığı bulunmuştur. Egzersiz aynı zamanda kardiyovasküler ve metabolik sistemlerde de fayda sağlamaktadır (Yıldırım & Durna, 2021; Zuin et al., 2023).

Uyku ve Uyku Hijyeni

Yetersiz ve düzensiz uyku, hipertansiyonun prognozunu olumsuz etkilemektedir. Kan basıncı homeostazı için 'Gece Düşüşü' olarak nitelendirilen kan basıncında gece yaşanan düşüş önemlidir. Gece yeterince uyumamak gece düşüşünün yararlı etkilerini azaltarak hipertansiyona neden olmaktadır (Saleem et al., 2025). Obstrüktif uyku apnesi, gündüz dinlenerek gece uykusuz kalmak, gece artan aktivite, fazla kilo, obezite ve yetersiz uyku süresi de hipertansiyon gidişatını kötüleştirmektedir. Her gece aynı saatte uyumak, yatak odasında televizyon bilgisayar vb. izlenmemesi, günlük 7-9 saat uyumak, yeterince havalandırılmış ve gürültüden uzak bir yerde uyumak uyku hijyeni açısından oldukça önemlidir (THUR, 2025).

Sigara ve Alkol Kullanımı

Kardiyovasküler olayları önlemede en etkili uygulamalardan biri sigarayı bırakmaktır. Tütün kullanımı, damarlardaki endotel yapısını bozar, oksidatif stres yaratır ve kan basıncını yükselterek hipertansiyon riskini artırmaktadır. Nikotin, katekolamin, adrenalın, noradrenalin ve antidiüretik hormon üretimini artırarak sempatik sinir sistemini (SNS) aktive ederek hipertansiyonla ilişkilendirilir. Bunun yanında sigara içmek antihipertansif ilaçların etkinliğini azaltır (Saleem et al., 2025). Karbon monoksit vasküler ve arteriyel düzeyde yapısal bozukluklar oluşturur. Sigaranın dumanda bulunan siyanür, ağız boşluğunda nitrat-nitrat dönüşümüne engel olarak, endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (Zuin et al., 2023; THUR, 2025). Elektronik sigaraların (e-sigaraların) kan basıncı üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte, giderek artan kanıtlar elektronik sigaraların kan basıncını artırabileceğini göstermektedir. Her bir sigara 30 dk süreyle kan basıncının yüksek seyrine neden olabilmektedir (McEvoy et al., 2024).

Alkol tüketimi damarlarda vazokonstriksiyon, sempatik sinir sistemi aktivitesi, magnezyum ve potasyum atılımını artırarak hipertansif etki gösterir. Belli bir miktar alkol tüketiminin zararsız olduğu düşüncesi yerini alkolün kardiyovasküler açıdan koruyucu özelliği olmadığına bırakmıştır (Saleem et al., 2025; THUR, 2025).

Stres Yönetimi

Psiko-duygusal stres, hipotalamus ve beyin sapıyla ilişkili merkezi mekanizmalar yoluyla sempatik sinir sistemini aktive ederek, adrenal bezlerden

ve sempatik sinir uçlarından adrenalin ve noradrenalin salınımına neden olur. Stres, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi de dahil olmak üzere kan basıncını düzenleyen mekanizmaları etkiler. Stresin bu sistemi aktive etmesi, vazokonstriksiyona ve vücutta sodyum ve su tutulmasına neden olan anjiyotensin II üretiminin artmasına yol açar. Bu, dolaşımdaki kan hacmini artırır ve kan basıncını yükseltir (McEvoy et al., 2024). Stres, baroreseptörlerin de duyarlılığını azaltarak kardiyovasküler sistemin değişikliklere uyumunda bozulmalara ve hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunur. Kronik stres, vücutta sodyum ve su tutulumunu teşvik eden kortizol hormonu üretimini artırır. Ayrıca stres sigara içme, alkolün kötüye kullanımı, düşük fiziksel aktivite ve yetersiz beslenme gibi sağlıksız davranışlarla birlikte görüldüğünden hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (Kuklina & Shamay, 2025).

Stresi azaltmaya yönelik nefes ve gevşeme egzersizleri, meditasyon, yoga vb. zihin-beden uygulamalarının, stres ve duygu durumu üzerindeki olumlu etkileri sayesinde kan basıncını da düşürerek hipertansiyon hastalarına önerilebilecek stres azaltıcı tekniklerdir (THUR, 2025).

Akılcı İlaç Kullanımı ve Hipertansiyonda İlaç Tedavisine Uyum

Akılcı ilaç kullanımı, hastalıklara uygun ilaçların, uygun dozlarda, yeterli süre ve en düşük maliyetle alabilmeleri olarak tanımlanmaktadır (DSÖ, 2024). Hipertansiyon tedavisinde en önemli konulardan biri hastaya en uygun, en az yan etkiye sahip ve istenen etkiyi sağlayan ilacı bulmaktır. Hipertansiyon hastalarının ilaç tedavisine uyumu, kan basıncını kontrol altına alarak komplikasyonların azaltır, daha kaliteli bir yaşam sağlayıp morbidite ve mortaliteyi düşürür (Semerci Çakmak, 2024). Yapılan çalışmada hastalarının hipertansiyona kontrolüne yönelik bilgi düzeylerinin orta ya da düşük seviyede olduğu belirlenmiştir. Buna yönelik hastalara hipertansiyonun ne olduğu, komplikasyonları, hastalığı yönetimi için dikkat edilecek noktalar ve yaşam tarzı değişiklikleri vb. gibi bilgi eksiklikleri belirlenerek giderilmelidir (Deveci & Tel Aydın, 2022).

İlaçların yan etkileri ya da hipertansiyonun kontrol altına alınmasından dolayı hastalar kendiliğinden ilacı bırakabilmekte, ilaç dozunu artırıp azaltabilmekte ya da sadece tansiyon yüksekliğinde ilaç kullanabilmektedir (Akça & Yıldız, 2019). Hipertansiyon hastalarına verilen eğitim, hastaların ilaç uyumunu kolaylaştırarak, kan basıncını kontrol altında tutar. Sağlık ekibinin tüm üyeleri ile hastalar arasındaki ekip çalışması hipertansiyonun kontrolü için önemli bir yere sahiptir. Sağlık çalışanları hipertansiyon yönetimi konusunda hastalara, eksiksiz ve doğru bilgi vermekle yükümlüdür. Yapılan çalışmalar motivasyon stratejisi, elektronik olarak ilaca uyumun izlenmesi, günlük doz sayısının düşürülmesi, kişinin tansiyon takibini kendisinin yapması ve hasta eğitimlerinin hastalarda ilaç uyumunu artırdığını göstermektedir (Semerci Çakmak, 2024).

Antihipertansif ilaçların beklenen etkileri yaklaşık 3–4 hafta içinde meydana geldiğinden, antihipertansif ilaç tedavisine başlanan veya tedavisinde değişiklik

yapılan hastalarda kan basıncı kontrolünün sağlanma durumu 3–4 hafta sonraki kontrolde değerlendirilmelidir. Değerlendirmede, kan basıncının kontrolünün yanı sıra, özellikle yaşlı ve kırılgan hastalarda kan basıncında düşüş olup olmadığı sorgulanmalıdır (THUR, 2025).

Teletıp, Tele Sağlık ve Tele Hemşirelik Uygulamaları

Tele tıp ve tele-sağlık terimleri Amerikan Tele Tıp Derneği (American Telemedicine Association-ATA) tarafından sağlık hizmetlerinin sunumunda uzaktan sağlık teknolojilerinin kullanımı olarak tanımlanmaktadır (Keskin & Özhelvacı, 2022).

Tele-hemşirelik uygulamaları 1992 yılında Amerika Hemşireler Derneği (American Nursing Association-ANA)'nin "Hemşirelik Bilişim Uzmanlığı"nı bir uzmanlık alanı olarak kabul etmesi ile başlamıştır. ATA, 1998'de ilk "Evde Bakım Tele Rehberi"ni (Home Tele-Health Clinical Guidelines) geliştirmiş, 2003'te güncellemiştir. ANA, 1998'de 'Tele-sağlığın Temel İlkeleri'ni, 1999'da tele-sağlık teknolojilerinin kullanımında hemşirenin yetkinliklerini yayınlamıştır. Evde Bakım Hemşireliği Derneği (The Home Healthcare Nurses Association-HHNA) 2001'de bir rehber yayınlayarak hemşirelerin kullanımına sunmuştur (Güngör& Koç, 2025).

Tele hemşirelik, teknolojinin sağlık hizmetlerine entegre edilmesiyle hastaların bakım ve takibinin sağlandığı bir hemşirelik uygulamasıdır. En yaygın tele hemşirelik uygulamalarından biri, telefon aracılığıyla hastaların izlenmesidir. Hemşireler, hastaların sağlığının değerlendirilmesi, tedavi sürecinin takibi ve danışmanlık hizmetlerinin sağlanması amacıyla telefon görüşmeleri gerçekleştirmektedir. Hemşirelerin hastalarla yüz yüze iletişim kurmalarını sağlayan uygulamalar ise video konferans teknolojileridir. Bu yöntem, kronik hastalıkların yönetimi ve postoperatif hasta bakımda etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Güngör& Koç, 2025).

Tele hemşirelik uygulamalarının özellikle kronik hastalık yönetiminde giderek yaygınlaşacağı düşünülmektedir. Bu uygulamalarla hasta durumlarındaki değişikliklerin erken saptanması, ev ziyaretleri sayısını güvenli biçimde azaltması, hastaya sürekli eğitim ve danışmanlık verilmesi sayesinde hemşire ve hasta arasındaki iletişimi arttıracığı, hastalığın klinik sonuçları olumlu yönde geliştirebileceği düşünülmektedir (Deveci & Tel Aydın, 2022).

Hipertansiyon alanındaki en bilinen tele sağlık uygulaması, evde dijital kan basıncı monitör uygulamalarıdır. Cihazın hafızasına kaydedilen kan basıncı ölçümleri eşzamanlı veya sonradan uzak ana bilgisayara yollanır. Merkezi tele tıp sunucusundan alınan veriler, vaka yöneticileri yoluyla gözden geçirilip raporlandırılır (Deveci & Tel Aydın, 2022; Keskin & Özhelvacı, 2022; Kappes et al., 2023).

COVID-19 pandemisinin başlangıcından bu yana, hemşireler tarafından koordine edilen uzaktan kan basıncı izleminde iyileşmeler rapor edilmiştir (Güngör & Koç, 2025).

HİPERTANSİYON YÖNETİMİNDE HEMŞİRENİN ROLÜ

Kronik hastalık tanısı almış bireylerin hastalığın getirdiği çeşitli semptom ve komplikasyonlar nedeniyle yaşam kalitesi bozulabilmektedir. Sağlık profesyonelleri bireyin en kısa sürede kendi bakımını üstlenmesini sağlayarak yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmayı hedefler (Akpınar & Ceran, 2019).

Sağlık profesyonelleri arasında hastalara en uzun süre bakım ve danışmanlık veren hemşireler, bakımın devamlılığı ve hasta eğitiminin sağlanmasında önemli roller üstlenir. Toplumun sağlığını koruma ve yükseltme, yaşam kalitesini arttırma, hastalık sonucu oluşan komplikasyonlarla mücadele etme ve bireylerin kendi öz-yönetimlerini sağlama konusuna rehber olma hemşirelerin bağımsız rollerindendir (Deveci & Tel Aydın, 2022). Hemşirelerin hipertansiyonunun tanılanması, uygun bir tedavi planının oluşturulması ve tedaviye yönelik izlemin sürdürülmesi, hipertansif hastanın bakımı, hastaları izleme, eğitime ve destekleme, zamanında müdahaleler sağlama ve optimal yönetimi kolaylaştırma, bakımı koordine etme, danışmanlık ve beceri geliştirme gibi konularda sağlık hizmetleri sunucularının ön saflarında yer alırlar. Hipertansiyon tanısı alan hastalar için erken teşhis, hasta eğitimi, farmakolojik destek ve yaşam tarzı değişikliğine vurgu yaparak temel hemşirelik müdahaleleri yürütürler (Sevinç & Özer, 2013; Himmelfarb et al., 2016; Whelton et al., 2018; Yıldırım & Durna, 2021; Alreshidi et al., 2025).

TANILAMA

Hemşireler farklı birçok ortamda tansiyon tarama ve tanı doğrulama girişimlerine öncülük eder. Hemşireler hipertansiyon varlığını erken dönemde saptamak için bireylerin kan basıncını uygun zamanlarda değerlendirir, kan basıncını değerlendirirken doğru teknik, hastaya uygun manşon boyutu seçer ve kalibre edilmiş cihazlar kullanır. Apikal ve periferel nabız sayısı, hız, ritim ve dolgunluk yönünden değerlendirilir. Kardiyovasküler risk faktörleri, hipertansiyon ve hedef organ hasarını gösteren belirti ve bulguların varlığı hemşire tarafından sorgulanır. Sağlıksız yaşam tarzı ve ilaç uyumunu etkileyebilecek risk faktörlerinin varlığı sorgulanır. Hipertansiyon ile ilişkili hedef organ hasarının önlenmesi için erken dönemde komplikasyonların tanılanması ve önlenmesine yönelik girişimler belirlenir. Eğitim gereksinimi belirlenen hastada eğitim konuları planlanır. Hemşireler evde kan basıncı izlem teknikleri ve hipertansiyon izleminde uygun ekipman kullanımı konusunda hastaya eğitim vermelidir (Akın, 2013; Enç & Uysal, 2014; Sevinç & Özer, 2013; Himmelfarb et al., 2016; Yıldırım & Durna, 2021).

HASTA İZLEM VE DEĞERLENDİRME

Hemşirenin hastanın endişelerine duyarlı olması, hastanın bakım ve tedaviye yönelik engelleri ortadan kaldırmak veya azaltmak için oldukça önemlidir. Başarılı bir kan basıncı kontrolü için; kan basıncını sık aralıklarla izlenmesi, tedavi rejiminin değiştirilmesi ve hasta ile etkili iletişim gerektirir (Himmelfarb et al., 2016).

Hemşireler, hastanın hipertansiyonunun kontrol altında olduğundan emin olmak için düzenli kan basıncı ölçümlerini içeren kapsamlı değerlendirmeler yapmalıdır. Yapılan değerlendirme sonucunda hastaları acil servise veya uzman değerlendirmesine yönlendirmek gerekebilir. Kan basıncı ölçümlerinin doğru bir şekilde belgelenmesi, ilerlemeyi izlemek veya hastanın durumundaki değişiklikleri belirlemek için oldukça önemlidir (Whelton et al., 2018). Ek olarak hemşireler, yetersiz kan basıncı kontrolünü, hipertansif kriz belirti ve semptomları yönünden de hastaları değerlendirmelidir. Şiddetli baş ağrısı, göğüs ağrısı, görme bozuklukları veya nefes darlığı gibi semptomlar, organ hasarı veya hipertansif acil bir durumu gösterebileceğinden, vakit kaybetmeden ele alınmalıdır. Kan basıncının yanında, hemşireler diğer yaşam bulgularını da değerlendirmelidir; bu da hastanın genel sağlık durumu ve tedaviye yanıtı hakkında bilgi verebilir. Değerlendirmede ek olarak böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve elektrolit seviyeleri gibi sekonder hipertansiyonla ilgili laboratuvar bulgularının izlenmesini de kapsamalıdır. Yapılan düzenli kilo takibi de hipertansiyonun şiddetlendirecek sıvı tutulumunun göstergesi olmasından dolayı önemlidir (Himmelfarb et al., 2016; Alreshidi et al., 2025).

FARMAKOLOJİK DESTEK VE UYGULAMA

Farmakolojik yönetim, hipertansiyon tedavisinin temel taşlarından biridir. Hemşireler hipertansiyon yönetiminin farmakolojik yönlerinden de sorumludur. Hemşireler, reçete edilen antihipertansif ilaçları uygular ve hastaların ilaç programlarını anlamalarını sağlar. Hemşirelerin hastanın ilaca verdiği yanıtı izlemesi, oluşabilecek yan etkileri gözlemlemesi ve herhangi bir olumsuzlukta sağlık uzmanına bildirmesi hayati önem taşır. Buna ek olarak hemşireler, antihipertansif ilaçlarla birlikte altta yatan durumu tedavi etmek için kullanılan diğer ilaçların birlikte kullanıldığında ortaya çıkabilecek potansiyel ilaç etkileşimlerini de bilmelidir. İntravenöz (IV) ilaçların uygulanmasında hastane protokollerini takip ederek, sürekli kan basıncını izleyen hemşireler hipotansiyon, baş dönmesi veya bradikardi gibi herhangi bir olumsuz durumlara karşı dikkatli olmalı ve endişelerini sağlık ekibiyle paylaşmalıdır (Himmelfarb et al., 2016; Whelton et al., 2018; Alreshidi et al., 2025).

HASTA EĞİTİMİ, DANIŞMANLIK VE BECERİ GELİŞTİRME

Karmaşık ve direnç gelişme riski yüksek olan kronik hastalıkların tedavisinde başarılı olmak için tedaviye uyum oldukça önemlidir. Hastaların yaşam şekli

değişikliğine ve ilaç tedavisine olan uyumlarını arttırmayı sağlayan en önemli uygulamalar, hastalara uygulanan eğitim ve izlem programlardır (Yoldaş et al., 2019). Uygulanan eğitim ve izlem programları sayesinde kardiyovasküler hastalıkların ve hastaneye tekrar yatışların azaldığı gösteren çalışmalar mevcuttur. Hemşireler kan basıncını olumlu yönde etkileyebilecek yaşam tarzı değişikliklerini gerçekleştirmelerini sağlamak için gerekli eğitimi, danışmanlığı ve beceri geliştirmeyi sağlayacak uygun davranışları öğretebilmektedir. Hemşireler, hastanın uyum sorunlarını tanımak, önlemek ve bunlara yanıt vermek için çeşitli stratejileri kullanarak hastaları bakıma aktif olarak dahil eder (Yıldırım & Durna, 2021). Hasta eğitimi amaca ulaşmada bir araçtır. Eğitimde nihai amaç, hastanın tedavi önerilerini takip etmesi, tansiyon kontrolünün sağlanıp sürdürülebilmesi için gerekli beceri ve kaynaklara sahip olmasıdır. Hipertansif hastalara yönelik etkili uygulamalar; uygun sağlık hizmetleri, bilgilendirme, danışmanlık, hatırlatma, kendi kendini izleme, destek ve aile terapisi konularının birleşimini içermektedir (Himmelfarb et al., 2016; Keleş & Olgun, 2023).

Hasta eğitimi, etkili hipertansiyon yönetiminin temellerindendir. Hasta merkezli bakım uygulayarak hemşireler, hastayı sürecine dahil eder ve karşılıklı olarak kabul edilen tansiyon hedefleri belirlenir. Hastalar daima tansiyon değerleri hakkında bilgilendirilmelidir. Bu sayede hemşireler, hastanın bilgi düzeyini değerlendirir ve eğitim verilir. Hemşireler, tansiyonun kontrol altına alındığı hastalarda da tedaviye devam etmenin önemini vurgular. Hasta ve ailesine kan basıncı ölçme tekniği öğretilmeli ve evde düzenli kan basıncı ölçümlerinin yapılması konusunda teşvik edilmelidir. Düzenli sağlık kontrolleri ve izlem, hipertansiyon ile ilişkili hedef organ hasarının önlenmesine yardımcı olur. Hemşireler hipertansiyon hastalarına tıbbi yardım alınması gereken durumlar konusunda da rehberlik etmelidir (Akın, 2013; Himmelfarb et al., 2016; Whelton et al., 2018; Alreshidi et al., 2025).

Hipertansiyon tedavisinde ilaç uyumu önemlidir. İlaça uyumsuzluk yetersiz kan basıncı kontrolüne ve organ hasarının ilerlemesine neden olabilmektedir. Hemşireler, ilaçların doğru kullanımı, zamanlaması, dozu ve olası yan etkileri de dahil olmak üzere hastayı ve ailesini bilgilendirmelidir (Yıldırım & Durna, 2021). Najjuma ve arkadaşlarının (2020) yaptıkları çalışmada, hastaların reçeteli ilaçları anlamaları, ilacın bulunabilir olması, aile desteği ve düzenli kontrol randevularının hipertansif hastada ilaca uyumu kolaylaştırdığını bildirilmektedir (Çakmak,2024). Yaşlı bireylerde postural ve kardiyovasküler reflekslerin azalması ve antihipertansif tedavinin yan etkileri (hipotansiyon) nedeniyle travma riski oluşabileceğinden hasta ve ailesi bu konuda bilgilendirilmelidir. İlaçlara ek olarak, yaşam tarzı değişikliği hipertansiyonun yönetiminde kritik önem taşır. Hemşireler, hastaları sağlıklı beslenme, kilo yönetimi, fiziksel aktivite ve stres azaltmanın önemi hakkında bilgilendirmelidir. Hemşireler, hipertansiyon yönetiminde hastaların doğru beslenme alışkanlıkları kazanmasına, düzenli egzersiz yapmasına ve stresle baş etmesine destek olurlar (Runa & Bahar,

2023). Hemşireler hipertansiyon hastalarının kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için sigara bırakma ve alkol tüketimini azaltmaya konusunda eğitim ve danışmanlık sağlamalıdır. Hemşireler hastaları, derin nefes alma veya meditasyon gibi gevşeme teknikleriyle stresi yönetmeye teşvik etmelidir (Akın, 2013; Himmelfarb et al., 2016; Alreshidi et al., 2025).

KRİZ DURUMLARININ YÖNETİMİ

Hipertansif acil durumlar ve hipertansif krizler, özellikle zamanında veya uygun tedavi almamış hastalarda olası bir komplikasyondur. Hemşireler bu krizlere hızlı bir şekilde müdahale etmeye hazır olmalıdır. Hipertansif acil durum şiddetli baş ağrısı, nefes almada güçlük veya anksiyete ile kendini gösterebilirken, hipertansif bir kriz göğüs ağrısı, kafa karışıklığı veya organ disfonksiyonu gibi belirtileri içerebilir. Hemşireler her iki durumda, sağlık uzmanının yönlendirmesi ile hızlı kan basıncı düşürme stratejileri uygular. Bu stratejiler intravenöz antihipertansif ilaçlar, oksijen uygulaması ve hayati belirtilerin sürekli izlenmesidir (Whelton et al., 2018; Alreshidi et al., 2025).

BAKIMIN KOORDİNASYONU- DİSİPLİNLERARASI İŞ BİRLİĞİ

Ekip temelli bakımın hedefi, ekip üyeleri arasında bakım desteğinin koordinasyon ve iletişim konusunda kolaylaştırılmasıdır. Ekip temelli hipertansiyon bakımı, hasta, hastanın birinci basamak sağlık hizmeti sunucuları, hemşireler, asistan doktorlar, eczacılar, diyetisyenler, sosyal hizmetler, toplum sağlığı çalışanları gibi profesyonellerinden oluşur. Bu profesyoneller, süreç desteği sağlayarak ilaç yönetimi, aktif hasta takibi ve uyum ile kendi kendine yönetim desteğini içeren hipertansiyon bakımının sorumluluklarını paylaşırlar. Bakım profesyonelleri kanıta dayalı kılavuzların kullanımının geliştirilmesi, hasta izlem, ev ziyaretleri ile yapılandırılmış takip mekanizmaları sayesinde hipertansiyon ilaçları, tedaviye uyum ve öz yönetim kaynakları konusunda eğitimler vererek hastaların kendi bakımlarına aktif katılımlarını sağlamalıdır (Himmelfarb et al. 2016).

Hemşireler diğer sağlık hizmeti sunucuları arasında iletişimi ve koordinasyonu kolaylaştırmada önemli rol oynarlar. Hemşireler, hastanın durumu hakkında güncel bilgiye sahip olmalı, laboratuvar sonuçlarını izlemeli ve hastadaki ani durum değişikliği konularının bakım ekibine iletmelidir (Whelton et al., 2018). Uzmanlarla yapılan düzenli vaka görüşmeleri tedaviye bütünsel bir yaklaşımın sağlanmasına yardımcı olur. Hemşireler, hastalar için savunuculuk yaparak, eğitim vererek ve sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında iş birliğini kolaylaştırarak optimal yönetimin sağlanmasında ayrılmaz bir rol oynarlar (Yıldırım & Durna, 2021; Alreshidi et al., 2025)

PERFORMANS ÖLÇÜMÜ VE KALİTE İYİLEŞTİRME

Performans ölçümleri kullanımı hipertansiyon bakımının istenen düzeye ulaşması ve bakımın iyileştirilmesinde önemli bir yer tutar. Bu ölçümler

sayesinde, sağlık hizmetlerinin doğruluğu ve etkinliği değerlendirilerek bakım sürecinin verimli bir şekilde ilerlemesi sağlanır. Uygulanan denetim ve geri bildirimler, sağlık sunucuları ve hastaların eğitimi, hastaların öz yönetim desteği ve hasta takibini hatırlatan sistemlerin kullanımı sayesinde hipertansiyon kontrolünün olumlu yönde etkilendiği görölmüştür (Yıldırım & Durna,2021).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipertansiyon tüm dünya ölkelerinde olduğu gibi ölkemizde yetişkin nüfusun büyük bir bölümünde görölen, bireyin yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyen, morbidite ve mortalite oranı yüksek kronik bir hastalıktır. Hastaların kan basıncının düzenli takibi, ilaç tedavisi ve yaşam tarzı değişikliklerine uyumları hipertansiyonun kontrol altına alınmasında temeldir. Hipertansiyon yönetiminde başarılı olunmasında hemşireye önemli görevler düşmektedir. Hipertansiyonda hemşirelik yönetimine yönelik kanıt temelli çalışmaların yapılması, klinik hemşirelerinin bakım yönetimindeki rollerini aktif olarak yerine getirmeleri önerilmektedir. Hemşire liderliğindeki müdahalelerin rutin bakıma entegrasyonu, hipertansiyon yönetimini önemli oranda optimize edebilir ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde katkı sağlayabilir (Yıldırım & Durna, 2021; Bulto et al., 2024).

KAYNAKÇA

- Akça, D., & Yıldız, S. E. (2019). The effect of training on medication adherence of patients with hypertension. *Kafkas Journal of Medical Sciences*, 9(2), 117–124. <https://doi.org/10.5505/kjms.2019.48343>
- Akın, S. (2013). Kardiyovasküler sistem hastalıkları ve bakım. Z. Durna (Ed.), *İç hastalıkları hemşireliği* (ss. 147–231). Akademi Yayınları.
- Akpınar, N. B., & Ceran, M. A. (2019). Kronik hastalıklar ve rehabilitasyon hemşireliği. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3(2), 140–152.
- Alreshidi, J. M., Alharbi, A. N., Aljohani, A. F., Alshammari, F. K. M., Alshammari, A. H. A., Obaid, M. M., Alotaibi, A. M., Alharbi, F. S., Althababi, N. A., Alharbi, N. S. G., Alharbi, Y., Alkhobarani, Q., Albeladi, A. H., Alosimi, M. L., Alzahrani, Y. D. A., & Alharbi, H. M. (2025). Secondary hypertension: Diagnosis, management, and nursing intervention—An updated review. *Egyptian Journal of Chemistry*, 68(2), 165–174.
- Balcı, A., & Kacaroglu Vicdan, A. (2025). Hipertansiyon tedavi uyum ölçeği'ni Türkçeye uyarlama, geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Karya Journal of Health Science*, 6(2), 61–67. doi:10.52831/kjhs.1646361
- Bulto, L. N., Roseleur, J., Noonan, S., Pinero de Plaza, M. A., Champion, S., Dafny, H. A., Pearson, V., Nesbitt, K., Gebermichael, L. G., Beligoli, A., Gulyani, A., Schultz, T., Hines, S., Clark, R. A., & Hendriks, J. M. (2024). Effectiveness of nurse-led interventions versus usual care to manage hypertension and lifestyle behaviour: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 23, 21–32. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvad040>
- Çakmak, S. (2024). Hipertansiyon hastalarında ilaç uyum insidansı ve girişimleri: Tezlerin sistematik derlemesi. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 11(3), 422–432.
- Deveci, G., & Tel Aydın, H. (2022). Hipertansif hastaların öz-yönetiminde tele sağlık uygulamaları: Geleneksel derleme. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 17(3), 121–128. <https://doi.org/10.47565/ndthdt.2022.60>
- Enç, N., & Uysal, H. (2014). Kardiyovasküler sistem hastalıkları ve hemşirelik bakımı: Hipertansiyon. Z. Durna (Ed.), *İç hastalıkları hemşireliği* (ss. 85–95). Nobel Tıp Kitabevi.
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ). (2025). *Global report on hypertension 2025: High stakes – turning evidence into action*.
- Erdem, Y., Akpolat, T., Derici, Ü., Şengül, Ş., Ertürk, Ş., Ulusoy, Ş., Altun, B., & Arıcı, M. (2017). Dietary sources of high sodium intake in Turkey: SALTURK II. *Nutrients*, 9(9), 933. <https://doi.org/10.3390/nu9090933>

- Gerds, E., Sudano, I., Brouwers, S., Borghi, C., Bruno, R. M., Cecconi, C., Cornelissen, V., Diévar, F., Ferrini, M., Kahan, T., Løchen, M. L., Maas, A. H. E. M., Mahfoud, F., Mihailidou, A. S., Moholdt, T., Parati, G., & De Simone, G. (2022). Sex differences in arterial hypertension: A scientific statement from the ESC Council on Hypertension. *European Heart Journal*, 43(48), 4777–4788. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac470>
- Güngör, C., & Koç, A. (2025). Hemşirelerin uzaktan sağlık hizmetlerinin kullanımına yönelik tutum ve görüşleri. *THDD*, 6(1), 56–74. <https://doi.org/10.70479/thdd.1640733>
- Himmelfarb, C. R. D., Commodore-Mensah, Y., & Hill, M. N. (2016). Expanding the role of nurses to improve hypertension care and control globally. *Annals of Global Health*, 82(2), 243–253. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2016.02.003>
- Kappes, M., Espinoza, P., Jara, V., & Hall, A. (2023). Nurse-led telehealth intervention effectiveness on reducing hypertension: A systematic review. *BMC Nursing*, 22, 19. <https://doi.org/10.1186/s12912-022-01170-4>
- Keleş, İ., & Olgun, N. (2023). Hipertansiyonda hemşirelik bakımı. A. Sarman (Ed.), *Hemşirelik ve ebellek alanında akademik çalışmalar I* (ss. 61–82). Artikel Akademi.
- Keskin, H. G., & Özhelvacı, İ. (2022). Tele-sağlık sistemi ve hemşirelik. *Paramedik ve Acil Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 3(1), 36–45.
- Khorsandi, M., Fekrizadeh, Z., & Roozbahani, N. (2017). Investigation of the effect of education based on the health belief model on the adoption of hypertension-controlling behaviors in the elderly. *Clinical Interventions in Aging*, 12, 233–239. <https://doi.org/10.2147/CIA.S117142>
- Krakoff, L. R. (2016). Worldwide hypertension: The growing threat and the potential opportunities. *Annals of Global Health*, 82(2), 211–212. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2016.01.022>
- Kuklina, M. O., & Shamay, I. G. (2025). Implications of stress on the development of arterial hypertension. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 20(5), 403–410.
- McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Rahimi, K., Touyz, R. M., & McEvoy, J. W. (2025). What is new and different in the 2024 European Society of Cardiology guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension? *Hypertension*, 82(3), 432–444. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.124.24173>
- McEvoy, J. W., McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M. D., Cecconi, C., et al. (2024). 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*, 45, 3912–4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>

- Mencircgil, F. S., Keser, D., Akbulut, G., Çelik, D. F., Özer, E., Şahin, D. R., Yıldız, E., Bıçaklı, H., Kükürtdönmez, Ö., Meseri, R., Yardımcı, A. B., Caferoğlu, Z., Çehreli, R. Ö., Ünlü, A., & Savaşçı Çiçek, B. (2022). Sağlıklı vücut ağırlığının yönetiminde, korunmasında ve bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların önlenmesinde beslenme önerileri (ss. 38–67). İçinde T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, *Türkiye beslenme rehberi (TÜBER)*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı.
- Oğuz, S., Yanmış, S., Yılmaz, B., & Atman, R. (2019). Hipertansiyon hastalarının ilaç ve diyet tedavisine uyum düzeyleri. *Türk Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*, 10(21), 1–7. <https://doi.org/10.5543/khd.2019.63644>
- Runa, M., & Bahar, A. (2023). Hipertansiyon hastalarında yaşam kalitesi ve öz bakım yönetimi arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(3), 1072–1085.
- Saleem, K., Ul-Haq, I., Abdi, G., Rabail, R., & Aadil, R. M. (2025). Dietary and lifestyle modifications for effective management of hypertension: A comprehensive review. *Journal of Agriculture and Food Research*, 20, 101756. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2025.101756>
- Sevinç, G., & Özer, S. (2013). Hipertansiyon ve bakım. Z. Durna (Ed.), *Kronik hastalıklar ve bakım* (ss. 95–109). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Semerci Çakmak, V. (2024). Hipertansiyon hastalarının akılcı ilaç kullanımı düzeyleri ve etkileyen faktörler. *Eskişehir Sağlık Bilimleri Dergisi*. <https://doi.org/10.62425/esbder.1455182>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). *Türkiye beslenme rehberi (TÜBER)*.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2022). *Hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu*.
- Türk Kardiyoloji Derneği, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Türkiye İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği, Türk Nefroloji Derneği, Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği, & Akademik Geriatri Derneği. (2025). *Türk hipertansiyon uzlaşma raporu 2025*.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2022). *Hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu*. Ankara: TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu.
- <https://tuhke.tuseb.gov.tr/tr/haberler/hipertansiyon-nedir-20210517>
- Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü. (2021, Mayıs 17). *Hipertansiyon nedir?* Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı. <https://tuhke.tuseb.gov.tr/tr/haberler/hipertansiyon-nedir-20210517>
- Ünal, R. N. (2015). Hipertansiyonun önlenmesi ve tedavisinde beslenme: Güncel yaklaşımlar. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 43(1), 78–86.

- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Jr., Collins, K. J., et al. (2018). 2017 guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension*, 71(6), 1269–1324. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>
- World Health Organization. (2024). *Promoting rational use of medicines*. <https://www.who.int/activities/promoting-rational-use-of-medicines>
- World Health Organization. (2025). *Global report on hypertension 2025: High stakes – turning evidence into action*. <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases>
- Yıldırım, N., & Durna, Z. (2021). Hipertansiyon yönetiminde hemşirenin rolü. *Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(3), 242–248.
- Yoldaş, G., Yıldırım, Y., Fadiloğlu, Ç., & Aykar, F. Ş. (2019). Esansiyel hipertansiyonu olan bir hastada Roy adaptasyon modeline göre hemşirelik yaklaşımı. *Türk Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*, 10(21), 33–39. <https://doi.org/10.5543/khd.2019.63626>
- Zuin, M., Tognola, C., Maloberti, A., Parati, G., Di Fusco, S. A., et al. (2023). Advances in hypertension management: Insights from the latest European guidelines. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*.

A decorative frame surrounding the text. It features a central white rectangle with a thin black border. This rectangle is set against a larger white background. Surrounding the rectangle are stylized, colorful leaves in shades of red, orange, yellow, and blue. Small white circles with blue outlines are placed at the corners of the rectangle.

BÖLÜM 27

Geri Çekilen Tıbbi Yayınların Tıp Literatürü Üzerindeki Etkileri ve Çözüm Önerileri

Rasim Gökmen¹

1. Giriş

Bilimsel yayıncılıkta temel amaç, üretilen bilginin güvenilir, izlenebilir ve yeniden değerlendirilebilir biçimde literatüre kazandırılmasıdır. Bununla birlikte, bazı çalışmalar yayımlandıktan sonra ciddi yöntemsel sorunlar, güvenilmez veri, etik ihlal ya da araştırma suistimali nedeniyle geri çekilebilmektedir. Retraction, bu tür yayınların literatürdeki statüsünü düzeltmek ve okuyucuları güvenilemez bulgular konusunda uyarmak için kullanılan temel mekanizmalardan biridir. Bu süreç yalnızca kasıtlı usulsüzlük durumlarında değil, dürüst hatalar, yinelenen yayın ve intihal gibi farklı nedenlerle de işletilebilmektedir (COPE; Fang, Steen, & Casadevall, 2012; Hwang et al., 2023; NLM, 2026).

Tıp literatüründe geri çekmelerin önemi, bu alanda üretilen bilginin yalnızca akademik tartışmalarla sınırlı kalmamasından kaynaklanmaktadır. Klinik araştırmalar, sistematik derlemeler, meta-analizler ve klinik rehberler birbiriyle bağlantılı bilgi kaynaklarıdır. Bu nedenle geri çekilmiş bir çalışmanın etkisi yalnızca o makaleyle sınırlı kalmayabilir ve sonraki derlemeleri, rehberleri ve klinik kararları da etkileyebilir. Nitekim güncel çalışmalar, geri çekilmiş klinik araştırmaların sağlık kanıt ekosistemi üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu ve bozulmuş kanıt sentezlerinin rehber belgelerine kadar uzanabildiğini göstermektedir (Grana Possamai et al., 2025; Xu et al., 2025).

Ancak bir yayının geri çekilmesi, literatürdeki etkisinin hemen ortadan kalktığı anlamına gelmez. Önceki araştırmalar, geri çekilmiş makalelerin geri çekme sonrasında da atıf almaya devam edebildiğini ve bu durumun literatürde “kalıntı etki” yarattığını göstermektedir. Benzer biçimde, geri çekilmiş çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizlere dâhil edilebildiği, özellikle geri çekme işlemi ilgili derlemenin yayımlanmasından sonra gerçekleştiğinde yanlış bilginin ikincil bilgi kaynakları içinde yaşamaya devam edebildiği bildirilmektedir (Candal-Pedreira et al., 2020; Grana Possamai et al., 2025; Hsiao & Schneider, 2021).

Bu bölümde geri çekilen tıbbi yayınların atıflar, derlemeler ve diğer ikincil kaynaklar üzerindeki etkileri özetlenmiştir. Önce geri çekme kavramı ve başlıca

¹ Uzm. Dr., Dulkadiroğlu İlçe Sağlık Müdürlüğü, ORCID: 0000-0001-5211-1528

nedenleri ele alınacak, ardından geri çekilmiş yayınların literatürde nasıl varlığını sürdürdüğü ve bunun derlemeler ile klinik kaynaklara etkisi tartışılacaktır. Son olarak, sorunun temel nedenleri ve çözüm alanları kısaca değerlendirilecektir.

2. Geri çekme kavramı ve başlıca nedenleri

Geri çekme, yayımlanmış bir çalışmanın artık güvenilir bir kaynak olarak kullanılamayacağını bildiren en güçlü yayın sonrası düzeltme araçlarından biridir. COPE'ye göre geri çekmenin temel amacı yazarı cezalandırmak değil, literatürü düzeltmek ve bütünlüğünü korumaktır. NLM de geri çekmelerin özellikle yaygın hata ya da doğrulanamayan veya yeniden üretilmeyen veri gibi durumlarda literatürü işaretlemek için kullanıldığını belirtmektedir. Bu nedenle geri çekme, yalnızca etik bir işaretleme değil, literatürü düzeltmeye yönelik bir işlemdir (COPE; NLM, 2026).

Geri çekme, correction ile aynı şey değildir. ICMJE'ye göre hata çalışmanın küçük bir bölümünü etkiliyor ve makalenin ana sonuçlarını geçersiz kılmıyorsa correction yeterli olabilir. Buna karşılık, hata sonuçları ve çıkarımları geçersiz kılacak kadar ciddiye geri çekme gerekebilir. Expression of concern ise daha farklı bir durumdur. Genellikle makale hakkında ciddi kuşku vardır, ancak eldeki kanıt henüz kesin değildir ya da soruşturma tamamlanmamıştır. Bu nedenle correction, expression of concern ve retraction aynı grupta yer alsa da aynı anlamı taşımaz (ICMJE; NLM, 2026).

COPE 2025 rehberine göre geri çekme nedenleri, katı ve tek satırlık bir sınıflamadan çok, editör kararını yönlendiren yerleşik gerekçe kümeleri olarak ele alınmalıdır. En temel neden, makaledeki içerik veya verinin artık güvenilir olmamasıdır. Bu güvenilmezlik dürüst hata, kasıtsız hata yanlışlık ya da araştırma suistimali sonucu ortaya çıkabilir. Bunun yanında geri çekme; yinelenen veya redundant yayın, intihal, hakemlik sürecinin manipülasyonu, izin olmadan veri ya da materyal kullanımı, telif ihlali veya başka hukuki sorunlar, etik dışı araştırma ve yorumları ya da önerileri uygunsuz biçimde etkileyecek düzeyde önemli bir çıkar çatışmasının bildirilmemesi durumlarında da gündeme gelebilir. Geri çekme nedenleri başlıklar altında toplanabilir; ancak bunları katı bir sınıflama yerine, yayının güvenilirliğini bozan durumlar olarak değerlendirmek daha uygundur (COPE).

Burada önemli olan, her geri çekmenin aynı nedenle yapılmadığını belirtmektir. COPE rehberi, güvenilmezliğin hem dürüst hatadan hem de araştırma suistimalinden kaynaklanabileceğini açıkça kabul eder. ICMJE de bilimsel suistimal türlerinin birbirine eşdeğer olmadığını ve her olayın ayrı değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Nitekim yalnızca yazarlıkla ilgili bir anlaşmazlık varsa ve bulguların doğruluğundan kuşku duyulmuyorsa, COPE'ye göre geri çekme genellikle uygun değildir. Bu tür durumlar çoğu zaman correction ile ele alınmalıdır. Bu nedenle bir geri çekme bildirimi görüldüğünde,

yalnızca makalenin geri çekildiğini söylemek yeterli değildir. Geri çekmenin hangi nedenle yapıldığı da ayrıca değerlendirilmelidir (COPE; ICMJE).

3. Geri çekilen yayınların literatürdeki etkileri

Bir makalenin geri çekilmesi, onun literatürdeki etkisinin kendiliğinden sona erdiği anlamına gelmemektedir. Güncel çalışmalar, geri çekilmiş yayınların geri çekme sonrasında da atıf almaya devam ettiğini göstermektedir. Nature Index dergilerinden geri çekilmiş 994 makaleyi inceleyen bir çalışmada, bu makalelerin %93,9'unun geri çekme sonrasında da atıf almaya devam ettiği ve bu atıfların %47,86'sının nötr, %39,79'unun ise olumlayıcı tonda olduğu saptanmıştır. Başka bir örnekte, geri çekilmiş microRNA biyobelirteç makalelerini inceleyen 2024 tarihli sistematik derlemede, atıf alan 792 geri çekilmiş makalenin 621'inin (%78,41) geri çekme sonrasında en az bir kez daha atıf aldığı, 238'inin ise (%30,05) geri çekilme sonrasında geri çekilme öncesine göre daha fazla atıf aldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada geri çekmenin, sonraki atıflarda anlamlı bir azalma ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular, geri çekmenin makaleyi işaretlediğini ancak etkisini her zaman durdurmadığını göstermektedir (Akbulut, 2026; Zhu, Jia, & Leung, 2024).

Bu sürekliliğin önemli nedenlerinden biri, geri çekme bilgisinin araştırmacı açısından her zaman açık ve tutarlı biçimde görünür olmamasıdır. Halk sağlığı alanındaki 441 geri çekilmiş yayını ve bunlara ait 2.841 kaydı inceleyen 2024 tarihli bir çalışmada, kayıtların yarısından azında yayının geri çekildiğinin açıkça belirtildiği, yayınların %5'ten azının ise erişilebilir oldukları tüm kaynaklarda geri çekilmiş olarak işaretlendiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada geri çekme bildirimlerinin de sıklıkla eksik olduğu gösterilmiştir. Tıp alanında 2025'te yapılan başka bir karşılaştırmalı çalışmada ise Retraction Watch Database'in geri çekilmiş yayınların %92,8'ini, PubMed'in %86,3'ünü ve Web of Science'ın %83,6'sını yakalayabildiği ve tek bir veritabanına dayanmanın bazı geri çekilmiş yayınların gözden kaçmasına yol açabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle araştırmacıların yalnızca makaleye ulaşması değil, güncel durumunu birden fazla kaynaktan kontrol etmesi de gerekir (Bakker et al., 2024; Sebo & Sebo, 2026).

Sorun yalnızca atıf almaya devam etmesi değildir. Asıl sorun, geri çekilmiş yayının literatürde çoğu zaman sorunlu bir kaynak olarak değil, kullanılabilir bir kaynak gibi yer almaya devam etmesidir. Yukarıda değinilen 2026 çalışmasında atıfların büyük bölümünün nötr ya da olumlayıcı tonda olması, geri çekme bilgisinin atıf bağlamına düzenli biçimde yansımadığını düşündürmektedir. Benzer durum ikincil literatürde de görülmektedir. Yaşam bilimlerindeki 200.000 sistematik derlemeyi inceleyen 2025 tarihli bir çalışmada, 299 sistematik derlemenin geri çekilmiş 'paper mill' makalelerini kanıt sentezine dahil ettiği, toplam 385 atıfın 124'ünün (%32,2) geri çekme sonrasında gerçekleştiği gösterilmiştir. Yani geri çekmeden sonra da hatalı ya da güvenilmez bilgi yeni

çalışmalarda atıf almaya ve bazen kanıt sentezlerine girmeye devam edebilmektedir (Akbulut, 2026; Tang & Cai, 2025).

Bu durum, geri çekmenin literatürde ani bir silinme yaratmadığını, daha yavaş ve eksik bir temizlenme süreci başlattığını göstermektedir. Bir yayın resmî olarak geri çekilmiş olsa bile, eski PDF kopyaları, veritabanları arasındaki işaretleme farkları ve önceki atıflar nedeniyle kullanılmaya devam edebilmektedir. Bu nedenle geri çekme sonrası dönem, yalnızca editoryal bir sonuç olarak değil, ayrıca izlenmesi gereken bir süreç olarak değerlendirilmelidir.

4. Derlemeler, Meta-Analizler ve Klinik Bilgi Kaynakları Üzerindeki Etkiler

Sistematiik derlemeler ve meta-analizler, kanıta dayalı tıbbın en etkili bilgi kaynakları arasında yer alır. Klinik kararlar, uygulama rehberleri ve ikincil eğitim kaynakları çoğu zaman tek tek çalışmalardan çok bu sentez çalışmalara dayanır. Bu nedenle geri çekilmiş bir yayının etkisi yalnızca birincil makale düzeyinde kalmaz. Söz konusu çalışma bir derleme ya da meta-analize dâhil edildiğinde, sorun daha üst düzey bilgi kaynaklarına taşınmış olur. Nitekim JAMA Internal Medicine’da yayımlanan 2025 tarihli sistematiik inceleme, yüksek etkili genel tıp dergilerinde yayımlanmış 50 sistematiik derleme içinde en az bir geri çekilmiş çalışmanın yer aldığı 173 meta-analiz saptamıştır. Daha geniş ölçekte yürütölen 2025 BMJ çalışması ise 1.330 geri çekilmiş randomize deneme ile bunları nicel olarak sentezleyen 847 sistematiik derleme ve toplam 3.902 yeniden hesaplanabilir meta-analiz belirlemiştir. Bu bulgular, geri çekilmiş çalışmaların kanıt sentezi düzeyine taşınmasının istisnai değil, ölçülebilir bir sorun olduğunu göstermektedir (Grana Possamai et al., 2025; Xu et al., 2025).

Geri çekilmiş çalışmaların derleme ve meta-analizlere girmesinin birkaç nedeni vardır. En önemlisi, geri çekme kararının çoğu zaman sistematiik derleme yayımlandıktan sonra gelmesidir. JAMA çalışmasında geri çekmenin, incelenen sistematiik derlemelerin %74’ünde derleme yayımlandıktan sonra gerçekleştiğı, yalnızca %26’sında derleme yayımlanmadan önce mevcut olduğı bildirilmiştir. Aynı çalışmada 62 geri çekilmiş çalışmanın bu derlemelere girdiğı gösterilmiştir. Bu durum, derleme yazarları başlangıçta uygun bir tarama yapmış olsa bile, sentezin zaman içinde sorunlu hâle gelebileceğini göstermektedir. Üstelik bazı geri çekmeler derleme yayımlanmadan önce gerçekleşmiş olsa bile, makalenin statüsünün tarama ve veri çıkarma aşamasında fark edilmemesi mümkündür. Bu nedenle sorun yalnızca tarama hatası değil, gecikmeli geri çekme ve yetersiz güncellemedir (Grana Possamai et al., 2025; Xu et al., 2025).

Bu durum yalnızca kaynakça düzeyinde bir sorun yaratmaz; meta-analiz sonuçlarını da değiştirebilir. JAMA çalışmasında geri çekilmiş çalışma çıkarıldığında istatistiksel anlamlılığın 166 meta-analizin 18’inde (%11) değiştiğı, birincil sonlanımlar için bu oranın %12 olduğı gösterilmiştir. Aynı analizde etki büyüklüğü, tüm meta-analizlerin %35’inde en az %10, %19’unda

en az %30 ve %14'ünde en az %50 oranında değişmiştir. Birincil sonlanımlarda bu oranlar sırasıyla %42, %25 ve %19'dur. BMJ çalışması daha geniş bir örnekleme, geri çekilmiş denemeler çıkarıldığında havuzlanmış etkinin yönünün %8,4, istatistiksel anlamlılığın %16,0 ve her ikisinin birlikte %3,9 oranında değiştiğini ve etkinin büyüklüğünün ise meta-analizlerin %15,7'sinde %50'den fazla farklılaştığını bildirmiştir. Aynı çalışmada daha az sayıda çalışmanın yer aldığı meta-analizlerin bu bozulmadan daha fazla etkilendiği gösterilmiştir. Bu nedenle geri çekilmiş bir çalışmanın etkisi, özellikle az sayıda çalışma içeren veya tek bir çalışmanın ağırlığının yüksek olduğu meta-analizlerde daha belirgin olabilir (Grana Possamai et al., 2025; Xu et al., 2025).

Sorunun en önemli yönlerinden biri, bozulmuş kanıt sentezinin klinik rehberlere ve eğitim içeriklerine yansiyabilmesidir. BMJ çalışmasında, sonuçları geri çekilmiş denemeler nedeniyle çarpıtılmış 68 sistematik derlemeden üretilen kanıtın 157 rehber belgesinde kullanıldığı gösterilmiştir. Bu bulgu, geri çekilmiş bir birincil çalışmanın etkisinin tek makale düzeyinde kalmayıp, rehber önerilerine kadar uzanabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, etkinin büyüklüğü her alanda aynı olmayabilir. JAMA çalışması ortalama etkinin çoğu meta-analizde sınırlı kaldığını, ancak belirli durumlarda yorum düzeyinde anlamlı değişiklik oluşturduğunu göstermektedir. Rehberler, ders notları, özet kaynaklar ve hasta eğitim materyalleri çoğu zaman birincil çalışmalardan değil, bu tür sentezlerden yararlandığı için, sorunlu bilginin daha geniş alanlara yayılması mümkündür. Bu nokta doğrudan ölçülmüş değildir; ancak rehberlerin ve eğitim içeriklerinin kaynak kullanım biçimiyle uyumludur. Sonuç olarak geri çekilmiş yayınların etkisi, tekil atıflardan çok sentezlenmiş bilgi içinde daha belirgin hâle gelir (Grana Possamai et al., 2025; Xu et al., 2025).

5. Sorunun Temel Nedenleri

Geri çekilmiş yayınların literatürde dolaşımında kalması, tek bir aşamadaki eksiklikle açıklanamaz. Sorun geri çekme bilgisinin veri tabanları arasında tutarlı biçimde görünmemesi, geri çekme bildirimlerinin her zaman yeterince açıklayıcı olmaması, araştırmacıların kaynak statüsünü rutin olarak doğrulamaması ve kanıt sentezlerinin zamanında güncellenmemesi gibi birbiriyle ilişkili yapısal nedenlerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle bir makalenin resmî olarak geri çekilmiş olması, yanlış bilginin otomatik olarak temizlendiği anlamına gelmemektedir (Bakker et al., 2024; Grana Possamai et al., 2025).

İlk sorun, geri çekme bilgisinin görünürlüğüdür. Halk sağlığı alanındaki geri çekilmiş yayınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kayıtların yarıdan azında yayının geri çekildiğinin açıkça belirtildiği ve yayınların yalnızca küçük bir bölümünde tüm erişim kaynaklarında tutarlı işaretleme bulunduğu gösterilmiştir. Benzer biçimde, tıp alanındaki karşılaştırmalı değerlendirmeler de farklı veri tabanlarının geri çekilmiş yayınları aynı düzeyde yakalayamadığını ortaya koymaktadır. Bu durum, araştırmacının makaleye ulaşsa bile onun güncel

statüsünü her zaman kolayca fark edememesine yol açmaktadır (Bakker et al., 2024; Grana Possamai et al., 2025).

İkinci sorun, geri çekme bildirimlerinin niteliğidir. COPE 2025 rehberi, geri çekme bildirimlerinin açık, erişilebilir ve gerekçeyi anlaşılır biçimde sunan metinler olması gerektiğini vurgulamaktadır. Buna karşın uygulamada bazı bildirimler kısa, belirsiz veya eksik kalabilmektedir. Böyle durumlarda okuyucu, makalenin neden geri çekildiğini ve bunun dürüst hata mı yoksa araştırma suistimali mi ile ilişkili olduğunu yeterince ayırt edememektedir (Bakker et al., 2024; COPE).

Üçüncü sorun, kaynak kontrolünün ve literatür güncellemesinin çoğu zaman düzenli bir süreç olarak işlememesidir. Geri çekilmiş makalelerin geri çekme sonrasında da atıf almaya devam etmesi, bu bilginin atıf pratiğine her zaman yansımadığını göstermektedir. Ayrıca geri çekme kararı sıklıkla sistematik derleme veya meta-analiz yayımlandıktan sonra geldiği için, başlangıçta geçerli görünen kanıt sentezleri zaman içinde sorunlu hâle gelebilmektedir. Sonuç olarak sorun yalnızca geri çekilmiş makalenin varlığı değil, bu makalenin literatürden temizlenmesini zorlaştıran teknik, editoryal ve davranışsal eksikliklerin birlikte işlemesidir (Akbulut, 2026; Bakker et al., 2024; Grana Possamai et al., 2025).

Dördüncü neden, derlemeler, meta-analizler ve rehberlerin geri çekmeler karşısında yavaş güncellenmesidir. JAMA Internal Medicine’da yayımlanan 2025 tarihli çalışmada, geri çekilmiş çalışmaları içeren sistematik derlemelerin %74’ünde geri çekmenin derleme yayımlandıktan sonra gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu durum, derleme yayımlandığı anda geçerli görünen bir kanıt sentezinin zaman içinde sorunlu hâle gelebileceğini göstermektedir. COPE 2025 rehberi de, düzeltilmiş veya geri çekilmiş içeriğe dayanan sistematik derleme ve meta-analizlerin gerektiğinde yeniden değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Dolayısıyla sorun yalnızca birincil makalenin geri çekilmesi değil, onu kullanan üst düzey bilgi kaynaklarının aynı hızla düzeltilmemesidir (COPE; Grana Possamai et al., 2025).

Sonuç olarak, geri çekilmiş yayınların literatürde kullanılmaya devam etmesinde birden fazla etken rol oynamaktadır. Bunlar yetersiz işaretleme, eksik bildirimler, zayıf kaynak kontrolü ve gecikmeli güncellemelerdir. Bu nedenle çözüm de tek düzeyli olamaz. Editoryal uygulamalar, veri tabanı altyapısı, araştırmacı davranışı ve kanıt sentezi süreçleri birlikte ele alınmalıdır.

6. Çözüm Önerileri

Geri çekilmiş yayınların etkisini azaltmak için ilk adım, kaynak kontrolünü rutin bir araştırma uygulaması hâline getirmektir. Mevcut veriler, tek bir veritabanına dayanmanın yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Nitekim tıp alanındaki bir karşılaştırmada Retraction Watch Database geri çekilmiş yayınların daha büyük bir bölümünü yakalarken, PubMed ve Web of Science

daha düşük kapsama göstermiştir. Halk sağlığı alanındaki başka bir çalışmada ise kayıtların yarısından azında geri çekilme durumu açıkça belirtilmiş ve yayınların %5'ten azında tüm erişim kaynaklarında tutarlı işaretleme bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle yazarların, özellikle derleme ve meta-analiz hazırlarken, kullandıkları temel kaynakların güncel statüsünü birden fazla kaynaktan doğrulaması ve tam metin indirildikten sonra dahi makalenin son durumunu yeniden kontrol etmesi uygun olacaktır. Bu öneri mevcut bulgulardan türetilmiş pratik bir sonuçtur (Bakker et al., 2024; Sebo & Sebo, 2026).

İkinci adım, geri çekme bildirimlerinin daha görünür ve daha standart hâle getirilmesidir. COPE 2025 rehberine göre geri çekme bildiriminin geri çekilen makaleyle bağlantılı olması, makaleyi açıkça tanımlaması, gecikmeden yayımlanması ve serbestçe erişilebilir olması gerekir. ICMJE de çevrim içi ortamda geri çekme bildirimi ile orijinal makale arasında iki yönlü bağlantı kurulmasını, makalenin özet, tam metin ve PDF dâhil tüm biçimlerde açık biçimde “geri çekilmiş” olarak etiketlenmesini ve geri çekme metninde gerekçenin belirtilmesini önermektedir. Başka bir deyişle, geri çekme teknik olarak yapılmış ama görünür değilse, literatür temizlenmiş sayılmaz (COPE; ICMJE).

Üçüncü adım, veri tabanı ve yayın altyapısının bu süreci aktif biçimde desteklemesidir. Crossref'in Crossmark sistemi, okuyucuların bir içeriğin güncel durumunu—düzeltme, geri çekme veya başka bir güncelleme olup olmadığını—tek tıklamayla görmesini sağlar. Ayrıca bu düğmenin PDF içine de yerleştirilebilmesi, dosya aylar ya da yıllar önce indirilmiş olsa bile sonradan yapılan değişikliklerin fark edilmesine yardımcı olur. Crossref ayrıca geri çekme bildiriminin ayrı bir DOI, PDF ve metadata kaydıyla yayımlanabildiğini ve güncelleme bilgisinin metadata düzeyinde kaydedilebildiğini belirtmektedir. Bu nedenle dergiler ve yayınevleri için yalnızca geri çekme kararı vermek değil, bu kararı makale sayfası, PDF ve DOI metadata'sına tutarlı biçimde yansıtmak da temel bir gerekliliktir (Crossref, 2020, 2024).

Dördüncü adım, kanıt sentezi ve rehber güncelleme süreçlerini geri çekmeler karşısında daha duyarlı hâle getirmektir. JAMA Internal Medicine'da yayımlanan 2025 tarihli çalışmada, geri çekilmiş çalışmaları içeren 50 sistematik derlemekten yalnızca birinin Retraction Watch Database taradığını bildirmesi dikkat çekicidir. Aynı makalede yayıncı ve editörlerin, geri çekilmiş çalışmalara atıf yapan derlemeleri saptamak için özel araçlarla düzenli izlem yapması ve gerektiğinde düzeltme ya da geri çekme süreci başlatması önerilmiştir. Cochrane Handbook, derleme güncellemeleri için ayrı metodolojik beklentiler tanımlamaktadır ve daha yakın tarihli “living evidence” literatürü ise sürekli kanıt izleminin sistematik derlemeleri ve klinik rehberleri daha güncel tutabileceğini, böylece bilgi-pratik açığını azaltabileceğini vurgulamaktadır. Bu nedenle özellikle yüksek etkili sistematik derlemeler, meta-analizler ve klinik rehberler için belirli

aralıklarla geri çekme taraması yapılması ve yeni geri çekmeler saptandığında ilgili sentezlerin yeniden değerlendirilmesi uygun olacaktır (Allida, Hackett, Lindley, Hill, & Ferguson, 2025; Chandler, Cumpston, Li, Page, & Welch, 2019; Grana Possamai et al., 2025).

Sonuç olarak çözüm tek bir aktörde değildir. Yazarların daha dikkatli kaynak doğrulaması yapması, editörlerin ve dergilerin görünür ve açıklayıcı geri çekme politikaları uygulaması, veri tabanlarının ve DOI altyapısının güncellemeleri tutarlı biçimde yansıtması ve kanıt sentezi ekiplerinin düzenli yeniden değerlendirme mekanizmaları kurması birlikte gereklidir. Amaç yalnızca sorunlu makaleyi işaretlemek değil, onun atıf zinciri ve ikincil bilgi kaynakları içindeki etkisini olabildiğince erken sınırlamaktır.

7. Sonuç

Geri çekme, bilimsel kaydın düzeltilmesi ve güvenilir olmayan içeriğin açık biçimde işaretlenmesi için gerekli bir mekanizmadır. COPE 2025 rehberi de geri çekmenin temel amacını literatürü düzeltmek ve bütünlüğünü korumak olarak tanımlamaktadır. Ancak bu bölümde ele alınan bulgular, geri çekmenin tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Güncel çalışmalar, geri çekilmiş yayınların geri çekme sonrasında da atıf almaya devam edebildiğini, bu yayınların sistematik derleme ve meta-analizlerde yer bulabildiğini ve bazı durumlarda kanıt sentezlerinin sonuçlarını anlamlı ölçüde değiştirebildiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca geri çekme bilgisinin veri tabanları ve erişim kanalları arasında her zaman tutarlı ve görünür olmaması, bu etkinin sürmesine zemin hazırlamaktadır.

Bu nedenle sorun yalnızca yayın etiğiyle sınırlı değildir. Aynı zamanda bilgi güvenilirliği, kanıt sentezinin doğruluğu ve dolaylı olarak klinik karar süreçlerinin niteliğiyle ilgilidir. Özellikle geri çekilmiş çalışmaların meta-analizlere ve rehber belgelerine yansıyabildiğini gösteren veriler, meselenin tekil bir makalenin statüsünden daha geniş bir bilgi ekosistemi sorunu olduğunu düşündürmektedir. Bu çerçevede etkili bir yaklaşım geri çekme bildirimlerinin görünür ve açıklayıcı biçimde sunulmasını, veri tabanları arasında daha uyumlu işaretleme sistemleri kurulmasını, araştırmacıların kaynak statüsünü rutin olarak doğrulamasını ve derleme ile rehberlerin geri çekmeler karşısında düzenli olarak güncellenmesini gerektirir. Kısacası, bir yayının geri çekilmesi bilimsel etkisinin anında sona erdiği anlamına gelmez. Asıl hedef, geri çekilmiş bilginin atıf zinciri ve ikincil bilgi kaynakları içindeki dolaşımını mümkün olduğunca erken durdurabilmektir.

Kaynakça

- Akbulut, M. (2026). Scientific ghosts: Life after retraction—A case of Nature Index journals. *Journal of Information Science*. Advance online publication. doi:10.1177/01655515261424867
- Allida, S. M., Hackett, M. L., Lindley, R., Hill, K., & Ferguson, C. (2025). A practical guide to living evidence: Reducing the knowledge-to-practice gap. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 24(1), 165–175. doi:10.1093/eurjcn/zvae048
- Bakker, C. J., Reardon, E. E., Brown, S. J., Theis-Mahon, N., Schroter, S., Bouter, L., & Zeegers, M. P. (2024). Identification of retracted publications and completeness of retraction notices in public health. *Journal of Clinical Epidemiology*, 173, 111427. doi:10.1016/j.jclinepi.2024.111427
- Candal-Pedreira, C., Ruano-Ravina, A., Fernández, E., Ramos, J., Campos-Varela, I., & Pérez-Ríos, M. (2020). Does retraction after misconduct have an impact on citations? A pre–post study. *BMJ Global Health*, 5(11), e003719. doi:10.1136/bmjgh-2020-003719
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (2nd ed.). Chichester, England: John Wiley & Sons.
- Committee on Publication Ethics. (2025, August 29). Retraction guidelines. Retrieved from <https://publicationethics.org/guidance/guideline/retraction-guidelines>
- Crossref. (n.d.). Crossmark. Retrieved April 22, 2026, from <https://www.crossref.org/services/crossmark/>
- Crossref. (2024, May 27). Registering updates. Retrieved from <https://www.crossref.org/documentation/register-maintain-records/maintaining-your-metadata/registering-updates/>
- Fang, F. C., Steen, R. G., & Casadevall, A. (2012). Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(42), 17028–17033. doi:10.1073/pnas.1212247109
- Graña Possamai, C., Cabanac, G., Perrodeau, E., Ghosn, L., Ravaud, P., & Boutron, I. (2025). Inclusion of retracted studies in systematic reviews and meta-analyses of interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 185(6), 702–709. doi:10.1001/jamainternmed.2025.0256
- Hsiao, T.-K., & Schneider, J. (2021). Continued use of retracted papers: Temporal trends in citations and (lack of) awareness of retractions shown in citation contexts in biomedicine. *Quantitative Science Studies*, 2(4), 1144–1169. doi:10.1162/qss_a_00155

- Hwang, S. Y., Yon, D. K., Lee, S. W., Kim, M. S., Kim, J. Y., Smith, L., ... Ioannidis, J. P. A. (2023). Causes for retraction in the biomedical literature: A systematic review of studies of retraction notices. *Journal of Korean Medical Science*, 38(41), e333. doi:10.3346/jkms.2023.38. The Hwang reference should end after the DOI, and the ICMJE reference should begin with a new paragraph.
- National Library of Medicine. (n.d.). Errata, retractions, and other linked citations in PubMed. Retrieved April 22, 2026, from <https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/errata.html>
- Sebo, P., & Sebo, M. (2026). Comparing the performance of Retraction Watch Database, PubMed, and Web of Science in identifying retracted publications in medicine. *Accountability in Research*, 33(2), 2484555. doi:10.1080/08989621.2025.2484555
- Tang, G., & Cai, H. (2025). Citation contamination by paper mill articles in systematic reviews of the life sciences. *JAMA Network Open*, 8(6), e2515160. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.15160
- Xu, C., Fan, S., Tian, Y., Liu, F., Furuya-Kanamori, L., Clark, J., ... Liu, H. (2025). Investigating the impact of trial retractions on the healthcare evidence ecosystem (VITALITY Study I): Retrospective cohort study. *BMJ*, 389, e082068. doi:10.1136/bmj-2024-082068
- Zhu, H., Jia, Y., & Leung, S. (2024). Citations of microRNA biomarker articles that were retracted: A systematic review. *JAMA Network Open*, 7(3), e243173. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.3173



BÖLÜM 28

Preimplantasyon Genetik Tanı (PGT)

Sinem Küçük¹ & Özcan Budak²

GİRİŞ

Preimplantasyon genetik tanı (PGT/PGD) uygulamaları; gebeliğin oluşmaması veya mevcut gebeliğin sonlanmasıyla sonuçlanabilecek genetik anomalilerin, henüz implantasyon oluşmadan önce in vitro koşullar altında belirlenip, ailelerin sağlıklı çocuk sahibi olabilmelerini hedefleyen ileri teknolojiler kullanan yardımcı üreme yöntemidir (Baruch, 2008; Harper, 2009).Yardımcı üreme yöntemlerinin kullanımında embriyoların yalnızca morfolojik olarak incelenip buna bağlı eliminasyonu, genetik açıdan kusursuz embriyo seçimini sağlamamaktadır.Morfolojik seçim ve buna dayalı işlem yapılması yüksek oranda gebelik kayıplarına ya da anomalili bebeklerin doğumuna sebep olabilmektedir (Morales, 2024).

Yardımcı üreme tekniklerinin (ART) klinikte uygulama aşamasında, transfer edilecek embriyoların seçimi laboratuvar ortamında morfolojik ve kinetik değerlendirmeler sonucunda belirlenmektedir (Gudapati ve ark., 2024).Bu değerlendirmede kriter olarak; blastomerlerin eşitliği, fragmantasyon oranı, vakuol varlığı ve hücresel simetri gibi dış görünüş unsurları embriyonun kalitesini gösteren temel belirteçler olarak yer alır (Alpha Scientists in Reproductive Medicine & ESHRE, 2011).Bu kriterlerin eşliğinde biyolojik açıdan en iyi morfolojik yapıya sahip olduğu düşünülen embriyoların seçilmiş olması, kromozomal açıdan kusursuz bir seçimin yapıldığını garanti edemez (Morales, 2024).Bunu destekler nitelikte olan klinik veriler, morfolojik olarak tamamen sağlıklı ve yüksek kaliteli gelişime sahip embriyoların çok yüksek oranda sayısal kromozomal anomaliler taşıyabileceğini göstermektedir (Cimadomo ve ark., 2016; Morales, 2024).Görsel olarak değerlendirilip seçime tabi tutulan bu mekanizma sürecinde, genetik anomaliye sahip embriyolar, sağlıklı varsayıлып transfer edilmekte; sonrasında ise gebelik takibinde başarısız implantasyonlar, spontan düşükler ve anomalili fetüs varlığı klinik düzeyde karşılaşılmaktadır (Morales, 2024). PGT tekniklerinin gelişmesiyle birlikte üreme tıbbına entegre edilip klinikte uygulanmaya başlanması, bu morfolojik

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 0009-0006-2369-4510

² Doç. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 0000-0002-2617-3175

değerlendirmenin yetersiz kaldığı alanda önemli bir boşluğu doldurmuştur (Harper & SenGupta, 2012).

Bu uygulama sayesinde embriyoya sadece görsel açıdan bakılmakla yetinilmeyip, fonksiyonel ve genetik açıdan yeterliliğide değerlendirilmekte, böylelikle transfer öncesi sayısal ve yapısal kromozom anomalileri tespit edilip seçim yapılabilir (Gudapati ve ark., 2024).

Tüm bu sebepler doğrultusunda, morfolojik seçimle anöploidi yüksek riskli bir durum iken, PGT bu riski minimuma indirip ART sürecindeki hastalarda sağlıklı bir gebelik ve canlı doğum oranlarında anlamlı artışa sebep olmaktadır (Morales, 2024; Zhou ve ark., 2025). PGT teknolojik gelişmeler ile birlikte son 20 yılda ciddi ilerleme kaydetmiş ve yardımcı üreme yöntemleri ile birlikte uygulanıp önemli klinik başarı sağlamıştır (Zhou ve ark., 2025).

PGT'nin tarihsel gelişimi

PGT geçmişinde ilk uygulamalar hayvansal çalışmalara dayanmaktadır. Bu dönemde mikromanipülasyon ve hücre izolasyonu teknikleri hayvan modellerinde test edilmiştir.

1952-1967 yılları arasında Seidel (1952), Tarkowski ve Wróblewska (1967) isimli araştırmacılar tavşan ve fare modellerinde yaptıkları çalışmalarda; iki hücreli erken dönem embriyolarda başarılı bir şekilde ilk defa blastomer izolasyonunu gerçekleştirebildiler. Böylelikle embriyonun gelişimine zarar verilmeden embriyonik hücre izolasyonu yapılabileceğini göstermiş oldular (Harper, 2009). 1968 yılında Robert G. Edwards ve Richard L. Gardner tavşan blastosistlerinden 5.günde trofektoderm dokudan örnek almayı gerçekleştirdiler. Alınan bu örneklerde Barr cisimciği incelenip implantasyon öncesi embriyoda cinsiyet belirlemeyi başardılar (Edwards & Gardner, 1968).

Bu çalışmalar neticesinde elde edilen bilgiler insan üreme tıbbında kullanılmak üzere IVF uygulamaları ve laboratuvar işleyişine aktarılmaya başlanmıştır. 1978 yılında Robert Edwards ve Patrick Steptoe laboratuvar ortamında IVF tekniklerinin kullanılmasıyla ilk başarılı insan gebeliğini sağladılar. Bu önemli gelişme klinisyenlerin insan embriyolarındaki genetik tarama yapılabileceği düşüncesini oluşturmaya başladı. 1980 li yıllarda insan embriyo çalışmaları ilerledikçe uygulamaların standardize edilebilmesi için yeni prosedürler oluşturulmaya başlandı. 1986-1987 yılları arasında araştırmacılar Leanda Wilton (1986) ve André Van Steirteghem (1987) embriyo biyopsisi esnasında embriyonun bütünlüğünün bozulmaması, sağlıklı hücre izolasyonu ve sürecin her anlamda güvenle ilerleyebilmesi için klinik laboratuvar protokolleri oluşturdular (Harper, 2009).

1990'lar ve sonrası için Handyside dönemi olarak isimlendirilir. Bu dönemde PGT deneysel bir fikir olmaktan çıkıp klinik olarak uygulanabilen bir tanı yöntemine dönüşmüştür. Alan H. Handyside ve çalışma arkadaşları X'e bağlı

kalıtsal hastalık (adrenolökodistrofi ve zeka geriliği) riski olan aileler ile yaptıkları çalışmalarda, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) tekniğini kullanarak bu ailelerin embriyolarında Y kromozomunu tespit etmeyi başardılar. Bu çalışma insanda denenmiş ilk başarılı PGT uygulaması olmuş, genetik açıdan hastalık riski taşımayan ilk gebeliğin sağlandığı önemli bir adım olmuştur (Handyside ve ark., 1990).

1992’de Handyside ve çalışma arkadaşları kistik fibrozis taşıyıcısı bir ailenin embriyo örneklerinde mutasyon analizi işlemi gerçekleştirdiler. Bu çalışma ile ilk defa gerçekleştirilen tek gen hastalığı taraması yapılarak sağlıklı bir bebek dünyaya getirildi (Handyside ve ark., 1992).

2010 yılı ve sonrası dönemde Alan H. Handyside ve çalışma arkadaşları tek gen hastalıkları ve kromozomal sayısal bozuklukları aynı anda tarayabilen Karyomapping teknolojisini geliştirdiler.

Bu yöntemle birlikte günümüzde kullanılmakta olan Yeni Nesil Dizileme (NGS) işlemlerinin temelini oluşturmayı başardılar (Handyside ve ark., 2010; Handyside & Xu, 2012).

İlk tüp bebek tedavi yöntemleri uygulanmaya başlandığı yıllardan itibaren, çocuk sahibi olmak isteyen insanlardan her dönem ilgi görmüş, yardımcı üreme teknikleri (ART) adı altında uygulanmakta olan bu teknoloji ile çocuk sahibi olmak isteyen insanlar gebe kalabilmişlerdir. Ancak ART tek başına implantasyon ve sağlıklı gebelik sürecinde yeterli olmamış, genetik açıdan yeterli olmayan embriyolar ile transfer denemeleri hem kalıtsal hastalıkların görülme sıklığını hem de başarısız gebelik riskini arttırmıştır (Herbert ve ark., 2023).

Genetik bir hastalığı aktarma riski olan aileler için doğum öncesi tanılama işlemleri önemli bir ihtiyaç haline gelmiştir (Harper, 2009). Bu sebeple PGT ortaya çıkmadan önce gebelik sürecinde yapılan muayenelerde tespit edilmiş genetik bozukluğa sahip embriyolarda çözüm seçeneği kısıtlı olmaktaydı (Zhou ve ark., 2025).

Etkilenmiş bir gebelik mevcut olduğunda aileler bu gebeliğe devam etme veya sonlandırma olarak iki seçenekle karşı karşıya kalmaktaydı (Harper, 2009). ART tedavisinde seçilmiş embriyoların morfolojik olarak sağlam görünmelerine rağmen birçoğu kromozomal anomalilere sahiptir ve spontan düşük ve fetal malformasyon riski taşımaktadır (Xie ve ark., 2022). Rutin olarak uygulanan ART protokolünde embriyolar morfolojik özelliklerine bakılarak seçilmekte iken, PGT’nin bu alana girmesiyle birlikte embriyonun fonksiyonel durumu ve genetik yeterliliği ön plana çıkmıştır (Gudapati ve ark., 2024).

PGT’nin yıllar içindeki hızlı gelişimi ART’nin ihtiyacı olduğu bu noktada ortaya çıkmış ve birlikte uygulandığında yüksek başarı oranlarına sahip olunabileceğini göstermiştir (Zhou ve ark., 2025). ESHRE (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği), PGT’yi oosit ve embriyoların DNA analizini yapan

genetik bir test olarak tanımlamıştır. IVF (in vitro fertilizasyon) tedavisi görmekte olan çiftler için sağlıklı embriyolar elde edip gebelik şansını arttıran ve bu embriyoların transfer edilmesine olanak tanıyan etkili bir yöntemdir (Morales, 2024).PGT terapötik bir işlem değildir, embriyo ve DNA yapısı üzerinde herhangi bir değişikliğe sebep olmaz, amacı gen bozukluklarının tanınması, tekrarlayan düşükler, implantasyon başarısızlıklarının nedenleri ve kromozomal anomalilerin tanınmasıdır (Stern, 2014)

Uzun yıllar boyunca yardımcı üreme yöntemleri ile birlikte uygulanmakta olan PGT'nin çok çeşitli kullanım endikasyonu mevcuttur.Bu sebepleri ileri anne yaşı, tekrarlayan IVF düşükleri, ebeveynlerde bilinen genetik taşıyıcı hastalıklar, HLA (Human leukocyte Antigen) gibi faktörler olarak saymak mümkündür (Ekici, 2014).Bu endikasyonların tanınması amacıyla PGT kullanım alanında 3 ana başlık altında incelemektedir.Anöploidi için PGT-A, monogenik bozukluklar için PGT-M, yapısal yeniden düzenlemeler için PGT-SR terimleri kullanılmaktadır(Xie ve ark., 2022).

PGT-A

Anöploidi için PGT canlı doğum oranını arttırmak amacıyla embriyoda hedef kromozomların anomali açısından incelenmesini ve tespit edilmesini içeren IVF tedavisinde önemli bir tekniktir (Gudapati ve ark., 2024).

PGT-A için ileri anne yaşı bir endikasyondur (Zhou, 2025).35 yaş üstü kadınlarda yaş ile birlikte kromozomal sendromların görülme olasılığı artmaktadır (Cimadomo ve ark., 2024). İleri anne yaşı ile birlikte oogenez sırasında meydana gelen kromozomal bozukluklar, azalmış yumurta rezervi, folikül metabolizmasının değişimi, fizyolojik yollarda meydana gelen sorunlar bu durum ile ilişkilendirilir.Ayrıca oositin mayoz mekanizmasında meydana gelen birtakım sorunlarda kardeş kromotidlerin erken ayrılması, çeşitli mitokondriyal disfonksiyonlar, telomer kısalığı gibi anormalliklere sebep olmaktadır (Cimadomo ve ark., 2024).

Aneuploidi ve tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarını araştırmak içinde kullanılan bu yöntem sayesinde normal sayı ve yapıda kromozoma sahip embriyo seçimi sağlanabilmektedir (Gudapati ve ark., 2024).IVF işlemi esnasında elde edilen embriyolarda gözlenen normal morfoloji aneuploidiyi ayırt etmekte yetersiz bir kriterdir.Bu nedenle IVF döngüsünde öploid embriyo seçimi PGT-A ile yapılmalıdır (Cimadomo ve ark., 2024).

Aneuploidinin tekrarlayan gebelik kayıpları ve implantasyon başarısızlıklarında önemli bir faktör olduğu düşünülürse; IVF başarı oranı ve canlı doğum oranlarını arttırmak için bu yöntemin işlemler esnasında senkronize olarak uygulanması sistemin olumlu yönde işlemesine katkı sağlayacaktır (Fesahat ve ark., 2020).PGT-A'nın önemli avantajlarından biri ise kısa zamanda

hızlı sonuçlar alınabilmesidir.Böylelikle embriyo canlılığı ile ilgi ailelere daha detaylı bilgi verilip psikolojik yük hafifletilebilir (Giuliano ve ark., 2023).

Anöploidiler çoğunlukla maternal kaynaklı olduğu düşünülse de bazı durumlarda paternal kaynaklı da oldukları görülmüştür.Anormal karyotiplemeye ve Y kromozomunda delesyonlara sahip erkek bireyler dengesiz kromozom yapısına sahip spermatozoalar üretebilmektedirler.Varikosel, kemoterapi, yaş ve yaşam tarzı gibi bazı faktörler spermatogenezdeki mayoz bölünmeyi olumsuz etkileyebilirler (Greco ve ark., 2020).

PGT-M

Günümüzde tek gen bozukluklarından kaynaklanan binlerce hastalık tespit edilmiştir.Bunlar; otozomal dominant, resesif ya da X'e bağlı (örneğin, kistik fibroz, Tay-Sachs, kırılğan X, miyotonik distrofi) olup, toplum içerisinde görülme sıklığı %1 civarındadır (Cimadomo ve ark., 2024).

Monogenik bozuklukların tespiti için kullanılmakta olan PGT-M, ART tedavisinde ciddi kalıtım bozukluğu mevcut embriyoların değerlendirilmesini ve transferinin önlenmesini hedefler (Gudapati ve ark., 2024).Aile öyküsünde böyle bir durum tespit edilmiş hastalarda bu test uygulanabilir.Bunun için aile üyeleri ile öncesinde bir görüşme sağlanıp detaylı bilgi alınması gerekmektedir (Giuliano ve ark., 2023).

Bu teknikle birlikte kistik fibrozis, orak hücreli anemi, spinal kaslar atrofi, Duchenne kaslar distrofisi ve hemofili gibi hastalıklara implantasyon öncesi tanı koyulabilmekte ve bu seçili embriyolarda elemeye gidilebilmektedir (Fesahat ve ark., 2020).

Yeterli bilgilendirme sağlanan aileler gebelik sürecinde böyle bir tanı alıp gebeliğin sonlandırılmasından ise transfer öncesi tanılanmayı daha çok tercih etmektedir(Smolarczyk ve ark., 2025).Tespit edilen monogenik bozuklukların toplam popülasyonda görülme olasılığı yaklaşık %1'dir.Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), her bireyin yaklaşık %2.8 resesif genetik mutasyonun asemptomatik olarak taşıyıcı olduğunu ve iki resesif bireyin karşılaştığında genetik hastalıklı bebek sahibi olma riskini arttırdığını belirtmiştir (Cimadomo ve ark., 2024).

Ayrıca bu tanılama ile birlikte mevcut olan HLA eşleşmeleri için kullanılıp uygun embriyo seçimini sağlar.Bu sayede transfer öncesi etkilenmiş embriyo ayırt edilebilmektedir (Gudapati ve ark., 2024).

PGT-SR

PGT-SR, diğer bir tanılama testi olup kromozomal yapıda meydana gelen sorunlarda yeniden düzenleme yöntemidir.Bu düzenlemeler inversiyonlar, delesyonlar ve duplikasyonlar olarak sayılabilir, ancak en önemlisi, kalıtsal olan veya *de novo* olarak ortaya çıkabilen translokasyonlardır (Giuliano ve ark., 2023).Bu durum düşünüldüğünde tanımlanmış bir dengeli translokasyon

varlığının olup olmadığına bakılmalıdır. Bu yöntemle birlikte tekrarlayan gebelik kayıplarında önemli ölçüde azalma meydana geldiği görülmüştür. Azalmanın sebebi olarak çiftlerden birinin dengeli bir translokasyona sahip olduğunun düşünülmesidir (Smolarczyk ve ark., 2025).

IVF tedavisinde bu sebeplerden dolayı PGT-SR önemli bir rol oynar. Eksik veya ekstrasomozomal segmentlerin mevcut olduğu embriyoların transferi sonrasında düşük, ölü doğum ve ciddi sağlık sorunları olan bebeklerin doğmasına neden olur. PGT-SR, bu noktada doğru kromozomal yapıya sahip embriyoların belirlenmesini ve transfer edilmesini hedeflemektedir (Gudapati ve ark., 2024).

Yardımcı üreme teknikleri (ART)'nin uygulanması sürecinde embriyonik biyopsi yöntemleri kalıtsal hastalıkları tanı ve önlenmesi aşamasında kritik bir öneme sahiptir. Elde edilen embriyolar tedavi başarısını arttırmak için preimplantasyon genetik tanı (PGT) aşamasından geçirilir. Bu aşamada 3 farklı yöntem kullanılmaktadır. Bunlar; Polar body biyopsisi, embriyo biyopsisi ve trofektoderm biyopsisidir (Giuliano ve ark., 2023).

Polar body biyopsisi

Polar body biyopsisi, Verlinsky ve ark.'nın 1990 lı yıllarda kromozomal anomaliler üzerine yaptıkları çalışmalar sonucunda başlamıştır (Verlinsky ve ark., 1990)

Bu biyopsi yöntemi daha önceki çalışmalarda Alan Handyside ve ark.'larının yapmış oldukları implantasyon öncesi genetik tanılamadan farklı olarak, gebelik öncesi genetik taramayı hedeflemiştir (Montag, 2014).

Polar cisimler oositin mayoz bölünmesi sonucu meydana gelen yan ürünlerdir ve üreme fonksiyonları yoktur (Greco ve ark., 2020). Polar body biyopsisi, birinci polar body ve ikinci polar body biyopsisi olarak iki farklı şekilde uygulanabilir. İlk işlem döllenme gerçekleşmeden ikinci işlem ise döllenme gerçekleştikten kısa süre sonra uygulanır (Patki, 2012). Tek veya iki aşamalı olarak uygulanabilir; ilk yöntemde döllenmeden 16 saat sonra birinci ve ikinci polar cisim eş zamanlı olarak çıkarılırken, ikinci yöntem iki aşamada gerçekleşmektedir. Birinci aşamada intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)'nden önce birinci polar cisim çıkarılırken, ikinci aşamada döllenmeden 16 saat sonrası beklenip ikinci polar cisimin çıkarılmasıyla işlem tamamlanmış olur (Greco ve ark., 2020).

Burada amaç translokasyonların ve maternal kökenli monogenik bozuklukların teşhis edebilmesidir (Patki, 2012). Örneğin ekstraembriyonik materyalden alınması sonraki dönemde embriyo gelişiminin olumsuz etkilenme olasılığının düşük olması sebebiyle avantaj olarak görülebilir (Braude ve ark., 2002).

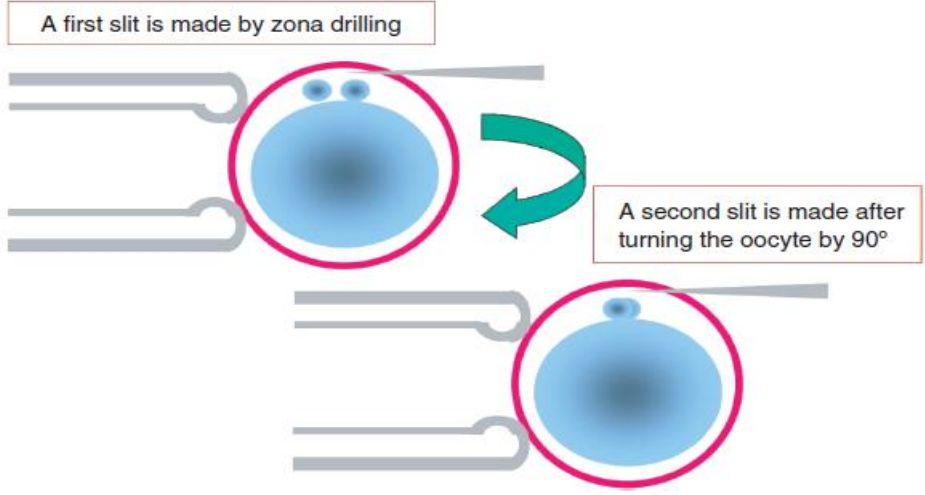
Ancak bu yöntemle birlikte embriyodan biyopsi alınmasının önüne geçilmiş olsa bile polar body sadece maternal kaynaklı bilgi içermektedir ve bu sebeple gen analizi sınırlı olmaktadır (Sullivan-Pyke & Dokras, 2018). Scott ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada polar bodylerde yapılan taramalarda yaklaşık olarak %45 hata tespit edilmiş bununla birlikte çalışma yapılan yumurta hücrelerinin hepsinde fertilizasyon olmamakta ya da fertilize olsalar bile 3.gün embriyosu haline ulaşamadıkları için işlem dışı kaldıkları görülmüş ve bu sonuca ulaşılmıştır (Ekici, 2014). Erkek kromozom anomaliliği mevcut olan veya tek gen bozukluğu olduğu düşünülen hastalarda uygulanamaz. Ancak bazı ülkelerde embriyo biyopsisinin yasak olması sebebiyle aktif olarak yakın zamana kadar tercih edilen bir tekniktir (Harper & SenGupta, 2012).

Polar body oosit plazma membranı ile zona pellucida (ZP) arasında bulunan perivitellin boşlukta yerleşimlidir (Montag ve ark., 2013). Biyopsisi için ilk aşama olarak da zona pellucida (ZP)'nin geçilmesi gereklidir. Bunun için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (Montag ve ark., 2009). Zona açılması işlemi için tercih edilen üç yöntem vardır. Bunlar; kimyasal, mekanik ve lazer yardımcı açılma yöntemleridir (Montag, 2014).

Kimyasal zona açılması için kullanılan madde asit tyrode solüsyonudur. Ancak bu solüsyonla yapılan çalışmalarda, asit tyrode'un oosit ve embriyo gelişimi üzerine olumsuz etkileri gözlenmiş ve zona açılmasında daha az tercih edilmiştir (Montag, 2014; Montag ve ark., 2009). Bu yüzden açılma işlemi için mekanik veya lazer yardımcı yöntem kullanımı daha yaygındır (Montag ve ark., 2013).

Mekanik açılma yöntemi, oositi herhangi bir kimyasal ajanla veya lazer ile etkilemek istemediğimiz zaman uygulayabileceğimiz bir yöntemdir. Kullanılan mikromanipülasyon yöntemi ile oosit tutucu pipet yardımıyla sabitlenir ve özel iğne ile polar bodylerin bulunduğu bölge üzerinde bir yarık açılır (Malter & Cohen, 1989). Oosit 90 derece döndürülüp zona üzerinde çapraz bir şekilde ikinci yarık açılır (Montag, 2014). Bu işlemde zona üzerinde kimyasal veya termal hasar oluşmadan yarık açılma işlemi tamamlanmış olur (Depypere ve ark., 1994). Bu yarıktan içeriye küt uçlu biyopsi pipeti ile girilip oositin membran bütünlüğüne zarar vermeden polar cisim aspire edilir (ESHRE PGT Consortium, 2011).

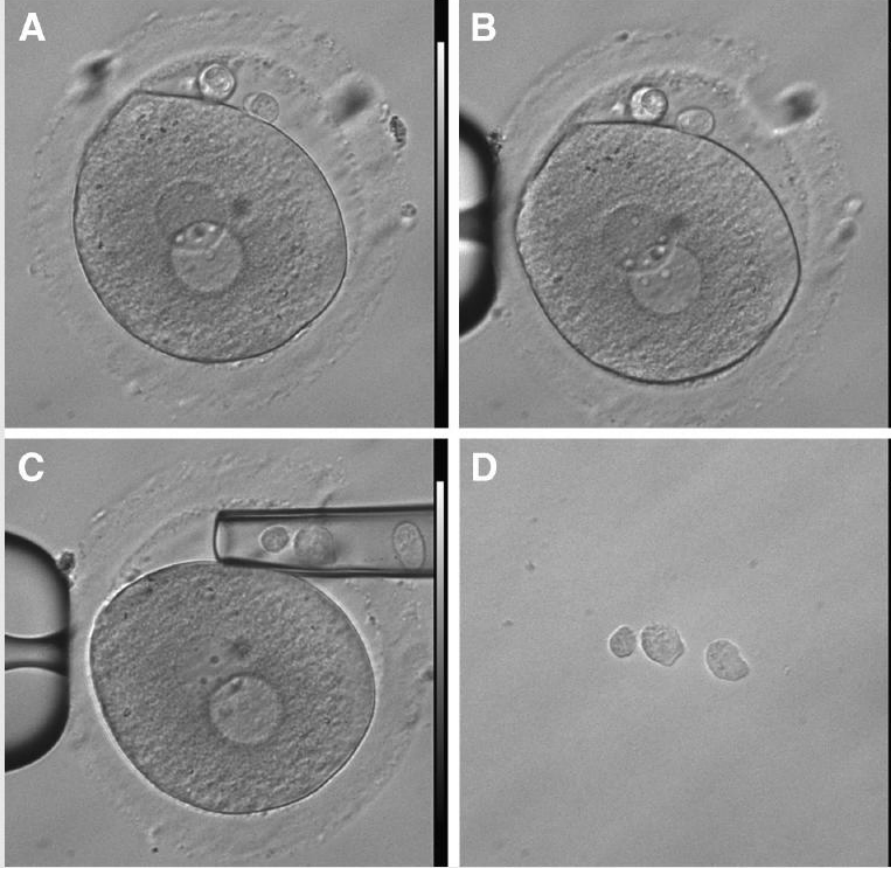
Şekil 1: Kutup cisimciği biyopsisinde ardışık ve eş zamanlı yaklaşım şeması



Mekanik zona diseksiyonunun şematik gösterimi

Alındığı yer: "Polar body biopsy," yazarlar: M. Montag, K. van der Ven, ve H. van der Ven, 2009, Preimplantation genetic diagnosis (2. baskı, s. 113, Figür 9.2), editör: J. C. Harper, Cambridge University Press.

Şekil 2: Kutup cisimciği biyopsisi uygulaması ve aşamaları



Lazer yardımlı biyopsi yönteminde çekilen görüntüleme; A:2-3 lazer atışıyla açıklık oluşturulur.B:Biyopsi pipeti ile polar cisimler aspire edilir.C:Aynı kap içine ayrı bir damla olarak bırakılır.D:işleme tabi tutulur.

Alındığı yer: "Polar body biopsy," yazarlar: M. Montag, M. Köster, T. Strowitzki, ve B. Toth, 2013, Fertility and Sterility, 100(3, s. 604, Figür 1).

Lazer kullanımı başlangıçta erkek faktörüne bağlı kısırlik tedavilerinde üremeye yardımcı amaçla kullanılmıştır (Montag ve ark., 2009).Hayvan deneyi çalışmaları lazer yardımlı biyopsinin uygulamada daha kolay ve daha az zarar veren yöntem olduğunu ortaya koymuştur (Montag, 2014).Bu sayede oosit ve embriyo kalitesi maksimum düzeyde korunmuş ve işlem daha sağlıklı gerçekleşmiş olur (Montag ve ark., 2000).

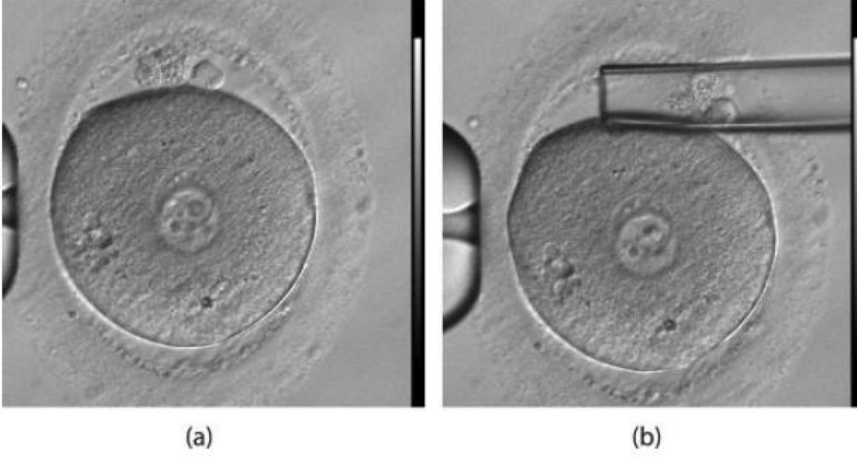
Bu teknikte 1480 nm dalga boyu ile kullanılan kızılötesi ışın ile zona üzerinde yaklaşık 15-20 µm boyutunda delik açılır (Montag, 2014; Montag ve ark., 2000).Açılan delik aspirasyon için kullanılacak olan kılcal boru boyutuna göre ayarlanabilir.

Bunun için keskin uçlu aspirasyon iğnesi kullanmaya gerek olmaz (Montag ve ark., 2009).Mekanik veya kimyasal bir işlem uygulanmadığı için oositte lizis oranlarında da ciddi düşüş görülmektedir (Boada ve ark., 2002).İşlem sırasında polaroskop teknikleri kullanılıp mayotik iğ iplikçiklerinin konumları belirlenmeli, termal ısı alanından uzak tutulmalı böylelikle kromozomal mekanizmaların korunması sağlanmalıdır (Rienzi ve ark., 2004).Lazer yardımcı biyopsinin avantajları vardır.Bunlar; tek bir kültür kabı ve kılcal pipet ile tüm sürecin yürütülmesi, böylece asit tyrode solüsyonu kullanılan yöntemde olduğu gibi hassas incelemelerde kontaminasyonu önlemiş olur (Montag, 2014).Keskin uçlu yerine künt uçlu aspirasyon iğnelerinin kullanılması polar cisim ve oositin hasar görmesini de büyük oranda önüne geçmiştir olur (Montag ve ark., 2009).

Polar body biyopsisinin zamanlaması

Biyopsi teknikleri kullanılırken zamanlama çok önemlidir (Giuliano ve ark., 2023).Polar body 1 için yapılan polarizasyon mikroskop incelemelerinde bazı oosit ve polar bodyleri arasında iğ iplikçiklerine rastlanmıştır (Montag, 2014).Bu sebeple biyopsi zamanlaması sıkı takip sonucu bu hassas dengenin zarara uğramadığı bir an olarak belirlenmeli ve uygulanmalıdır.Birinci kutup cisimciğinin biyopsisi için oositin denüstasyonu sonrası ICSI öncesi bir zaman diliminde, ikinci kutup cisimciğinin biyopsisi için ise fertilizasyondan yaklaşık 9-15 saat sonrası zaman dilimi belirlenirse genetik tarama doğruluğunu arttırmaktadır (Verlinsky ve ark., 1995).Fakat ICSI sonrası 16-18. Saatlerde 2 pronukleuslu aşamada yapılması planlanan eş zamanlı biyopside, mekanik travmayı en aza indirmesine rağmen geçen sürenin uzamasına bağlı olarak 1. Kutup cisimciğinde meydana gelen dejenerasyon sebebiyle DNA fragmentasyon riski ve buna bağlı olarak doğru olmayan genetik tarama riskini arttırmaktadır (Geraedts ve ark., 2010).Tüm bu sebepler doğrultusunda en ideal zaman dilimine uygun olarak ardışık biyopsi modeli olduğu söylenebilmektedir (Magli ve ark., 2011).

Şekil 3: Dejenere olmuş PB1 ve yanında sağlam görülen PB2



zona dikkatli açıldıktan sonra her iki PB daha fazla hasar almadan çıkarılabilir. A Practical Guide to Selecting Gametes and Embryos (s. 213), M. Montag (Ed.), 2014, CRC Press. Telif hakkı 2014, Taylor & Francis Group. Kaynaktan uyarlanmıştır.

Embriyo biyopsisi

Embriyo biyopsisi yardımcı üreme teknikleri (ART) uygulama alanında çok önemli bir yere sahiptir. Genetik hastalıkların tanınmasında ve IVF ile elde edilen embriyoların eliminasyonu sonrası sağlıklı gebelik oranlarının artmasındaki süreçte kritik rol oynar (Giuliano ve ark., 2023). Henüz bölünme aşamasında olan embriyodan alınan blastomer PCR veya FISH yöntemleri ile analiz edilir ve genetik taraması yapılır (Montag, 2014). Bu teknikte embriyonun 3. Günde ve yaklaşık 6-8 hücreli aşamada olması istenir (Patki, 2012). Bu süreç yaklaşık olarak fertilizasyondan 72 saat sonraya denk gelir.

İlk aşamada zonanın mekanik, kimyasal veya lazer yardımı ile açılması gereklidir (Greco ve ark., 2020). Embriyoda 3. Güne kadar hücreler arası sıkı bağlantılar henüz oluşmamıştır. 16 hücreli aşamadan itibaren hücreleri birbirinden ayırmak imkansız hale gelir. Bu süreçteki biyopsi aşaması embriyoya büyük zarar verir. 3. gün embriyosu totipotent özelliğini korumaya devam ettiği için biyopsi sonrasında gelişimine devam edebilmektedir (Braude ve ark., 2002). Embriyoda hücreler arası kompaksiyonu azaltmak ve zarar vermeden biyopsi yapılabilmesi için kültür ortamı kalsiyum ve magnezyum içermeyen bir medyumdandır (Greco ve ark., 2020).

İşlem için mevcut olan embriyolar gelişim açısından farklılıklar gösterebilir. Blastomer boyutları, vakuol varlığı, granülasyon ve çok çekirdeklilik gibi durumlar kaliteyi belirler (Alpha Scientists in Reproductive Medicine & ESHRE Special Interest Group of Embryology, 2011). 2010 yılı ESHRE klavuzu, embriyonun ≥ 6 hücre ve fragmantasyon miktarının %30'dan az olduğu

durumlarda bu embriyoların güvenle işlem için kullanılabileceği belirtilmiştir (Cimadomo ve ark., 2016). Bu yüzden embriyo seçimi için kalite kriterleri belirlemek önemlidir (Montag, 2014).

PGT uygulamaları yapan merkezlerin çoğu embriyo biyopsisini sıklıkla uygular. Fakat biyopsi materyalinin sınırlı olması bu işlemin en önemli dezavantajlarından biridir (Indian Council of Medical Research [ICMR], 2007). Bu sınırlı hücre üzerinde inceleme yapılması mozaikliğin tespit edilmesine tam olarak olanak sağlamaz (Giuliano ve ark., 2023). 3. gün embriyosunda %15-80 olarak görülen mozaiklik blastosist aşamasında da belirgin olarak devam eder.

Bu durum alınan blastomer örneğinin embriyonun tamamını doğru temsil edip etmediği konusunda şüphe uyandırır (Stern, 2014). Biyopsi işlemi esnasında bir veya iki hücre mi alınmalı sorusu hala tartışma konusudur. İki hücrenin alınıp biyopsi yapıldığı durumlarda, yaklaşık 6-8 hücreli embriyonun hücresel kütlesinde önemli ölçüde azalma meydana gelir (Sullivan-Pyke & Dokras, 2018). Bu da embriyo gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir (Greco ve ark., 2020).

PGT implantasyon mekanizmasını iyileştirmeyi hedefler. Bu sebeple genellikle bir blastomer biyopsi işlemine tabi tutulması tavsiye edilir (Harper & SenGupta, 2012). Fakat tek hücre ile yapılan biyopside, sonuçların her iki hücreden alınan örneklerle uyumlu olması durumunda sağlıklı bir embriyodan bahsetmek mümkün olduğundan dolayı tanının doğruluğu etkilenecektir (Braude ve ark., 2002).

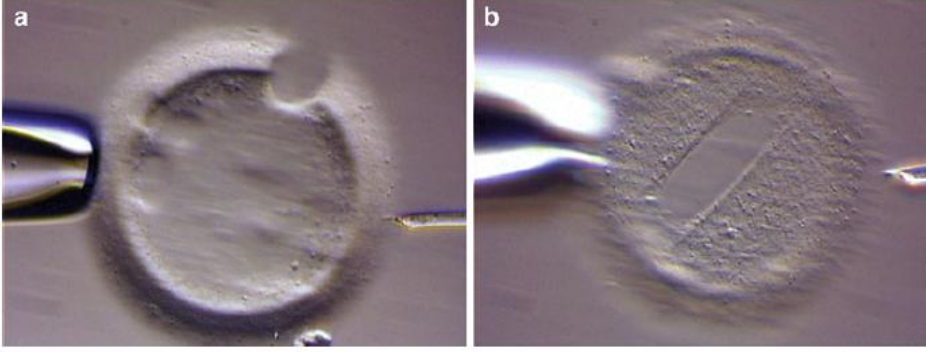
Bununla birlikte bu teknikte 3. Gün embriyosunun kullanılması sonuçların çıkmasıyla 5. gün embriyo transferine uygun olması durumu bu tekniği avantajlı konuma getirir (Greco ve ark., 2020). Aynı zamanda embriyo biyopsisi sonuç açısından maternal ve paternal tanılama ve taramaya olanak sağladığı için polar body biyopsisinden daha avantajlıdır (Sullivan-Pyke & Dokras, 2018).

Embriyo biyopsisi ile çeşitli sayısal ve yapısal kromozomal bozukluklar, otozomal resesif ya da dominant geçişli tek gen hastalıkları, HLA doku tiplemesi ve tekrarlayan düşüklerin olduğu durumlarda başvurulmuş bir yöntemdir (Ekici, 2014).

Biyopsi işlemi iki aşamadan oluşmaktadır; zona pellucidanın açılması ve hücresel materyalin aspire edilerek alınmasıdır. Zona açılma işlemi için üç farklı yöntem kullanılabilir. Bunlar; mekanik, kimyasal ve lazer yardımlı açılma işlemleridir (Montag, 2014). Zonayı mekanik olarak açabilmek için öncelikle iki ayrı noktadan ince iğne ile delmek gerekir. Daha sonra bir tarafından sabitlenen embriyoda bu iki delik arasında bir yarı oluşturulur (Nagy ve ark., 2012). Kimyasal olarak açılabilmesi için asit tyrode (pH 2.3) solüsyonu kullanılır. Bu işlem diğerlerine kıyasla daha ucuzdur fakat zona üzerinde boyutları ayarlanamayan bir delik açar (Montag, 2014). Laboratuvarların en çok kullandığı

yöntem %75 oranla lazer destekli zona açılmasıdır (Cimadomo ve ark., 2016). Bu yöntemin daha çok tercih edilmesinin sebebi kullanım kolaylığı, mekanik işlemdeki mikro manipülasyon tekniklerine ve aynı zamanda asit solüsyonlarına ihtiyacın olmaması olarak sayılabilir (Nagy ve ark., 2012).

Şekil 4: Üçüncü gün klivaj aşaması embriyosunda mekanik yöntemle zona pellucida diseksiyonunun aşamaları



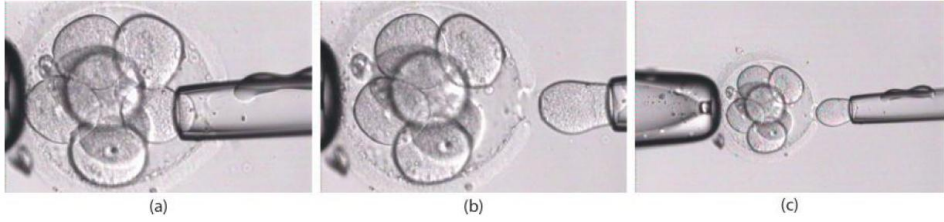
Lazer yöntemi kullanılarak işlem görmüş boş zona pellucida a: işlem sonrası kullanılan kesit görünümü. b: lazerin izlediği yolu göstermek için 90 derece döndürülmüş aynı zona pellucida

Alındığı yer: "Blastomere Biopsy," yazarlar: J. Cohen, J. Conaghan, ve C. B. Fehilly, 2012, Practical Manual of In Vitro Fertilization: Advanced Methods and Novel Devices (s. 464, Figür 15.1), editörler: Z. P. Nagy, A. C. Varghese, ve A. Agarwal, Springer.

Zonanın lazer yardımlı yöntemle açılması ve hemen arkasından blastomerin aspirasyonu, laboratuvar ortamında yapılabilen minimum mekanik travmaya sebep olabilecek, yüksek standarda sahip bir işlemdir. Kullanılan infrared lazer sistemi sayesinde, 1480 nm atımlarla zonanın yapısındaki glikoprotein zincirlerinde lokalize fototermal ablasyon ile birlikte blastomerin etrafındaki hücrelere zarar vermeden açıklık sağlanabilmektedir (Montag ve ark., 2000). Zona açılmasından sonra aspirasyon işlemi için Ca^{+2}/Mg^{+2} içermeyen ortam sayesinde E-cadherin bağımlı hücresel adezyonun zayıflatılması ile birlikte biyopsi için alınacak hücrenin diğer komşu hücrelere ve embriyo yapısına zarar vermeden ayrılmasını kolaylaştırır (Dumoulin, J. C. ve ark., 1998).

Bu aşamada mikromanipülatörün hassas kullanımı, blastomer membranının mekanik travmaya maruziyetini ve hücrenin lizize uğramasını, embriyonun işlem sonrası bütünlüğünün sağlanmasını, implantasyon ve diğer aşamalarda sağlıklı ilerleyebilmesini korumaktadır (Scott, R. T., ve ark., 2013; Chatzimeletiou, K., ve ark., 2005). Zona üzerinde açılan delikten aspirasyon pipeti delik boyunca hedeflenen blastomere doğru ilerletilir. Blastomerlerin açıklığa bakan durumu penetrasyonu kolaylaştırır. Bir veya iki blastomer nazikçe aspire edilip çıkarılır (Montag, 2014; Nagy ve ark., 2012).

Şekil 5: Üçüncü gün embriyosunda asit tyrode solüsyonu ile kimyasal zona açılması ve blastomer aspirasyonu



a: aspirasyon işlemi için aspirasyon pipeti perivitellin boşluktan açılan delik doğrultusunda hedef blastomere doğru ilerletilir. b, c: bir tane blastomer yavaşça çıkarılır.

Alındığı yer: "Biopsy of cleavage-stage embryos," yazarlar: David H. McCulloh ve Alan H. Handyside, 2014, A Practical Guide to Selecting Gametes and Embryos (s. 225, Figür 15.2), editör: M. Montag, CRC Press.

Hücresel lizis:

Preimplantasyon genetik tanılama süreci içerisinde embriyonik hücreler birçok işleme tabi tutulmaktadırlar. Bu işlemler esnasında oolemmının bütünlüğünün mekanik, kimyasal veya fototermal yollarla travmaya maruz kalıp bozulmasıyla birlikte birtakım komplikasyonlar meydana gelebilmektedir.

Biyopsi pipetinin oluşturduğu basıncın artışı, zona açılması sırasında meydana gelebilecek travmalar, membran lipid katmanında rüptür oluşmasıyla sitoplazmik içeriğin sızmasına sebep olabilmektedir (Keltz ve ark., 2013).

Lizise olan hücrelerin genetik materyali, maternal DNA ile kontamine olur. Bu kontaminasyon temizlenemediği için PCR incelemelerinde kullanılamaz (Montag, 2014). Yapılan randomize çalışmalar sonucu embriyo biyopsi işlemi sırasında meydana gelen lizis, embriyonun metabolik homeostazını bozarak sağlıklı gelişim ve canlı doğum oranlarını anlamlı derecede baskıladığı görülmüştür (Scott ve ark., 2013; Zheng ve ark., 2021).

Trofektoderm biyopsi

Blastosist aşaması biyopsi çalışmaları ilk olarak Edwards ve Gardner tarafından 1967 yılında yapılan tavşan embriyolarında cinsiyet belirleme işlemlerine dayanmaktadır. Bu aşamadan sonra yıllar içinde çalışmaların ilerlemesiyle ilk embriyo biyopsisi sonrası canlı doğum 1990 yılında Handyside ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Montag, 2014). Embriyo 3. Günden sonra kompaksiyona uğrar ve hücre kütlesi iç hücre ve dış hücre kütlesi olarak ayrılır. İç hücre kütlesi fetüse, dış hücre kütlesi ise plasenta ve fetal membranlara dönüşecek olan trofektoderme farklanır (Stern, 2014).

Bu aşamadaki embriyo yaklaşık 100 hücreden oluşmaktadır ve bu sebeple 3. Gün embriyosu ile karşılaştırıldığında biyopsi için daha fazla örnek alınmasına olanak sağlar (Giuliano ve ark., 2023). Aynı zamanda blastosist aşamasındaki embriyoda mozaiklik daha az görülmekte ve buda işlem sonuçlarının doğruluk yüzdesini arttırmaktadır (Sullivan-Pyke & Dokras, 2018). Trofektoderm biyopsisinin diğer avantajlarına bakılacak olursa; numunelerin dış hücre kütesinden alınması fetüsün gelişimini etkilemeyecektir, blastosist aşamasında hücrelerin genomları aktive oldukları için genetik tarama işlemleri yüksek düzeyde doğruluk payına sahip olacaktır ve ayrıca biyopsi için ortalama 5-8 arası hücre yeterli gelmekte buda blastosistin toplam kütesinin %10'una denk geldiği için kayıpta önemsiz düzeyde olmaktadır (Greco ve ark., 2020). Bu avantajlarının yanında blastosist kültürü ve kriyoprezervasyonu yüksek standartlı laboratuvar ortamına ihtiyaç duyar (Cimadomo ve ark., 2016).

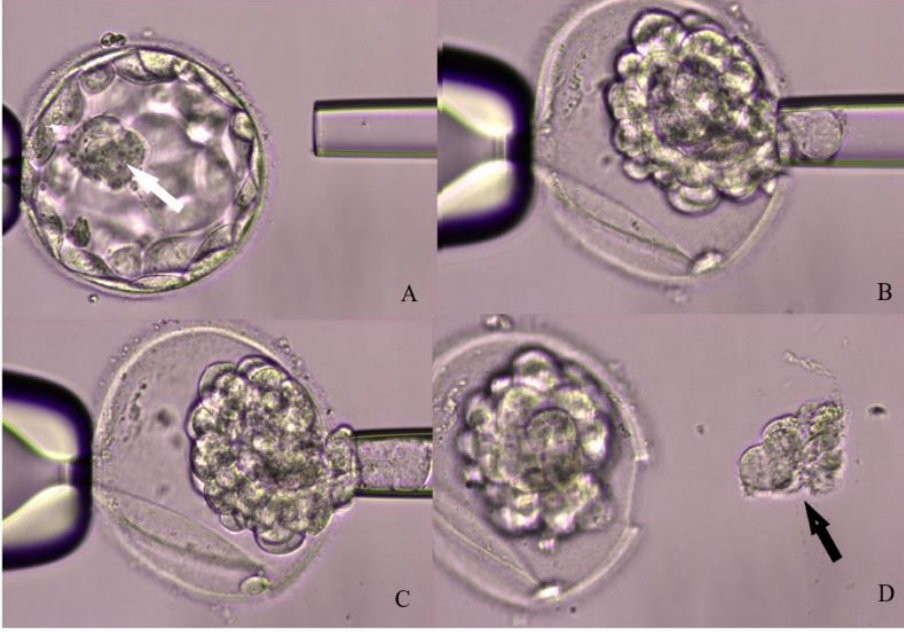
Aynı zamanda PGT ortamının getirdiği iş yükünü kaldırabilecek gerekli bilgi ve beceriye sahip uygun eğitimli bir ekip gereklidir (Cimadomo ve ark., 2024)). Bu da uygulamanın yaygın olarak kullanımının önünde önemli bir engeldir (Cimadomo ve ark., 2016). Laboratuvar ortamında kültürde bekletilen embriyoların hepsi blastosist aşamasına kadar gelemeyebilir. Gelişim gösterip bu aşamaya gelebilen embriyoların birçok yönden sağlıklı olduğu düşünülebilir. Bu sebeple bu aşamadaki embriyoların daha azına PGT uygulanmaktadır. Buda maliyeti önemli ölçüde düşürür (Ekici, 2014).

Biyopsi işlemi fertilizasyondan sonra yaklaşık 5. Günde yapılır. Diğer biyopsi türlerinde de olduğu gibi işlemin ilk basamağında zona pellucida da bir açıklık oluşturulur. Bu amaçla uygulama yapan kliniğin çalışma prensibine göre mekanik, kimyasal veya lazer yardımcı yöntem kullanılır (Braude ve ark., 2002).

Embriyo 3. Gününde lazer yardımıyla zona pellucida üzerinde yaklaşık 10 µm çapında bir delik açılır.

Beklemeye alınan embriyoda gelişimle birlikte açılan koridordan dış hücre kütesinin herniasyonu görülür. 5. günde trofektoderm tabakası hücrelerinin herniye olduğu gözlemlenmelidir (Montag, 2014).

görünümde olduğu için tek tek seçilemez bir doku parçası gibi görülürler (Montag, 2014).



Şekil 7: lazer destekli blastosist biyopsisi işleminin aşamaları gösterilmektedir. Blastosist, iç hücre kütleini biyopsi bölgesinden uzak tutmak için tutucu pipet yardımıyla yönlendirilir (A). Bir sonraki aşamada, biyopsi pipeti zona pellucida'da lazerle açılan bir delikten sokulur ve az sayıda trofektoderm hücresi nazıkçe aspire edilir (B,C). Son olarak, çıkarılan trofektoderm hücreleri genetik analiz için bir tüpe aktarılır (D). Beyaz dar çizgi iç hücre kütleini, siyah dar çizgi ise çıkarılan trofektoderm hücrelerini göstermektedir.

Alındığı yer: "Preimplantation genetic testing: Where we are today," yazarlar: E. Greco, K. Litwicka, M. G. Minasi, E. Cursio, P. F. Greco, ve P. Barillari, 2020, International Journal of Molecular Sciences, 21(12) (Figür 1). CC BY 4.0 lisansı uyarınca kaynaktan uyarlanmıştır.

Embriyo biyopsi yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte kullanılmakta olan trofektoderm biyopsisi hem polar cisim biyopsisi hemde 3. Gün embriyo biyopsisine kıyasla yüksek verim elde edilen bir yöntem olmuştur (Montag, 2014). Ayrıca yapılan son çalışmalarda blastosist aşamasına ulaşan embriyoların yüksek implantasyon oranlarına sahip olduğu, embriyo transferi için en uygun zamanın 5. Gün, biyopsi için ise trofektoderm biyopsisi olduğu bildirilmiştir (Ekici, 2014).

Non-invaziv preimplantasyon genetik tanı

Biyopsi işlemi olmadan embriyonun genetik analizinin yapılabilmesine non-invaziv PGT denilmektedir (Smolarczyk ve ark., 2025). Bilindiği gibi embriyonun her aşamasında yapılan biyopsi işlemleri invaziv yöntemlerden oluşmaktadır (Greco ve ark., 2020). Embriyo biyopsi yöntemleri her ne kadar güvenli olsa da, deneyimli ve becerikli personelin olması, laboratuvarlar için yüksek maliyet ve iş yükünün olması, kontaminasyon riskleri gibi dezavantajları vardır (Cimadomo ve ark., 2024).

Bahsedilen bu dezavantajların mevcudiyeti, araştırmacıları non-invaziv yöntem arayışına yönlendirmiştir (Fesahat ve ark., 2020). Bu ihtiyaçla birlikte gelişim gösteren invaziv olmayan teknikler yardımcı üreme yöntemlerinin uygulamalarında önemli bir yer edinmiş; testlerin hassasiyetini, güvenilirliğini ve verimliliğini arttırmayı hedeflemiştir (Gudapati ve ark., 2024).

İnvaziv olmayan teknikler embriyo hasarını önler aynı zamanda kapsamlı operatörsüz genetik incelemeye imkan yaratır (Fesahat ve ark., 2020). Temelde blastosel veya embriyo kültür ortamından çıkarılan hücre dışı DNA'yı (cfDNA) invaziv olmayan yöntemlerle inceleyebilme esasına dayanmaktadır. Böylelikle embriyo işleminden doğrudan etkilenmez, genetik inceleme daha verimli bir şekilde yapılmış olur (Gudapati ve ark., 2024).

Non-invaziv tekniklerde uygulanan iki yöntem vardır, bunlar; blastosist sıvısının incelenmesi olan blastosentez ve kullanılan kültür ortamının incelenmesidir (Greco ve ark., 2020). Bu iki yaklaşım detaylı olarak incelendiğinde tanı koyma gücünde bir azalma veya yetersiz DNA amplifikasyonu görülsa de, bu yöntemler klinik uygulama avantajları sayesinde araştırmacılar tarafından ilgi görmüştür (Fesahat ve ark., 2020).

Gianaroli ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, incelenen embriyo örneklerinin %76,5'inde embriyonik DNA görülmüş ve trofektoderm biyopsisi ile kıyaslama yapıldığında %97,4 uyum oranı gösterilmiştir. Bu başarılı çalışmaya rağmen daha fazla çalışma ile konunun desteklenmesi gerekmektedir incelenmesidir (Greco ve ark., 2020).

Kullanılmış kültür ortamının incelenmesi ile elde edilen DNA örnekleri ise anöploidi araştırmalarında kullanılmaktadır (Fesahat ve ark., 2020). Embriyo incelenmesi sırasında embriyodan meydana gelen apoptoz, nekroz veya makrovezikül olarak salınan hücre dışı DNA incelemesi yapılmaktadır. Bu DNA farklı kökenden gelebilir. Bunlar embriyonel, paternal, maternal veya oluşabilen ekstra-DNA olabilmektedir (Greco ve ark., 2020).

Ortam değişimi ve örnek toplama sistemlerinin otomatikleştirilmesi, mikroakışkan teknolojisinin kullanılması, embriyoların üzerinde fazla yük ve stresi ortadan kaldırmış, embriyo seçimi ve kapsamlı değerlendirilmesine imkan oluşturacaktır (Fesahat ve ark., 2020). Bu gelişmeler, genetik incelemelerin doğru

ve güvenilir olmasını, invaziv işlemlere bağlı olarak duygusal stres ve fiziksel riskleri azaltıp, yardımcı üreme tekniklerinin başarı oranlarını anlamlı bir şekilde arttırmaktadır (Gudapati ve ark., 2024).

PGT-A'e Alternatif: Yapay Zekâ ile Non-İnvaziv Genetik Öngörü

Geleneksel yöntemler kullanılarak uygulanan PGT-A, embriyo biyopsisinin invaziv olarak yapılması prosedürlerinin tamamını içermektedir. Derin öğrenme (DL) ve Zaman Atlamalı Görüntüleme (TLI) yöntemlerinin genetik inceleme aşamalarına entegre edilmesiyle embriyoya fiziksel müdahale ortadan kalkmış olup, görüntüye dayalı kromozomal incelemeler ile birlikte yüksek doğruluk payına sahip sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu sayede laboratuvarlarda maliyet azalmakta aynı zamanda embriyo üzerindeki hücresel hasar oluşma riskini en aza inmesi hedeflenmektedir (AlSaad ve ark., 2025).

Bu iletişimi sağlayabilmek için öncelikle morfolojik optimizasyon gereklidir. Evrişimsel Sinir Ağları (CNN) algoritmaları embriyonun iç hücre kitlesi (ICM) ve trofektoderm (TE) tabakalarına yüksek çözünürlükte inceleme imkanı sunmaktadır. Bilgisayar tabanlı görsel incelemeler embriyonun yapısal fenotipini, genetik yapı ile ilişkilendirip anomalili embriyoların elimine edilmesini sağlamaktadır (Zaninovic & Rosenwaks, 2020).

Sürecin devamı kinetik optimizasyonla etmektedir. Embriyonun hücresel bölünme zamanlamalarını aralıksız takip eden ve zaman atlamalı video kayıtları ile milisaniyelik hassasiyetle analiz eden tekrarlayan sinir ağları (RRN ve LSTM) ile incelemeler yapılır. Anöploidi tespit edilen embriyoların bölünme hızlarında ve hücre sikluslarında oluşan sapmalar, yapay zeka destekli bu algoritmalar tarafından saptanıp transfer öncesinde elenmektedir (Fernandez ve ark., 2020).

İlerleyen yıllarda, yapılan çalışmaların da gelişmesiyle IVF laboratuvarlarında bu algortimalar ile birlikte sadece genetik taramalar yapılmayıp, işlem esnasında gelişebilecek farklı durumlar ile ilgili karar verebilecek duruma geleceklerdir. Yapay zeka, elde edilen morfolojik ve kinetik verileri inceleyip embriyonun implantasyon potansiyelini matematiksel verilerle tespit eder. Bu sayede genetik olarak incelenip normal olduğu düşünülen embriyoların, canlı doğumla sonuçlanma ihtimallerini değerlendirebilmektedir (Olawade ve ark., 2025). Her ne kadar yapılan çalışmaların sonuçları umut vadecici olsa da, klinik uygulamalarda kullanımı henüz kesinleşmiş değildir. Farklı laboratuvarlarda aynı algoritmaların kullanımında farklı görüntü kalitelerine uyum sağlayabilmeleri için çok merkezli ve geniş veri ağlarının harici doğrulanması ve tarafsız karar verebilme mekanizmalarının oluşturulması gereklidir (Selntigia ve ark., 2025).

Preimplantasyon Genetik Testlerde Kullanılan Genetik Analiz Yöntemleri

1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Tek Gen Analizleri

Monogenik hastalıkların teşhis ve tedavisinde oosit ve embriyodan alınan DNA örneklerinin çoğaltılıp incelenmesi amacıyla uygulanan bir yöntemdir (Handyside ve ark., 1992). Bu yöntemde amaç elde edilen DNA örneğinin görsel olarak daha ileri düzey çalışmalar için analiz edilip yorumlanabilecek kadar çoğaltılmasına dayanmaktadır (Harper & SenGupta, 2012). PCR inceleme yöntemi çok hassas olduğundan herhangi bir kontaminasyon durumu kolaylıkla yanlış sonuçlar doğurabilmektedir (ICMR, 2007).

1990 yılında Handyside ve arkadaşlarının PCR yöntemiyle embriyo blastomerinden alınan DNA örneğinde beta globin geninin orak hücre içeren bölgesini inceledikleri çalışmada 680 baz çifti uzunluğunda amplifikasyon tespit ettiler. Bu tekniği daha fazla embriyonik hücre topluluğu üzerine uyguladıklarında daha çok amplifikasyon tespit edildi.

Amplifikasyon embriyo biyopsisi ile elde edilen sınırlı DNA örneklerinin miktar olarak arttırdığı için önemlidir (Parikh ve ark., 2021). PCR ile birlikte PGT yöntemlerinde analiz verimliliği giderek artmaktadır. Buna eş zamanlı olarak çeşitli mutasyon tespit stratejileri oluşturulmuş ve yeni protokoller uygulanmaya başlanmıştır (Harper & SenGupta, 2012).

2. Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH)

Blastomer kromozom analizinde en sık kullanılan yöntemdir (ICMR, 2007). 1990 lı yıllarda yapılan ilk uygulamalarda hücrelerin interfaz aşamasındaki çekirdeklerinin anormal kromozom kopya sayılarının tespit edilmesine çalışıldı. X'e bağlı hastalık riski taşıyan çiftlerde X ve Y kromozomuna özgü proplarla cinsiyet tespit edilmeye çalışıldı. Bu çalışmalardan sonra kromozomlarda genel olarak anöploidi taramaları başladı (Handyside ve Xu, 2012). Günümüzde sayısal ve yapısal kromozom bozukluklarında kullanılmaktadır. Sayısal anomalilerde 13, 18, 21, X ve Y kromozomlarında anöploidi taraması yapılmaktadır (Ekici, 2014). Embriyo kromozomları spesifik bir boya ile boyanır ve hücre preparatında kromozom kopya sayısı tespit edilir. Uygulamada kullanılan proplar florofor ile etiketlenirler böylece floresan mikroskobu ile görülebilirler (Nagy ve ark., 2012). Floresan mikroskobu altında sinyal sayımı şeklinde uygulanan bu yöntem, inceleme esnasında tek hücrenin kullanılması ve sınırlı sayıda kromozom taranmasına olanak tanımaktadır. FISH uygulamasında hibridizasyon başarısızlığı, embriyonik mozaizimin tüm genom üzerindeki etkisinin değerlendirilememesi gibi sebeplerden dolayı günümüzde yerini karyotiplemeye bırakmıştır (Harper ve ark., 2010).

3. Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (aCGH)

Kromozom anomaliliklerini tespit etmek için kullanılan bir diğer yöntem karşılaştırmalı genomik hibridizasyondur (ICMR, 2007). Tüm genom amplifikasyonu (WGA) sonrasında elde edilen embriyo DNA'sı ile normal bir referans DNA'sının farklı florokromlarla (örneğin Cy3 ve Cy5) işaretlenerek bir

cam slayt üzerindeki problemlerle yarışdırılması işlemidir (Fiorentino ve ark., 2011).Bu yöntemde DNA  zerindeki dozaj farklılıkları saptanıp tek bir işlem esnasında sayısal ve yapısal kromozom anomalileri tespit edilebilmektedir (Ekici, 2014).

Karşılaştırılan iki DNA molekülünün hibridizasyon yoğunluklarının oranı, bilgisayar ortamındaki analiz yöntemleriyle sayısal verilere dönüştürülüp, kromozomlardaki kazanım (duplikasyon) veya kayıp (delesyon) şeklinde yorumlanır.Tüm kromozomların tanımlanıp taranabilmesine sahip olduğumuz bu yöntem, FISH yöntemine göre birçok hatayı ortadan kaldırmıştır (Schoolcraft ve ark., 2010).

4. Yeni Nesil Dizileme (NGS - Next Generation Sequencing)

Preimplantasyon genetik tarama testleri içerisinde kullanılan en yeni yaklaşımdır (Greco ve ark., 2020). Yeni nesil dizileme (NGS) tüm genomun eş zamanlı olarak yüksek verimlilikte ve düşük maliyet ile dizilenmesi esasına dayanmaktadır (Cimadomo ve ark., 2024).Embriyodan biyopsi ile elde edilen genetik materyal hücre eritme solüsyonu içine alınarak genomik DNA serbest bırakılır.Bu serbest bırakılan DNA  zerindeki hastalık bölgelerine özgü primerler kullanılarak genetik kopyalar elde edilir (Ekici, 2014).

Günümüzde aktif olarak bu işlemi yürüten iki ana platform vardır.Bunlar Illumina MiSeq ve Thermo Fisher Ion PGM dir.Her iki platformunda kendilerine özel geliştirip kullandıkları sekanslama teknikleri vardır (Sullivan-Pyke & Dokras, 2018).

NGS'nin en önemli kullanım avantajı, trofektoderm biyopsisinde sıklıkla karşılaşılan ve embriyonun normal ile anormal hücre hatlarını bir arada bulundurduğu "düşük düzeyli mozaizizm" olgularını yüksek hassasiyetle ayırt etmesidir (Fragouli ve ark., 2019).Bu yöntem ile hem tek gen hastalıklarına bakılabilmekte hem de eş zamanlı olarak anöploidi taraması yapılabilmektedir (Ekici, 2014).

Mozaizizm

Aynı embriyoda farklı hücre hatlarının mevcut olma durumu mozaizizm olarak isimlendirilir. Mozaizizm temelde döllenmeden sonra üçüncü bölünme aşamasındaki mitoz esnasında meydana gelen hatalarla ilgilidir.Bu hatalar anafaz gecikmesi, mitozda kromozom ayrılmaması, kazara kromozom yıkımı veya erken hücre bölünmesi gibi sayılabilir (Greco ve ark., 2020).Mozaiklik gelişimin erken evrelerinde daha sıklıkla görülebilmektedir ve PGT-A için potansiyel bir hata kaynağı meydana getirmektedir (Giuliano ve ark., 2023).Bu hatalar ne kadar erken evrede meydana gelmeye başlarsa, blastosistteki mozaizizm düzeyi o kadar yüksek olmaktadır (Cimadomo ve ark., 2024).

Embriyonik mozaizizm IVF tedavisinde tanılama aşamasında sık karşılaşılan biyolojik bir olaydır (Morales, 2024). Bu sıklık bölünme aşamasındaki embriyolarda %73'e kadar ulaşabilirken, blastosistlerde %2-50 ye kadar düşebilir ve yenidoğanlarda %0,2 ye kadar da azalmaktadır (Giuliano ve ark., 2023). En önemli türleri ise karışık öploid anöploid hücre yapısının var olmasıdır. Tüm kromozomlar etkilenebileceği gibi sadece bir bölüm de bu durumdan etkilenebilir (Morales, 2024).

Blastosist aşamasındaki embriyolarda yapılan mozaiklik çalışmalarında dağılımın iç hücre kütlelerindemi yoksa dış hücre kütlelerindemi daha fazla olduğu araştırılmış, düşük yüzdeli bir mozaiklik durumunda trofektoderm tercihli dağılım, yüksek yüzdeli mozaiklikte ise tüm embriyoda eşit dağılımın olduğu görülmüştür (Greco ve ark., 2020).

Anlamlı bir mozaikliğin varlığı, bölünme evresinde mi yoksa blastosist evresinde mi daha yaygın veya daha az yaygın görülmesi durumu, biyopsi için en uygun zamanın hangisi olduğuna dair kararı etkileyebilen bir faktör oluşturur. Yapılan çalışmalarda 3. günde ve blastosist evresindeki embriyoların ayrıntılı analizinde eşdeğer derecede mozaiklik tespit edilmiştir. Mozaiklik, anöploidi taraması için önemli bir sınır olmaya devam etmektedir.

Klinik çalışmalarda mozaikliğin etkisini azaltmada ne bölünme evresinin ne de trofektoderm biyopsisinin etkili bir yöntem olduğuna dair kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Fakat buna rağmen biyopsi için en uygun zamanı seçerken bir faktör olarak görülmektedir (Scott ve ark., 2013).

PGDIS, mozaik embriyoların kullanımı amaçlı kromozom numarasına göre risk sınıflandırması yapan bir kılavuz sunmaktadır. Buna bağlı olarak NGS yöntemiyle yapılan incelemelerde anomalili hücre oranı %20- %50 arası görülen embriyoları düşük düzey mozaik olarak kabul eder ve öncelikli transfer edilmesi gerektiğini söyler.

%50 ve üzeri oranların yüksek düzey olarak belirtir (Preimplantation Genetic Diagnosis International Society [PGDIS], 2019). Kromozomlar klinik risk listesine göre sınıflandırılır. 13, 18, 21 kromozom mozaikliği mevcut olan embriyolarda transfer edilmemesini tavsiye eder. 6, 7, 11, 14 ve 15. Kromozom mozaikliği varsa imprinting hastalıklar riski açısından transfer öncesi çok dikkatli olunması gerektiğini söyler. Eğer mozaik embriyo ile transfer yapılmış ise yanıltıcı sonuçlardan kaçınılması için 16. gebelik haftasında amniyosentez yapılmasını standart öneri olarak belirtir (Cram ve ark., 2019).

ESHRE yaklaşımı daha farklı olmaktadır. Bu durumla alakalı daha temkinli bir strateji geliştirmişleridir. Bu sebeple klinik danışmanlık, hastanın durumu, laboratuvarlar arası standardizasyon eksikliği gibi sorunlar üzerinde durmayı daha önemli görmüşlerdir. Farklı laboratuvarların farklı NGS eşik değerlerinin

olabileceğini düşünüp, sadece mozaiklik yüzdesine bakılarak transfer için öncelik sıralaması yapılmaması gerektiğini düşünür.

Segmental mozaiklik durumu söz konusu ise tam kromozom mozaikliğine göre başarısının daha yüksek olduğu ve tercih sıralamasında önce tercih edilmesi gerektiğini önerir (ESHRE PGT Consortium Steering Committee ve ark., 2020).Başarılı bir gebelik sağlandığı durumda amniyosentezi öncelikli olarak önermekle birlikte non-invaziv testlerinde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Cram ve ark., 2021; De Rycke ve ark., 2022).

Olası mozaiklik olduğu düşünülen embriyolarda üç test göz önünde bulundurulmalıdır: öploid (yanlış negatif), anöploid (yanlış pozitif) ve mozaik.Sonucun yanlış pozitiflik vermesi, sağlıklı ve canlı bir doğum gerçekleşebilecek embriyoların ekarte edilmesine, yanlış negatif sonuç ise gebeliğin oluşmamasına ya da transfer sonrası düşükle sonuçlanabilmektedir (Zhou ve ark., 2025).

Sonuç olarak PGT-A teknikleri genetik alandaki teknolojilerin ne kadar ilerlediğini göstermektedir.İlk yöntemlerin sınırlı imkanlarından ileri gelişmiş yöntemlerin kullanımına kadar geçen süreçte PGT-A, embriyo seçimine yaklaşımı önemli ölçüde değiştirmiş ve sağlıklı bir gebelik arayan çiftler için yeni olanaklar açmıştır.Ancak bu alandaki profesyoneller mevcut zorlukların üstesinden gelmek ve mevcut tekniklerin geliştirilip iyileştirilmesi için araştırma ve yeni çalışmalara devam etmektedirler (Giuliano ve ark., 2023).

ART uygulamaları gelecekteki yeri ve önemi

ART dünya üzerinde yaşamakta olan milyonlarca insanın sağlıklı çocuk sahibi olabilmesini ve genetik aktarımlı hastalıkların önlenmesini amaçlamıştır.Bu amaç doğrultusunda yapılan çalışmalar birçok monogenik hastalığın belirlenmesine ve önlenmesine katkı sağlamıştır (Herbert ve ark., 2023).Yapılan invaziv işlemler zaman içerisinde yerini noninvaziv çalışmalara bırakmaktadır (Synodinos ve ark., 2014).Noninvaziv yeni teknikler yardımcı üreme yöntemlerinin yeniden şekillendirmiş, genetik testlerin güvenilirliğini, hassasiyetini ve kalitesini arttırmayı amaçlamışlardır (Gudapati ve ark., 2024).Embriyo biyopsisi invaziv işlemler ve birtakım manipülasyon teknikleri içerdiği için embriyo üzerinde metabolik strese sebep olmaktadır.Bu gibi durumlar embriyoya ait maliyeti arttırır.Yapılan invaziv biyopsinin embriyoya potansiyel faydalarının belirlenmesi bu aşamada zorunlu olmaktadır.

Gelecekte invaziv işlemlerin noninvazive doğru kayması potansiyel faydalarıda arttıracaktır (Nagy ve ark., 2012).Bu düşüncede gamet değerlendirmesi, embriyo büyümesi ve izlemesinde prosedürlerin standardizasyonunu ve otomasyonunu (robotik) içeren sistemleri kapsamaktadır (Synodinos ve ark., 2014).

Gelişen teknoloji ile birlikte IVF laboratuvarlarında kullanılan teknik ve yöntemlerde gelişmekte ve böylelikle başarılı sonuçlar elde edilen biyopsiler yapılabilmekte, yeni sistemlerin etkinliği yüksek standartlı çalışma imkanları sunmaktadır (Nagy ve ark., 2012). Bu yöntemlerin genom çapında geliştirilmesi, laboratuvarların daha yüksek standart ve düzenli çalışmasını sağlar. Bu durum dışında ek genetik bulgular için genetik danışmanlık ve embriyo transferi uygulamaları politikaları geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Teknolojik ilerlemelerle dizileme maliyetlerinin düşmesi PGT teknik olarak PGT-M, PGT-SR ve PGT-A için dizilemeye dayalı, hepsi bir arada bir çözüme ulaşması aşamasında fayda sağlayacaktır (De Rycke, 2020). Bu sayede dizileme sistemleri daha sık kullanılır duruma geldiğinde embriyonun tüm genomu dizilenecek tek gen kusurları, hatta ileriki aşamalarda astım veya otizm gibi daha karmaşık ancak daha az ciddi olan bozuklukların bile tanınması mümkün hale gelebilecektir (Parliamentary Office of Science and Technology [POST], 2013). Noninvaziv PGT uygulamalarında NGS ve SNP dizileri gibi gelişmiş yöntemlerin entegre edilip kullanılması, monogenik ve kromozomal anormalliklerin eş zamanlı olarak daha yüksek çözünürlükte ele alınmasını ve incelenmesini sağlar (Gudapati ve ark., 2024).

Tüm bu gelişmelere rağmen bazı ülkelerde PGT ile tanılama ve embriyo eliminasyonu yasaklanmıştır. Fakat geçmişte engelli çocuk veya tekrarlayan düşüklerle mücadele eden aileler için konunun önemi; ayrıca kurtarıcı kardeş düşüncesi ile bu durumu araç olarak gören ailelerin durumu detaylı incelenmelidir. Buda beraberinde etik tartışmaları getirmektedir (Parikh ve ark., 2021).

İnsan gelişiminin en erken aşamaları üzerine yapılan incelemeler, ART'nin faydalarını en üst düzeye çıkarırken riskleri en aza indirmeyi sağlamaktadır. Kök hücre ile elde edilen embriyo modellerindeki önemli gelişmeler, insan embriyogenezi, gebelik kaybı ve erken gelişimsel anormallikleri incelemek için önemli unsurlardır (Herbert ve ark., 2023).

Tüm bu bilgilerin ışığında en ideali embriyo biyopsisi aşamasını kaldırıp, tüm tanılama ve teşhis yöntemlerini non-invaziv yöntemlerde tespit etmek olacaktır (Cimadomo ve ark., 2016).

Genetik analizin doğruluğu ve güvenilirliği bu sayede artar, geçmişte kullanılan yöntemlerle alakalı duygusal ve fiziksel riskleri azaltır ve böylelikle IVF başarı oranlarında önemli artışa sebep olur (Gudapati ve ark., 2024).

ART teknolojilerinin gelişmesi ve kullanım alanlarının yaygınlaşmasıyla birlikte insanların her geçen gün daha kolay ulaşabileceği bir noktaya gelmektedir. İlerleyen yıllarda ART ile gebe kalan annelerin çocukları küresel nüfusun yaklaşık %3,5'ini oluşturacağı düşünülmektedir. Bu bilgi ile birlikte konunun etik açıdan daha detaylı ele alınması ve böylelikle gelecek nesillerin

korunması için daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir (Herbert ve ark., 2023).

KAYNAKÇA:

- Alpha Scientists in Reproductive Medicine, & ESHRE Special Interest Group of Embryology. (2011). The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: Proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*, 26(6), 1274–1283. doi:10.1093/humrep/der037
- AlSaad, R., Abusarhan, L., Odeh, N., Abd-alrazaq, A., Choucair, F., Zegour, R., ... Sheikh, J. (2025). Deep learning applications for human embryo assessment using time-lapse imaging: scoping review. *Frontiers in Reproductive Health*, 7, Article 1549642. doi:10.3389/frph.2025.1549642
- Baruch, S. (2008). Preimplantation genetic diagnosis and parental preferences: Beyond deadly disease. *Houston Journal of Health Law & Policy*, 8(2), 245–270.
- Boada, M., Carrera, M., De La Iglesia, C., Sandalinas, M., Barri, P. N., & Veiga, A. (2002). Efficiency and safety of laser-assisted polar body biopsy for preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction*, 17(12), 3165–3169. doi:10.1093/humrep/17.12.3165
- Braude, P., Pickering, S., Flinter, F., & Ogilvie, C. M. (2002). Preimplantation genetic diagnosis. *Nature Reviews Genetics*, 3(12), 941–953. doi:10.1038/nrg953
- Chatzimeletiou, K., Morrison, E. E., Prapas, N., Prapas, Y., & Handyside, A. H. (2005). Spindle abnormalities in human preimplantation embryos after open-cleavage stage biopsy. *Human Reproduction*, 20(10), 2824–2831. doi:10.1093/humrep/dei129
- Cimadomo, D., Capalbo, A., Ubaldi, F. M., Scarica, C., Palagiano, A., Canipari, R., & Rienzi, L. (2016). The impact of biopsy on human embryo developmental potential during preimplantation genetic diagnosis. *BioMed Research International*, 2016, Article 7193075. doi:10.1155/2016/7193075
- Cimadomo, D., Innocenti, F., Barnocchi, N., Papini, L., Ubaldi, F. M., & Rienzi, L. (2024). Preimplantation genetic testing. In *Clinical reproductive science* (Chapter 19). Wiley-Blackwell.
- Cohen, J., Conaghan, J., & Fehilly, C. B. (2012). Blastomere biopsy. In Z. P. Nagy, A. C. Varghese, & A. Agarwal (Eds.), *Practical manual of in vitro fertilization: Advanced methods and novel devices* (pp. 463–471). Springer. doi:10.1007/978-1-4419-1780-5_15
- Cram, D. S., Leigh, D., Ribeiro, J., & PGDIS Board of Directors. (2021). Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS) position statement on chromosome mosaicism and preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). *Reproductive BioMedicine Online*, 43(3), 369–373. doi:10.1016/j.rbmo.2021.06.012

- De Rycke, M., & Berckmoes, V. (2020). Preimplantation genetic testing for monogenic disorders. *Genes*, 11(8), Article 871. doi:10.3390/genes11080871
- De Rycke, M., Coonen, E., Altares-Sudon, G., Bossuyt, P. M., Blesa, D., Destouni, A., ... Kokkali, G. (2022). ESHRE good practice recommendations for the clinical management of embryo mosaicism. *Human Reproduction Open*, 2022(4), hoac044. doi:10.1093/hropen/hoac044
- De Rycke, M., De Vos, A., & Sermon, K. (2020). Polar body biopsy vs. cleavage-stage and blastocyst biopsy: Technical and clinical comparisons. *Human Reproduction Update*, 26(4), 512–531. doi:10.1093/humupd/dmaa011
- Depypere, H. T., McMaster, R., Leybaert, L., & Dhont, M. (1994). Comparison of different methods of zona pellucida opening for polar body biopsy. *Human Reproduction*, 9(9), 1713–1716. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a138782
- Dumoulin, J. C., Bras, M., Coonen, E., Dreesen, J., Geraedts, J. P., & Evers, J. L. (1998). Effect of calcium- and magnesium-free medium on the biopsy of cleavage-stage human embryos. *Human Reproduction*, 13(10), 2880–2883. doi:10.1093/humrep/13.10.2880
- Edwards, R. G., & Gardner, R. L. (1968). Sexing of live rabbit blastocysts. *Nature*, 218(5141), 346–349. doi:10.1038/218346a0
- ESHRE PGT Consortium. (2011). ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for polar body biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening. *Human Reproduction*, 26(9), 2273–2280. doi:10.1093/humrep/der142
- ESHRE PGT Consortium Steering Committee, Blesa, D., De Rycke, M., Coonen, E., Deuba, M., Altares-Sudon, G., ... Kokkali, G. (2020). ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. *Human Reproduction Open*, 2020(3), hoaa021. doi:10.1093/hropen/hoaa021
- Fernandez, E. I., Ferreira, A. S., Cecílio, M. H. M., Chéles, D. S., de Souza, R. C. M., Nogueira, M. F. G., & Rocha, J. C. (2020). Artificial intelligence in the IVF laboratory: overview through the application of different types of algorithms for the classification of reproductive data. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(10), 2359–2376. doi:10.1007/s10815-020-01881-9
- Fesahat, F., Montazeri, F., & Hoseini, S. M. (2020). Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 49(5), Article 101723. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101723
- Fragouli, E., Alfarawati, S., Spath, K., & Wells, D. (2019). Analysis of mosaicism in human blastocysts using next-generation sequencing. *Reproductive BioMedicine Online*, 38(3), 311–320. doi:10.1016/j.rbmo.2018.12.012

- Geraedts, J., Sermon, K., Scriven, P., Harper, J. C., Vesela, K., Traeger-Synodinos, J., ... Goossens, V. (2010). Polar body biopsy. *Human Reproduction*, 25(3), 579–584. doi:10.1093/humrep/dep454
- Giuliano, R., Maione, A., Vallefucio, A., Sorrentino, U., & Zuccarello, D. (2023). Preimplantation genetic testing for genetic diseases: Limits and review of current literature. *Genes*, 14(11), Article 2095. doi:10.3390/genes14112095
- Greco, E., Litwicka, K., Minasi, M. G., Cursio, E., Greco, P. F., & Barillari, P. (2020). Preimplantation genetic testing: Where we are today. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), Article 4381. doi:10.3390/ijms21124381
- Gudapati, S., Chaudhari, K., Shrivastava, D., & Yelne, S. (2024). Advancements and applications of preimplantation genetic testing in in vitro fertilization: A comprehensive review. *Cureus*, 16(3), Article e57357. doi:10.7759/cureus.57357
- Handyside, A. H., Harton, G. L., Mariani, B., Thornhill, A. R., Njarswvik, A., Arabi, A., ... Griffin, D. K. (2010). Karyomapping: A universal method for genome wide analysis of genetic disease based on mapping crossovers between haplotypes. *Journal of Medical Genetics*, 47(10), 651–658. doi:10.1136/jmg.2009.069971
- Handyside, A. H., Kontogianni, E. H., Hardy, K., & Winston, R. M. (1990). Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by specific DNA amplification. *Nature*, 344(6268), 768–770. doi:10.1038/344768a0
- Handyside, A. H., Lesko, J. G., Tarin, J. J., Winston, R. M., & Hughes, M. R. (1992). Birth of a normal girl after in vitro fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine*, 327(13), 905–909. doi:10.1056/NEJM199209243271301
- Handyside, A. H., & Xu, K. (2012). Preface: Preimplantation genetic diagnosis comes of age. *Seminars in Reproductive Medicine*, 30(4), 255–258. doi:10.1055/s-0032-1313904
- Harper, J. C. (2009). Introduction to preimplantation genetic diagnosis. In J. C. Harper (Ed.), *Preimplantation genetic diagnosis* (2nd ed., pp. 1–14). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511581403.003
- Harper, J. C., Coonen, E., De Rycke, M., Fiorentino, F., Geraedts, J., Goossens, V., ... Traeger-Synodinos, J. (2010). ESHRE PGT Consortium data collection X: Cycles from January to December 2007 with pregnancy outcomes to October 2008. *Human Reproduction*, 25(11), 2685–2707. doi:10.1093/humrep/deq228
- Harper, J. C., & SenGupta, S. B. (2012). Preimplantation genetic diagnosis: State of the ART 2011. *Human Genetics*, 131(2), 175–186. doi:10.1007/s00439-011-1056-z

- Herbert, M., Choudhary, M., & Zander-Fox, D. (2023). Assisted reproductive technologies at the nexus of fertility treatment and disease prevention. *Science*, 380(6641), 164–167. doi:10.1126/science.adh0073
- Indian Council of Medical Research. (2007). Preimplantation genetic diagnosis: Current and emerging trends. *ICMR Bulletin*, 37(1–3), 1–8.
- Keltz, J., Zapantis, A., & Jindal, S. K. (2013). The effect of blastomere lysis on the prediction of blastocyst development and pregnancy outcomes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 30(7), 931–936. doi:10.1007/s10815-013-0019-3
- Magli, M. C., Jones, G. M., Lundin, K., & van Blarcom, J. (2011). ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for polar body biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening. *Human Reproduction*, 26(9), 2273–2280. doi:10.1093/humrep/der142
- Malter, H. E., & Cohen, J. (1989). Partial zona dissection of the human oocyte: A nontraumatic method using micromanipulation to assist zona pellucida penetration. *Fertility and Sterility*, 51(1), 139–148. doi:10.1016/S0015-0282(16)60443-4
- McCulloh, D. H., & Handyside, A. H. (2014). Biopsy of cleavage-stage embryos. In M. Montag (Ed.), *A practical guide to selecting gametes and embryos* (pp. 219–230). London: CRC Press; Taylor & Francis Group.
- Montag, M., Köster, M., Strowitzki, T., & Toth, B. (2013). Polar body biopsy. *Fertility and Sterility*, 100(3), 603–607. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.012
- Montag, M., Liebenthron, J., & Köster, M. (2014). Invasive techniques: Polar body biopsy. In M. Montag (Ed.), *A practical guide to selecting gametes and embryos* (pp. 209–218). London: CRC Press; Taylor & Francis Group.
- Montag, M., Rink, K., Delacrétaiz, G., & van der Ven, H. (2000). Laser-assisted microdissection of the zona pellucida for polar body biopsy. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 17(10), 579–582. doi:10.1023/A:1026417724185
- Montag, M., van der Ven, K., & van der Ven, H. (2009). Polar body biopsy. In J. C. Harper (Ed.), *Preimplantation genetic diagnosis* (2nd ed., pp. 115–125). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511581403.011
- Morales, C. (2024). Current applications and controversies in preimplantation genetic testing for aneuploidies (PGT-A) in in vitro fertilization. *Reproductive Sciences*, 31(1), 66–80. doi:10.1007/s43032-023-01301-0
- Nagy, Z. P., Varghese, A. C., & Agarwal, A. (Eds.). (2012). *Practical manual of in vitro fertilization: Advanced methods and novel devices*. New York, NY: Springer Science & Business Media. doi:10.1007/978-1-4419-1780-5

- Olawade, D. B., Teke, J., Adeleye, K. K., Weerasinghe, K., Maidoki, M., & David-Olawade, A. C. (2025). Artificial intelligence in in-vitro fertilization (IVF): A new era of precision and personalization in fertility treatments. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 54, Article 102903. doi:10.1016/j.jogoh.2024.102903
- Parikh, F. R., Athalye, S. S., Kulkarni, D. K., Sanap, R. R., Dhumal, S. B., Warang, D. J., ... Madon, P. F. (2021). Evolution and utility of preimplantation genetic testing for monogenic disorders in assisted reproduction - A narrative review. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 14(4), 332–341. doi:10.4103/jhrs.jhrs_145_21
- Parliamentary Office of Science and Technology. (2013). Pre-implantation genetic diagnosis (POSTNOTE Number 445). Houses of Parliament. Retrieved from https://www.parliament.uk/globalassets/documents/post/postpn_445_pre-implantation-genetic-diagnosis.pdf
- Patki, A. (2012). Preimplantation genetic diagnosis. *FOGSI Focus: Advanced Infertility Management*, 27–30.
- Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS). (2019). PGDIS position statement on the transfer of mosaic embryos in IVF. *Reproductive Biomedicine Online*, 39(Suppl 1), e1–e5.
- Rienzi, L., Gratani, R., Ubaldi, F. M., Iussig, B., Nuccicci, M., Caramico, M. G., & Greco, E. (2004). Laser-assisted zone thinning in human oocytes: Effect on fertilization and embryo development. *Fertility and Sterility*, 81(5), 1391–1396. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.09.056
- Schoolcraft, W. B., Fragouli, E., Stevens, J., Munne, S., Katz-Jaffe, M. G., & Wells, D. (2010). Clinical application of comprehensive chromosomal screening at the blastocyst stage. *Fertility and Sterility*, 94(5), 1700–1706. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.10.025
- Scott, R. T., Upham, K. M., Forman, E. J., Zhao, T., & Treff, N. R. (2013). Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation competence while blastocyst biopsy does not. *Fertility and Sterility*, 100(3), 646–652. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.04.039
- Selntigia, A., Maresca, L., Montanino Oliva, D., Coianiz, C., & Galliano, D. (2025). Deep learning models: Their relationship with embryonic euploidies and reproductive outcomes. *Genes*, 16(8), Article 981. doi:10.3390/genes16080981
- Smolarczyk, R., Szeliga, A., Duszewska, A. M., Kostrzak, A., Rudnicka, E., Szczesnowicz, A., ... Adashi, E. Y. (2025). Foretelling the future: Preimplantation genetic testing and the coming of polygenic embryo screening. *Journal of Clinical Medicine*, 14(11), Article 3885. doi:10.3390/jcm14113885

- Stern, H. J. (2014). Preimplantation genetic diagnosis: Prenatal testing for embryos finally achieving its potential. *Journal of Clinical Medicine*, 3(1), 280–309. doi:10.3390/jcm3010280
- Sullivan-Pyke, C. S., & Dokras, A. (2018). Preimplantation genetic screening and diagnostic testing: Update on technologies and outcomes. *Clinics in Laboratory Medicine*, 38(4), 621–631. doi:10.1016/j.cl.2018.07.005
- Traeger-Synodinos, J., Kakourou, G., Vrettou, C., & Kanavakis, E. (2012). Looking to the future: Developments in preimplantation genetic diagnosis. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 7(4), 293–295. doi:10.1586/eog.12.28
- Verlinsky, Y., Cieslak, J., Freidline, M., Ivakhnenko, V., Wolf, G., Kovalinsky, A., ... Kuliev, A. (1995). Polar body biopsy in outcomes of preimplantation genetics. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 12(7), 414–420. doi:10.1007/BF02213562
- Verlinsky, Y., Ginsberg, N., Lifchez, A., Valle, J., Moise, J., & Strom, C. M. (1990). Analysis of the first polar body: Preconception genetic diagnosis. *Human Reproduction*, 5(7), 826–829. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137192
- Xie, P., Zhang, S., & Sun, X. (2022). Clinical outcomes and specific indications of PGT-A, PGT-M, and PGT-SR in modern ART. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(8), 1745–1755. doi:10.1007/s10815-022-02541-w
- Zaninovic, N., & Rosenwaks, Z. (2020). Artificial intelligence in human in vitro fertilization and embryology. *Fertility and Sterility*, 114(5), 910–915. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.09.119
- Zheng, W., Shi, S., & Sun, Y. (2021). Technical complications during embryo biopsy: Risk factors and mitigation strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, Article 740172. doi:10.3389/fcell.2021.740172
- Zhou, Z., Shi, D., & Sun, Y. (2025). Evolution of preimplantation genetic testing technologies: From FISH to comprehensive genomic screening. *Frontiers in Genetics*, 16, Article 104523. doi:10.3389/fgene.2025.104523



BÖLÜM 29

Polikistik Over Sendromunda Yaşam Tarzı Temelli Tedavi Yaklaşımları: Güncel Kanıtlar ve Klinik Uygulamalar

Elif Korkmaz¹ & Özcan Budak²

GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan biri olup yalnızca hormonal değil, aynı zamanda metabolik ve psikososyal boyutlarıyla da önem taşır. Klinik seyrinde insülin direnci, hiperandrojenizm ve obezite öne çıkan faktörlerdir. Son yıllarda, yaşam tarzı değişikliklerinin hastalığın yönetiminde belirleyici olduğu giderek daha fazla vurgulanmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite, dengeli beslenme, uyku düzeni ve stres kontrolü; semptomların hafifletilmesi ve uzun vadeli komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle PCOS'un yalnızca farmakolojik tedaviyle değil, yaşam tarzı temelli yaklaşımlarla birlikte ele alınması, hastalığın bütüncül yönetiminde temel bir strateji olarak kabul edilmektedir.

Polikistik Over Sendromu (PCOS), oldukça heterojen bir klinik tabloya sahip olup tedavi yaklaşımları her hastanın bireysel özelliklerine göre şekillendirilmelidir. Bu sendrom ilk kez 1935 yılında adet düzensizlikleri, doğurganlık sorunları, obezite ve hirsutizm bulguları ile tanımlanmıştır. 1960'larda "polikistik over sendromu" terimi kullanılmaya başlanmış, 1970 ve 1980'lerde luteinizan hormon (LH) düzeyinin tanıda belirleyici olduğu kabul edilmiştir. 1990'da NIH tarafından düzenlenen konferansta tanı kriterleri; seyrek ovulasyon, androjen fazlalığı bulguları ve benzer klinik tabloların dışlanması olarak belirlenmiştir. 2003 yılından itibaren ise Rotterdam kriterleri dünya genelinde yaygın şekilde kullanılmaktadır [1].

Polikistik Over Sendromu'nun (PCOS) patofizyolojisi oldukça karmaşık olup hormonal dengesizlikler, insülin direnci, hiperandrojenizm ve çeşitli metabolik bozuklukları içermektedir. Hastalığın hem bilinen hem de henüz tam olarak açıklanamayan birçok nedeni vardır. Bu çeşitlilik, PCOS'un polikistik over

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

² Doç. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 0000-0002-2617-3175

hastalığı (PCO) ile karıştırılmaması gerektiğini göstermektedir. Temel olarak PCOS, yumurtalık hücrelerinde —özellikle teka hücrelerinde— ortaya çıkan bir kusurdan kaynaklanır. Bu kusur aşırı androjen üretimine yol açarak klinik ve biyokimyasal belirtilerin gelişmesine neden olur. Ayrıca genetik faktörler ve etnik köken de hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır; örneğin İspanyol, Yerli Amerikalı ve Meksikalı kadınlarda daha yüksek sıklıkla görülmüştür [1].

Sendromun ilk tanımlarında luteinizan hormon (LH) ile folikül uyarıcı hormon (FSH) arasındaki yüksek oran temel bir anormallik olarak kabul edilmiştir. PCOS'un, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) atımlarının artmış sıklığından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Bu durum teka hücrelerini androjen üretmeye teşvik eder. Düşük FSH düzeyleri, luteal ve foliküler fazların bozulması, yağ dokusu ve iskelet kasında insülin direnci, pankreas beta hücre fonksiyon bozukluğu ve obezite PCOS'un altında yatan nedenler arasında sayılmaktadır. Obezitenin adet düzensizliklerini ve hiperandrojenizmi kötüleştirdiği, kilo kaybının ise klinik semptomları hafiflettiği bilinmektedir. İnsülin direnci hem kilolu hem de zayıf PCOS'lu kadınlarda önemli bir sorundur; PCOS'lu kadınların %50–70'inde farklı derecelerde insülin direnci görülmektedir [1].

İnsülin direnci, pankreasın ürettiği insülinin vücudun yeterince yararlanamaması anlamına gelir. Bu durumda insülin birikir ve androjen düzeylerini yükseltir. Obezite insülin düzeylerini artırarak PCOS semptomlarını kötüleştirir. Hastalık aynı zamanda kalıtsal özellikler taşır; anne-kız veya kardeşlerde birlikte görülebilir. Kronik inflamasyon da PCOS'un etiyolojisinde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Araştırmalar, PCOS'lu kadınlarda uzun süreli düşük dereceli inflamasyon bulunduğunu ve bunun polikistik overlerde androjen üretimini tetiklediğini göstermektedir [1]. Bu durum kalp ve damar hastalıklarına zemin hazırlayabilir.

PCOS'un semptomlarının ortaya çıkmasında ve metabolik sendromun gelişiminde en önemli etkenlerden biri androjen hormonlarının fazlalığıdır. Bu hormonlar ağırlıklı olarak yumurtalıklar ve adrenal bezlerden salgılanır. Adrenal kaynaklı hiperandrojenizm PCOS'lu kadınların yaklaşık %20–30'unda görülebilse de metabolik bozukluklara katkısı sınırlıdır. Buna karşılık, yumurtalıkların aşırı androjen üretimi hastalığın oluşumunda belirleyici rol oynar. PCOS'lu kadınlarda folikül sayısı artmış olsa da bu foliküller genellikle 5–8 mm boyutuna ulaştığında gelişimleri durur. Hastalığa özgü yumurtalık görünümü; büyümüş overler, “inci dizisi” şeklinde sıralanmış foliküller ve teka hücre hiperplazisi ile tanımlanır. Bu morfolojik yapı androjen fazlalığının göstergesidir [1]. PCOS'lu kadınlarda insülin direnci yalnızca obeziteye veya yüksek androjen düzeylerine bağlı değildir; zayıf bireylerde de görülebilir. Vücut kitle indeksindeki artış tabloyu ağırlaştırırken, normal kilolu ergen PCOS'lu kızlarda periferik insülin direnci, karaciğer yağlanması ve kas hücrelerinde

mitokondriyal işlev bozukluğu saptanmıştır [1]. İnsülin, glikoz dengesinin korunmasında ve yağ oluşumunda temel rol oynar; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenlerken hücre büyümesini de uyarır. Hipotalamus-hipofiz-ovaryum (HPO) eksenindeki reseptörler aracılığıyla etki gösterir ve yumurtalık ile adrenal kortekste steroid üretimini artırır. Telafi edici hiperinsülinemi, bu dokulardan aşırı androjen salgılanmasına yol açarken karaciğerde seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini azaltır. Sonuçta dolaşımdaki testosteron düzeyleri yükselir [1]. PCOS'ta paradoksal bir tablo ortaya çıkar: karaciğer, kas ve yağ dokusu insüline dirençli iken, steroid üreten dokular ve hipofiz insüline duyarlı kalır. Nitekim PCOS'lu kadınlardan elde edilen granüloza-lutein hücrelerinde insülinle uyarılmış glikoz alımı bozulmuşken, insülinle uyarılmış progesteron üretimi normal şekilde devam etmiştir [1]. Bununla birlikte PCOS'ta yalnızca insülin direnci ve hiperandrojenizm değil, metabolik sendrom da sık görülmektedir. Tanı için abdominal obezite, yüksek trigliserid, düşük HDL, hipertansiyon ve yüksek glikoz kriterlerinden en az üçünün bulunması gerekir. PCOS'lu kadınlarda abdominal obezite ve karbonhidrat metabolizması bozuklukları yaygın olup prediyabet ve diyabet riskini artırır. Tedavi edilmeyen hastalarda hipertansiyon, dislipidemi ve kronik inflamasyon kalp-damar hastalıklarına zemin hazırlar. Çoğu hastada trigliserid yüksekliği (%35), LDL artışı, HDL düşüklüğü (%68) ve hipertansiyon (%45) saptanmıştır. Norman ve arkadaşlarının altı yıllık çalışmasında, başlangıçta glikoz düzeyi normal olan PCOS'lu kadınların %13'ünde bozulmuş glikoz toleransı, %16'sında ise diyabet gelişmiştir. Bu nedenle karbonhidrat metabolizması bozukluklarının erken tanısı ve önlenmesi kritik önemdedir [2].

Tablo 1. PCOS Patofizyolojisinde Temel Mekanizmalar ve Klinik Etkileri

Mekanizma / Faktör	Açıklama	Klinik Sonuçlar
Hormonal dengesizlik	LH/FSH oranında artış, GnRH atımlarının sıklaşması	Ovulasyon bozukluğu, folikül gelişiminde duraklama
İnsülin direnci (IR)	Kas, yağ ve karaciğer dokusunda insülin etkisinin azalması	Hiperinsülinemi, artmış androjen üretimi, obezite
Hiperandrojenizm	Teka hücrelerinde aşırı androjen üretimi	Akne, hirsutizm, ovulatuvar disfonksiyon
Obezite	İnsülin düzeylerini artırarak hormonal dengesizliği kötüleştirir	Adet düzensizlikleri, metabolik sendrom riski
Kronik inflamasyon	Düşük dereceli inflamatuvar yanıt	Kardiyovasküler hastalık riski, androjen artışı
Genetik ve etnik faktörler	Bazı etnik gruplarda daha yüksek prevalans	Ailevi yatkınlık, fenotip çeşitliliği
Metabolik sendrom	Abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, glikoz intoleransı	Diyabet, kardiyovasküler komplikasyonlar

Kaynak: Stańczyk et al., 2024, yazar tarafından uyarlanmıştır.

PCOS Fenotipleri

PCOS'un klinik görünümü oldukça heterojen olup, tanı kriterlerine göre farklı fenotipler ortaya çıkmaktadır. 2025 yılında yayımlanan sistematik derlemede bu durum şu şekilde açıklanmıştır: PCOS heterojen bir bozukluk olup, fenotipik özellikleri kullanılan tanı kriterlerine göre değişmektedir. Hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisinin çeşitli kombinasyonları, birbirinden farklı klinik alt tiplerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [3].

Bu açıklama, Rotterdam kriterlerine dayalı olarak tanımlanan dört fenotipin temelini oluşturmaktadır:

Fenotip A: Hiperandrojenizm + oligo/anovulasyon + polikistik over görünümü

Fenotip B: Hiperandrojenizm + oligo/anovulasyon

Fenotip C: Hiperandrojenizm + polikistik over görünümü

Fenotip D: Oligo/anovulasyon + polikistik over görünümü

Derlemede ayrıca fenotiplerin klinik ve metabolik sonuçlar açısından farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Hiperandrojenik fenotiplerin insülin direnci ve metabolik sendrom riskinin daha yüksek olduğu, buna karşılık fenotip D'nin daha hafif metabolik profile seyrettiği aktarılmaktadır [3]. Bu bulgular, PCOS'un tek tip bir hastalık olmadığını; aksine fenotiplerin klinik yönetim ve tedavi planlamasında dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Uluslararası PCOS Kılavuz Önerileri

Son dönemde yayımlanan uluslararası PCOS kılavuzları (2023–2025), yaşam tarzı müdahalelerini tedavinin ilk basamağı olarak ön plana çıkarmaktadır. Stańczak ve arkadaşları (2024), uluslararası kılavuzların özellikle diyet, uyku düzeni, fiziksel aktivite ve stres yönetimini öncelikli stratejiler arasında gösterdiğini belirtmiş ve “Uluslararası kılavuzlar, yaşam tarzı değişikliklerini ilk basamak yönetim stratejisi olarak önermektedir.” ifadesiyle bu yaklaşımı desteklemiştir [1]. Bu vurgu, gebelik öncesi dönemde yaşam tarzı optimizasyonunun infertilite tedavisinde başarıyı artırabileceğini ortaya koymaktadır.

Gautam ve ark. (2025) tarafından yayımlanan sistematik derlemede ise güncel kılavuzların yaşam tarzı değişikliklerini, kilo yönetimini ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarını PCOS yönetiminin temel taşları olarak tanımladığı aktarılmıştır. Yazarlar, “2023–2025 döneminde yayımlanan uluslararası kılavuzlar, PCOS yönetiminde yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kontrolü ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarını temel yaklaşım olarak öne çıkarmaktadır.” ifadesiyle bu önerilerin hem metabolik hem de üreme sağlığı açısından kritik olduğunu vurgulamışlardır [3].

Ayrıca farmakolojik tedavilerin (örneğin metformin veya ovulasyon indüksiyonu) yaşam tarzı müdahaleleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiği, kılavuzların bütüncül bir yaklaşımı benimsediğini göstermektedir.

Bu değerlendirmeler, uluslararası kılavuzların PCOS yönetiminde yaşam tarzı optimizasyonunu ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarını öncelikli strateji olarak kabul ettiğini, farmakolojik tedavilerin ise bu temelin üzerine inşa edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Yaşam Stili Müdahaleleri

Rotterdam kriterlerine göre Polikistik Over Sendromu (PCOS) tanısı, hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over görünümünden en az ikisinin varlığı ile konulmaktadır. Klinik olarak farklı fenotiplere (A, B, C, D) ayrılabilen PCOS, sıklıkla insülin direnci, obezite, dislipidemi ve tip 2 diyabet ile ilişkilidir. İnsülin direnci, hastalığın klinik seyrini ağırlaştırarak hiperandrojenizmi tetikler; bu durum akne, hirsutizm ve ovulasyon bozuklukları gibi semptomlara yol açar. Hastalığın etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra kronik inflamasyon ve oksidatif stresin de önemli rol oynadığı bildirilmektedir [1].

Bu nedenle PCOS yönetiminde yalnızca farmakolojik tedaviler değil, yaşam tarzı değişiklikleri de büyük önem taşır. Düşük glisemik indeksli beslenme, Akdeniz tipi veya ketojenik diyetler, antioksidan ve omega-3 takviyeleri insülin duyarlılığını artırırken; düzenli fiziksel aktivite ve direnç egzersizleri hem metabolik hem de psikolojik iyilik halini destekler. Ayrıca davranışsal eğitim programları hastaların farkındalığını yükseltir ve tedaviye uyumlarını güçlendirir. Tüm bu müdahaleler birlikte uygulandığında, PCOS'un kısa vadeli semptomlarını hafifletmekle kalmaz, uzun vadede diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini de azaltır [3].

Beslenme Ve Diyet Yönetimi

Polikistik Over Sendromu'nda (PCOS) beslenme ve diyet yönetimi, insülin direncini azaltarak metabolik dengeyi iyileştiren ve uzun vadeli kardiyovasküler riskleri düşüren temel bir tedavi yaklaşımıdır. İngiltere'de yapılan bir çalışma, PCOS'lu kadınların beslenme alışkanlıklarını ve diyetisyenlerin rolünü ayrıntılı biçimde ortaya koymuştur. Çalışmaya katılan 105 diyetisyenin %78'i enerji alımını azaltmayı, %77'si ise düşük glisemik indeksli beslenmeyi önermiştir [4,12].

Buna rağmen PCOS'lu kadınların yalnızca %57'si özel bir diyet uyguladığını belirtmiş; bunların %34'ü düşük glisemik indeksli diyet, %16'sı kilo verme diyeti, %26'sı ise her ikisini birlikte uygulamıştır. Dikkat çekici olarak, fazla kilolu kadınların %73'ü kilo vermeye yönelik bir diyet takip etmemektedir. Katılımcıların %36'sı besin veya bitkisel takviye kullanırken, yalnızca %15'i diyetisyenle görüşmüş ve %21'i doktorlardan beslenme önerisi almıştır.

Ortalama vücut kitle indeksi 27,6 kg/m² olan kadınların %55'i fazla kilolu veya obezdir. Besin günlüğü verilerine göre günlük enerji alımı 1993 kcal olup, bu değer genel popülasyondan (1629 kcal) belirgin şekilde yüksektir. Yağ alımı ortalama 85 g (%38 enerji), karbonhidrat alımı ise 229 g (%43 enerji) olarak bulunmuştur [4,12,13].

Fiziksel aktiviteyi artıran kadınların %48'i semptomlarında iyileşme bildirmiş, bu grubun %84'ü yaşam tarzı değişikliklerinin faydalı olduğunu ifade etmiştir. Sonuç olarak, PCOS yönetiminde diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin önemi kabul edilmekle birlikte, profesyonel diyetisyen desteğinin yetersizliği ve kanıta dayalı beslenme kılavuzlarının eksikliği dikkat çekmektedir [4,12,13,14].

Akdeniz Diyeti ve PCOS

Son yıllarda PCOS yönetiminde yaşam tarzı temelli yaklaşımlar ön plana çıkarken, özellikle Akdeniz diyeti bu bağlamda dikkat çekici bir model olarak öne çıkmaktadır. Gautam ve arkadaşlarının (2025) sistematik derlemesinde, Akdeniz diyetinin düşük glisemik indeksli besinler, zeytinyağı ve omega-3 yağ asitleri gibi sağlıklı yağlar, liften zengin sebze ve tam tahıllar ile antioksidan içeren gıdaları temel aldığı vurgulanmaktadır [3].

Bu beslenme biçiminin insülin duyarlılığını artırdığı, inflamasyonu azalttığı ve hormonal dengeyi desteklediği belirtilmektedir. Ayrıca, kilo kontrolüne katkı sağlayarak obeziteye bağlı metabolik riskleri düşürdüğü ve uzun vadede kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı ifade edilmektedir. Derlemede, Akdeniz diyetinin PCOS'lu kadınlarda hem metabolik hem de üreme sağlığı açısından olumlu sonuçlar doğurabileceği, ancak bu etkinin daha geniş örneklemli randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır [3].

Ketojenik Diyet ve PCOS

Nutrients dergisinde yayımlanan sistematik derlemede (Gautam ve ark., 2025) ketojenik diyetin PCOS yönetimindeki etkileri ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Çalışmada şu bulgular rapor edilmiştir:

“Ketojenik diyet müdahaleleri PCOS'lu kadınlarda antropometrik, metabolik ve hormonal parametrelerde anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Çok düşük kalorili ketojenik diyetler (VLCKD) vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (BMI), bel çevresi, yağ kütlesi ve visseral yağ dokusunda belirgin azalmalarla sonuçlanmıştır. Ayrıca açlık glukozu, açlık insülini ve HOMA-IR değerlerinde düşüşler gözlenmiş, bu da insülin duyarlılığının arttığını göstermektedir. Hormonal değişiklikler arasında luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), total testosteron ve LH/FSH oranında azalmalar, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinde ise artış yer almaktadır. Bu değişikliklere ek olarak menstrüel düzenin, ovulatuvar fonksiyonun ve hirsutizm ile akne gibi klinik bulguların iyileştiği rapor edilmiştir. Lipid profilinde de iyileşmeler görülmüş; trigliserid,

total kolesterol ve LDL kolesterolde azalmalar, HDL kolesterolde ise artışlar saptanmıştır. Genel olarak, ketojenik diyetler PCOS yönetimi için umut verici bir beslenme müdahalesi olarak görünmektedir; ancak uzun dönem güvenlik ve sürdürülebilirlik konuları hâlâ önemli birer değerlendirme noktasıdır.” [3]

Mikrobiyota ve PCOS

Polikistik Over Sendromu’nun (PCOS) patofizyolojisinde son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının rolü giderek daha fazla araştırılmaktadır. 2025 yılında yayımlanan sistematik derlemede, PCOS’lu kadınlarda gözlenen disbiyozisin insülin direnci, kronik inflamasyon ve hormonal dengesizliklerle bağlantılı olduğu vurgulanmıştır. Çalışmada, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin PCOS’ta hem metabolik hem de üreme işlev bozukluklarına katkıda bulunabileceği, bu nedenle mikrobiyotaya yönelik hedefe odaklı müdahalelerin yeni bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir [3].

Derlemede ayrıca probiyotik ve prebiyotik desteklerin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek insülin duyarlılığını artırabileceği, inflamatuvar süreçleri azaltabileceği ve hormonal dengeyi destekleyebileceği aktarılmaktadır. Bu bağlamda, mikrobiyota odaklı stratejilerin PCOS yönetiminde yalnızca semptomların kontrolü için değil, aynı zamanda uzun vadeli metabolik ve kardiyovasküler risklerin azaltılması için de önemli bir potansiyel taşıdığı ifade edilmektedir.

Bununla birlikte, mevcut kanıtların sınırlı olduğu ve farklı çalışmalarda kullanılan probiyotik/prebiyotik türleri ile dozajların heterojenlik gösterdiği vurgulanmaktadır. Bu nedenle, mikrobiyota-PCOS ilişkisini daha net ortaya koymak ve klinik uygulamaya yön verebilmek için geniş örneklemli, uzun dönemli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir.

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin PCOS’un hem metabolik hem de üreme boyutunu etkileyebileceği yönündeki bulgular, bu alanda yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır. Mikrobiyota düzenleyici yaklaşımlar, gelecekte PCOS tedavisinde yaşam tarzı optimizasyonu ve farmakolojik müdahalelerle birlikte bütüncül bir tedavi planının parçası haline gelebilir [3].

IVF’de Myo-İnositol ve Folik Asit Desteği

Polikistik Over Sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınlarda infertilitenin en sık nedenlerinden biri olup, yardımcı üreme tekniklerinde başarıyı artırmaya yönelik yeni yaklaşımlar giderek önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, IVF sürecine hazırlanan PCOS’lu hastalarda myo-inositol ve folik asit desteğinin klinik ve hormonal parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmek, hem oosit kalitesi hem de gebelik oranları açısından dikkat çekici bir araştırma alanıdır. Literatürde yer alan çalışmalardan birinde, PCOS tanısı almış ve IVF uygulanacak 58 kadın ikinci siklus öncesinde en az 12 hafta boyunca günlük 1 g

myo-inositol ve folik asit replasmanı almış, ardından GnRH antagonist protokolü ile stimülasyon yapılmıştır [5].

Bulgulara göre MI-FA desteği sonrası 14 mm ve 17 mm folikül sayısında artış, transfer edilen embriyo sayısında yükselme ve siklus iptal oranlarında azalma (8'den 3'e düşüş) gözlenmiştir. Klinik gebelik oranı %16,3, devam eden gebelik oranı ise %14,5 olarak bulunmuş; ancak bu değişiklikler istatistiksel açıdan anlamlı değildir [5]. Metafaz II oosit sayısında azalma eğilimi saptanmış, FSH, LH ve estradiol düzeylerinde belirgin farklılık izlenmemiştir. Sonuç olarak, sınırlı hasta sayısı nedeniyle kesin kanıt elde edilememekle birlikte, gebelik oranlarında artış ve siklus iptal oranlarında azalma, myo-inositol ve folik asit desteğinin PCOS'lu IVF hastalarında potansiyel olarak faydalı olabileceğini düşündürmektedir [5].

Myo-inositol, D-chiro-inositol ve Nutrasötikler

Seval ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilen klinik bulguların yanı sıra, tartışma bölümünde myo-inositolün biyolojik mekanizmaları ve D-chiro-inositol (DCI) ile karşılaştırması da ele alınmıştır. Yazarlar, "Myo-inositol B vitamini kompleksine ait 6 karbonlu polioldür. Hücre morfogenezinde, lipid sentezinde, hücre membran oluşumunda ve embriyonik gelişimde rol oynar" ifadesiyle myo-inositolün hücresel düzeydeki önemini vurgulamaktadır [5]. Ayrıca, folikül sıvısındaki yüksek myo-inositol konsantrasyonlarının kaliteli oositlerle ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Çalışmada D-chiro-inositol ile karşılaştırmaya da yer verilmiş; "Her iki ajan benzer yapıya sahip olsa da myo-inositol PCOS'da daha etkilidir. DCI insülin rezistansını azaltsa da overde etkisi yoktur" şeklindeki değerlendirme, myo-inositolün oosit kalitesi ve IVF sonuçları açısından daha avantajlı olduğunu göstermektedir [5]. Nutrasötiklerin rolü bağlamında ise inositolün hücre içi sinyal iletiminde görevli fosfolipidlerin prekürsörü olması nedeniyle embriyonik gelişimde kritik bir işlev üstlendiği, bu nedenle PCOS tedavisinde destekleyici ajan olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir [5]. Bu noktada yalnızca inositol değil, diğer nutrasötiklerin de PCOS yönetiminde potansiyel katkıları olduğu vurgulanmaktadır. Antioksidanlar, omega-3 yağ asitleri, D vitamini ve koenzim Q10 gibi desteklerin insülin duyarlılığını artırabileceği, oksidatif stresi azaltabileceği ve hormonal dengeyi destekleyebileceği yönünde bulgular mevcuttur [7–10]. Ayrıca probiyotik ve prebiyotikler bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek inflamatuvar süreçleri hafifletebilir ve metabolik profili iyileştirebilir.

Bu nedenle nutrasötikler, yaşam tarzı müdahaleleri ve farmakolojik tedavilerle birlikte düşünüldüğünde PCOS'un bütüncül yönetiminde tamamlayıcı bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Yazarlar, bu bulguların daha geniş örneklemli randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanması gerektiğini vurgulamaktadır [5].

Gebelik Öncesi Yaşam Tarzı Optimizasyonu

Polikistik Over Sendromu'nda (PCOS) gebelik öncesi yaşam tarzı düzenlemeleri, hem metabolik hem de üreme sonuçlarını iyileştirmek açısından kritik görülmektedir. Stańczak ve arkadaşları, yaşam tarzı faktörlerinin tedavide ilk basamak olarak ele alınması gerektiğini vurgulamış; özellikle beslenmenin uygulanabilirliği açısından özel önem taşıdığını, uyku kalitesi, fiziksel aktivite ve stres yönetiminin de PCOS yönetiminde kritik bileşenler olduğunu belirtmiştir [1]. Bu yaklaşım, gebelik öncesi dönemde yaşam tarzı optimizasyonunun IVF ve doğal konsepsiyon başarısını artırabileceğini düşündürmektedir.

Benzer şekilde Gautam ve ark. tarafından yayımlanan sistematik derlemede, yaşam tarzı müdahalelerinin PCOS yönetiminde birincil strateji olduğu vurgulanmıştır. Yazarlar, yaşam tarzı değişikliklerinin PCOS'un değerlendirilmesi ve yönetiminde temel erken yaklaşım olduğunu belirterek; diyet, fiziksel aktivite ve davranışsal düzenlemelerin gebelik öncesi dönemde uygulanmasının hormonal dengeyi ve insülin duyarlılığını artırdığını, uzun vadede ise kardiyovasküler riskleri azalttığını ifade etmişlerdir [3].

Bu bulgular, PCOS'lu kadınlarda gebelik öncesi yaşam tarzı optimizasyonunun yalnızca infertilite tedavisinde değil, aynı zamanda uzun dönem sağlık sonuçlarında da belirleyici olduğunu göstermektedir.

Gelecek Perspektifleri

PCOS üzerine yapılan güncel çalışmalar, yaşam tarzı müdahalelerinin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerini ortaya koysa da, uzun vadeli kanıtların sınırlı olduğu görülmektedir. 2024 yılında yayımlanan bir derlemede, yaşam tarzı optimizasyonunun tedavide ilk basamak olarak önerildiği, ancak bu müdahalelerin kalıcı etkilerini değerlendiren daha geniş ve uzun süreli araştırmalara ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir [1].

2025 yılında yayımlanan sistematik derleme ise gelecekteki araştırma yönelimlerini daha kapsamlı biçimde ele almıştır. Çalışmada, yaşam tarzı müdahalelerinin uzun vadeli etkinliğinin bilimsel olarak kanıtlanabilmesi ve klinik uygulamalarda sürdürülebilir yararlarının ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklemli ve uzun süreli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu; ayrıca bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi gibi yeni ve yenilikçi tedavi hedeflerinin araştırılmasının PCOS yönetiminde geleceğe yönelik önemli katkılar sağlayabileceği vurgulanmıştır [2]. Bunun yanı sıra, bireyselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesi, dijital sağlık uygulamalarının PCOS yönetimine entegrasyonu ve nutrasötiklerin klinik etkinliğinin daha güçlü kanıtlarla desteklenmesi gelecekteki öncelikli araştırma alanları arasında gösterilmektedir [3–11].

Sonuç

Polikistik Over Sendromu (PCOS), yalnızca hormonal ve üreme sağlığı sorunlarıyla sınırlı olmayan; metabolik ve psikososyal boyutlarıyla da ele alınması gereken kompleks bir sendromdur. Güncel literatür, yaşam tarzı müdahalelerinin PCOS yönetiminde temel bir strateji olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Stańczak ve arkadaşları, uluslararası kılavuzların diyet, uyku düzeni, fiziksel aktivite ve stres yönetimini tedavinin ilk basamağı olarak kabul ettiğini vurgulamıştır [1]. Benzer şekilde Gautam ve ark., 2023–2025 yılları arasında yayımlanan uluslararası kılavuzların yaşam tarzı müdahaleleri, kilo yönetimi ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarını PCOS yönetiminin temel taşı olarak öne çıkardığını belirtmiştir [2].

Beslenme modelleri arasında Akdeniz diyeti ve ketojenik diyetin insülin duyarlılığı, inflamasyon ve hormonal denge üzerinde olumlu etkiler sağladığı; düzenli fiziksel aktivitenin ve direnç egzersizlerinin metabolik riskleri azalttığı; uyku ve stres yönetiminin ise psikolojik iyilik halini desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca mikrobiyota–PCOS ilişkisine dair bulgular, probiyotik ve prebiyotik müdahalelerin yeni tedavi stratejileri için umut verici olduğunu ortaya koymaktadır [2].

Gelecek perspektifleri açısından, yaşam tarzı müdahalelerinin uzun vadeli etkinliğinin bilimsel olarak kanıtlanabilmesi ve klinik uygulamalarda sürdürülebilir yararlarının ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklemli ve uzun süreli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu; ayrıca bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi gibi yeni ve yenilikçi tedavi hedeflerinin araştırılmasının PCOS yönetiminde geleceğe yönelik önemli katkılar sağlayabileceği vurgulanmıştır [2].

Sonuç olarak, PCOS yönetiminde yaşam tarzı temelli yaklaşımlar yalnızca semptomların kontrolünde değil, aynı zamanda uzun vadeli metabolik ve üreme sağlığı sonuçlarının iyileştirilmesinde de temel bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Beslenme, egzersiz, uyku düzeni, stres yönetimi ve mikrobiyota odaklı müdahaleler, farmakolojik tedavilerin etkinliğini destekleyen bütüncül bir tedavi planının vazgeçilmez bileşenleri haline gelmekte; bu yaklaşım, PCOS'un gelecekteki klinik uygulamalarında bireyselleştirilmiş ve multidisipliner bir yönetim modeline zemin hazırlamaktadır

Kaynaklar

- 1-Stańczak, N. A., Grywalska, E., & Dudzińska, E. (2024). The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. *Annals of Medicine*, 56(1), 2357737. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2357737> (doi.org in Bing)
- 2-Norman, R. J., Masters, L., Milner, C. R., Wang, J. X., & Davies, M. J. (2001). Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or diabetes in women with PCOS. *Human Reproduction*, 16(9), 1995–1998. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.9.1995> (doi.org in Bing)
- 3-Gautam, R., Maan, P., Jyoti, A., Kumar, A., Malhotra, N., & Arora, T. (2025). The role of lifestyle interventions in PCOS management: A systematic review. *Nutrients*, 17(310). <https://doi.org/10.3390/nu17310>
- 4-Jeanes, Y. M., Barr, S., Smith, K., & Hart, K. H. (2009). Dietary management of women with polycystic ovary syndrome in the United Kingdom: The role of dietitians. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 22(6), 551–558. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2009.00987.x> (doi.org in Bing)
- 5-Seval, M. M., Acar, N., Şükür, Y. E., Özmen, B., Atasever, M., Sönmezer, M., Berker, B., & Atabekoğlu, C. S. (2017). The effect of myo-inositol and folic acid supplementation on clinical and laboratory parameters in PCOS patients undergoing IVF. *Gynecological Endocrinology*, 33(7), 524–528. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1306844> (doi.org in Bing)
- 6-Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, 19(1), 41–47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098> (doi.org in Bing)
- 7-Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J. P., Fusi, F., Occhi, F., & De Santis, L. (2009). Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles: A prospective, controlled, randomized trial. *Fertility and Sterility*, 91(5), 1750–1754. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.064> (doi.org in Bing)
- 8-Gerli, S., Mignosa, M., & Di Renzo, G. C. (2003). Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: A randomized double blind placebo-controlled trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 7(3), 151–159.
- 9-Chiu, T. T., Rogers, M. S., Briton-Jones, C., & Haines, C. (2003). Effects of myo-inositol on the in vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Human Reproduction*, 18(2), 408–416. <https://doi.org/10.1093/humrep/18.2.408> (doi.org in Bing)
- 10-Ciotta, L., Stracquadanio, M., Pagano, I., Carbonaro, A., Palumbo, M., & Gulino, F. (2011). Effects of myo-inositol supplementation on oocyte quality in

PCOS patients: A double blind trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 15(5), 509–514.

- 11-Raffone, E., Rizzo, P., & Benedetto, V. (2010). Insulin sensitizer and r-FSH administration improves IVF outcome in PCOS patients. *Gynecological Endocrinology*, 26(9), 684–689. <https://doi.org/10.3109/09513591003797217> (doi.org in Bing)
- 12-Moran, L. J., Ko, H., Misso, M., Marsh, K., Noakes, M., & Teede, H. J. (2003). Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77(3), 588–592. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.3.588> (doi.org in Bing)
- 13-Stamets, K., Taylor, D. S., Kunselman, A., Demers, L. M., Pelkman, C. L., & Legro, R. S. (2004). A randomized trial of lifestyle modification in women with PCOS. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(7), 3576–3582. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031606> (doi.org in Bing)
- 14-Herriot, A. M., Whitworth, A., Jones, R., & Cockburn, J. (2008). Lifestyle intervention in lean women with PCOS: Retrospective audit. *Clinical Endocrinology*, 68(5), 720–726. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03100.x> (doi.org in Bing)



BÖLÜM 30

Endometriyal Reseptivitenin Ultrasonografik Bir Göstergesi Olarak Endometriyum Kalınlığı: İmplantasyon, Gebelik Sonuçları ve Gelecek Perspektifleri

Esra Ulusoy¹ & Özcan Budak²

Giriş

Uterus embriyonun yerleşerek gelişimini sürdürdüğü dinamik yapıya sahip üreme organıdır. Endometriyum; uterusu döşeyen, her siklusta yenilenen fonksiyonel ve sabit kalan bazal tabakalardan oluşan yapıdır. Yardımcı üreme teknolojilerinde (ART) klinik gebelik başarısını artırmak için takip edilen önemli değişkenlerden biri olan endometriyum kalınlığı, endometriyal reseptivitenin parametrelerinden biridir. Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) endometriyum kalınlığını ölçmek için yaygın olarak kullanılan noninvaziv görüntüleme yöntemidir (Zhao ve ark., 2012). ART'nin yaygınlaşmasıyla tüp bebek (IVF) ve mikroenjeksiyon (ICSI) sikluslarında rutin olarak kontrol edilen endometriyum kalınlığı, gerekli görülen durumlarda transferin ertlenmesine sebep olan tedavi sürecini doğrudan etkileyen önemli bir belirleyicidir (Mahutte ve ark., 2022). Endometriyum kalınlığının implantasyon başarısı ve canlı doğum oranı üzerine etkisi uzun zamandır genel bir yargıyla sonuçlanamayan tartışma konusudur (Aboulghar ve Aboulghar, 2023).

Literatürde; endometriyum kalınlığıyla ilgili kesin bir sınırı belirtilmesinin doğru olmadığını (Ata ve ark., 2023) bu parametrenin tek başına belirleyici olamayacağını düşünen (Kovacs ve ark., 2003) araştırmacıların yanında, 7–14 mm aralığını eşik değer kabul eden (Weissman ve ark., 1999) eşik değerin altında gebelik oranının ciddi oranda düştüğünü belirten çalışmalar mevcuttur (Al-Ghamdi ve ark., 2008; Mahutte ve ark., 2022).

Amacımız; endometriyumun yapısını, endometriyal reseptivitenin temellerini, endometriyum kalınlığının implantasyon ile ilişkisini, ince ve kalın

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 0009-0003-6717-7943

² Doç. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 0000-0002-2617-3175

endometriyum eşik değerleri ile klinik sonuçlarını ve tedavi yöntemlerini ayrıntılı biçimde incelemektir.

Endometriyumun Yapısı ve Fizyolojisi

Endometriyum temel olarak iki tabakadan oluşur. Stratum fonksiyalis her menstrual siklusta hormonal uyarıya cevap olarak proliferatif olup yenilenmek üzere dökülen işlevsel tabakadır. Stratum bazalis ise fonksiyonel tabakanın rejenerasyonunu sağlar (Baerwald ve Pierson, 2004). Endometriyum siklusun farklı zamanlarında farklı kalınlıkta gözlemlenmektedir. Foliküler fazda yükselen östrojen seviyeleri proliferasyonu tetikleyerek endometriyum kalınlığını ~10 mm'ye kadar yükseltir. Ovulasyonun ardından progesteronun etkisiyle sekretuar faza geçilir ve implantasyon penceresi olarak adlandırılan zaman aralığında endometriyum embriyo kabulüne hazır hale gelir (García-Montero ve ark., 2026). İmplantasyon penceresi, siklusun 20–24. günleri arasına denk gelir. Endometriyal glandlar, stromal hücreler ile pinopodların morfolojik değişimini kapsar (Parkpinyo ve ark., 2025). Endometriyal reseptivite, yalnızca kalınlık ile açıklanamayan, çok sayıda moleküler ve hücrel faktörden etkilenen durumdur. Epigenetik düzenlemeler, gen ekspresyonu ve hormonal sinyal yolları bu sürecin önemli parçalarıdır (Del Aguila ve ark., 2026).

Tablo 1. Menstrüel siklus fazlarına göre endometriyum kalınlığı ve özellikleri

Siklus Fazı	SiklusGünleri	Kalınlık (mm)	US Paterni	Dominant Hormon
Erken foliküler faz	Gün 1–5	2–4 mm	İnce, düzensiz	Östrojen (düşük)
Geç foliküler faz	Gün 6–13	5–10 mm	Trilaminar patern	Östrojen (artan)
Ovülasyon	~Gün 14	10–14 mm	Trilaminar / maksimum	Östrojen + LH piki
Erken sekretuar faz	Gün 15–19	10–14 mm	Homojen / ekojen	Progesteron (artan)
İmplantasyon penceresi*	Gün 20–24	10–14 mm	Homojen, pinopodlar aktif	Progesteron (pik)
Geç sekretuar faz	Gün 25–28	10–12 mm	Homojen, glandlar aktif	Progesteron (azalan)

*İmplantasyon penceresi: Blastosistin endometriyuma tutunabildiği kısıtlı süreyi ifade eder. US: Ultrasonografi. Kaynak: Baerwald ve Pierson (2004); Zhao ve ark. (2012); Parkpinyo ve ark. (2025); García-Montero ve ark. (2026).

Endometriyal Reseptivite Kavramı ve Moleküler Temeller

Endometriyal reseptivite, endometriyumun embriyoyu kabul etmek için hazır hale gelme sürecidir. Ultrasonografik parametrelerin yanında moleküler belirteçlerle de ölçümü yapılmaktadır (Parkpinyo ve ark., 2025). Moleküler belirteçler arasında en bilinenleri; Homeobox A10 (HOXA10), lökosit inhibe edici faktör (LIF) ve integrinlerdir (Limam ve ark., 2025; Parkpinyo ve ark., 2025).

HOXA10 ve Endometriyal Reseptivitedeki Rolü

HOXA10, homeobox gen ailesinden olan bir transkripsiyon faktörüdür. Endometriyal reseptivite, implantasyon ve desidualizasyon ile yakından ilişkilidir. HOXA10' un önemli görevlerinden biri de integrin ekspresyonudur (Zhang ve ark., 2022). İntegrinler, blastosist tutunmasında doğrudan rol oynayan adhezyon molekülleri olarak karşımıza çıkmaktadır (Parkpinyo ve ark., 2025). HOXA10 ekspresyonunun bozulduğu endometriyal ortamlarda implantasyon başarısızlığının belirgin biçimde arttığı gözlenmiştir (Mishra ve Modi, 2025). Benzer şekilde Zhang ve ark. (2022) HOXA10 ve $\alpha\beta3$ integrinin birlikte hareket ettiğini ve endometriyal reseptivite belirteçleri arasında önemli rol oynadığını vurgulamıştır.

İntegrinler

İntegrinler, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerine katkı sağlayan transmembran glikoproteinlerdir. İmplantasyon penceresinde, endometriyum epiteline eksprese edilen integrin $\alpha\beta3$ blastosistin adhezyonunda görev alır. HOXA10 tarafından kontrol edilen integrin $\alpha\beta3$, endometriyal reseptiviteyi doğrudan etkileyen ve başarılı bir implantasyon ortamı hazırlamak için varlığına ihtiyaç duyulan önemli bir belirteçtir (Parkpinyo ve ark., 2025). Elnaggar ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada integrin $\alpha\beta3$ 'ün açıklanamayan infertilite nedeni olabileceği kanısına varılmıştır.

LIF (Lökosit İnhibe Edici Faktör)

İnterlökin-6 sitokin ailesinden olan LIF (Xu ve ark., 2026), östrojen ve progesteronun etkisiyle implantasyon penceresi süresince yoğun şekilde eksprese edilir (Karakelleoğlu ve Karadağ, 2026). HOXA10 transkripsiyon faktörünün ekspresyonun baskılanması, $\alpha\beta3$ integrininde olduğu gibi LIF ekspresyonunda da azalmaya sebep olur. Açıklanamayan infertilite olgularında ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı yaşayan hastalarda LIF seviyelerinin belirgin şekilde düşük olduğu gözlemlenmektedir. Bu bulgu, LIF'in endometriyal reseptivitenin temel belirteçlerinden biri olduğuna işaret etmektedir (Limam ve ark., 2025).

ERA (Endometriyal Reseptivite Analizi)

ERA, implantasyon penceresinin kişiselleştirilmiş şekilde belirlenmesi amacını taşıyan tanısal bir araçtır. Özellikle tekrarlayan başarısız in vitro

fertilizasyon sikluslarında ve tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarında klinik gebelik başarısını artırdığı tespit edilmiştir (Dahiphale ve ark., 2024). Simon ve ark., (2016) da ERA' nın embriyo transfer zamanını belirlemeye yardımcı olarak implantasyon potansiyelini artırdığı belirtilmiştir. ERA'nın sınırlılıklarına dikkat çeken diğer çalışmalarda ise; tekrarlayan implantasyon başarısızlığı görülen hastalarda implantasyon başarısını artırsa da her infertil bireyde klinik gebeliği artırdığı gözlemlenmemiştir (Luo ve ark., 2023; Liu ve ark., 2022). ERA'nın implantasyon başarısını olumlu yönde etkileyebileceğini vurgulayan çalışmalara karşı geniş örneklemeye sahip çalışmalar; ERA uygulanan hastaların implantasyon başarısında herhangi bir artış görülmediği (Mei ve ark., 2023) hatta uygulanmayan hastaların başarısının daha yüksek olduğu sonucuna varmıştır (Cozzolino ve ark., 2022). Literatürdeki çelişkili sonuçlar ERA'nın rutin kullanımını tercih etmek yerine implantasyon penceresi kaymış hastalarda tercih edilmesi ve konu ile ilgili daha fazla araştırma yapılmasına yönlendirmektedir.

Endometriyum Kalınlığının Ölçümü ve Ultrasonografik Değerlendirme

Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile; endometriyal doku, uzun ekseninde her iki tabakayı birden kapsayacak şekilde ölçülür (Zhao ve ark., 2012). Literatürde, IVF sikluslarında endometriyum kalınlığı; hCG uygulamasının yapıldığı gün, oosit toplama günü ya da dondurulmuş embriyo transferi (FET) sikluslarında transfer öncesi değerlendirilmektedir (Al-Ghamdi ve ark., 2008; Zhao ve ark., 2014; Yuan ve ark., 2016). Ölçüm zamanındaki farklar sonuçlar arasında tutarsızlığa sebep olup görüş birliğini engellemektedir. Ölçümün standartlaştırılması, karşılaştırmalı çalışmalar açısından büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar; yalnızca kalınlığın değil, endometriyal ekonun (trilaminar/homojen patern) ve subendometriyal kan akımının da birlikte değerlendirilmesinin klinik tahmin gücünü artırdığını göstermektedir (Rashidi ve ark., 2005; Zhao ve ark., 2012; Aboulghar ve Aboulghar, 2023).

Endometriyum Kalınlığı ve İmplantasyon İlişkisi

İmplantasyonun; apozisyon, adezyon ve invazyon olmak üzere üç fazı vardır. Embriyonun endometriyuma tamamen gömülmesi yaklaşık 4 gün sürmektedir. İmplantasyonun başarılı bir şekilde gerçekleşmesi için embriyo kalitesinin iyi, endometriyal reseptivitenin uygun olması gerekmektedir (Tomic ve ark., 2020).

Endometriyal reseptivite endometriyumun embriyoyu kabul etmek için hazır hale gelme sürecidir ve bir çok parametreye bağlıdır. Bu parametrelerden biri olan endometriyum kalınlığı ile ilgili yapılan çalışmalarda eşik değerin ne olması gerektiği konusunda henüz görüş birliği sağlanamamış olsa da genel kabul gören değer 7-8 mm'dir. Eşik değerin altındaki kalınlıklar ince endometriyal doku olarak nitelendirilip düşük klinik gebelik ve implantasyon başarısızlığı ile ilişkilendirilmektedir. Gao ve ark. (2020)' na göre endometriyum kalınlığı azaldıkça klinik gebelik, implantasyon ve canlı doğum oranı da düşmüştür. Bu genellemeyi doğru bulmayan başka bir çalışmada; en yüksek canlı doğum oranı

10-12 mm endometriyum kalınlığında elde edilmiş olsa bile, 4-6 mm'de de gebelik gözlemlendiği ve kesin bir sınır belirlemenin yanlış olduğu vurgulanmıştır (Ata ve ark., 2023).

Zhao ve ark. (2012), IVF-ET sikluslarını kapsayan çalışmalarında; endometriyal kalınlık ile birlikte paternin de implantasyon başarısını etkilediğini ortaya koymuş ve trilaminar paternin klinik gebelik ile pozitif korelasyon gösterdiğini raporlamıştır. Al-Ghamdi ve ark. (2008) ise IVF-ET siklusunu inceledikleri çalışmalarında, endometriyum kalınlığı ile IVF başarısı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ancak bu ilişkinin çok değişkenli analizde bağımsızlığını yitirdiğini bildirmiştir. Kovacs ve ark. (2003), 1.228 IVF/ICSI siklusunu inceleyerek endometriyum kalınlığının 6 mm ve üzerinde olduğu durumlarda gebelik oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadığını öne sürmüş ve kalınlığın tek başına öngörücü gücünün sınırlı olduğunu savunmuştur. Öte yandan Yuan ve ark. (2016), 10.787 taze IVF-ICSI siklusunu kapsayan kapsamlı çalışmalarında, endometriyum kalınlığının 10-15 mm arasında olduğu durumlarda en yüksek klinik gebelik ve canlı doğum oranlarına ulaşıldığını bildirmiştir. Rashidi ve ark. (2005) 150 infertil bireyde yaptığı çalışmada, endometriyum kalınlığı eşik değerini 9-12 mm olarak belirlemiş; bu değer altındaki ve üstündeki değerlerde gebelik görülmediğini belirtmiştir. Pérez-Milán ve ark. (2025), taze ve dondurulmuş embriyo transferlerini kapsayan güncel sistematik derleme ve meta-analizlerinde; ince endometriyumun (<7 mm) her iki transfer tipinde de gebelik oranlarını anlamlı düzeyde azalttığını doğrulamış ve endometriyum kalınlığının ART sonuçları üzerindeki bağımsız etkisini vurgulamıştır. Bu ve ark. (2016) tarafından embriyo transferi sırasında 8-14 mm'lik endometrial kalınlığın en yüksek gebelik başarı oranını gösterdiği belirtilmiştir.

Yardımcı Üreme Teknolojilerinde Endometriyum Kalınlığının Klinik Kullanımı

Endometriyal kalınlık ART'de rutin olarak kontrol edilen parametrelerden biridir. Farklı transfer türlerinde endometriyal kalınlığın gebelik başarısına uygun olduğu değer değişkenlik göstermiştir.

Taze Embriyo Transferi Siklusları

Taze transfer sikluslarında endometriyum kalınlığı, genellikle hCG uygulaması günü ölçülmektedir. Bu dönemde ölçülen kalınlık, doğrudan over stimülasyon protokolü ve östrojen seviyeleri tarafından belirlenmektedir. Huang ve ark. (2025), taze IVF, FET ve PGT-A sikluslarını karşılaştırdığı çalışmada; <6 mm endometriyum kalınlığının canlı doğum oranlarını her üç grupta da belirgin biçimde azalttığını, taze sikluslarda ise 10-11.9 mm arasının optimum aralık olduğunu bildirmiştir. FET ve PGT-A sikluslarında endometriyum kalınlığının, taze siklusa göre daha sınırlı etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır. Taze sikluslarda yüksek östrojen düzeyleri zaman zaman endometriyal gelişimi desteklerken, aşırı

over cevabı ile ilişkili patolojik durumlarda ince endometriyum gelişebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Dondurulmuş Embriyo Transferi (FET) Siklusları

FET sikluslarında endometriyum, doğal siklus ya da yapay hormonal hazırlık protokolleri aracılığıyla hazırlanmaktadır. Bu sikluslarda endometriyum kalınlığı transfer günü ölçülmekte olup ince endometriyum (<7 mm) siklusun iptal edilmesi veya hormonal desteğin artırılması açısından önemli bir klinik karar noktasını temsil etmektedir. Song ve ark. (2023), FET sonrasında erken gebelik komplikasyonlarını değerlendirdiği çalışmada; endometriyum kalınlığının gebelik kaybı ile ilişkili olduğunu, özellikle <7 mm'nin olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunduğunu raporlamıştır. Kahana ve ark. (2024), FET sikluslarında ince ve normal endometriyum grupları arasındaki farkları karşılaştırdığı çalışmasında; ince endometriyumlu grupta daha düşük klinik gebelik ve daha yüksek düşük oranı saptamıştır.

Donör Oosit Siklusları

Donör oosit sikluslarında embriyo transferinin gerçekleşeceği hastanın endometriyumu, transferine uygun olacak şekilde hazırlanmaktadır. Bu sikluslarda embriyo kalitesi sabit tutulduğundan, endometriyum kalınlığının gebelik sonuçları üzerindeki bağımsız etkisinin daha net biçimde ortaya konabileceği kabul edilmektedir. Mevcut veriler; donör oosit sikluslarında da taze ve FET verileriyle tutarlı biçimde, ince endometriyumun gebelik şansını azalttığını ortaya koymaktadır (Pérez-Milán ve ark., 2025). Bu grupta, özellikle Asherman sendromu veya kronik endometrit öyküsü bulunan alıcı hastalarda, endometriyal hazırlık protokollerinin kişiselleştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

PGT-A Siklusları

Öploid embriyo transferinin tercih edildiği PGT-A (preimplantasyon genetik test - anöploidi) sikluslarında, embriyo kalitesinin kontrol altına alındığı kabul edildiğinden endometriyal faktörlerin etkisi daha belirgin biçimde değerlendirilebilmektedir. Clarke ve ark. (2026) öploid embriyo transferlerinde ince endometriyumun gebelik başarısını önemli ölçüde kısıtladığını ortaya koymuştur. Huang ve ark. (2025), PGT-A sikluslarında da <6 mm endometriyumun canlı doğum oranlarını belirgin biçimde düşürdüğünü göstermiştir. Elde edilen bulgular endometriyum kalınlığının embriyo kalitesinden bağımsız bir reseptivite belirteci olduğunu desteklemektedir.

İnce Endometriyum: Tanımı, Nedenleri ve Klinik Sonuçları

İnce endometriyum, literatürde genellikle 7 mm altındaki kalınlık olarak tanımlanmakla birlikte bazı çalışmalar 6 mm sınırını benimsemektedir. İnce endometriyum etiyoloji açısından değerlendirildiğinde; asherman sendromu,

kronik endometrit, geçirilmiş uterin cerrahi, yetersiz östrojenik uyarım, tekrarlayan kürtaj, endometriyal ince dokunun konjenital morfolojisi ve subendometriyal kan akımının azalması ön plana çıkmaktadır (Clarke ve ark., 2026). Guo ve ark. (2026), 11.449 IVF/ICSI olgusunu kapsayan geniş çaplı retrospektif çalışmalarında; ince endometriyumlu hastalarda klinik gebelik sonuçlarını tahmin etmeye yönelik bir prediktif model geliştirmiş ve endometriyum kalınlığının; yaş, embriyo kalitesi ve hormonal parametrelerle birlikte bağımsız bir katkı sağladığını ortaya koymuştur.

İnce endometriyum; yalnızca gebelik başarısını azaltmakla kalmayıp, gebelik komplikasyonları açısından da risk oluşturmaktadır. Liao ve ark. (2022), ince endometriyumla gerçekleşen IVF gebeliklerinde preterm doğum riskinin, plasenta previa sıklığının ve düşük doğum ağırlıklı bebek oranının arttığını bildirmiştir. Bu bulgular; yetersiz endometriyal hazırlığın trofoblast invazyonunu kısıtlayarak plasenta fonksiyonunu olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir.

İnce Endometriyum Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

İnce endometriyuma yönelik tedavi seçenekleri giderek çeşitlenmekte ve büyük ilgi görmektedir. Hormonal destekten rejeneratif tıbbı kadar geniş bir yelpazeyi kapsayan bu yaklaşımlar, birbirini tamamlayan mekanizmalar aracılığıyla endometriyal proliferasyonu ve reseptiviteyi artırmayı hedeflemektedir.

Uzun Süreli Östrojen Kullanımı ve Düşük Doz Aspirin

Endometriyal proliferasyonun temel hormonal uyarıcısı olan östrojenin doz ve süresinin artırılması, ince endometriyum tedavisinde en yaygın kullanılan yaklaşımlardan biridir. Oral veya vajinal yoldan uygulanan yüksek doz östradiol, endometriyum kalınlığını yaklaşık 1–2 mm artırabilmektedir; ancak yanıt bireysel değişkenlik göstermektedir (Keng ve ark., 2025). Düşük doz aspirin (75–100 mg/gün), subendometriyal kan akımını artırması sayesinde endometriyal gelişimi destekleyen, ucuz ve erişilebilir bir ajandır. Ağ meta-analizi verilerine göre aspirin, endometriyum kalınlığını artırma açısından G-CSF'den sonra ikinci en etkili müdahale olarak konumlandırılmaktadır (Keng ve ark., 2025).

Pentoksifilin + Tokoferol

Pentoksifilinin ve tokoferolün sperm kalitesini artırmak için kullanıldığı bilinmektedir. Aleyasin ve ark. (2009) pentoksifilin ve tokoferol uygulaması sonucunda klinik gebelik oranında artış olduğunu belirtmiştir. Endometriyum kalınlığı üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yapılan bir diğer çalışmada ise, pentoksifilin ve tokoferolün endometriyal kalınlıkta önemli bir artışa sebep olduğu tespit edilmiştir (Krief ve ark., 2021). Bu kombinasyon, Asherman sendromu veya geçirilmiş uterin cerrahi sonrası ince endometriyumda alternatif bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

G-CSF (Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör)

G-CSF, endometriyal kök hücre aktivasyonu ve angiogenez üzerindeki etkisiyle ince endometriyum tedavisinde araştırılan biyolojik bir ajandır. İntrauterin infüzyon yoluyla uygulanan G-CSF'nin; endometriyal kalınlığı artırma açısından ağ meta-analizlerinde en yüksek etkinlik sırasına (SUCRA %78.48) sahip olduğu gösterilmiştir (Keng ve ark., 2025). Ancak klinik gebelik oranları üzerindeki etkisi, endometriyum kalınlığı üzerindeki etkisiyle kıyaslandığında daha sınırlı kalmaktadır; bu durum, kalınlık artışının her zaman işlevsel reseptivite iyileşmesiyle eş anlamlı olmadığını düşündürmektedir.

PRP (Trombositten Zengin Plazma) Uygulamaları

PRP, otolog kandan elde edilen ve yoğun büyüme faktörü içeriğiyle doku onarımını ve angiogenezi destekleyen bir biyolojik üründür. İnce endometriyum tedavisinde intrauterin PRP infüzyonu son yılların en çok araştırılan yöntemleri arasına girmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri; PRP'nin endometriyum kalınlığını artırmakla birlikte klinik gebelik oranlarını da anlamlı biçimde iyileştirdiğini ve tüm müdahaleler içinde en kapsamlı etkinliğe sahip yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır (Liu ve ark., 2024; Keng ve ark., 2025). Bir diğer ağ meta-analizi çalışmasında PRP, klinik gebelik oranı iyileştirilmesinde en yüksek SUCRA değerine (80.12%) sahip müdahale olarak öne çıkmaktadır (Keng ve ark., 2025).

Kök Hücre Tedavileri ve Ekzozomlar

Mezenkimal kök hücre (MKH) tedavileri, endometriyal hasar ve Asherman sendromu gibi refrakter ince endometriyum olgularında umut verici bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. Kök hücrelerden türetilen ekzozomlar, endometriyal onarım ve angiogenezi destekleyen büyüme faktörü ve mikroRNA içerikleriyle yeni bir terapötik araç olarak değerlendirilmektedir. (Lin ve ark., 2026). Bu alandaki araştırmalar sürmekte olup büyük ölçekli klinik çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Maternal ve Perinatal Sonuçlar

Endometriyum kalınlığının yalnızca gebelik elde etme üzerinde değil, gebeliğin seyri ve perinatal sonuçlar üzerinde de etkisi olduğuna dair kanıtlar giderek güçlenmektedir. Liao ve ark. (2022), 22 çalışmayı kapsayan sistematik derleme ve meta-analizlerinde; ince endometriyumla (<7.5 mm) gerçekleşen IVF gebeliklerinde preterm doğum riskinin, plasenta previa sıklığının, hipertansif gebelik bozuklukları oranının ve düşük doğum ağırlıklı bebek sıklığının belirgin biçimde arttığını bildirmiştir. Bu bulgular; endometriyal kalınlığın plasantasyon kalitesini de etkileyebileceğine işaret etmektedir. Yetersiz endometriyal hazırlık, trofoblast invazyonunu kısıtlayarak plasenta fonksiyonunu olumsuz etkileyebilmekte ve bu durum hem annenin hem de bebeğin sağlığı açısından uzun vadeli sonuçlar doğurabilmektedir. Kalın endometriyumun (>14 mm)

perinatal sonuçlar üzerindeki etkisi ise taze sikluslar için daha sınırlı incelenmiş olmakla birlikte, Liao ve ark. (2022) >14 mm endometriyumun taze sikluslarda gebelik sonuçlarını olumsuz etkilemediğini bildirmiştir.

Epigenetik ve Moleküler Perspektiften Endometriyum Kalınlığı

Endometriyum kalınlığının altındaki biyolojik mekanizmaları anlamak için yalnızca yapısal değil, moleküler ve epigenetik düzeyde de değerlendirme yapılması gerekmektedir. Del Aguila ve ark. (2026), IVF süreçlerindeki kadınlarda endometriyal epigenetik saat zamanlamasını incelemiş ve endometriyal yaşlanmanın, hormonal çevrim ve klinik parametre olarak ölçülen kalınlıkla uyumsuzluk gösterebileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışma; biyolojik ve kronolojik endometriyal olgunluk arasındaki uyumsuzluğun implantasyon başarısızlıklarını açıklamada kritik bir rol oynayabileceğine dair yeni bir perspektif sunmaktadır. Epigenetik saat kavramı, endometriyal reseptivitenin yalnızca kalınlıkla değil, doku düzeyindeki DNA metilasyon profiliyle de ilgili olduğunu düşündürmektedir. Endometriyal mikrobiyom da bu bağlamda giderek artan bir ilgi görmektedir. Sağlıklı bir endometriyal ortamın sürdürülmesinde Lactobacillus türlerinin baskın olduğu mikrobiyom profilinin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Karadbhajne ve ark., 2025). Gelecekte endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde moleküler biyobelirteçlerin ultrasonografik parametrelerle birlikte kullanılmasının gerekliliği öngörülmektedir.

Endometriyum Kalınlığı Hakkında Devam Eden Tartışmalar

Gerçek Eşik Değer 7 mm mi?

Literatürde 7 mm eşik değeri genel kabul görmüş olsa da, bu değer in mutlak bir sınır olarak yorumlanması tartışmalıdır. Bazı çalışmalar; 4-6 mm endometriyum kalınlığında bile başarılı gebelik sonuçlarının elde edilebildiğini bildirmiş ve transfer iptalinin her zaman doğru olmayabileceğini savunmuştur (Aboulghar ve Aboulghar, 2023). Aboulghar ve Aboulghar (2023), mevcut çalışmaların büyük bölümünün retrospektif ve konfonder değişkenler açısından yetersiz dizayn edildiğini vurgulayarak, endometriyum kalınlığı eşik değerinin belirlenmesinde randomize çalışmalara ihtiyaç duyulduğunun altını çizmiştir.

Kalın Endometriyum Gerçekten Zararlı mı?

Weissman ve ark. (1999) endometriyum kalınlığının >14 mm olduğu olgularda implantasyon ve gebelik oranlarında belirgin bir düşüş gözlemlemişlerdir. Bu durum; artmış kalınlığın alışılmışın dışında bir endometriyal reseptivite profilini yansıtabileceği ya da altta yatan patolojilerin (endometriyal polip, hiperplazi vb.) bir göstergesi olabileceği biçiminde yorumlanmıştır. Bununla birlikte, taze IVF sikluslarını kapsayan meta-analiz verileri >14 mm endometriyumun gebelik sonuçlarını olumsuz etkilemediğini öne sürmüştür (Liao ve ark., 2022). Literatürde yer alan çelişkili bulgular; kalın

endometriyumun zararlı mı yoksa sadece altta yatan bir patolojinin belirtisi mi olduğu sorusunu gündeme taşımaktadır.

Kalınlık mı, Yoksa Reseptivite mi Daha Önemli?

Ultrasonografik kalınlık ölçümünün, gerçek endometriyal reseptiviteyi tam olarak yansıtip yansıtmadığı tartışmalı olmaya devam etmektedir. ERA çalışmaları; biyolojik olarak non-reseptif endometriyumun ultrasonografik olarak normal kalınlık gösterebileceğini ortaya koymuştur (Dahiphale ve ark., 2024; Mei ve ark., 2023). Elde edilen veriler ultrasonografik parametrelerin işlevsel reseptivite ile tam örtüşmeyebileceğini ve moleküler araçların tanı sürecine entegre edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Endometriyal mikrobiyom, epigenetik profil ve HOXA10/LIF ekspresyon düzeyleri gibi biyobelirteçler, kalınlık ölçümüyle tamamlayıcı bir değerlendirme profili oluşturabilir.

ERA Testi Rutin Kullanılmalı mı?

ERA testinin rutin IVF pratiğine dahil edilmesi tartışmalı olmayı sürdürmektedir. Sistematik derlemeler; ERA'nın tekrarlayan başarısız transferlerde yer değiştirmiş implantasyon pencerelerini tanımlamada değer taşıdığını, ancak genel infertil popülasyonda veya öploid embriyo transfer sikluslarında rutin uygulamanın gebelik oranlarını anlamlı düzeyde artırmadığını göstermektedir (Mei ve ark., 2023). Bu veriler; ERA'nın bireyselleştirilmiş bir araç olarak, standart protokollerden başarı elde edilemeyen özel hasta gruplarına yönlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Güncel Araştırmalar ve Gelecek Perspektifleri

Literatürdeki son çalışmalar; endometriyum kalınlığının klinik önemine ek olarak, bu parametrenin tahmin modellerine entegrasyonu üzerine yoğunlaşmaktadır. Guo ve ark. (2026), 11.449 olguyu kapsayan çalışmalarında, endometriyum kalınlığını diğer klinik değişkenlerle birlikte kullanan makine öğrenmesi destekli bir prediktif model geliştirmiş ve bu modelin standart protokollere kıyasla daha yüksek doğruluk sağladığını bildirmiştir. Del Aguila ve ark. (2026) ise epigenetik saat analizini endometriyal değerlendirmeye entegre ederek; biyolojik doku yaşının implantasyon başarısındaki rolünü araştırmış ve bu alanda yeni biyobelirteçlerin geliştirilebileceğine dair umut verici veriler sunmuştur.

Endometriyal mikrobiyom araştırmaları da bu alanda önemli bir gelişme olarak öne çıkmaktadır. Lactobacillus-dominant mikrobiyom profilinin yüksek implantasyon başarısıyla, buna karşın disbiozun implantasyon başarısızlığıyla ilişkilendirildiği görülmektedir (Karadbhajne ve ark., 2025; Su ve ark., 2024). Bu alandaki gelişmeler; endometriyal değerlendirmenin gelecekte yalnızca ultrasonografik ölçümle sınırlı kalmayacağını, moleküler ve epigenetik profillemenin de rutin pratiğe dahil edileceğini öngörmektedir.

Sonuç

Endometriyum kalınlığı; IVF/ICSI tedavileri de dahil olmak üzere tüm yardımcı üreme teknolojisi uygulamalarında değerlendirilmesi gereken, klinik açıdan anlamlı bir parametredir. Mevcut literatür; 7–8 mm eşiğinin altında gebelik oranlarının belirgin biçimde düştüğünü tutarlı şekilde ortaya koymaktadır. Optimal endometriyum kalınlığı, yüksek kaliteli embriyo ile birleştğinde en yüksek implantasyon ve canlı doğum oranlarına ulaşılmasına zemin hazırlamaktadır. Bununla birlikte, endometriyum kalınlığının tek başına bir öngörü aracı olarak sınırlı kaldığı da göz ardı edilemez. Endometriyum kalınlığı ile birlikte; endometriyal patern, hormonal profil, embriyo kalitesi, hasta yaşı ve epigenetik faktörler gebelik başarısının şekillendirilmesinde belirleyici rol oynamaktadır.

İnce endometriyum tedavisinde PRP ve G-CSF başta olmak üzere rejeneratif tedavilerin umut verici sonuçlar ortaya koyduğu, kök hücre uygulamaları ve ekzozom tedavilerinin ise araştırma aşamasında ilerleme kaydettiği görülmektedir. Endometriyal mikrobiyom, epigenetik saat ve HOXA10/LIF gibi moleküler biyobelirteçlerin klinik pratiğe entegrasyonu, endometriyal reseptivitenin daha hassas ve kişiselleştirilmiş biçimde belirlenmesine olanak tanıyacaktır. Klinisyenlerin, endometriyum kalınlığını bütüncül bir klinik tablo içinde değerlendirmesi; bu parametreyi izole bir karar kriteri olarak değil, çok değişkenli bir değerlendirme sürecinin bir parçası olarak kullanması önerilmektedir.

Klinik Uygulamaya Yönelik Temel Noktalar

- Endometriyum kalınlığı tek başına gebelik başarısını belirlemez; embriyo kalitesi, hormonal profil ve endometriyal paternle birlikte değerlendirilmelidir.
- 7–8 mm altındaki değerlerde implantasyon ve klinik gebelik oranları belirgin biçimde azalabilir.
- Trilaminar (üçlü çizgi) endometriyal patern, kalınlık kadar önemli bir reseptivite göstergesidir.
- İnce endometriyumlu olgularda PRP intrauterin infüzyonu ve G-CSF uygulaması, hem kalınlık artışı hem de klinik gebelik oranı iyileşmesi açısından umut verici kanıtlar sunmaktadır.
- ERA testi rutin kullanım için değil; tekrarlayan implantasyon başarısızlığı yaşayan veya yer değiştirmiş implantasyon penceresi şüphesi taşıyan olgular için uygundur.
- Gelecekte moleküler reseptivite testleri (mikrobiyom, epigenetik saat, transkriptomik belirteçler), ultrasonografik değerlendirmeyi tamamlayacak ve kişiselleştirilmiş yaklaşımı güçlendirecektir.

Kaynaklar

- Aboulghar, M. A., & Aboulghar, M. M. (2023). Optimum endometrial thickness before embryo transfer: an ongoing debate. *Fertility and Sterility*, 120(1), 99-100. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.04.013
- Al-Ghamdi, A., Coskun, S., Al-Hassan, S., Al-Rejjal, R., & Awartani, K. (2008). The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 6(1), 37. doi: 10.1186/1477-7827-6-37
- Aleyasin, A., Aghahosseini, M., Mohseni, M., & Mahdavi, A. (2009). Effects of pentoxifylline and vitamin E on pregnancy rate in infertile women treated by ZIFT: a randomized clinical trial. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 7(4), 175.
- Ata, B., Liñán, A., Kalafat, E., Ruiz, F., Melado, L., Bayram, A., ... & Fatemi, H. M. (2023). Effect of the endometrial thickness on the live birth rate: insights from 959 single euploid frozen embryo transfers without a cutoff for thickness. *Fertility and Sterility*, 120(1), 91-98. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.035
- Baerwald, A. R., & Pierson, R. A. (2004). Endometrial development in association with ovarian follicular waves during the menstrual cycle. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 24(4), 453-460. doi: 10.1002/uog.1123
- Bu, Z., Wang, K., Dai, W., & Sun, Y. (2016). Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecological Endocrinology*, 32(7), 524-528. doi: 10.3109/09513590.2015.1136616
- Clarke, E. A., Nieto, C. H., Park, J., Siddiqui, S., Kripalani, S., Baird, M., ... & Buyuk, E. (2026). Aetiology of Thin Endometrial Lining and Euploid Single Embryo Transfer Outcomes. *Reproductive BioMedicine Online*, 105766. doi: 10.1016/j.rbmo.2026.105766
- Cozzolino, M., Díaz-Gimeno, P., Pellicer, A., & Garrido, N. (2022). Use of the endometrial receptivity array to guide personalized embryo transfer after a failed transfer attempt was associated with a lower cumulative and per transfer live birth rate during donor and autologous cycles. *Fertility and Sterility*, 118(4), 724-736. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.007
- Dahiphale, S. M., Dewani, D., Dahiphale, J. M., Agrawal, M., Dave, A., Pajai, S., ... & Dahiphale, S. M. (2024). A Comprehensive review of the endometrial receptivity array in embryo transfer: Advancements, applications, and clinical outcomes. *Cureus*, 16(8). doi: 10.7759/cureus.67866

- Del Aguila, N., Sanz, F. J., Sebastian-Leon, P., Romeu, M., Martinez-Martinez, A., Parraga-Leo, A., ... & Diaz-Gimeno, P. (2026). Epigenetic clock timing in the endometrium of women undergoing IVF. *Fertility and Sterility*. doi: 10.1016/j.fertnstert.2026.03.022
- Elnaggar, A., Farag, A. H., Gaber, M. E., Hafeez, M. A., Ali, M. S., & Atef, A. M. (2017). AlphaV β 3 Integrin expression within uterine endometrium in unexplained infertility: a prospective cohort study. *BMC Women's Health*, 17(1), 90. doi: 10.1186/s12905-017-0438-3
- Gao, G., Cui, X., Li, S., Ding, P., Zhang, S., & Zhang, Y. (2020). Endometrial thickness and IVF cycle outcomes: a meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*, 40(1), 124-133. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.09.005
- García-Montero, C., de Castro-Martínez, P., Liviu Boaru, D., Ortega, M. A., & Fraile-Martínez, Ó. (2026). An Overview of the Impact of the Menstrual Cycle on Nutrient Metabolism: An Integrative Perspective. *Nutrients*, 18(7), 1063. doi: 10.3390/nu18071063
- Guo, Y., Luo, Y., Li, Y., Feng, Y., Zhang, J., Yan, J., ... & Xia, X. (2026). Construction and validation of a clinical pregnancy outcome prediction model for infertility treatment using IVF/ICSI: A retrospective study based on 11,449 cases. *Frontiers in Endocrinology*, 17, 1594250. doi: 10.3389/fendo.2026.1594250
- Huang, W., Tang, J., Wei, L., Nong, L., Tang, N., Wei, X., ... & Fan, L. (2025). Association of endometrial thickness with live birth rates among women undergoing fresh IVF, FET, and PGT cycles. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 13, 1530953. doi: 10.3389/fcell.2025.1530953
- Kahana, A., Many, I., Fouks, Y., Almog, B., Baruch, Y., Hamilton, E., ... & Cohen, Y. (2024). Enhancing predictions of embryo implantation in thin endometrium: a comparative analysis of endometrial thickness in frozen versus fresh IVF cycles. *Human Fertility*, 27(1), 2404852. doi: 10.1080/14647273.2024.2404852
- Karadbhajne, P., More, A., & Dzoagbe, H. Y. (2025). The role of endometrial microbiota in fertility and reproductive health: A narrative review. *Cureus*, 17(2). doi: 10.7759/cureus.78982
- Karakelleoğlu, G., & Karadağ, C. (2026). Dysregulated endometrial podocalyxin and LIF expression in women with ovarian endometrioma. *Gynecological Endocrinology*, 42(1), 2662696. doi: 10.1080/09513590.2026.2662696
- Keng, F., Ling, W., Zhao, Z., Yudi, L., Xiang, L., Derong, L., ... & Lingling, Z. (2025). Network meta-analysis on the efficacy of different interventions for treating thin endometrium. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1575248. doi: 10.3389/fendo.2025.1575248

- Kovacs, P., Matyas, S. Z., Boda, K., & Kaali, S. G. (2003). The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Human Reproduction*, 18(11), 2337-2341. doi: 10.1093/humrep/deg461
- Krief, F., Simon, C., Goldstein, R., Ellenberg, L. P., & Ledee, N. (2021). Efficacy of tocopherol and pentoxifylline combined therapy for women undergoing assisted reproductive treatment with poor endometrial development: a retrospective cohort study on 143 patients. *Human fertility (Cambridge, England)*, 24(5), 367-375. doi: 10.1080/14647273.2019.1673906
- Liao, Z., Liu, C., Cai, L., Shen, L., Sui, C., Zhang, H., & Qian, K. (2022). The effect of endometrial thickness on pregnancy, maternal, and perinatal outcomes of women in fresh cycles after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 12, 814648. doi: 10.3389/fendo.2021.814648
- Limam, I., Abdelkarim, M., Kacem-Berjeb, K., Khrouf, M., Feki, A., Braham, M., & Chakroun, N. (2025). Precision Therapeutic and Preventive Molecular Strategies for Endometriosis-Associated Infertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(16), 7706. doi: 10.3390/ijms26167706
- Lin, X., Muthanna, A., Akim, A. M., Hamid, H. A., Jin, Z., Ibrahim, Y. S., ... & Jin, J. (2026). Mesenchymal Stem Cell Therapy for Thin Endometrium: Mechanisms, Delivery Strategies, and Clinical Outcomes: A Systematic Review. *Biomedical Research and Therapy*, 13(2), 8336-8358. doi: [10.15419/z5w81w36](https://doi.org/10.15419/z5w81w36)
- Liu, X., Qian, C., Jiang, X., Zhou, Y., Feng, X., Ding, Y., ... & Zhou, H. (2024). Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of thin endometrium: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC pregnancy and childbirth*, 24(1), 567. doi: 10.1186/s12884-024-06741-3
- Liu, Z., Liu, X., Wang, M., Zhao, H., He, S., Lai, S., ... & Bao, H. (2022). The clinical efficacy of personalized embryo transfer guided by the endometrial receptivity array/analysis on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in physiology*, 13, 841437. doi: 10.3389/fphys.2022.841437
- Luo, R., Wang, J., Liu, Y., Shen, T., Zhao, X., & Liang, Y. (2023). Personalized versus standard frozen-thawed embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 40(4), 719-734. doi: 10.1007/s10815-022-02710-x
- Mahutte, N., Hartman, M., Meng, L., Lanes, A., Luo, Z. C., & Liu, K. E. (2022). Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertility and sterility*, 117(4), 792-800. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.025

- Mei, Y., Wang, Y., Ke, X., Liang, X., Lin, Y., & Wang, F. (2023). Does endometrial receptivity array improve reproductive outcomes in euploid embryo transfer cycles? a systematic review. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1251699. doi: 10.3389/fendo.2023.1251699
- Mishra, A., & Modi, D. (2025). Role of HOXA10 in pathologies of the endometrium. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 26(1), 81-96. doi: 10.1007/s11154-024-09923-8
- Parkpinyo, N., Thanaboonyawat, I., Prechapanich, J., Laokirkkiat, P., Choavaratana, R., Hanamornroongruang, S., & Petyim, S. (2025). Effects of standard and low doses of estradiol on markers of endometrial receptivity in frozen-thawed embryo transfer cycles: Double-blind, randomized clinical trial. *Plos one*, 20(7), e0328871. doi: 10.1371/journal.pone.0328871
- Pérez-Milán, F., Caballero-Campo, M., Carrera-Roig, M., Domínguez-Arroyo, J. A., Moratalla-Bartolomé, E., Alcázar-Zambrano, J. L., ... & Spanish Fertility Society Special Interest Group on Benign Organic Reproductive Disorders. (2025). Impact of endometrial thickness on reproductive outcome in fresh and frozen-thawed embryo transfer: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 66(3), 271-281. doi: 10.1002/uog.29270
- Rashidi, B. H., Sadeghi, M., Jafarabadi, M., & Nejad, E. S. T. (2005). Relationships between pregnancy rates following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and endometrial thickness and pattern. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 120(2), 179-184. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.08.016
- Simon, C., Vladimirov, I. K., Cortes, G. C., Ortega, I., Cabanillas, S., Vidal, C., ... & Pellicer, A. (2016). Prospective, randomized study of the endometrial receptivity analysis (ERA) test in the infertility work-up to guide personalized embryo transfer versus fresh transfer or deferred embryo transfer. *Fertility and Sterility*, 106(3), e46-e47.
- Song, L., Bu, Z., & Sun, Y. (2023). Endometrial thickness and early pregnancy complications after frozen-thawed embryo transfers. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1066922. doi: 10.3389/fendo.2023.1066922
- Su, W., Gong, C., Zhong, H., Yang, H., Chen, Y., Wu, X., ... & Zhao, J. (2024). Vaginal and endometrial microbiome dysbiosis associated with adverse embryo transfer outcomes. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 22(1), 111. doi: 10.1186/s12958-024-01274-y
- Tomic, V., Kasum, M., & Vucic, K. (2020). Impact of embryo quality and endometrial thickness on implantation in natural cycle IVF. *Archives of gynecology and obstetrics*, 301(5), 1325-1330. doi: 10.1007/s00404-020-05507-4

- Weissman, A., Gotlieb, L., & Casper, R. F. (1999). The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertility and sterility*, 71(1), 147-149. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00413-0
- Xu, F., Liu, W., Su, L., Yang, L., Zhang, Y., Liu, B., ... & Song, W. (2026). A humanized LIF-targeting antibody synergistically enhances chemo-and immunotherapy in pancreatic cancer. *Journal of Translational Medicine*. doi: 10.1186/s12967-026-07723-z
- Yuan, X., Saravelos, S. H., Wang, Q., Xu, Y., Li, T. C., & Zhou, C. (2016). Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reproductive biomedicine online*, 33(2), 197-205. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.05.002
- Zhang, J., Wang, L., Li, C., Zhang, H., Li, R., & Li, M. (2022). Letrozole promotes the expression of integrin $\alpha\beta 3$ and HOXA10 in endometrium of endometriosis. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 68(2), 121-128. doi: 10.1080/19396368.2021.2013577
- Zhao, J., Zhang, Q., & Li, Y. (2012). The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10(1), 100. doi: 10.1186/1477-7827-10-100
- Zhao, J., Zhang, Q., Wang, Y., & Li, Y. (2014). Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle. *Reproductive biomedicine online*, 29(3), 291-298. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.05.011

A decorative frame surrounding the text. It features a central white rectangle with a thin black border. This rectangle is set against a larger white background. Surrounding the rectangle are stylized, colorful leaves in shades of red, orange, yellow, and blue. Small white circles with blue outlines are placed at the corners of the rectangle.

BÖLÜM 31

Sistemik Skleroz

Nezahat Ekici¹

Sistemik sekleroz, Yunan dilinde “sert cilt” anlamına gelmektedir. Ciltte kalınlaşma ve sertleşmeyle, skar dokusu oluşumuyla giden kronik bir hastalıktır [1].

Sistemik sklerozun patogenezi karmaşık mekanizmalara bağlı olup tam olarak anlaşılamamıştır. İmmün aktivasyon, vasküler hasar ve yapısal olarak normal kollajenin artan miktarlarıyla birlikte hücre dışı matriksin aşırı sentezinin bu hastalığın gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir [2].

Epidemiyolojisi

Sistemik sklerosisin insidansı ve prevalansı ırk, coğrafi bölge ve yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika’da prevalansı, Doğu Asya’ya göre daha yüksek bulunmuştur. Dünyada insidansı milyonda 4 ile 56 arasında olup prevalansı milyonda 38 ile 443 arasında görülmektedir [3].

Kadın erkek oranı 5/1 olup genellikle başlangıç yaşı 30-50 yaş aralığındadır.

Etyolojisi

Sistemik sklerozisin kesin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ancak genetik ve çevresel faktörlerin sistemik skleroz gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. HLA DRB1 * 1104, DQA1 * 0501 ve DQB1 * 0301 gibi spesifik insan lökosit antijenleri (HLA) ve PTPN22, NLRP1, STAT4 ve IRF5 gibi HLA olmayan lokuslar sistemik skleroz etiyolojisinde rol oynamaktadır [4].

Otoimmün hastalıklarda ortak genetik faktör olarak değerlendirilen İnterferon Düzenleyici Faktör 5, Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü ve protein tirozin fosfataz da Ssc’nin genetik zemininde olduğu düşünülmektedir [5][6].

Çevresel,infeksiyöz ve mesleki maruziyetlerin de Ssc etiyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Ssc’li hastalarda sitomegalovirüs, parvovirüs B19 ve Epstein-Barr virüslerine karşı artmış serum antikor düzeyleri görülmüştür [7]. Slika ve organik çözücüler (beyaz ispirto, aromatik çözücüler, klorlu çözücüler ve ketonlar) ile Ssc başlangıcı arasında ilişki olduğu öne sürülmüş ve aynı

¹ İç Hastalıkları Uzman Doktor, Devlet Hastanesi orcid: 0000-0002-5182-4099

zamanda meme implantları, deodorant ve parfüm içeriklerinde yer alan metallere hastalık başlangıcında etkili olduğu bildirilmiştir [8].

Sigara kullanım öyküsü sistemik skleroz başlangıcında etkili olmadığı ancak hastalığın seyrinde vasküler, pulmoner ve gastrointestinal sistem bulgularında anlamlı derecede kötüleşmeye yol açtığı gözlemlenmiştir [9][10].

Patogenez

Antiendotelial hücre antikorları ve lenfositlerin aracılık ettiği endotelial hücre apoptozunun sklerodermada patojenik bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür [11].

Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve endotelial lökosit adezyon molekülü-1 (E-selektin) gibi adezyon molekülleri, sitokinlere ve inflamasyonu takip eden diğer faktörlere yanıt olarak yukarı doğru düzenlenir ve damar endoteline zarar verir. Bu endotelial yapışma molekülleri, T ve B hücreleri, nötrofiller, monositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve trombositler üzerindeki spesifik integrinlere bağlanır. Bu etkileşim, bu hücrelerin yapışmasına ve ardından sızıntılı endotel yoluyla hücre dışı matrise göç etmesine neden olur.

Makrofajlar, mast hücreleri, eozinofiller ve bazofiller hastalıklı dokuda çok sayıda ve aktif formda bulunurlar. Bu hücreler ürettikleri mediyatörlerle endotel ve fibroblast fonksiyonlarını değiştirebilirler. Sklerodermada gelişen immün yanıtın en belirgin hedefleri endotel hücreleri ve fibroblastlardır [12].

Tablo-1 : Sitokinlerin fibroblast kollajen metabolizması üzerindeki etkisi

Fibroblast Yanıtı	Sitokinler
Fibroblast kemotaksi artışı	TGF- β , IL-4, TNF- α/β , PDGF, IFN- γ
Fibroblast çoğalması	IL-1, FGF, PDGF, IL-6, EGF, ET-1, IL-17
Artmış kollajen sentezi	TGF- β , IL-1, IL-4, IGF
Azalmış kollajen sentezi	IFN- γ , IFN- α , relaksin, EGF, TNF- α
Artmış kollajenaz sentezi	IL-1 α/β , TNF- α/β
Azalmış kollajenaz sentezi	TGF- β
Artmış TIMP sentezi	IL-1 α/β , TGF- β
Azalmış TIMP sentezi	IL-6

EGF:Epidermal büyüme faktörü, ET:Endotelin, FGF:Fibroblast büyüme faktörü, PDGF:Platelet kaynaklı büyüme faktörü, TGF:Dönüştürücü büyüme faktörü, TIMP:Metaloproteinaz doku inhibitörü, TNF:Tümör nekroz faktör

IL-2, IL-4, IL-6 ve IL-8 gibi dolayısıyla yüksek düzeyde saptanan sitokinlerin, kollajen sentezini uyardığı düşünülmektedir. Dolayısıyla bu sitokinler hastalığın başlaması ve sürmesinden sorumlu tutulur. Bağ dokusu hücrelerinin özelliklerindeki değişim (artan kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikan sentezi) ve endotel hücre hasarının immünolojik olayların sonucu geliştiği düşünülmektedir [13].

Mikrovasküler Hasar

Reynoud fenomeni soğuga, sığağa ve emosyonel stres durumlarına karşı abartılı vasküler yanıttır. Klinik olarak parmakların derisinde keskin sınırlı renk değışikliğı ile kendini belli eder. Primer reynoud fenomeni reversible bir kan akım bozukluğı olarak değerdendirilirken vakaların %15 inin sekonder reynoud fenomenine dönebileceğı unutulmamalıdır[14].

Sekonder reynoud fenomeni, altta yatan bir hastalığa bağılı ortaya çıkan durumu tarif eder. Örneğın migren, fibromiyalji, sistemik lupus eritematöz ve dermatomiyozit/polimiyozit tanıılı hastalarda ilerleyen dönemlerde sekonder reynoud geliştiğı gösterilmiştir[15].

Küçük arterlerdeki endotelyal hasar nitrik oksid (NO) ve prostasiklin gibi vazodilatatör sitokinlerin azalmasına, endotelin-1 gibi vazokonstriktör sitokinlerin artışına neden olur[16].

Hasar ilerledikçe kapil sayısı azalır. Damar lümeni daralır. Damarın tunica intima ve medya tabakası kalınlaşır. Doku hipoksisi gelişir. Doku hipoksisi sonucunda anjiogenez uyarılır. VEGF (Vasküler Endotelial Growth Faktör) salınır. Bu salınım o kadar şiddetli olur ki sonuçta damar yapılımindan çok vasküler hasarın derinleştiğı bir süreç ortaya çıkar[17].

İnflamasyon

Hem doğal bağıışıklığın hem de kazanılmış bağıışıklığın bozulması ve patogeneizde rol alması muhtemeldir.

Endotel hücrelerinde endotelyal lökosit adezyon molekülü-1'in (E-selektin) ekspresyonu, SSc'nin erken inflamatuvar hasarındaki mononükleer hücre infiltrasyonunun derecesi ile ilişkilidir[18]. SSc'li hastalardan elde edilen lenfositlerin alt popülasyonları, yani aktive edilmiş-sitotoksik ve indükleyici T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler endotele yapışma konusunda artmış bir yeteneğe sahiptir[19].

SSc'li hastalardan alınan ve hücre dışı matrise göç eden mononükleer hücreler, CD3, CD4, CD45, insan lökosit antijeni (HLA)-DR ve lenfosit fonksiyonuyla ilişkilili antijen-1 (LFA-1) dahil olmak üzere aktive edilmiş T hücrelerinin farklılaşma işaretleyicilerini eksprese eder. Bu hücrelerin yüzeylerinde beta 1 ve beta 2 sınıfıninkiler de dahil olmak üzere, fibroblastlar, tip I ve IV kollajenler, fibronektin ve laminin dahil diğer hücrelere bağlanmayı kolaylaştıran integrin moleküllerinin alt kümeleri bulunur[20].

SSc'li hastaların kanı, sağılıklı kontrollere kıyasla endotelyal hücre kaplı kollajen matrisine in vitro göç eden bu tür aktive edilmiş CD3 ve CD4 çift pozitif hücrelerin daha yüksek bir oranını içerir [21]. Doğıştan gelen bağıışıklık sisteminin SSc'nin patogeneizinde rol oynamasının muhtemel olduğuna dair artan bir anlayış vardır. Genetik ve fonksiyonel çalışmaları, SSc'li hastaların derisinde

ve akciğerinde monosit veya makrofaj hücrelerinin artmış infiltrasyonuna ilişkin kanıtların yanı sıra, bunların eseptörlerinin ekspresyonunun ve fonksiyonunun da değiştiğine dair kanıtlar sağlamıştır[22].

Fibrozis

Fibrozis akciğer, kalp ve kan damarları, yemek borusu, mide ve böbrek, bağırsaklar gibi iç organlarda hasara neden olur[23].

Fibrozis bir kez yerleştiğinde, organ disfonksiyonu geri dönüşsüz olabilir. Bu nedenle cilt fibrozisinin seyrini etkilemek amaçlı, yaygın cilt tutulumu olan hastalarda erken dönemde farklı immünoşüpresif ajanlar kullanılmaktadır[24].

Endotelin-1 denilen peptit yapı hem vazokonstruksiyonda hem de miyofibroblast aktivasyonunda görev almaktadır. Vasküler endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir[25].

TGF-beta ile beraber miyofibroblast aktivasyonunda rol alırlar.

Endotelyal mezenşimal dönüştürücü peptid (EndoMT), TGF- β ve ET-1 ile uyandırılır. Fibroblastlarda profibrotik etki gösterir[26].

Tablo-2: Doku kültüründe skleroderma dermal fibroblastların özellikleri

Artırılmış
Kolajen I ve III mRNA ve protein üretimi
Proteoglikan sentezi
Fibronektin sentezi
Prolil ve lisil hidrosilaz enzim aktivitesi
PDGF reseptör ifadesi
IL-1 ve IL-6'nın üretimi
Serumdan bağımsız çoğalma
ICAM-1'in yüzey ifadesi ve dökülmesi
Kollajenaz salgısı
Anti-Fas kaynaklı apoptoza duyarlılık
Azaltılmış
Kollajen jel matris kültüründe Kollajen I mRNA aşağı regülasyonu
Kollajenaz üretimi
Rekombinant EGF, endotelin-1'e proliferatif yanıt

Otoantikörler

Anti-nükleer antikor (ANA) Ssc'li çoğu hastada pozitif saptanır[41]. Aynı zamanda topoizomeras-1 (Anti-scl 70), anti sentromer antikor (ACA), RNA polimeraz, polimiyozit skleroderma antijen (PM-Scl) sistemik sklerozise özgü otoantikörler olarak kabul görülür[27].

Anti-TP1 antikoru genellikle diffüz tip sklerodermada ve intersitisyel akciğer hastalığı ile ilişkilidir[28].

ACA antikorlu genellikle limitli skleroderma ile ilişkilendirilmiştir[29].

Anti-RNA polimeraz III antikorlu diffüz tip skleroderma ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda cilt tutulumu olan Ssc'li hastalarda bu tutulumun hızlı ilerleyeceğini ve renal kriz riski ile ilişkilidir[30].

Anti-Scl 70 antikorlu, DNA topoizomera 1 e karşı oluşmuştur[31]. Ssc tanılı 131 hasta ile yapılan bir çalışmada Anti-scl 70 pozitifliği %41,5 oranında pozitif görülür iken; 665 dSSc hastası ile yapılan başka bir çalışmada %70 oranında pozitif görülmüştür[32][33].

Anti-sentromer antikorlar limitli cilt tutulumu ve pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkilidir. SSc'de sensitivitesi %20-40 arasında değışkenlik gösterirken, spesifitesi %90' ın üzerindedir[34].

Anti-U3 RNP(fibrilların) antikorları fibrozis ve pulmoner hipertansiyona bağı ağır akciğer tutulumu olan olgularda saptanırken, hastalığın özellikle ilk 2 yılında ağır bağırsak tutulumu ile ilişkilendirilmektedir[35].

Anti-PM-Scl antikorları pozitifliği miyozitli olgularda ve polimiyozit/SSc overlap sendromunda görülür[36].

Tablo-3: Sistemik Sklerozis İle İlişkili Otoantikorlar

SSc Antikorlar	İlişkili	Prevalans	Kutanöz Alt Tipi	Organ Tutulumu ve İlişkili Hastalıklar
Anti-Topoizomera I		%9.4-42	Diffüz	İAH, renal kriz, erken dönemde digital ülserler
Anti-Sentromer		%20-40	Limitli	PAH, geç dönemde digital ülserler
Anti-RNA polimeraz III		%11	Diffüz	Yüksek malignensi riski, renal kriz, gastrik vasküler ektazi
Anti-U3 RNP		%4-10	Diffüz/Limitli	İAH, PAH, renal kriz, miyozit, miyokardiyal tutulum
Anti-U1 RNP		%6-7	Limitli	Miks bağı doku hastalığı, artrit, miyozit
Anti Th/To		%2-5	Limitli	İAH, PAH, miyozit
Anti-PM/Scl		%2	Limitli	Miyozit overlap

Sınıflandırma Kriterleri

Hastalık ilk olarak 1980 American College of Rheumatology (ACR) sınıflama kriterlerine göre sınıflandırılmıştır [37].

Buna göre tek major kriter; metokarpofalangeal veya metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte kalınlaşmanın varlığıdır. Diğer üç minör kriter ise; sklerodaktili, parmak uçlarında kalıcı iskemik değışiklikler (dijital pitting skarlar ve/veya dijital ülserler, parmak yastıkçıklarının kaybı) ve bibaziller pulmoner fibrozistir. Sistemik sklerozis diyebilmek için bir major kriter veya iki

minör kriter şartı aranmaktadır. Bu sınıflama kriterlerinin spesifitesi % 98 sensitivitesi ise % 97 olarak hesaplanmıştır[38].

Tablo-4: ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri 2013

Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (yalnızca yüksek olanı skorlama)	Şiş (Puffy) parmaklar Sklerodaktili	2 4
Parmak ucu lezyonları (yalnızca yüksek olanı skorlama)	Parmak ucu ülserleri Pitting skar	2 3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH ve/veya İntersitisyel Akciğer Hastalığı	PAH İAH	2 2
Raynaud Fenomeni		3
Sistemik Sklerozis İlişkili Otoantikorlar	Anti-sentromer antikor Anti-scl 70 antikor Anti-RNA polimeraz 3 antikor	3

Tablo-5: ACR/EULAR Sistemik Sklerozis Sınıflamasının Kullanılmaması Gereken Durumlar

Parmakları içermeyen deri kalınlaşması içeren hastalıklar
SSc benzeri hastalıklar (Nefrojenik sklerozan fibrozis, generalize morfea, eosinofilik fasiit, skleroderma diabetikorum, skleromikstedema, eritromelalji, porfiriya, liken sklerozis, graft versus host hastalığı)

2.1.4.1 Hastalık Şiddeti ve Aktivitesini Tanımlama

Sistemik sklerozun neden olduğu kalıcı yapısal ve anatomik olan bozukluklar hastalığın hasarı olarak adlandırılmaktadır. Hastalığın şiddeti dendiğinde bu hasar ve aktiviteyi kapsayan bir kavram düşünülebilir.

2012 yılında düzenlenen EUSTAR aktivite skalası, 2017 de revize edilmiştir. Buna göre cilt semptomlarında kötüleşme (1,5 puan), digital ülser varlığı (1,5 puan), Rodnan Skoru >18 (1,5 puan), DLCO <%70 ölçülmesi (1 puan), CRP >1 mg/dl üzerinde olması (2,25 puan) ve tendon sürtünme sesi alınması (2,25 puan) 0-10 arası bir ölçekte puanlanarak medyan değer 2,5 üzeri şiddetli hastalık olarak tanımlanmıştır[39].

Tablo-6: Sistemik Sklerozis Hastalık Aktivite İndeksi ESCSG Skoru

Değişkenler	Puan
Modifiye Rodnan Deri Skoru >14	1
Skleroödem	0.5
Digital Nekroz	0.5
Artrit	0.5
Akciğer Döfüzyon Kapasitesi <%80	0.5
Saatlik Sedimentasyon Hızı >30 mm/sa	1.5
Hipokomplementemi	1
Son birkaç ayda gelişen vasküler semptomlar (Digital ülser, digital gangren, RF)	0.5
Son birkaç ayda gelişen kardiyak semptomlar	0.5

Tablo-7: Skleroderma Medsger Hastalık Şiddet Skalası

		0 (normal)	1 (hafif)	2 (orta)	3 (şiddetli)	4 (son dönem)
0 1 2 3 4	Genel Durum	Kilo kaybı <%5 Hct >%37 Hb >12.3 g/dl	%5-9.9 %33-36.9 11-12.2 g/dl	%10-14.9 %29-32.9 9.7-10.9 g/dl	%15-19.9 %25-28.9 8.3-9.6 g/dl	>%20 <%25 <8.3 g/dl
0 1 2 3 4	Vasküler Bulgular	Raynaud yok Veya tedavi gerektirmiyor	Vazodilatör tedavi gerektiren raynaud	Parmak ucunda Digital ülser	Digital gangren	Digital gangren
0 1 2 3 4	Deri	TDS:0	TDS:1-14	TDS:15-29	TDS:30-39	TDS≥40
0 1 2 3 4	Eklem/tendon	Pu:0-0.9 cm	Pu:1-1.9 cm	Pu:2-3.9	Pu:4-4.9 cm	Pu≥5 cm
0 1 2 3 4	Kas gücü	Prox kas gücü: normal	Hafif azalmış	Orta derecede azalmış	Ağır derecede azalmış	Harekete yardımcı cihaz kullanıyor
0 1 2 3 4	Sindirim sistemi	Normal özofagogram ve ince barsak pasaj grafisi	Distal özofagus hipoperitalizmi veya patoloji incebarsak grafisi	Antibiyotik gerektiren bakteriyal çoğalma	Malabsorbsiyon veya psödo-obstrüksiyon	Hiperlaleme tasyon ihtiyacı
0 1 2 3 4	Akciğerler	DLCO≥%80 ZVK≥%80 sPAP<35 mmHg Fibroz yok	%70-79 %70-79 35-49 mmHg Fibroz var Bibaziler raller	%50-69 %50-69 50-64 mmHg	<%50 <%50 ≥65 mmHg	oksijen tedavisi
0 1 2 3 4	Kalp	EKG:Normal SVEF: ≥%50	İleti bozukluğu %45-49	Aritmi %40-44	Tedavi gerektiren aritmi %30-39	KKY <%30

0	1	2	3	4	Böbrekler	Renal kriz yok ve kreatin <1.3	Renal hikayesi var ve kreatin <1.5	Renal kriz ve kreatin:1.5-2.4	Renal hikayesi var ve kreatin:2.5-5	Renal kriz ve kreatin ≥5 veya diyaliz ihtiyacı var

Klinik Sınıflama

Jenaralize Skleroderma

Limitli Sistemik Sklerozis: Fibrotik cilt değişiklikleri elde metacarpofalangeal eklem distalinde, diz ve dirseklerin distalinde görülür. Gövde ve proksimal ekstremiteler korunmuştur. RF, tenosinoviyalar, PHt gibi vasküler belirtiler sıklıkla görülür. CREST Sendromu ile beraberliği birçok yayında gösterilmiştir[40][41][42].

Diffüz Sistemik Sklerozis: Proksimal ekstremiteler ve gövde tutulumu görülür. Raynaud fenomeni, cilt tutulumu, gastrointestinal fibrozis, pulmoner fibrozis, kardiyak ve renal fibrozis ile seyir eder[43].

Lokalize Skleroderma

Linear tip: Sıklıkla çocukta görülen formudur. Kol, bacak yada gövdede uzunlamasına bir şerit şeklinde ortaya çıkar. Süreç ilerledikçe kas ve kemiklerde tutulumu dahil olur. Bazen yüzü ve saçlı deriyi de tutabilir. Bu klinikte bir hastada üveit görülme yüzdesi artar[44].

Morfea tip: Ciltte sklerotik doku değişikliklerine sebep olan tek veya birden fazla sklerotik ve inflamatuvar plak içeren idiyopatik bir bağ dokusu bozukluğudur. İki formu mevcuttur: lokalize morfea ve yaygın morfea. Genellikle 40 lı yaşlarda başlar ve kadın cinsiyette fazla görülür. Baş, boyun, gövde ve ekstremitelerde inflamatuvar yamalar ve/veya kalınlaşmış deri bantları ile karakterizedir[45].

Klinik bulgulara ve tutulan dokunun derinliğine göre plak, jeneralize, bullöz, lineer ve derin morfea olarak sınıflandırılır[46].

Aynı zamanda kas-aritküler (miyozit, fasiit, artrit) MSS (baş ağrısı, migren, nöbetler ve epilepsi) ve oküler tutulumlarda eşlik eder[47].

Morfeanın SSc'ye evrilmediğini belirtmekte fayda vardır.

Sine Skleroderma

Sklerodermanın cilt tutulumu olmadan Raynaud fenomeni, digital ülser, PAH bulgularının olduğu tipidir[48].

Overlap (Çakışma) Sendromu

SSc bazen SLE, RA, Polimiyozit veya shögren sendromu ile beraber görülebilir. Bu duruma overlap sendromu adı verilir[49].

Pre Skleroderma

Raynaud fenomeni bulunan bir olguda anti-TP 1, ASA gibi sklerodermaya özgü otoantikorlardan birinin bulunması ve/veya tırnak yatağı kapilleroskopik incelemelerde anormallik saptanması olguda skleroderma gelişebileceğine işaret eder ve bu durum preskleroderma olarak isimlendirilir[50].

Tablo-8: Sistemik Sklerozis Alt Tipleri

Klinik gruplar	alt	Klinik	Antikorların Hedefi	Hastalığın Seyri
Limitli SSc		Distal cilt fibrozisi ,sklerodaktili ,telenjektazi,Kalsinozis Cutis, Ağır İAH	Sentromer Proteinleri	Raynaud fenomeni diğer bulgulardan önce ortaya çıkabilir Yavaş progresyon ve geç dönemde pulmoner arteriyel hipertansiyon
Diffüz SSc		Proksimal cilt fibrozisi, gövdenin de tutulduğu, dirsek ve dizlere kadar	Topo-izomeraz 1 ve RNA polimeraz III	Hızlı gelişen cilt fibrozisi Renal, kardiyak ve pulmoner erken dönem komplikasyonları
Sine Skleroderma		Cilt tutulumu yoktur	Nükleer ve sentromer proteinler	Raynaud fenomeni, tırnak yatağı kapiller anormallikleri ve PAH
Overlap Sendromu		Başka bağ doku hastalıklarının özellikleri ile beraber	U1 RNP, PM-Scl, Ro ve La Antikorları	Kas iskelet tutulumu Nadiren akciğer fibrozisi, renal kriz

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon,

U1RNP:U1ribonükleoprotein, PM-Scl: Polimiyozit- skleroderma

Tablo-9: Sistemik Sklerozis Spektrumu Hastalıkların Gruplandırılması

LOKALİZE FORMLAR (MORFEA)	SİSTEMİK FORMLAR (SSk)
1. Plak Morfea -Plak morfea - Guttat morfea -Pasini ve Perini atrofoderması -Keloid morfea (nodüler morfea) -Liken skleroz et atrophicus 2. Yaygın Morfea 3. Büllöz Morfea 4. Lineer Skleroderma - Lineer morfea - En coup de sabre - Progresif hemifasiyal atrofi 5. Derin Morfea - Subkutanöz morfea - Eozinofilik fasiit - Morfea profunda - Çocukluk çağının sakat bırakan morfeası	1. Pre-skleroderma 2. Sınırlı deri tutulumlu (lkSSk) 3. Yaygın deri tutulumlu (dkSSk) 4. Sine Skleroderma 5. Overlap sendromları

Klinik Bulgular

Cilt Tutulumu

Deri tutulumu skleroderma ve sklerodermoid hastalıklar (skleromiksödem, sklerödem, nefrojenik sistemik fibrozis, eozinofilik fasiit,kronik graft-versus sendromu) en erken, en sık ve karakteristik bulgusudur[51].

Cilt bulguları ödematöz,atrofik ve indürasyon olarak 3 safhada gerçekleşir.

Ödematöz Aşama: Deride ağrısız yumuşak şişliğin ‘sosis parmak’ olduğu dönemdir. Gerginlik ve sertlik hissi uyandırır. Ödemin nedeni kısmen dermiste glikozaminoglikanların birikmesi kısmen de lokal iltihap, hidrostatik değişiklikler ve mikrovasküler bozukluklardır.

İndürasyon aşaması: Haftalar aylar içerisinde tutulan cilt kalınlaşır. Diffüz kutanöz sklerodermada cilt tutulumu daha hızlı ve şiddetli seyreder. Gövde de tutulabilir. Göğüs derisinde kalınlaşmanın görülmesi iç organ tutulumu olduğuna işaret eder[52].



Ödematöz Faz



Endüratif Faz



Atrofik Faz

Şekil 2.1: Sistemik Sklerozis El Tutulumu Aşamaları

Yüz görünümü çok tipiktir. Fare yüz olarakda bilinen dudaklar incelerek dikine çizgiler gelişir. Ağız açıklığı azalır. Maske yüz görünümü olur[53].

Bu görünüme yağ ve ter bezleri, kıl kökü kaybı gibi deri eklentilerinde değişiklikler eşlik eder.

Boyun ekstansiyona getirildiğinde ciltte horizontal çizgiler görülür. Buna 'boyun işareti' denir.

Atrofi Aşaması: Cilt tutulumunun son evresi olan atrofi aşamasıda artık derideki sertlik azalır. Hasta fonksiyonel olarak daha iyi hale gelir[54].

Cilt biyopsisinde görülebilecek en erken histopatolojik değişiklikler : perivasküler lenfosit infiltrasyonu, ödem ve kollajen fibrillerin dejenarasyonudur. Dermal kollajen doku artışı ve elastik fibrillerin kaybı deride gerilme ve kalınlaşma bulgularının sebebidir. Cildin küçük damarlarındaki intima tabakasında bazofilik ve mukoid doku artışı adventista tabakasında ise kollajen doku artışı görülür.

Bazı hastalarda ellerin ekstensör yüzlerinde, dirseklerde ve diz üzerinde subkutanöz kalsinozis görülebilir. Tanı konulduktan 10 yıl sonra görülmeye başlar[55].

Ciltteki hastalık yayılımını değerlendirmede Modifiye Rodnan Cilt Skoru Skalası kullanılır.

The diagram illustrates the Modified Rodnan Skin Score (MRSS) scale, which is used to assess the extent of skin disease. It features a central human figure with 17 body regions labeled. Each region is accompanied by a 4-point scale (0, 1, 2, 3) represented by four boxes. The scores are as follows:

Region	Score
Tutulum yok	0
Hafif	1
Orta	2
Ağır	3
Yüz	2
Üst kol	2
Batın	2
Ön kol	2
El	2
Parmak	2
Uyluk	2
Bacak	2
Ayak	2
Üst kol (sağ)	2
Göğüs ön duvarı	2
Ön kol (sağ)	2
El (sağ)	2
Parmak (sağ)	2
Uyluk (sağ)	2
Bacak (sağ)	2
Ayak (sağ)	2

Şekil 2.2: Rodnan Cilt Skoru

17 bölge değerlendirilir. 0: tutulum yok 1: hafif tutulum 2: deri el ile tutulmıyor 3: deri yerinden oynatılamıyor[56].

Raynaud Fenomeni

Genellikle soğuğa çoğu zaman sıcaklık ve emosyonel değişikliklere bağlı ortaya çıkan uç ekstremitelerdeki vazospastik atak durumudur. Bu durum primer veya altta yatan bir hastalığa bağlı sekonder (skleroderma gibi) görülebilir. Burun, dil, kulak kepçesinde de görülebilir. Solukluk, siyanoz ve hiperemik olarak 3 fazlı renk değişikliği görülür. Vazokonstriksiyon sebebi ile solukluk görülür. Oksijensiz kanın sekestrasyonu nedeni ile siyanotik görünüm olur. Dokunun reperfüzyonu sonucu hiperemi görülür[57].

Dijital Ülserler

Hastaların yaklaşık %30-60 unda görülür. Hemen her zaman mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Dijital ülserler enfeksiyon, gangren ve amputasyona neden olabilir[58].

Dijital ülserler, diffüz tip skleroderma tipinde ve anti-topoizomeraz I (anti-scl 70) pozitifliği görülenlerde daha erken dönemlerde gözlenmektedir[59].

Dijital ülser gelişimini önleme tedavisinde iliprost ve fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılır.

Özafagus tutulumu da dijital ülserli hastalarda sık görülür.

Dijital ülserlerin gelişim mekanizması da görüldüğü yere göre farklılık gösterir. Parmak ucunda görülen dijital ülserlerin patofizyolojisinde iskemi ön planda iken, eksterimitelerin ekstansör yüzlerindeki ülserlerde patofizyolojide öncelik mikrotravmalara bağlanmıştır[60].



Şekil 2.3: Digital ülserli skleroderma hastası

Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal tutulum mekanizmasını Cohen ve Shögren vaskülopati, fibrozis ve bozulmuş immün aktivasyonu göz önüne alarak 4 komponente sınıflamışlardır: özafagus motor fonksiyonundaki bozulma ve düz kas atrofisine sekonder vasküler hasar (derece 0) , nörojenik bozukluk (derece 1) miyojenik bozukluk (derece 2) ile bağırsak cidarı ileri fibrozu (derece 3) [74]. SSc li hastalarda en sık görülen gastrointestin sistem organ tutulumu sırası ile özafagus, anorektal kanal ve ince barsaklardır [61] [62].

Gastrointestinal tutulumun en sık semptomu meteorizm(%87,8) olup bunu öksürük/ses kısıklığı (%77,8), mide yanması (%68,9), karın ağrısı (%68), ishal (% 67) ve mide bulantısı (%61) izlemektedir[63].

Kronik öksürük, ses kısıklığı ve mide yanması gastroözafajial reflü hastalığının da SSC'li hastalarda görüldüğünü düşündürmektedir. Kronik GÖRH ve mikroaspirasyonların interstisyel akciğer hastalığı gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir[64].

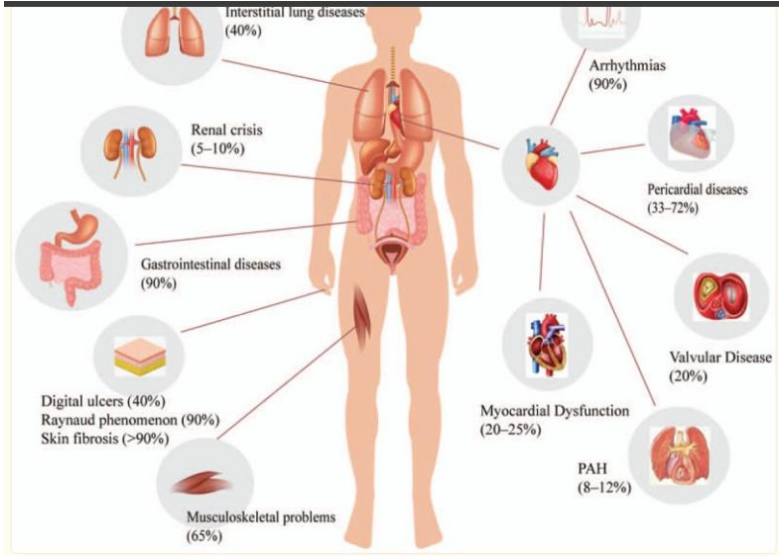
Kalp Tutulumu

SSc hastalarında kalp tutulumu ilk olarak Heine tarafından tanımlandı. klinik olarak (perikardit,aritmî, iletim bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği) %15-30 oranında görülür iken, sub-klinik kardiyak belirtiler olarak (efor dispnesi,çarpıntı, ara ara olan göğüs ağrıları) yaklaşık %60 civarında görülür[65].

Kardiyak değerlendirmenin pekçok testi olmasına rağmen kardiyak semptomların çoğu pulmoner tutulum ile ilişkilidir[66].

Perikard tutulum prevalansı otopsilerde %50 civarında görülür iken klinik olarak perikardit tablosuna nadir rastlanır[67].

Kardiyak tutulumun tanısı miyokard perfüzyon sintigrafisi, Post-mortem SSc'lu hastalarda yapılan otopsilerde kardiyak fibroz %30 oranında görülmüş iken , SSc'lu hasta kardiyak takibinde kalp yetmezliği görülme yüzdesi %12-15 oranında görülmüştür[68].



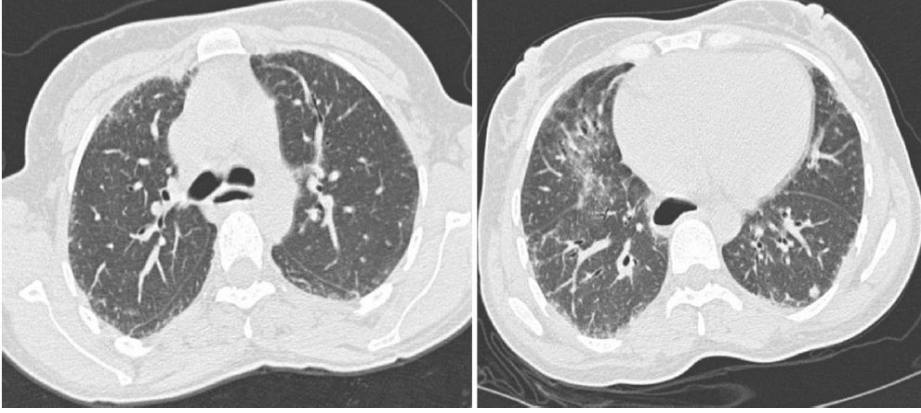
Şekil 2.4: Sistemik Sklerozis ve İç Organ Tutulumu

Pulmoner Sistem Tutulumu

Ssk da akciğer tutulumu %60-80 oranında saptanır. Bu oranın %40 ını interstisyel akciğer hastalığı (İAH) paterni oluşturur. Onu pulmoner vasküler hastalık takip eder[39].

Akciğer tutulumu farklı şekillerde karşımıza çıkmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), pulmoner vasküler hastalık, bronşiektazi,plevral hastalık,spontan pnömotoraks, aspirasyon pnömonisi,malignite,diffüz alveolar hemoraji gibi[70].

Fizik muayenede bazallerde inspiryumda duyulan velcro ralleri spesifiktir[71].



Şekil 2.5: Toraks BT’de non-spesifik interstisyel pnömoni (NSIP) ve özafagus dilatasyonu

Tanıda altın standart HRCT dir. Erken dönemde bal peteği görüntüsü geç dönemde buzlu cam görünümü radyografik görüntüde hakim paterndir[72].

Tanı anında akciğer hastalığının var olup olmadığını belirlemek için solunum fonksiyon testi (SFT) yapılması önerilir. FEV1/FVC oranındaki azalma restriktif bir harabiyeti düşündürür. Fakat hastalığın erken döneminde SFT nin normal olması İAH’nı dışlamaz[73].

Bronkoalveolar lavaj ve akciğer biyopsisi nadiren endikedir.

Anti-scl 70 antikor, Anti-U11-12 RNP antikor pozitifliği İHA ile ilişkilendirilmiştir. [86] Non-spesifik interstisyel pnömoni paterni HRCT de hastalarda en sık görülen paterndir. Buzlu cam dansiteleri ve bal peteği görüntüsü tipiktir. İnflasyonun ön planda olduğu nsip paterni Hücreli NSIP olarak isimlendirilir iken fibrozisin önde olduğu patern Fibrotik NSIP olarak adlandırılır. Usual interstisyel pnömoni (UIP) paterni tomografide fibrotik NSIP ile karışabilmektedir. UIP genellikle traksiyon bronşektazileri, bibaziler retiküler opasiteler, subplevral mikrokist kümeleri ile seyir eder. Buzlu cam alanları NSIP’e göre daha azdır [74].

Pulmoner arteryal hipertansiyon (PAH) SSc hastaların %35-65’inde görülürken sınırlı kutanöz formda (lksSc) görülme yüzdesi %10 a düşmektedir. PAH olan hastaların tanı anından itibaren 5 yıllık survey %10’dan az olup mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Progresif dispne, düşük derecede DLCO, ekoda yüksek pulmoner arter basıncı (PAB) PAH tanısını düşündürmekle birlikte pro-bnp düzeyi görülmelidir. Yüksek saptanması halinde sağ kalp kataterizasyonu için hastalar kardiyologa yönlendirilmelidir [75].

PAH tanısında altın standart sağ kalp kataterizasyonudur. Ancak invaziv bir işlem olması ve hasta/hasta yakınlarının kabulündeki olumsuzluklar hekimleri kataterizasyon öncesi EKO,SFT,HRCT,DLCO gibi non-invaziv işlemlere yönlendirmiştir. EKO da PAB >35 mm/hg ve SFT de akciğer total volümünde

azalma olmaksızın DLCO<60 veya FVC/DLCO >1.6 olması PAH ı düşündürür [76].

Böbrek Tutulumu

Sistemik sklerozda genellikle iki tip böbrek tutulumu izlenir. İlki ‘İlerleyici olmayan orta derecede GFR azalması’ ve ikincisi ‘Renal Kriz’ dir.

İlerleyici olmayan orta derece GFR azalmasında hastaların serum kreatin değerlerinin normal aralıkta seyir ettiği görülmüştür. Aynı zamanda GFR azalmış hastalarda hipertansiyon görülme insidansı %60, miyokard tutulumu insidansı %52 oranında arttığı bildirilmiştir [77].

Renal kriz hastalığın en korkulan komplikasyonlarından birisidir. Survey çalışmaları günümüzde SSc’lu hastaların %5-10unda SRC görüldüğünü göstermiştir [78].

Ağır böbrek tutulumu hemen daima diffüz cilt tutulumu olan hastalarda gözlenir. Özellikle hastalığın ilk 4 yılı içersinde hızlı ilerleyici cilt kalınlaşması görülen hastalarda, tendon yaralanması bulunanlarda, yeni-açıkalanamayan anemi ve anti-RNA polimeraz III bulunanlarda renal kriz riski yüksektir [79].

İskelet-Kas-Tendon Tutulumu

SSc hastalarının üçte biri kas zayıflığından şikayetçidir. %15 inde kas atrofisi vardır. %10 unda serum kreatin kinaz düzeyi (CK) yüksek saptanmıştır [80].

İnflamatuvar miyozit SSc ile birlikte olabilir. Ayrıca kaslarda kullanmamaya bağlı atrofi ve distal kaslarda güçsüzlük gelişir. Hastada miyozit olması inflamatuvar miyozitin varlığına işaret edebilir [84].

Kan oksijenlenme düzeyine bağlı (BOLD) MR görüntülemelerin iskelet kası mikrodolaşımının gösterilmesinde değerli bir araç olduğu anlaşılmıştır [85].

Poliartralji ve çok nadiren poliartrit diffüz tip sistemik sklerozda görülebilir. El parmak fonksiyonu bozulabilir fakat bu daha çok deri sertliğine bağlı fonksiyonel kayıp sonucu gözlenir. Teno-sinoviyal tutulum, karpal tünel sendromu, ekstensör ve fleksör tendonlarda hasar ve kontraktür ile sonuçlanabilir [86].

Tablo-10:Sistemik Sklerozis Klinik Araştırmalar Konsorsiyonu Hasar Skalası

EKLEM KONTRAKTÜRÜ	2	En az 6 aydır olan büyük eklemlerde anatomik nötral pozisyona döndürülemeyen, herhangi bir derecede eklem kontraktürü
SİCCA SEMPTOMLARI	3	En az 6 aydır olan tedavi gerektiren kuru göz ve/veya kuru ağız
PROKSİMAL KAS GÜÇSÜZLÜĞÜ	3	En az 6 aydır olan muayenede omuz abduksiyonu ve/veya kalça-diz fleksiyonunda <(5/5) kas gücü
KALSİNOZİS	4	Enfeksiyonla komplike veya cerrahi gerektiren kalsinozis
DİĞİTAL ÜLSERASYON	2	En az 6 aydır olan travmaya bağlı olmayan, tedaviye dirençli, distal veya proksimal el-ayak interfalangeal eklemlerde herhangi bir derecede epidermis, dermis ve/veya subkutan dokuda epitelizasyon kaybı
EK OLARAK; DİĞİTAL AMPUTASYON	1	Digital amputasyon gerekliliği (cerrahi veya otoamputasyon)
İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI	2	HRCT'de >%20 tutulum olan orta-ileri interstisyel akciğer hastalığı
EK OLARAK; FVC<%70	4	En az 6 aydır olan respiratuar kas zayıflığına bağlı olmayan, FVC'de <%70
OKSİJEN İHTİYACI	5	Evde oksijen ihtiyacı
GASTROİNTESTİNAL		
ÖZOFAGEAL DİSMOTİLİTE	1	Tedaviye dirençli distal disfaji; Endoskopi ile diğer tanılar ekarte edilerek (örn; özofageal darlık veya malignite)
ÖZOFAGEAL DARLIK	1	Endoskopi veya baryumlu grafi ile konfirme edilen özofageal darlık
GÖRH SEMPTOMLARI	1	EN AZ 6 AYDIR OLAN, Tedaviye dirençli ve endoskopi ile konfirme edilen GÖRH semptomları (pirozis)
GAVE	2	Endoskopi ile konfirme Gastrik antral vasküler ektazi (GAVE)
PSÖDO-OBSTRÜKSİYON	3	Kusma veya konstipasyon vb semptomlar gösteren psödo- obstrüksiyon (Görüntülemelerde ince bağırsak ve/veya kalın bağırsakta dilatasyon ile birlikte)
BKI<18.5 KG/M2 VEYA >%10 KİLO KAYBI	2	Son 1 yıldır olan BKI<18.5 kg/m2 veya >%10 kilo kaybı
KARDİYO VASKÜLER		
PULMONER ARTERİYAL HİPERTANSİYON	2	Dinlenme halinde Ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg ve sağ kalp kateterizasyonu ile PAWP ≤ 15 mmHg
EK OLARAK; SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU	5	Deneyimli kardiyolog tarafından yapılan EKO'de Orta-ileri sağ ventrikül disfonksiyonu

MYOKARDİYAL HASTALIK	3	SSc ilişkili miyokardiyal hastalık; iletim kusuruna sekonder senkop, defibrilatör gerektiren aritmi, geçici pacemaker veya ablasyon gerektiren kalp bloğu, transtorasik ekoda sistolik/diastolik disfonksiyon
PERİKARDİYAL EFÜZYON	1	EN AZ 6 AYDIR OLAN, TTE'de ortaları >1 cm perikardiyal efüzyon
SKLERODERMA RENAL KRİZ (SRC) ÖYKÜSÜ	3	International Scleroderma Renal Crisis Study Investigators'a göre tanımlanmış Skleroderma renal kriz öyküsü (Hipertansif veya normotansif)
EK OLARAK; SRC ÖYKÜSÜ VEYA DİĞER SS-İLİŞKİLİ RENAL HASTALIK VE KALICI RENAL HASAR	1	SRC öyküsü veya diğer SS-ilişkili renal hastalık ve kalıcı renal hasar (GFR<45 ml/min/1.73 m ²)
EK OLARAK; GRADE 5 RENAL HASAR VE RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ İHTİYACI	2	Grade 5 renal hasar ve renal replasman tedavisi ihtiyacı

Sistemik Sklerozis Klinik Araştırmalar Konsorsiyonu Hasar Skalası'na göre;

<5 puan düşük hasar

6-12 puan orta hasar

>12 puan yüksek hasar olarak sınıflanmıştır.

Amaç mortalite ve morbitideyi saptamaktır. 2018 yılında doktor Laura Ross ve asistanlarının yaptığı Skleroderma Klinik Araştırmalar Konsorsiyonu Hastalık İndeksi raporu (SCTC-ID), mevcut şiddet ve aktivite ölçümü için kullanılan Avrupa Skleroderma Dnemeler ve Araştırmalar Grubu Aktivite İndeksi (EScSG-AI), Medsger Hasar İndeksi ve Rodnan Cilt Skoru'nda eksiklikler olması üzerine oluşturulmuş ve bilim dünyasına sunulmuştur [87].

Tedavisi

Herkese uyan tek çözüm yaklaşımının bir sonucu olarak, tıbbi tedaviler bazı hastalarda çok başarılı olabilirken heterojen hastalıkları olan bir grup hasta için başarısız olabilir. Terapotik müdahalenin etkinliği bireysel hastalar arasında oldukça değişken olduğundan, SSc'de dahil olmak üzere immünolojik cilt hastalıklarının çoğunun standart tedavisi yoktur. Çünkü aşırı kollojen üretimini durduracak bir ilaç yoktur. Tedaviden beklentimiz semptomların kontrol altına alınması ve komplikasyonların en aza indirilmesidir [88].

Cilt Tutulumunun Tedavisi

Uzun yıllardır kullanılan D-Penisilamin ve Rekombinan İnsan Relaksin molekülünün etkisi yapılan çalışmalarda gösterilememiştir. Randomize kör bir çalışmada erken dönem diffüz SSc'da metotreksatın kullanılması etkili bulunmuştur [89].

Metotreksat miyozit ile birlikte olan diffüz kutanöz tip SSc'lu olgularda kullanılabilir. Yalnız metotreksat kullanılması sonucunda görülebilen karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hemogramda pansitopeni tablosu ve teratojenite riski açısından hastalar yakın takip edilmelidir [90].

Mikofenolat mofetil ve siklofosfamid, İAH'nın eşlik ettiği SSc'li olgularda tercih edilir[91].

Daha önceleri siklofosfamid, 2006 yılında yapılan çift kör ve randomize bir çalışmada SSc hastalarında deri fibrozu ve akciğer fibrozunda yararlı tek ilaç olarak gösterilmiştir. Ancak siklofosfamid kanserojendir ve uzun süre kullanılamaz. MMF daha sık kullanılmaktadır.

Biyolojik tedavi ilaçlarından rituksimabın deri tutulumunu hem azalttığını işaret eden hem de etkisi olmadığını gösteren yurtdışı klinik çalışmaları vardır. Tedaviden en çok fayda görülen hasta popülasyonu deri bulgularının henüz ödematöz dönemde olduğu erken evre hastalardır.

Raynaud Fenomeninin Tedavisi

Primer raynaud fenomeni tedavisi semptomatiktir. Soğuktan kaçınmak, tütün ve tütün mamülleri kullanmamak, β -adrenerjik blokerler, ergot alkaloidleri, oral kontraseptif ajanlar, amfetamin ve kokain gibi maddelerin kullanımı sempatik aktiviteyi tetikleyeceği için sakınılmalıdır. Kafeinli içecek tüketilmesi sonrası vücutta vazospastik rebound etki gelişme riski olabileceğinden çok sınırlı tüketilmelidir.

Nikotin vazokonstriktör olduğu için sigara içimi mutlak sonlandırılmalıdır.

Hastalara bazen kış dönemlerinde vazodilatatör ajanlar ve kan viskozitesini azaltan ilaçlar önerilebilir. Bu alanda kalsiyum kanal blokerleri, α -blokerler, nitroglicerine, karnitin, fibrinolizis için karnitin tedavi seçenekleri arasında yer bulmaktadır.

Primer Rf tedavisinde bahsi geçen yöntemlerin hepsi sekonder Rf tedavisi içinde geçerlidir. Sekonder Rf tedavisinde yukardaki tedavi modalitelerinden istenilen ölçüde fayda sağlanamaz ise ek olarak trombosit agregasyon inhibisyonu için eicosanoid türevi prostaglandinler ile prostasiklin analogları intravenöz yoldan kullanılarak atakların sıklığı ve şiddetinde azalmalar görüldüğü kanıtlanmıştır.

Dolaşım sistemindeki immün kompleksleri azaltmak amaçlı plazmaferez denenebilir [99].

Ketanserin bir selektif serotonin reseptör antagonisti olarak plateletler üzerine olan antiagregan etkilerinden dolayı hastaların %30 un da atakların sıklığını azaltmış, %60 ında tam semptomatik iyileşme sağlamıştır.

Digital  lserin Tedavisi

Digital ülser tedavisinde intravenöz iloprost kullanımı önerilmektedir. Genel kaide 5 gün uygulanması yönündedir. Fakat 5 günden uzun kullanımının iyileşme süresini kısalttığını gösteren yayınlar vardır.

Fosfodiesteraz-5 inhibit rleride digital ülseri tedavi amaçlı kullanılan ilaç tedavi prensipleri arasında yer alır.

Endotelin reseptör antagonisti bosentanın yeni digital ülser gelişmesini önlediği gösterilmiştir.

Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tedavisi

GÖRH tedavisi için yemek stili değişimi ile beraber yatak başı yükseltilmesi PPI ve H2 reseptör blokerleri reçete edilebilir.

Dismolite sorunu olan hastalar prokinetiklerden fayda sağlayabilir. Düşük yağ ve fiberli yüksek kalorili sıvı diyet hastalarda rahatlamaya yardımcı olmaktadır.

Diyareden m zdarip hastalara loperamid ve probiyotikler yardımcı olabilir.

Ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma hali tedavisinde rifaksim n, amoxicilin-clavulanic asid, ciprofloxac n ve metranidazol verilebilir. Omeprazol bu durumda kullanılmamalıdır.

Fekal inkontinas durumunda pelvik taban rehabilitasyonu, sakral sinir stimulasyonu işlemleri uygulanabilir.

Renal Krizin Tedavisi

ACE inhibitörlerinin kullanıma girmesinden sonra SSc'lu hastalarda SRC (skleroderma renal kriz) görülme yüzdesi azalmıştır.

Önleyici tedbirler arasında kan basıncının düzenlenmesi, proteinüri miktarı ve gfr düzeylerinin tayini için rutin periyotlarda poliklinik kontrolü, yüksek doz steroid kullanımından kaçınmak fayda sağlayacaktır.

ACE inhibitör dozu maxime çıkılmasına rağmen yüksek tansiyon ile seyir eden hastalarda tedaviye anjiotensin reseptör blokerleri eklenebilir.

Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerlerde tedaviye ek seçenekler arasında düşünülebilir.

Kompleman aktivasyonu olan ve geleneksel renal tedaviye dirençli SRC'li hastalarda Eculizumab yakın zamanda olası bir tedavi seçeneği olarak sunulabilir. Eculizumab C5 e karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. C5a ve C5b-9 oluşumunu inhibe eder. Endotel hasarını önlemiş olur.

Anti-ADAMTS-13 antikorları ile ilişkili trombotik mikroangiopati gelişebilecek hastalarda plazma değişimi düşünülebilir.

Hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği durumunda hasta acil hemodiyalize alınabilir.

Pulmoner Sistem Tutulumu Tedavisi

MMF daha iyi tolere edilebilirlik ve yan etki profilinin siklofosfamide göre daha az olması nedeni ilk tercih ilaçtır. Hedef dozu günde 1,5-3 gram arasındadır ve ikiye bölünmüş dozlar halinde verilir.

Son dönem renal hastalık gelişen olgularda MMF dozu azaltılmalıdır.

Kortikosteroidler ILD-SSc hasta gruplarında tek başına verilmesinin yararı gösterilememiştir. MMF, rituksimab veya siklosporin tedavisine paydaş verilebilir.

Ritüksimab CD + B hücreleri hedef alır. Monoklonal antikor grubu ilaçlardandır.

Azatiyopürin DLCO ve FVC yi azalttığı için pulmoner tutulumu olan hastada önerilmemektedir.

Tocilizumab ve siklofosfamid immünmodülatör ilaç sınıfındadır.

Nintedanib tirozin kinaz inhibitörüdür. İdiyopatik pulmoner fibrozda etkinliği kanıtlanmıştır. Fibrozan ILD de fvc yi ileştirdiği görülmüştür. Karaciğer yetmezliğinde kullanımı kontrendikedir. Gebelik planı olan hastalar ilaca başlamamalı ve/veya ilacı bıraktıktan 12 hafta sonra gebelik planı düşünülmelidir.

KAYNAKÇA

KAYNAKÇA

- [1] V. John, "Clinical manifestations and diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults," *UpToDate*. 2020.
- [2] S. I. Nihtyanova and C. P. Denton, "Pathogenesis of systemic sclerosis associated interstitial lung disease," *J. Scleroderma Relat. Disord.*, 2020, doi: 10.1177/2397198320903867.
- [3] M. D. Mayes *et al.*, "Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population," *Arthritis Rheum.*, 2003, doi: 10.1002/art.11073.
- [4] R. Adigun and S. S. Bhimji, *Systemic Sclerosis (CREST syndrome)*. 2018.
- [5] M. Aringer and G. Riemekasten, "Relevance of immunomodulatory therapy for interstitial lung disease in systemic sclerosis," *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2021. doi: 10.1016/j.berh.2021.101672.
- [6] P. Chaudhary *et al.*, "Cigarette smoking is not a risk factor for systemic sclerosis," *Arthritis Rheum.*, 2011, doi: 10.1002/art.30492.
- [7] K. H. Costenbader and E. W. Karlson, "Cigarette smoking and autoimmune disease: What can we learn from epidemiology?," *Lupus*. 2006. doi: 10.1177/0961203306069344.
- [8] K. Eguchi, "Apoptosis in autoimmune diseases," *Internal Medicine*. 2001. doi: 10.2169/internalmedicine.40.275.
- [9] L. A. O'Reilly and A. Strasser, "Apoptosis and autoimmune disease," *Inflammation Research*. 1999. doi: 10.1007/s000110050369.
- [10] N. S. L. Goh *et al.*, "Interstitial lung disease in systemic sclerosis: A simple staging system," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, doi: 10.1164/rccm.200706-877OC.
- [11] S. R. Del Giacco *et al.*, "Raynaud's phenomenon and scleroderma associated with silicone gel breast implants: An example of Asia syndrome," *Eur. J. Inflamm.*, 2012, doi: 10.1177/1721727X1201000209.
- [12] P. E. Carreira, M. Martín-López, and J. L. Pablos Álvarez, "Esclerodermia," *Med.*, 2017, doi: 10.1016/j.med.2017.01.003.
- [13] A. Dima, I. Berza, D. N. Popescu, and M. I. Parvu, "Nailfold capillaroscopy in systemic diseases: short overview for internal medicine," *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*. 2021. doi: 10.2478/rjim-2021-0007.

- [14] C. P. Denton *et al.*, “Serial circulating adhesion molecule levels reflect disease severity in systemic sclerosis,” *Rheumatology*, 1995, doi: 10.1093/rheumatology/34.11.1048. 608
- [15] L. Rudnicka *et al.*, “Adhesion of peripheral blood mononuclear cells to vascular endothelium in patients with systemic sclerosis (scleroderma),” *Arthritis Rheum.*, 1992, doi: 10.1002/art.1780350710.
- [16] R. Jerjen, M. Nikpour, T. Krieg, C. P. Denton, and A. M. Saracino, “Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis,” *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022. doi: 10.1016/j.jaad.2021.10.065.
- [17] R. J. Prescott, A. J. Freemont, C. J. P. Jones, J. Hoyland, and P. Fielding, “Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma,” *J. Pathol.*, 1992, doi: 10.1002/path.1711660307.
- [18] M. R. York, “Novel insights on the role of the innate immune system in systemic sclerosis,” *Expert Review of Clinical Immunology*. 2011. doi: 10.1586/eci.11.40.
- [19] J. Caetano, S. I. Nihtyanova, J. Harvey, C. P. Denton, and V. H. Ong, “Distinctive clinical phenotype of anti-centromere antibody-positive diffuse systemic sclerosis,” *Rheumatol. Adv. Pract.*, 2018, doi: 10.1093/rap/rky002.
- [20] S. M. de Oliveira, I. L. de Azevedo Teixeira, C. N. França, M. C. de Oliveira Izar, and C. Kayser, “Microparticles: potential new contributors to the pathogenesis of systemic sclerosis?,” *Adv. Rheumatol.*, 2023, doi: 10.1186/s42358-023-00299-y.
- [21] A. Becker, “Coronary Atherosclerosis Revisited. A Pathologist’s View,” *Acta Med. Scand.*, 1985, doi: 10.1111/j.0954-6820.1985.tb08802.x.
- [22] S. Piera-Velazquez, Z. Li, and S. A. Jimenez, “Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders,” *American Journal of Pathology*. 2011. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.001.
- [23] S. Piera-Velazquez, F. A. Mendoza, and S. A. Jimenez, “Endothelial to Mesenchymal Transition (EndoMT) in the pathogenesis of human fibrotic diseases,” *Journal of Clinical Medicine*. 2016. doi: 10.3390/jcm5040045.
- [24] J. B. Vulsteke *et al.*, “Identification of new telomere- and telomerase-associated autoantigens in systemic sclerosis,” *J. Autoimmun.*, 2023, doi: 10.1016/j.jaut.2022.102988.
- [25] J. B. Vulsteke *et al.*, “OP0094 IDENTIFICATION OF NEW AUTOANTIGENS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS THROUGH IMMUNOPRECIPITATION COMBINED WITH LIQUID

- CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY,” *Ann. Rheum. Dis.*, 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.593.
- [26] J. Perurena-Prieto *et al.*, “POS1332 ANTI-NUCLEAR VALOSIN-CONTAINING PROTEIN-LIKE AUTOANTIBODIES ARE ASSOCIATED WITH A NEW CLINICAL PHENOTYPE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS: LIMITED CUTANEOUS SUBSET WITH RECALCITRANT CALCINOSIS AND HIGHER RISK OF CANCER,” 2023. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.834.
- [27] “Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: An introduction,” *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2002, doi: 10.1002/art.10381.
- [28] P. Q. Hu, N. Fertig, T. A. Medsger, and T. M. Wright, “Molecular Recognition Patterns of Serum Anti-DNA Topoisomerase I Antibody in Systemic Sclerosis,” *J. Immunol.*, 2004, doi: 10.4049/jimmunol.173.4.2834.
- [29] M. R. Pokeerbox *et al.*, “Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: Data of a French multicenter cohort of incident patients, systematic review and meta-analysis of the literature,” *La Rev. Médecine Interne*, 2017, doi: 10.1016/j.revmed.2017.10.343.
- [30] V. Pradhan *et al.*, “Clinical and autoimmune profile of scleroderma patients from Western India,” *Int. J. Rheumatol.*, 2014, doi: 10.1155/2014/983781.
- [31] K. T. Ho and J. D. Reveille, “The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma,” *Arthritis Research and Therapy*. 2003.
- [32] M. G. Lazzaroni and P. Airò, “Anti-RNA polymerase III antibodies in patients with suspected and definite systemic sclerosis: Why and how to screen,” *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2018. doi: 10.1177/2397198318786158.
- [33] V. D. Steen, “Autoantibodies in systemic sclerosis,” *Semin. Arthritis Rheum.*, 2005, doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005.
- [34] P. Q. Hu, N. Fertig, T. A. Medsger, and T. M. Wright, “Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis,” *Arthritis Rheum.*, 2003, doi: 10.1002/art.10977.
- [35] X. Yu, J. Wax, G. Riemekasten, and F. Petersen, “Functional autoantibodies: Definition, mechanisms, origin and contributions to autoimmune and non-autoimmune disorders,” *Autoimmunity Reviews*. 2023. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103386.
- [36] G. Valentini *et al.*, “The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for

systemic sclerosis: Derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index,” *Ann. Rheum. Dis.*, 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209768.

- [37] S. P. Grebeldinger, J. M. Tomić, G. V. Vijatov-Djurić, B. S. Radojčić, N. M. Vučković, and J. N. Čulafić, “Dystrophic calcifications and Raynaud’s phenomenon in an eight-year old girl,” *Srp. Arh. Celok. Lek.*, 2014, doi: 10.2298/SARH1404239G. 610
- [38] J. J. Paik, R. Hirpara, J. A. Heller, L. K. Hummers, F. M. Wigley, and A. A. Shah, “Thrombotic complications after radial arterial line placement in systemic sclerosis: A case series,” *Semin. Arthritis Rheum.*, 2016, doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.015.
- [39] Y. Kempnanna, “P28 Recalcitrant exuberant digital calcinosis cutis in a patient of CREST syndrome - A case report,” *Rheumatol. Adv. Pract.*, 2022, doi: 10.1093/rap/rkac067.028.
- [40] M. Pugazhenthii, D. Cooper, B. S. Ratnakant, A. Postlethwaite, and L. Carbone, “Hypercapnic respiratory failure in systemic sclerosis,” *J. Clin. Rheumatol.*, 2003, doi: 10.1097/01.RHU.0000049714.86978.77.
- [41] T. Constantin *et al.*, “Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma,” *European Journal of Pediatrics*. 2018. doi: 10.1007/s00431-018-3144-8.
- [42] A. Bisso-Andrade, “Esclerodermia morfea generalizada,” *Rev. la Soc. Peru. Med. Interna*, 2022, doi: 10.36393/spmi.v35i4.699.
- [43] Achmad Satya Negara and Arie Kusumawardhani, “Kasus Morfea Tipe Linier (En Coup de Sabre) pada Wanita Berusia 20 Tahun,” *MEDICINUS*, 2023, doi: 10.56951/medicinus.v36i2.121.
- [44] S. P. Toya and G. E. Tzelepis, “The many faces of scleroderma sine scleroderma: A literature review focusing on cardiopulmonary complications,” *Rheumatology International*. 2009. doi: 10.1007/s00296-009-0878-7.
- [45] M. S. Jangala, V. P. K. R. Lomati, and A. R. Purma, “Scleroderma overlap syndrome with interstitial lung disease and pulmonary artery hypertension,” *J. Taibah Univ. Med. Sci.*, 2016, doi: 10.1016/j.jtumed.2015.10.004.
- [46] S. Bustabad, B. Rodríguez-Lozano, J. J. Bethencourt, and E. Delgado, “Preesclerodermia,” *Seminarios de la Fundacion Espanola de Reumatologia*. 2011. doi: 10.1016/j.semreu.2011.07.006.
- [47] B. Y. Reddy and B. M. Hantash, “Cutaneous Connective Tissue Diseases: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment,” *Open Dermatol. J.*, 2009, doi: 10.2174/1874372200903010022.

- [48] D. Giuggioli, A. Manfredi, F. Lumetti, M. Colaci, and C. Ferri, "Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature," *Autoimmunity Reviews*. 2018. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.020.
- [49] S. Y.A. *et al.*, "Defining skin ulcers in systemic sclerosis: A systematic literature review of skin ulcer definitions and a preliminary consensus-based new SSs skin ulcer definition," *Arthritis Rheumatol.*, 2016. 611
- [50] C. Muangchan *et al.*, "The 15% Rule in Scleroderma: The Frequency of Severe Organ Complications in Systemic Sclerosis. A Systematic Review," *Journal of Rheumatology*. 2013. doi: 10.3899/jrheum.121380.
- [51] D. Khanna *et al.*, "Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis," *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2017. doi: 10.5301/jsrd.5000231.
- [52] S. T. Valdovinos and G. J. Landry, "Raynaud Syndrome," *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2014. doi: 10.1053/j.tvir.2014.11.004.
- [53] E. Hachulla *et al.*, "Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: Single-center retrospective longitudinal study," *J. Rheumatol.*, 2007.
- [54] L. Mouthon, S. Poiraudreau, M. Vernon, K. Papadakis, L. Perchenet, and D. Khanna, "Psychometric validation of the Hand Disability in Systemic Sclerosis-Digital Ulcers (HDISS-DU®) patient-reported outcome instrument," *Arthritis Res. Ther.*, 2020, doi: 10.1186/s13075-019-2087-4.
- [55] H. S., G. S., G. O., T. E., and E. T., "Raynaud phenomenon in Edirne," *Heart Surg. Forum*, 2011.
- [56] S. Cohen, R. Fisher, W. Lipshutz, R. Turner, A. Myers, and R. Schumacher, "The pathogenesis of esophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease.," *J. Clin. Invest.*, 1972, doi: 10.1172/JCI107084.
- [57] T. Schmeiser *et al.*, "Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis," *Rheumatol. Int.*, 2012, doi: 10.1007/s00296-011-1988-6.
- [58] R. W. Sjogren, "Gastrointestinal features of scleroderma," *Current Opinion in Rheumatology*. 1996. doi: 10.1097/00002281-199611000-00012.
- [59] S. Szamosi, Z. Szekanecz, and G. Szűcs, "Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients," *Rheumatol. Int.*, 2006, doi: 10.1007/s00296-006-0146-z.

- [60] S. Rose, M. A. Young, and J. C. Reynolds, "Gastrointestinal manifestations of scleroderma," *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1998, doi: 10.1016/S0889-8553(05)70021-2.
- [61] A. P. Bogdanov, A. G. Malov, S. V. Moiseev, and N. G. Guseva, "The assessment of left ventricular diastolic function in patients with systemic scleroderma by radionuclide ventriculography," *Ter. Arkh.*, 1995.
- [62] S. J.R., "Pulmonary arterial hypertension in the connective tissue diseases-the new era of evidence," *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013. 612
- [63] A. A. G., W. D., and S. K., "A rare presentation of scleroderma renal crisis following silicone breast implant rupture," *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2014.
- [64] A. Celikkol, R. Mercan, S. Guzel, and A. Yilmaz, "Cardiovascular disease risk prediction in scleroderma," *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2023, doi: 10.1590/1806-9282.20220936.
- [65] S. H. Lee and L. J. Rubin, "Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension," *Journal of Internal Medicine*. 2005. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01542.x.
- [66] A. Young *et al.*, "Prevalence, Treatment, and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis," *Arthritis Rheumatol.*, 2019, doi: 10.1002/art.40862.
- [67] D. Jain, E. S. Randhawa, G. J. Criner, and E. Narewski, "Pulmonary Function Test Predictors of Pulmonary Vascular Resistance in Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD)," 2021. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_meetingabstracts.a1802.
- [68] L. M. Rooper and F. B. Askin, "Pathology of systemic sclerosis," in *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*, 2016. doi: 10.1007/978-3-319-31407-5_12.
- [69] H. M. and V. J., "Systemic sclerosis/scleroderma: A treatable multisystem disease," *American Family Physician*. 2008.
- [70] D. TEZCAN, Ç. TURAN, S. HAKBİLEN, and S. YILMAZ, "Role of Hematological Parameters in Systemic Sclerosis Patients with Pulmonary System Involvement," *J. Contemp. Med.*, 2022, doi: 10.16899/jcm.1141481.
- [71] M. L. Smith, "Update on pulmonary fibrosis: Not all fibrosis is created equally," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2016, doi: 10.5858/arpa.2015-0288-SA.
- [72] S. Morelli *et al.*, "Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis," *Am. J. Med.*, 1995, doi: 10.1016/S0002-9343(99)80157-0.

- [73] G. C. Kane, J. Varga, E. F. Conant, P. W. Spirn, S. Jimenez, and J. E. Fish, "Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): Relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status," *Respir. Med.*, 1996, doi: 10.1016/S0954-6111(96)90291-7.
- [74] M. Chrabaszcz *et al.*, "Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update," *Kidney and Blood Pressure Research*. 2020. doi: 10.1159/000507886.
- [75] E. Wielosz, M. Dryglewska, A. Górak, E. Łyś, and M. Majdan, "Arterial hypertension in systemic sclerosis," *Postep. Dermatologii i Alergol.*, 2022, doi: 10.5114/ada.2022.120881. 613
- [76] M. Scheen *et al.*, "Renal involvement in systemic sclerosis," *Autoimmunity Reviews*. 2023. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103330.
- [77] F. Reggiani, G. Moroni, and C. Ponticelli, "Kidney Involvement in Systemic Sclerosis," *Journal of Personalized Medicine*. 2022. doi: 10.3390/jpm12071123.
- [78] S. Partovi *et al.*, "Impaired skeletal muscle microcirculation in systemic sclerosis," *Arthritis Res. Ther.*, 2012, doi: 10.1186/ar4047.
- [79] A. C. Justo, F. S. Guimarães, A. S. Ferreira, M. S. Soares, P. S. Bunn, and A. J. Lopes, "Muscle function in women with systemic sclerosis: Association with fatigue and general physical function," *Clin. Biomech.*, 2017, doi: 10.1016/j.clinbiomech.2017.05.011.
- [80] L. Ross *et al.*, "Using magnetic resonance imaging to map the hidden burden of muscle involvement in systemic sclerosis," *Arthritis Res. Ther.*, 2022, doi: 10.1186/s13075-022-02768-z.
- [84] D. Khanna, "Diagnosis and treatment of systemic and localized scleroderma," *Expert Review of Dermatology*. 2011. doi: 10.1586/edm.11.26.
- [85] S. Ebata, A. Yoshizaki-Ogawa, S. Sato, and A. Yoshizaki, "New Era in Systemic Sclerosis Treatment: Recently Approved Therapeutics," *Journal of Clinical Medicine*. 2022. doi: 10.3390/jcm11154631.
- [86] A. I., F. R., V. P., and V. C., "Systemic sclerosis refractory disease: From the skin to the heart," *Autoimmunity Reviews*. 2011.
- [87] D. P. Tashkin *et al.*, "Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease," *N. Engl. J. Med.*, 2006, doi: 10.1056/nejmoa055120.
- [88] V. Smith *et al.*, "Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: An open-label clinical and histopathological study," *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, doi: 10.1136/ard.2008.095463.

- [89] R. Lafyatis *et al.*, “B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis,” *Arthritis Rheum.*, 2009, doi: 10.1002/art.24249.
- [90] C. D. Smith and R. J. R. Mckendry, “CONTROLLED TRIAL OF NIFEDIPINE IN THE TREATMENT OF RAYNAUD’S PHENOMENON,” *Lancet*, 1982, doi: 10.1016/S0140-6736(82)91508-2.
- [91] B. Coleiro *et al.*, “Treatment of Raynaud’s phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine,” *Rheumatology*, 2001, doi: 10.1093/rheumatology/40.9.1038.



BÖLÜM 32

COVID-19’da Sitokin ve Kemokin Yanıtı: İmmünopatogenez, Biyobelirteçler ve Klinik Yorum

Onur Alkan¹

1. Giriş

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), başlangıçta primer olarak solunum sistemini etkileyen viral bir enfeksiyon olarak tanımlanmış olsa da, kısa sürede yalnızca viral pnömoni ile sınırlı olmayan; sistemik inflamasyon, endotelial disfonksiyon, koagülasyon aktivasyonu, immün disregülasyon ve çoklu organ etkilenebilirliğiyle seyreden heterojen bir klinik sendrom olduğu anlaşılmıştır. Hastalık spektrumu asemptomatik enfeksiyondan hafif üst solunum yolu bulgularına, ağır viral pnömoniden akut respiratuvar distres sendromuna, tromboembolik komplikasyonlara ve çoklu organ yetmezliğine kadar geniş bir aralık göstermektedir [1–3].

COVID-19’un klinik seyrindeki bu heterojenlik yalnızca viral yük veya doğrudan sitopatik hasarla açıklanamaz. Ağır hastalık gelişen olgularda konak immün yanıtının zamanlaması, şiddeti ve düzenlenme biçimi klinik gidişin temel belirleyicilerindendir. Erken ve etkili antiviral yanıt viral klirensi kolaylaştırabilirken, gecikmiş veya düzensiz innate immün aktivasyon; monosit/makrofaj aktivasyonu, nötrofil yanıtı, endotelial hasar ve koagülasyon sisteminin uyarılması ile ağır klinik tabloya katkıda bulunabilir [4–6].

Pandeminin ilk döneminde ağır COVID-19 olgularında yüksek düzeyde inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin saptanması, “sitokin fırtınası” kavramının hastalığın patogenezinde merkezi bir yere yerleşmesine neden olmuştur. Özellikle interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-10 (IL-10), interferon ilişkili yolaklar, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1/CCL2) ve makrofaj inflamatuvar proteinleri ağır hastalıkla ilişkilendirilmiştir [5–8]. Bununla birlikte sonraki çalışmalar, COVID-19’daki inflamatuvar yanıtın her hastada aynı paternle gelişmediğini, sitokin düzeylerinin hastalık fazı, örnekleme zamanı, yaş, komorbiditeler, viral varyant, immünolojik

¹ Uzm. Dr., Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi
Orcid ID 0000-0002-8558-1654

zemin ve uygulanan tedavilere göre belirgin değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymuştur [8–10].

Bu nedenle COVID-19’da sitokin ve kemokin yanıtı, tek başına “yüksek sitokin eşittir ağır hastalık” şeklinde basitleştirilemeyecek kadar dinamik ve çok katmanlıdır. Dolaşımdaki sitokin konsantrasyonları, akciğer dokusunda veya endotel düzeyinde gelişen lokal inflamasyonu her zaman tam olarak yansıtmayabilir. Ayrıca sitokinler kısa yarı ömürlü, dalgalı ve teknik ölçüm farklılıklarına duyarlı moleküllerdir. Buna karşın C-reaktif protein (CRP), ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), D-dimer, nötrofil/lenfosit oranı, lenfopeni ve trombositopeni gibi konvansiyonel belirteçler, sistemik inflamasyonun, doku hasarının, makrofaj aktivasyonunun ve tromboinflamasyonun daha entegre ve klinik olarak erişilebilir göstergeleri olarak öne çıkmıştır [11–14].

Bu bölümde COVID-19’da sitokin ve kemokin yanıtı; immünopatogenez, hastalık şiddeti, biyobelirteç değeri, konvansiyonel inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi ve immünmodülatör tedavilere yansması açısından ele alınacaktır. Ayrıca tek merkezli tez çalışmasından elde edilen bulgular, sitokin/kemokin ölçümlerinin klinik pratikteki sınırlılıklarını ve konvansiyonel belirteçlerle birlikte yorumlanması gereğini vurgulayan bir klinik gözlem olarak tartışılacaktır.

2. SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda İmmün Yanıtın Başlangıcı

SARS-CoV-2, Coronaviridae ailesi içinde yer alan, tek iplikli pozitif polariteli RNA virüsüdür. Virüsün hücreye girişinde spike proteininin konak hücre yüzeyindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanması ve transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) gibi proteazlar aracılığıyla proteolitik aktivasyon önemli rol oynar [1,2]. ACE-2 ekspresyonunun solunum epiteli yanında endotel, gastrointestinal sistem, böbrek ve kardiyovasküler sistemde de bulunması, COVID-19’un çoklu organ etkilenimi gösterebilmesini kısmen açıklamaktadır.

Virüsün konak hücreye girmesi ve replikasyonu sonrasında viral RNA ve viral proteinler, innate immün sistem tarafından patojen ilişkili moleküler paternler olarak tanınır. Toll benzeri reseptörler, RIG-I benzeri reseptörler ve diğer sitozolik sensörler aracılığıyla antiviral yanıt başlatılır. Bu süreçte tip I ve tip III interferon yanıtları, enfeksiyonun erken kontrolü açısından kritik öneme sahiptir. Etkili ve zamanında gelişen interferon yanıtı viral çoğalmayı sınırlayabilir. Buna karşın interferon yanıtının gecikmesi veya baskılanması, viral replikasyonun uzamasına ve daha sonra aşırı inflamatuvar yanıt gelişmesine zemin hazırlayabilir [4,6].

COVID-19 immünopatogenezinde monosit ve makrofaj aktivasyonu merkezi bir yer tutar. Enfekte epitel hücrelerinden, aktive olmuş doku makrofajlarından ve endotel hücrelerinden salınan sitokin ve kemokinler, dolaşımdan inflamatuvar monositlerin ve nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçünü artırır. MCP-1/CCL2, bu monosit göçünün en önemli kemokinlerinden biridir. MIP-1 /CCL4 ise makrofaj, T hücre si ve diğer immün hücrelerin kemotaktik yanıtında rol oynar. Bu hücre sel göçü başlangıçta viral kontrol için gerekli olmakla birlikte, aşırı ve düzensiz hale geldiğinde alveoler hasar, endotel aktivasyonu ve doku yıkımına katkıda bulunabilir [7–9].

Nötrofiller de ağır COVID-19 patogenezinde önemli bir hücre sel bileşendir. Ağır hastalıkta nötrofil, lenfopeni ve artmış nötrofil/lenfosit oranı sık g   lenir. Nötrofil aktivasyonu; reaktif oksijen ürünleri, proteaz salınımı ve nötrofil ekstraselüler tuzaklarının oluşumu ile doku hasarını ve tromboinflamasyonu artırabilir. Bu mekanizmalar, COVID-19’da inflamasyon ile koagülasyon sisteminin neden i  i e geçtiğini açıklayan önemli bağlantılardan biridir.

Adaptif immün yanıtın düzenlenmesi de hastalık şiddeti açısından belirleyicidir. Etkin T hücre yanıtı viral klirens için gerekli iken, ağır COVID-19’da lenfopeni, T hücre fonksiyon bozukluğu ve immün yanıtın dengesizleşmesi sık bildirilmiştir. Özellikle CD4+ ve CD8+ T hücre sayılarındaki azalma, klinik kötüleşme ile ilişkilendirilen bulgulardandır. B hücre yanıtı ve antikor gelişimi ise viral nötralizasyon açısından önemlidir; ancak humoral yanıtın niteliği, zamanlaması ve inflamatuvar yanıtla ilişkisi hastalar arasında değişkenlik g   sterebilir.

Bu immünolojik süreçler birlikte değerlendirildiğinde COVID-19’da ağır hastalık gelişimi, tek bir sitokin artışından ziyade innate ve adaptif immün yanıtın, endotel aktivasyonunun, koagülasyon sisteminin ve doku hasarının birbirini beslediği kompleks bir a ın sonucudur. Bu nedenle sitokin ve kemokinleri klinik biyobelirteç olarak yorumlarken, bu moleküllerin yalnızca dolaşımdaki tekil konsantrasyonlarının değil, hastalık fazı ve eşlik eden sistemik yanıtın da dikkate alınması gerekir.

3. COVID-19’da Hiperinflamasyon ve Sitokin Fırtınası Kavramı

“Sitokin fırtınası” terimi, immün sistemin aşırı ve kontrolsüz aktivasyonu sonucunda yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokin salınımı, sistemik inflamasyon, vasküler geçirgenlik artışı, koagülasyon aktivasyonu ve organ hasarı gelişimini tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu kavram daha önce hemofagositik lenfohistiyo sitoz, makrofaj aktivasyon sendromu, sepsis ve kimerik antijen reseptör T hücre tedavisi ilişkili toksisitelerde kullanılmıştır. COVID-19 pandemisinin erken döneminde ağır olgularda yüksek inflamatuvar

belirteçler, ARDS, çoklu organ etkilenimi ve bazı sitokinlerde artış saptanması, hastalığın ağır formunun sitokin fırtınasıyla açıklanabileceği görüşünü güçlendirmiştir [5].

Ancak COVID-19'daki hiperinflamasyon klasik sitokin fırtınası sendromlarıyla birebir aynı değildir. Ağır COVID-19'da inflamasyon belirgindir; fakat dolaşımdaki sitokin düzeyleri bazı klasik hiperinflamatuvar sendromlarda görülen ekstrem düzeylere her zaman ulaşmayabilir. Ayrıca ağır hastalarda bile sitokin paternleri homojen değildir. Bazı hastalarda IL-6, IL-8, TNF- α veya MCP-1 belirgin yüksekken, bazı hastalarda konvansiyonel inflamatuvar belirteçler yüksek olmasına rağmen serum sitokin düzeyleri sınırlı kalabilir. Bu durum, COVID-19'da inflamatuvar yanıtın zamana, doku kompartmanına ve konak faktörlerine bağlı olarak değiştiğini göstermektedir [8–10].

COVID-19'da hiperinflamasyonu anlamak için sitokin fırtınası kavramını daha geniş bir çerçevede ele almak gerekir. Bu çerçevede yalnızca sitokin konsantrasyonları değil; endotel hasarı, tromboinflamasyon, kompleman aktivasyonu, monosit-makrofaj yanıtı, nötrofil aktivasyonu, lenfosit azalması ve doku hasarı belirteçleri birlikte değerlendirilmelidir. CRP, ferritin, LDH ve D-dimer gibi belirteçlerin klinik şiddetle güçlü ilişkisi, bu moleküllerin tekil bir sitokin sinyalinin ziyade sistemik inflamasyonun ve organ düzeyindeki biyolojik sonuçların toplam etkisini yansıtmalarından kaynaklanabilir.

Bu nedenle COVID-19'da “sitokin fırtınası” terimi kullanılacaksa, bunun her ağır hastada aynı biçimde gelişen statik bir olay olmadığı vurgulanmalıdır. Daha doğru yaklaşım, COVID-19'u farklı immün fenotiplerin görülebildiği, zaman içinde değişen ve bazı hastalarda hiperinflamatuvar özellik kazanan bir hastalık olarak değerlendirmektir. Bu bakış açısı, hem biyobelirteç yorumunu hem de immünmodülatör tedavi kararlarını daha gerçekçi bir zemine oturtur.

4. COVID-19'da Başlıca Sitokin ve Kemokinler

COVID-19'da sitokin ve kemokin yanıtı, viral replikasyonun doğrudan etkisinden çok daha geniş bir immünolojik ağı yansıtır. Bu ağ içinde antiviral interferon yanıtı, monosit-makrofaj aktivasyonu, nötrofil kemotaksisi, T hücre düzenlenmesi, endotel aktivasyonu, koagülasyon sistemi ve doku hasarı birbiriyle etkileşim halindedir. Bu nedenle tek bir sitokin veya kemokinin yüksekliği çoğu zaman klinik tabloyu açıklamak için yeterli değildir. Buna karşın bazı mediyatörler, COVID-19 patogenezinde ve ağır hastalık gelişiminde daha sık öne çıkmıştır.

4.1. İnterlökin-6

İnterlökin-6, COVID-19’da en çok incelenen ve klinik olarak en fazla önem kazanan proinflamatuvar sitokinlerden biridir. IL-6; monositler, makrofajlar, endotel hücreleri, fibroblastlar ve enfekte dokulardaki çeşitli stromal hücreler tarafından üretilir. Akut faz yanıtının ana düzenleyicilerinden biridir ve karaciğerde CRP, fibrinojen ve serum amiloid A gibi akut faz proteinlerinin sentezini uyarır. Bu nedenle IL-6 yanıtı, klinikte çoğu zaman doğrudan IL-6 ölçümünden ziyade CRP yüksekliği üzerinden dolaylı olarak izlenir.

Ağır COVID-19 olgularında IL-6 düzeylerinin yükselmesi, hiperinflamasyon, solunum yetmezliği, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. IL-6 yalnızca inflamasyonun bir göstergesi değil, aynı zamanda endotel aktivasyonu, vasküler geçirgenlik artışı, koagülasyon aktivasyonu ve T hücre yanıtının düzenlenmesi üzerinde de etkilidir. Bu nedenle IL-6 eksenini, COVID-19’da hem biyobelirteç hem de tedavi hedefi olarak önem kazanmıştır.

IL-6’nın klinik önemi, IL-6 reseptör blokajı ile tedavi yaklaşımının gündeme gelmesiyle daha da belirginleşmiştir. Tocilizumab ve sarilumab gibi IL-6 yolak inhibitörleri, özellikle sistemik inflamasyon bulguları olan, oksijen ihtiyacı artmış veya kritik hastalık tablosundaki seçilmiş hastalarda değerlendirilmiştir. Bu durum, COVID-19’da sitokin ölçümlerinin yalnızca prognostik değil, tedavi seçimi açısından da potansiyel değer taşıyabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte IL-6 düzeyinin tek başına tedavi kararını belirlemesi yeterli değildir; klinik durum, oksijen ihtiyacı, CRP gibi akut faz belirteçleri ve hastalık fazı birlikte yorumlanmalıdır. [7,16,18,19]

4.2. İnterlökin-8

İnterlökin-8, diğer adıyla CXCL8, başlıca nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu ile ilişkili güçlü bir kemokindir. COVID-19’da ağır hastalık gelişiminde nötrofil yanıtı önemli bir rol oynadığı için IL-8 özellikle dikkat çekmiştir. IL-8 artışı, nötrofillerin akciğer dokusuna göçünü kolaylaştırabilir; nötrofil aktivasyonu, proteaz salınımı, reaktif oksijen ürünleri ve nötrofil ekstraselüler tuzaklarının oluşumu yoluyla alveoler hasarı ve tromboinflamasyonu artırabilir.

Ağır COVID-19’da nötrofili, lenfopeni ve artmış nötrofil/lenfosit oranı sık gözlenen bulgulardır. Bu hematolojik değişikliklerin altında yatan mekanizmalardan biri IL-8 aracılı nötrofil aktivasyonu olabilir. IL-8 düzeylerinin hastalık şiddeti, solunum yetmezliği ve kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar, bu kemokinin yalnızca inflamatuvar yanıtın bir parçası değil, aynı zamanda nötrofil-dominant immün fenotipin bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. [7,9,12]

IL-8'in klinik yorumu yapılırken iki nokta önemlidir. Birincisi, IL-8 artışı dolaşımda ölçülse bile asıl patolojik etkinin akciğer dokusu ve endotel düzeyinde ortaya çıkabileceğidir. İkincisi, IL-8 tek başına spesifik bir COVID-19 belirtici değildir; bakteriyel enfeksiyon, sepsis, ARDS ve diğer inflamatuvar durumlarda da yükselebilir. Bu nedenle IL-8, klinik pratikte bağımsız bir tanısal belirteçten çok, ağır inflamatuvar yanıtın ve nötrofil aktivasyonunun bir bileşeni olarak değerlendirilmelidir.

4.3. Tümör Nekroz Faktör-Alfa

Tümör nekroz faktör-alfa, monositler, makrofajlar, T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler tarafından üretilen güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. TNF- α ; endotel aktivasyonu, vasküler geçirgenlik artışı, adezyon moleküllü ekspresyonu, koagülasyon aktivasyonu, doku hasarı ve ateş yanıtı üzerinde etkili olabilir. Bu özellikleri nedeniyle COVID-19'da ağır sistemik inflamasyon ve organ hasarı gelişiminde biyolojik olarak anlamlı bir mediyatördür.

Ağır COVID-19'da TNF- α düzeylerinin artabileceği ve bazı çalışmalarda mortalite veya kötü klinik seyirle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak TNF- α 'nın klinik biyobelirteç olarak kullanımı IL-6 kadar yerleşik değildir. Bunun birkaç nedeni vardır. TNF- α kısa yarı ömürlüdür, serum düzeyleri dalgalanabilir, lokal doku düzeyindeki etkisi dolaşımdaki konsantrasyonla her zaman paralel olmayabilir ve ölçüm yöntemleri arasında değişkenlik görülebilir. [7,22]

TNF- α 'nın COVID-19'daki yeri özellikle endotel hasarı ve tromboinflamasyon bağlamında önemlidir. Endotel hücrelerinin aktivasyonu, adezyon moleküllerinin artışı, lökosit göçü ve mikrovasküler hasar TNF- α ile ilişkili süreçlerdir. Bu nedenle TNF- α , yalnızca inflamatuvar yanıtın değil, vasküler komplikasyonların da biyolojik ağında yer alır.

Tek zamanlı TNF- α ölçümü, hastalık şiddetini ayırt etmede her zaman yeterli olmayabilir. Özellikle hasta örneklemesinin semptom başlangıcına göre farklı zamanlarda yapılması, eşlik eden komorbiditeler, yaş, tedavi öncesi veya sonrası kan alınması ve ağır hastalıkta inflamatuvar yanıtın heterojenliği, TNF- α sonuçlarının yorumunu zorlaştırır. Bu nedenle TNF- α , COVID-19'da önemli bir patofizyolojik molekül olmakla birlikte, klinik pratikte tek başına güvenilir bir şiddet belirtici olarak kabul edilmemelidir.

4.4. İnterferon-Gama

İnterferon-gama, başlıca T helper 1 hücreleri, sitotoksik T lenfositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından üretilen bir sitokindir. Antiviral immün yanıtın, makrofaj aktivasyonunun ve hücrel immünitinin önemli düzenleyicilerinden

biridir. COVID-19'da IFN- γ yanıtının yorumu karmaşıktır; çünkü interferon yanıtının zamanlaması ve dengesi klinik sonucu belirleyebilir.

Erken ve etkili interferon yanıtı viral replikasyonun kontrol altına alınmasına katkı sağlayabilir. Buna karşılık gecikmiş, yetersiz veya düzensiz interferon yanıtı viral temizlenmenin gecikmesine ve daha sonra aşırı inflamatuvar aktivasyona neden olabilir. Bu nedenle IFN- γ düzeyinin yüksek veya düşük olması tek başına iyi ya da kötü prognoz anlamına gelmez; hastalık fazı ve diğer immünolojik parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Ağır COVID-19'da bazı hastalarda IFN- γ ilişkili yolaklarda artış bildirilirken, bazı çalışmalarda interferon yanıtında baskılanma veya fonksiyonel yetersizlik öne çıkmıştır. Bu farklılıklar, COVID-19'un tek tip bir immün yanıt oluşturmadığını, farklı immün fenotiplerin aynı klinik şiddet kategorisi içinde bile bulunabileceğini göstermektedir. Bu nedenle IFN- γ , patogeneze açısından önemli olmakla birlikte, tek zamanlı serum ölçümüyle hastalık şiddetini güvenilir biçimde ayırt etmesi beklenmemelidir. [6,8,21]

4.5. MCP-1 / CCL2

Monosit kemoatraktan protein-1, diğer adıyla CCL2, monositlerin inflamasyon bölgesine göçünü düzenleyen temel kemokinlerden biridir. COVID-19'da akciğer dokusunda monosit-makrofaj birikimi, alveoler inflamasyon ve doku hasarı önemli patolojik bulgulardır. MCP-1 bu süreçte dolaşımdaki monositlerin enfekte ve hasarlı dokulara yönlendirilmesinde rol oynayabilir.

Ağır COVID-19'da MCP-1 düzeylerinin artması, monosit-makrofaj ekseninin aktivasyonunu yansıtabilir. İnflamatuvar monositlerin akciğer dokusuna göçü başlangıçta viral kontrol ve doku temizliği açısından yararlı olabilir; ancak aşırı ve kontrolsüz hale geldiğinde alveoler hasar, sitokin salınımı, fibrotik yanıt ve vasküler hasara katkı sağlayabilir. Bu nedenle MCP-1, özellikle akciğer inflamasyonu ve monosit-dominant immün yanıt açısından anlamlı bir biyolojik belirteçtir. [9,20,22,27]

Bununla birlikte MCP-1'in serum düzeyi ile klinik şiddet arasındaki ilişki her çalışmada tutarlı değildir. Bunun nedeni MCP-1'in lokal doku düzeyindeki etkisinin serum konsantrasyonu ile tam örtüşmemesi, hastalık fazına göre değişmesi ve monosit-makrofaj yanıtının hastalar arasında heterojen olmasıdır. Ayrıca MCP-1 düzeyleri yalnızca COVID-19'a özgü değildir; diğer viral enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar ve doku hasarı durumlarında da yükselebilir.

4.6. MIP-1 β / CCL4

Makrofaj inflamatuvar protein-1 beta, diğer adıyla CCL4, monositler, makrofajlar, T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler tarafından üretilebilen bir kemokindir. Bağışıklık hücrelerinin inflamasyon bölgesine yönlendirilmesinde ve hücrel immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynar. COVID-19'da MIP-1 β , özellikle makrofaj/T hücre ilişkili kemotaktik yanıtın bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

MIP-1 β artışı, ağır hastalıkta monosit-makrofaj aktivasyonu ve T hücre yanıtıyla ilişkili olabilir. Ancak MIP-1 β 'nin klinik şiddeti ayırt etmedeki gücü sınırlıdır. Bunun nedeni hem biyolojik değişkenlik hem de serum kemokin düzeylerinin doku düzeyindeki inflamatuvar süreçleri tam yansıtmamasıdır. Ayrıca MIP-1 β değerleri örnekleme zamanı, hastalık evresi ve eşlik eden inflamatuvar durumlara duyarlı olabilir. [9,21]

Bu nedenle MIP-1 β , COVID-19'da patofizyolojik açıdan anlamlı bir kemokin olmakla birlikte, tek başına klinik karar verdirici bir biyobelirteç değildir. Daha çok geniş sitokin/kemokin panelleri içinde, monosit-makrofaj ve T hücre ilişkili inflamatuvar yanıtın bir bileşeni olarak yorumlanmalıdır.

4.7. İnterlökin-1 Beta

İnterlökin-1 beta, inflammasom aktivasyonu ile ilişkili güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. Viral enfeksiyonlar, hücrel stres, doku hasarı ve innate immün sistem aktivasyonu IL-1 β üretimini artırabilir. COVID-19'da inflammasom aktivasyonu, makrofaj yanıtı, ateş, akut faz yanıtı ve endotel aktivasyonu bağlamında IL-1 β önemli bir mediyatör olarak değerlendirilmiştir.

IL-1 β 'nin klinik önemi, özellikle IL-1 blokajı ile tedavi yaklaşımlarının tartışılmasıyla artmıştır. Anakinra gibi IL-1 reseptör antagonistleri, seçilmiş hiperinflamatuvar COVID-19 olgularında değerlendirilmiştir. Ancak IL-1 ekseninin tüm ağır COVID-19 hastalarında baskın olup olmadığı net değildir. Bu nedenle IL-1 β hedefli tedaviler, daha çok belirgin hiperinflamasyon fenotipi olan hasta alt grupları açısından anlamlı olabilir. [5,18,19]

IL-1 β ölçümleri de diğer sitokinler gibi zamanlama ve teknik faktörlerden etkilenir. Serumda düşük veya değişken düzeylerde saptanabilir; buna karşın lokal doku düzeyinde veya inflammasom aktivasyonu düzeyinde daha belirgin rol oynayabilir. Bu nedenle IL-1 β , tekil serum biyobelirteci olmaktan çok, inflammasom ilişkili immün aktivasyonun bir parçası olarak yorumlanmalıdır.

4.8. İnterlökin-10

İnterlökin-10, klasik olarak antiinflamatuvar ve immün düzenleyici özellikleriyle bilinen bir sitokindir. Makrofajlar, dendritik hücreler, T hücreleri ve B hücreleri tarafından üretilir. IL-10, aşırı inflamasyonu sınırlamak ve doku hasarını azaltmak amacıyla proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayabilir. Ancak COVID-19’da IL-10 yüksekliği her zaman koruyucu anlam taşımaz.

Ağır COVID-19’da IL-10 düzeylerinin yüksek bulunması, artmış inflamatuvar yükün kompanse eden antiinflamatuvar yanıtı olarak yorumlanabilir. Bu durumda IL-10 yüksekliği, immün sistemin inflamasyonu baskılama çabasını yansıtırken aynı zamanda ağır hastalık göstergesi olabilir. Sepsis ve diğer ağır inflamatuvar durumlarda olduğu gibi, COVID-19’da da proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtlar eş zamanlı olarak aktive olabilir. [7,8,20]

Bu nedenle IL-10’un klinik yorumu bağlama bağımlıdır. İzole IL-10 yüksekliği, tek başına immün baskılanma veya iyileşme göstergesi olarak yorumlanmamalıdır. IL-6, TNF- α , IL-8, lenfosit sayısı, CRP, ferritin ve klinik tablo ile birlikte değerlendirilmelidir.

4.9. İnterlökin-13

İnterlökin-13, daha çok tip 2 immün yanıt, mukus üretimi, hava yolu reaktivitesi, doku yeniden yapılanması ve fibrotik süreçlerle ilişkili bir sitokindir. Astım, alerjik inflamasyon ve fibrozis gibi durumlarda IL-13 eksenini belirgin rol oynar. COVID-19 bağlamında IL-13, akut proinflamatuvar şiddet belirteçlerinden ziyade hava yolu epiteli, mukus yanıtı, doku onarımı ve olası fibrotik değişiklikler açısından ilgi çekmiştir.

IL-13’ün ağır COVID-19 ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı veriler IL-13’ün akciğer hasarı ve hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürürken, diğer çalışmalarda akut hastalık şiddetini ayırt etmedeki gücü sınırlı kalmıştır. Bu farklılığın nedeni IL-13’ün IL-6 veya IL-8 gibi klasik akut inflamasyon sitokinlerinden farklı bir biyolojik role sahip olması olabilir. [23,24]

Akut başvuru anındaki tek zamanlı IL-13 ölçümü, hastalık şiddetini göstermede yetersiz kalabilir. Buna karşın IL-13, COVID-19 sonrası doku onarımı, hava yolu değişiklikleri ve fibrotik süreçler açısından gelecekte daha ayrıntılı değerlendirilmesi gereken bir mediyatördür. Bu nedenle IL-13, COVID-19’da akut şiddet belirteci olmaktan çok, tip 2 immün yanıt ve doku yeniden yapılanması ekseninde yorumlanmalıdır.

4.10. GM-CSF

Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör, miyeloid hücrelerin farklılaşması, aktivasyonu ve inflamatuvar fonksiyonları üzerinde etkili bir sitokindir. COVID-19'da GM-CSF, özellikle inflamatuvar monosit ve makrofaj yanıtının güçlenmesiyle ilişkilendirilmiştir. Ağır hastalıkta GM-CSF üreten T hücreleri ve aktive monosit-makrofaj eksenini, alveoler inflamasyon ve sistemik hiperinflamasyona katkı sağlayabilir.

GM-CSF'nin hedeflenmesi, COVID-19'da immünmodülatör tedavi araştırmalarının bir alanı olmuştur. Ancak GM-CSF ekseninin hastalık patogenezindeki yeri IL-6 kadar netleşmiş değildir. Hasta alt grupları, hastalık fazı ve inflamatuvar fenotip tedavi yanıtını belirleyebilir. Bu nedenle GM-CSF, ağır COVID-19'da potansiyel bir patofizyolojik hedef olmakla birlikte, klinik pratikte rutin biyobelirteç veya standart tedavi hedefi olarak yerleşmiş değildir. [25,26]

Genel olarak COVID-19'da sitokin ve kemokinlerin klinik değeri, tek tek moleküllerden ziyade bu moleküllerin oluşturduğu immünolojik paternler üzerinden anlaşılabilir. IL-6 ve IL-8 akut inflamasyon ve nötrofil yanıtı açısından; TNF- α endotel aktivasyonu ve doku hasarı açısından; IFN- γ antiviral hücresel yanıt açısından; MCP-1 ve MIP-1 β monosit-makrofaj kemotaksisi açısından; IL-10 immün regülasyon açısından; IL-13 ise tip 2 yanıt ve doku yeniden yapılanması açısından anlam taşır. Ancak bu moleküllerin hiçbiri, klinik bağlamdan bağımsız olarak tek başına hastalık şiddetini belirleyen kesin bir gösterge değildir.

5. Sitokin ve Kemokinlerin Hastalık Şiddeti ve Prognozla İlişkisi

COVID-19'da sitokin ve kemokinlerin klinik önemi, yalnızca hastalık patogenezindeki rollerinden değil, aynı zamanda hastalık şiddetini ve klinik sonucu öngörme potansiyellerinden kaynaklanmaktadır. Pandeminin erken döneminden itibaren ağır COVID-19 olgularında inflamatuvar mediyatör düzeylerinin yükseldiği gösterilmiş; bu durum sitokinlerin prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceği fikrini gündeme getirmiştir. Özellikle IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , MCP-1, IP-10 ve çeşitli makrofaj inflamatuvar proteinleri ağır hastalık, yoğun bakım ihtiyacı, solunum yetmezliği ve mortaliteyle ilişkilendirilmiştir.

Del Valle ve arkadaşlarının hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında yaptığı çalışma, IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeylerinin hastalık şiddeti ve sağkalım açısından güçlü biyobelirteçler olabileceğini göstermesi bakımından önemlidir. Bu çalışmada hastaneye başvuru sırasında ölçülen sitokin düzeylerinin, bazı klinik ve laboratuvar parametrelerinden bağımsız olarak kötü klinik seyirle

ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde longitudinal immün profillemeye çalışmaları, ağır COVID-19'da inflamatuvar yanıtın yalnızca başlangıçtaki düzeylerle değil, zaman içindeki immünolojik seyirle de ilişkili olduğunu göstermiştir. Lucas ve arkadaşları, ağır hastalarda erken ve geç immün yanıt paternlerinin farklılaştığını ve persistan inflamatuvar aktivasyonun klinik kötüleşmeyle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. [7] [8]

Bununla birlikte sitokinlerin prognoz belirteci olarak değeri, tüm çalışmalar arasında aynı düzeyde tutarlı değildir. Bazı çalışmalarda IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α gibi mediyatörler ağır hastalıkla güçlü şekilde ilişkili bulunurken, diğerlerinde belirli sitokinlerin klinik şiddeti ayırt etme gücü sınırlı kalmıştır. Bu farklılığın birkaç temel nedeni vardır. Birincisi, sitokin yanıtı dinamik bir süreçtir ve ölçüm zamanı sonuçları doğrudan etkiler. İkincisi, serum sitokin düzeyleri akciğer dokusu veya vasküler yataktaki lokal inflamasyonu her zaman tam olarak yansıtmaz. Üçüncüsü, kullanılan ölçüm platformları, örnek saklama koşulları ve analiz yöntemleri arasında standardizasyon farklılıkları vardır. Dördüncüsü, yaş, cinsiyet, obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve kronik akciğer hastalığı gibi konak faktörleri hem sitokin yanıtını hem de klinik prognozu etkileyebilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, COVID-19'da tekil sitokinlerden çok, çoklu biyobelirteç panellerinin ve immünolojik kümelerin daha anlamlı olabileceğini göstermektedir. 2024 yılında immünmodülatör tedavi almamış hastanede yatan COVID-19 hastalarında yapılan bir çalışmada, başlangıç sitokin profilinin 90 günlük mortalite ve solunum yetmezliği ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bu tür çalışmalar, tedavi öncesi inflamatuvar profilin hastalığın doğal seyrini anlamada değer taşıdığını göstermektedir. Bununla birlikte bu bulgular, tek bir sitokinin tüm hastalarda güvenilir bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceği anlamına gelmez. [22]

2025 yılında yayımlanan geniş biyobelirteç çalışmalarında da benzer bir eğilim görülmektedir. Bir çalışmada 41 belirteç değerlendirilmiş; IL-6, IL-8, IL-10, IFN- α , prokalsitonin ve CRP'nin COVID-19 şiddetini öngörmeye diğer bazı yeni biyobelirteçlere göre daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir. Bu sonuç, sitokinlerin klinik değerini desteklemekle birlikte, CRP gibi rutin belirteçlerin hâlâ güçlü bir prediktif araç olduğunu da vurgulamaktadır. Benzer şekilde 2025 tarihli başka bir çalışmada sitokinler, kemokinler ve akut faz proteinleri birlikte değerlendirilmiş; hastaların biyolojik kümeler halinde ayrılabilmesi ve bu kümelerin klinik sonuçları öngörmeye yararlı olabileceği gösterilmiştir. Bu yaklaşım, COVID-19'da biyobelirteç kullanımının geleceğinin tekil molekül ölçümünden çok, entegre biyobelirteç modellerinde olduğunu düşündürmektedir. [20,21]

Ağır COVID-19’da IL-6 ve IL-8’in öne çıkması biyolojik olarak beklenen bir durumdur. IL-6, akut faz yanıtının merkezi düzenleyicisidir ve CRP yüksekliğiyle yakından ilişkilidir. IL-8 ise nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonu üzerinden akciğer hasarı ve tromboinflamasyona katkıda bulunabilir. TNF- α endotel aktivasyonu, vasküler geçirgenlik ve doku hasarı ile ilişkilirken; MCP-1 monositlerin inflamasyon bölgesine göçünü kolaylaştırır. Bu mediyatörlerin birlikte artması, ağır hastalıkta epitel-endotel hasarı, monosit-makrofaj aktivasyonu, nötrofil yanıtı ve koagülasyon aktivasyonunun iç içe geçtiğini gösterir.

COVID-19’da sitokin ve kemokin profillerinin prognozla ilişkisi değerlendirilirken hastalığın fazı özellikle dikkate alınmalıdır. Erken viral replikasyon döneminde antiviral interferon yanıtının yetersiz kalması, viral kontrolün gecikmesine yol açabilir. Daha sonraki inflamatuvar fazda ise monosit-makrofaj aktivasyonu, IL-6 eksen, nötrofil aktivasyonu ve tromboinflamasyon ön plana çıkabilir. Dolayısıyla bir hastada erken dönemde düşük interferon yanıtı kötü prognozu gösterirken, başka bir hastada geç dönemde yüksek proinflamatuvar sitokinler ağır hastalığı yansıtabilir. Bu nedenle tek zamanlı serum sitokin ölçümleri, hastalığın zaman içindeki immünolojik seyrini yakalamakta yetersiz kalabilir.

Bir diğer önemli nokta, sitokin düzeylerinin klinik şiddetten bağımsız olarak tedavilerden etkilenebilmesidir. Kortikosteroidler, IL-6 inhibitörleri, JAK inhibitörleri, antiviral ajanlar, antikoagülanlar ve diğer destek tedavileri inflamatuvar yanıtı değiştirebilir. Bu nedenle sitokin çalışmalarında kan örneklerinin tedavi öncesi veya sonrası alınması sonuçların yorumunu önemli ölçüde etkiler. Tedavi öncesi alınan örnekler hastalığın doğal inflamatuvar profilini daha iyi yansıtabilirken, tedavi sonrası ölçümler hem hastalığın hem de tedavinin etkisini birlikte gösterir.

Sitokinlerin prognoz açısından değerini sınırlayan bir başka durum da hasta gruplarının heterojenliğidir. COVID-19’da “ağır hastalık” kategorisi içinde bile farklı biyolojik alt tipler bulunabilir. Bazı hastalarda hiperinflamatuvar fenotip baskınken, bazı hastalarda trombotik fenotip, bazı hastalarda viral persistan yanıt veya immün yetmezlik ön plana çıkabilir. Bu nedenle aynı klinik şiddet kategorisindeki hastaların sitokin profilleri farklı olabilir. Bu heterojenlik, küçük veya orta ölçekli çalışmalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmayı zorlaştırır.

Genel olarak mevcut literatür, COVID-19’da sitokin ve kemokinlerin hastalık şiddetiyle biyolojik olarak ilişkili olduğunu, ancak klinik pratikte tek başına kullanılabilecek basit ve evrensel biyobelirteçler olmadığını göstermektedir. IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1 ve bazı interferon ilişkili mediyatörler ağır hastalıkla ilişkili olabilir; fakat bu ilişki zamanlama, hasta fenotipi, komorbiditeler, tedavi

durumu ve ölçüm yöntemlerine bağlı olarak değişir. Bu nedenle sitokin profillemesi, en anlamlı biçimde konvansiyonel laboratuvar belirteçleri, klinik bulgular, oksijen ihtiyacı, radyolojik tutulum ve hastalık fazı ile birlikte yorumlandığında değer kazanır.

6. Konvansiyonel İnflamatuvar Belirteçler: Neden Klinik Pratikte Hâlâ Daha Güçlü?

COVID-19'da sitokin ve kemokinler patofizyolojik açıdan önemli olmakla birlikte, klinik pratikte hastalık şiddetini değerlendirmede en sık kullanılan belirteçler hâlâ konvansiyonel laboratuvar parametreleridir. CRP, ferritin, LDH, D-dimer, tam kan sayımı parametreleri, nötrofil/lenfosit oranı, lenfopeni, trombositopeni ve karaciğer-böbrek fonksiyon testleri; kolay ulaşılabilir, hızlı sonuçlanan, düşük maliyetli ve klinisyenler tarafından iyi bilinen testlerdir. Bu belirteçlerin önemli avantajı, tek bir sitokin sinyalinden ziyade sistemik inflamasyonun, doku hasarının, koagülasyon aktivasyonunun ve organ etkileniminin toplam biyolojik sonucunu yansıtmalarıdır.

CRP, COVID-19'da en sık kullanılan inflamatuvar belirteçlerden biridir. Karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteindir ve üretimi büyük ölçüde IL-6 aracılı inflamatuvar sinyallerle uyarılır. Bu nedenle CRP, doğrudan IL-6 düzeyini ölçmeden IL-6 ekseninin klinik yansıması hakkında dolaylı bilgi sağlayabilir. Ağır COVID-19'da yüksek CRP düzeyleri, yaygın inflamasyon, akciğer tutulumu, oksijen ihtiyacı ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. CRP'nin klinik kullanımını güçlendiren unsur, sitokinlere kıyasla daha stabil olması, ölçümünün standartlaşmış olması ve günlük pratikte kolay takip edilebilmesidir.

Ferritin, demir metabolizmasının bir göstergesi olmanın ötesinde, makrofaj aktivasyonu, hücresel stres ve hiperinflamasyonla ilişkili bir akut faz reaktanıdır. COVID-19'da ferritin yüksekliği, özellikle ağır inflamatuvar yanıt ve makrofaj aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ferritin düzeyleri, inflamatuvar yükün ve sistemik hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Ancak ferritin de spesifik değildir; kronik inflamasyon, karaciğer hastalığı, malignite ve diğer hiperinflamatuvar durumlarda da yükselebilir. Buna rağmen COVID-19 bağlamında CRP, D-dimer ve LDH ile birlikte değerlendirildiğinde klinik şiddet hakkında değerli bilgi sağlar.

LDH, hücresel hasar ve doku yıkımının göstergesidir. Ağır COVID-19'da akciğer parankim hasarı, hipoksi, sistemik inflamasyon ve çoklu organ etkilenimi LDH yüksekliğine katkıda bulunabilir. LDH'nin sitokinlerden farklı olarak inflamatuvar sinyalin kendisini değil, bu inflamasyonun doku düzeyindeki sonucunu yansıtmayı klinik açıdan önemlidir. Bu nedenle LDH, özellikle yaygın

pulmoner tutulum ve sistemik doku hasarı olan hastalarda hastalık şiddetiyle ilişkili olabilir.

D-dimer, fibrin yıkım ürünüdür ve koagülasyon-fibrinoliz aktivasyonunun göstergesi olarak kullanılır. COVID-19’da D-dimer yüksekliği, hastalığın tromboinflamatuvar doğasını yansıtan en önemli laboratuvar bulgularından biridir. Endotel hasarı, mikrotromboz, venöz tromboemboli, inflamasyon ilişkili koagülopati ve ağır sistemik hastalık D-dimer düzeylerinde artışa neden olabilir. Ağır COVID-19’da D-dimer yüksekliği, yoğun bakım ihtiyacı, trombotik komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Sitokinler inflamatuvar yanıtın erken veya lokal sinyallerini yansıtırken, D-dimer inflamasyonun koagülasyon sistemi üzerindeki klinik sonucunu gösterir.

Tam kan sayımı parametreleri de COVID-19 şiddetinin değerlendirilmesinde önemli yer tutar. Ağır hastalıkta nötrofili, lenfopeni ve artmış nötrofil/lenfosit oranı sık gözlenir. Nötrofili innate immün aktivasyonu, stres yanıtını ve nötrofil aracılı doku hasarını yansıtabilir. Lenfopeni ise adaptif immün yanıtın bozulması, T hücre azalması, immün tüketim veya ağır sistemik inflamasyonun göstergesi olabilir. Nötrofil/lenfosit oranı, bu iki süreci tek bir parametrede birleştirdiği için klinik pratikte kullanışlıdır. Trombositopeni ise platelet tüketimi, endotel aktivasyonu, inflamasyon ilişkili koagülopati veya ağır sistemik hastalıkla ilişkili olabilir.

Konvansiyonel belirteçlerin sitokin ölçümlerine göre daha güçlü görünmesinin temel nedeni, bu testlerin biyolojik olarak daha “entegre” sonuçlar vermesidir. Örneğin IL-6 kısa süreli ve dalgalı bir sinyal olabilir; buna karşılık CRP, IL-6 aracılı akut faz yanıtının daha stabil ve ölçülebilir sonucudur. Benzer şekilde TNF- α veya MCP-1 serumda kısa süreli yükselebilir, ancak LDH ve D-dimer gibi belirteçler inflamasyonun doku hasarı ve koagülasyon üzerindeki etkisini daha kalıcı şekilde yansıtabilir. Bu nedenle hastaneye başvuru anında, özellikle semptom başlangıç zamanı farklı olan hastalarda, konvansiyonel belirteçler sitokinlerden daha tutarlı klinik bilgi sağlayabilir.

Konvansiyonel belirteçlerin bir diğer üstünlüğü teknik ve pratik özelliklerinden kaynaklanır. CRP, ferritin, D-dimer, LDH ve tam kan sayımı çoğu hastanede hızlı, ucuz ve standart yöntemlerle ölçülebilir. Sonuçlar klinisyenler tarafından kolay yorumlanır ve seri ölçümlerle hastalık seyri takip edilebilir. Buna karşılık sitokin ölçümleri daha pahalıdır, özel platformlar gerektirir, laboratuvarlar arası standardizasyonu sınırlıdır ve sonuçların klinik eşik değerleri çoğu zaman net değildir. Bu durum, sitokinlerin rutin acil servis veya servis pratiğinde kullanımını kısıtlar.

Bu fark, sitokinlerin önemsiz olduğu anlamına gelmez. Aksine, sitokin ve kemokinler COVID-19 immünopatogenezinin anlaşılması, hasta alt gruplarının belirlenmesi ve immünmodülatör tedavi hedeflerinin geliştirilmesi açısından değerlidir. Ancak klinik şiddet değerlendirmesinde tek başına sitokin düzeyi yerine; CRP, ferritin, LDH, D-dimer, tam kan sayımı, oksijen ihtiyacı, radyolojik tutulum ve komorbiditelerin birlikte değerlendirilmesi daha güvenilir bir yaklaşım sağlar.

Sonuç olarak konvansiyonel inflamatuvar belirteçler COVID-19'da klinik pratikte güçlü kalmaya devam etmektedir; çünkü yalnızca inflamatuvar sinyalin başlangıcını değil, bu sinyalin sistemik ve organ düzeyindeki sonuçlarını yansıtır. Sitokin profillemesi ise daha çok araştırma, hasta fenotipleme ve seçilmiş immünmodülatör tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşır. Klinik karar verme sürecinde en doğru yaklaşım, sitokinleri konvansiyonel markerların alternatifi olarak değil, onları tamamlayabilecek biyolojik bilgiler olarak değerlendirmektir.

7. Sitokin Ölçümlerinin Klinik Sınırlılıkları

COVID-19'da sitokin ve kemokin profillemesi, hastalığın immünopatogenezinin anlamak açısından değerli olmakla birlikte, bu ölçümlerin rutin klinik pratikte doğrudan karar verdirici biyobelirteçler olarak kullanımı sınırlıdır. Bunun en önemli nedeni, sitokin yanıtının statik değil, dinamik ve faza bağımlı bir süreç olmasıdır. Viral replikasyonun baskın olduğu erken dönemde antiviral interferon yanıtı ön planda olabilirken, daha geç dönemde monosit-makrofaj aktivasyonu, IL-6 eksen, nötrofil yanıtı, endotel hasarı ve tromboinflamasyon klinik tabloyu belirleyebilir. Bu nedenle hastalığın farklı zaman noktalarında alınan kan örnekleri farklı biyolojik yanıtları yansıtabilir.

Tek zamanlı sitokin ölçümü bu dinamik sürecin yalnızca kısa bir kesitini gösterir. Bir hastada sitokin piki başvuru öncesinde gerçekleşmiş olabilir; başka bir hastada ise inflamatuvar yanıt henüz yükselme aşamasında olabilir. Bu durumda aynı klinik şiddet kategorisindeki iki hastada dolaşımdaki sitokin düzeyleri farklı bulunabilir. Buna karşılık CRP, ferritin, LDH ve D-dimer gibi konvansiyonel belirteçler, inflamatuvar sinyalin downstream etkilerini daha uzun süre yansıtabildiğinden başvuru anında daha stabil ve tutarlı bilgiler sağlayabilir.

Sitokinlerin kısa yarı ömürlü, dalgalı ve lokal etkili moleküller olması da klinik yorumunu zorlaştırır. COVID-19'da patolojik inflamasyonun önemli bir bölümü akciğer dokusu, alveoler alan, interstisyum, endotel yüzeyi ve mikrovasküler yatakta gerçekleşir. Serumda ölçülen sitokin düzeyi, bu lokal doku yanıtını her zaman tam olarak yansıtmayabilir. Örneğin pulmoner kompartmanda belirgin monosit-makrofaj aktivasyonu olan bir hastada serum MCP-1 düzeyi

beklenenden düşük bulunabilir. Benzer şekilde endotel düzeyinde güçlü TNF- α etkisi olmasına rağmen dolaşımdaki TNF- α konsantrasyonu ölçüm anında sınırlı olabilir.

Ölçüm platformları arasındaki farklılıklar da önemli bir sınırlılıktır. Sitokinler ELISA, multiplex bead-based sistemler, kemilüminesans yöntemler veya farklı immünoassay platformları ile ölçülebilir. Bu yöntemler arasında duyarlılık, özgüllük, dinamik aralık, alt saptama sınırı, çapraz reaksiyon riski ve standardizasyon açısından farklılıklar vardır. Aynı sitokin için farklı laboratuvarlarda farklı sonuçlar elde edilebilir. Bu durum, klinik eşik değerlerin belirlenmesini ve çalışmalar arası karşılaştırmayı güçleştirir. 2025 yılında yayımlanan sitokin testlerinin tanısal uygulamadaki zorluklarını ele alan değerlendirmelerde de sitokin düzeylerinin klinik anlam kazanabilmesi için longitudinal izlem, preanalitik standardizasyon ve biyolojik bağlamla birlikte yorumlanması gerektiği vurgulanmıştır.

Preanalitik faktörler de sonuçları etkileyebilir. Kanın alınma zamanı, örnek tipi, santrifüj koşulları, örneğin bekleme süresi, saklama sıcaklığı, dondurma-çözme döngüleri, hemoliz, lipemi ve platelet kontaminasyonu sitokin ölçümlerini değiştirebilir. Özellikle düşük konsantrasyonlarda bulunan sitokinlerde bu tür teknik değişkenlikler, klinik olarak anlamlı gibi görünen farklılıkların ortaya çıkmasına veya gerçek farkların gizlenmesine neden olabilir.

COVID-19’da sitokin düzeylerinin yorumunu zorlaştıran bir diğer unsur hasta heterojenliğidir. Yaşlı hastalar, obez hastalar, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, malignite veya immünsüpresyonu olan hastalar farklı bazal inflamatuvar profillere sahip olabilir. Bu komorbiditeler hem ağır COVID-19 riskini artırır hem de sitokin yanıtını bağımsız olarak değiştirebilir. Dolayısıyla ağır hastalık grubunda sitokin yüksekliği saptandığında bunun ne kadarının SARS-CoV-2 enfeksiyonuna, ne kadarının konak özelliklerine bağlı olduğunu ayırmak güçleşebilir.

Tedavi etkisi de mutlaka dikkate alınmalıdır. Kortikosteroidler, IL-6 inhibitörleri, JAK inhibitörleri, antiviral ajanlar, antikoagülanlar ve destek tedavileri sitokin yanıtını değiştirebilir. Bu nedenle sitokin profillemesi yapılacak çalışmalarda kan örneğinin tedavi öncesi mi, tedavi sonrası mı alındığı kritik önemdedir. Tedavi sonrası ölçülen düşük sitokin düzeyi, hastalığın hafif olduğunu değil, tedavinin inflamatuvar yanıtı baskıladığını gösterebilir. Buna karşılık tedavi öncesi ölçümler hastalığın doğal biyolojik profilini daha iyi yansıtır.

Sitokin panellerinin içeriği de yorumu belirgin şekilde etkiler. COVID-19’da IL-6 ve IL-8 en tutarlı şekilde şiddetle ilişkilendirilen mediyatörler arasında yer

alırken, bu moleküllerin ölçülmediği panellerde sitokin profillemesinin klinik performansı sınırlı görünebilir. Benzer şekilde IP-10, IL-10, IL-1 β , GM-CSF veya interferon ilişkili belirteçlerin dahil edilip edilmemesi, elde edilen immünolojik tabloyu değiştirebilir. Bu nedenle “sitokinler hastalık şiddetini göstermedi” şeklindeki bir sonuç, çoğu zaman tüm sitokin biyolojisi için değil, kullanılan panel, zamanlama ve hasta grubu için geçerlidir.

Son olarak, sitokin ölçümlerinin klinik pratikte kullanılabilmesi için eşik değerlerin net, ölçüm yöntemlerinin standart, sonuçların hızlı ve yorumunun uygulanabilir olması gerekir. Acil servis veya yoğun bakım pratiğinde hekimin ihtiyacı; hızlı, tekrarlanabilir, maliyeti kabul edilebilir ve tedavi kararını değiştirebilecek testlerdir. Günümüzde CRP, ferritin, LDH, D-dimer ve tam kan sayımı gibi konvansiyonel belirteçler bu ihtiyacı sitokin panellerinden daha iyi karşılamaktadır. Sitokin profillemesi ise daha çok araştırma, hasta fenotipleme, immünomodülatör tedavi hedeflerinin belirlenmesi ve longitudinal immün yanıtın anlaşılması açısından değer taşımaktadır.

Bu nedenlerle COVID-19’da sitokin ve kemokin ölçümlerinin değeri, tekil ve tek zamanlı sonuçlara indirgenmemelidir. Daha doğru yaklaşım, sitokinleri hastalığın fazı, klinik şiddeti, konvansiyonel laboratuvar belirteçleri, radyolojik tutulum, oksijen ihtiyacı, komorbiditeler ve tedavi durumu ile birlikte yorumlamaktır. Gelecekte sitokin profillemesinin klinik değeri, geniş biyobelirteç panelleri, seri ölçümler, klinik risk modelleri ve yapay zekâ destekli immün fenotipleme yaklaşımlarıyla daha belirgin hale gelebilir.

8. Tek Merkezli Tez Çalışmasından Klinik Gözlemler

COVID-19’da sitokin ve kemokin yanıtının klinik yorumuna katkı sağlamak amacıyla yürütülen tek merkezli tez çalışmasında, hastaneye başvuru anında değerlendirilen 78 erişkin COVID-19 hastası incelenmiştir. Hastalar Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 hastalık şiddeti sınıflamasına göre hafif ve ağır hastalık gruplarına ayrılmış; 32 hasta hafif, 46 hasta ağır COVID-19 olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmada kan örnekleri acil servis başvurusunda ve COVID-19’a özgü tedavi başlanmadan önce alınmış, serum sitokin ve kemokin düzeyleri Bio-Plex Pro Human Cytokine Screening Panel kullanılarak değerlendirilmiştir. [28]

Kohortun demografik özellikleri incelendiğinde ağır COVID-19 grubunun daha ileri yaşta olduğu, erkek cinsiyetin ve komorbiditelerin ağır hastalık grubunda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Özellikle hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı ağır hastalık grubunda daha belirgindir. Bu bulgular, COVID-19’da hastalık şiddetinin yalnızca viral veya akut inflamatuvar yanıtla değil, aynı zamanda

konak kırılabilirliği, kardiyometabolik risk ve kronik inflamatuvar zeminle de ilişkili olduğunu göstermektedir.

Klinik bulgular açısından ateş, öksürük, dispne, miyalji/halsizlik ve bulantı-kusma ağır hastalık grubunda daha sık izlenmiştir. Dispne ve ateş gibi bulguların ağır grupta belirgin olması, başvuru anındaki klinik değerlendirme ile laboratuvar belirteçlerinin birlikte ele alınmasının önemini desteklemektedir. Buna karşılık baş ağrısı hafif hastalık grubunda daha sık saptanmıştır. Bu klinik ayırım, COVID-19'un şiddet grupları arasında yalnızca laboratuvar düzeyinde değil, semptom profili açısından da farklılık gösterebildiğini düşündürmektedir.

Konvansiyonel laboratuvar belirteçleri açısından ağır COVID-19 grubunda lökosit ve nötrofil sayıları, ALT, AST, LDH, üre, ferritin, D-dimer ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna karşılık lenfosit ve trombosit sayıları ağır hastalıkla ilişkili şekilde daha düşük saptanmıştır. Bu bulgular, ağır COVID-19'da innate immün aktivasyon, akut faz yanıtı, doku hasarı, tromboinflamasyon, lenfosit azalması ve platelet tüketimi gibi süreçlerin birlikte rol oynadığını göstermektedir. [28]

Çalışmanın en dikkat çekici yönü, konvansiyonel inflamatuvar ve doku hasarı belirteçleri belirgin şekilde hastalık şiddetiyle ilişkiliyken, ölçülen sitokin ve kemokinlerde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış olmasıdır. TNF- α , IFN- γ , IL-13, MCP-1 ve MIP-1 β düzeyleri ağır hastalık grubunda numerik olarak daha yüksek bulunmuş; ancak bu farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum, seçilmiş sitokin ve kemokinlerin başvuru anındaki tek zamanlı ölçümlerinin, hafif ve ağır COVID-19 ayırımında konvansiyonel belirteçler kadar güçlü olmayabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgular sitokinlerin COVID-19 patogeneğinde önemsiz olduğu anlamına gelmez. Aksine, ağır hastalık grubunda tüm ölçülen mediyatörlerin numerik olarak daha yüksek olması biyolojik bir eğilime işaret etmektedir. Ancak geniş standart sapmalar, hasta heterojenliği, örneklem büyüklüğü, ölçüm zamanlaması ve panel içeriği bu eğilimin istatistiksel olarak anlamlı hale gelmesini engellemiş olabilir. Ayrıca çalışmada IL-6 ve IL-8 gibi COVID-19 şiddetiyle en tutarlı ilişkilendirilen iki önemli mediyatörün ölçülmemiş olması, sitokin panelinin hastalık şiddetini ayırt etme gücünü sınırlamış olabilir.

Çalışmanın sonuçları, COVID-19'da konvansiyonel belirteçlerin klinik pratikteki gücünü desteklemektedir. CRP, ferritin, LDH, D-dimer, tam kan sayımı parametreleri ve biyokimyasal doku hasarı göstergeleri, inflamasyonun yalnızca başlangıç sinyalini değil, sistemik ve organ düzeyindeki sonuçlarını yansıtır. Bu nedenle başvuru anındaki klinik risk değerlendirmesinde, tekil

sitokin düzeylerine kıyasla daha istikrarlı ve yorumlanabilir bilgiler sağlayabilirler.

Bu tek merkezli gözlem, özellikle acil servis başvurusunda tek zamanlı sitokin/kemokin ölçümünün sınırlı klinik değerini göstermesi açısından önemlidir. COVID-19'da biyobelirteç yaklaşımı yalnızca sitokin düzeylerinin ölçülmesine indirgenmemelidir. Daha güçlü bir değerlendirme için klinik bulgular, oksijen ihtiyacı, radyolojik tutulum, komorbiditeler, CRP, ferritin, LDH, D-dimer, hematolojik parametreler ve mümkünse geniş sitokin panelleri birlikte ele alınmalıdır.

Sonuç olarak bu tez çalışmasından elde edilen veriler, COVID-19'da sitokin ve kemokin yanıtının biyolojik olarak anlamlı olmakla birlikte klinik pratikte tek başına yeterli bir şiddet belirteci olmadığını desteklemektedir. Başvuru anındaki tek zamanlı TNF- α , IFN- γ , IL-13, MCP-1 ve MIP-1 β ölçümleri, ağır hastalık grubunda numerik artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak ayırt edici bulunmamıştır. Buna karşın konvansiyonel inflamatuvar, hematolojik, koagülasyon ilişkili ve doku hasarı belirteçleri ağır hastalıkla daha güçlü ilişki göstermiştir. Bu bulgu, COVID-19'da klinik biyobelirteçlerin seçimi ve yorumunda ölçüm kolaylığı, biyolojik stabilite ve sistemik hastalık yükünü yansıtmaya kapasitesinin belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

9. İmmünmodülatör Tedavilere Yansıması

COVID-19'da sitokin ve kemokin yanıtının anlaşılması yalnızca hastalık patogenezi açıklamak açısından değil, immünmodülatör tedavilerin geliştirilmesi ve doğru hasta grubunda uygulanması açısından da önemlidir. Hastalığın erken döneminde viral replikasyon ön plandayken, ilerleyen dönemde bazı hastalarda konak inflamatuvar yanıtı klinik kötüleşmenin temel belirleyicilerinden biri haline gelir. Bu nedenle COVID-19 tedavisinde antiviral ve antiinflamatuvar yaklaşımlar hastalık fazına, klinik şiddete, oksijen ihtiyacına ve inflamatuvar belirteçlere göre farklı ağırlık kazanır.

Ağır ve kritik COVID-19'da immünmodülasyonun amacı, viral klirensi tamamen baskılamadan aşırı ve zarar verici inflamatuvar yanıtı kontrol altına almaktır. Bu denge önemlidir; çünkü erken dönemde gereksiz immünsüpresyon viral temizlenmeyi geciktirebilirken, geç inflamatuvar fazda yetersiz antiinflamatuvar tedavi akciğer hasarı, ARDS, tromboinflamasyon ve çoklu organ yetmezliği riskini artırabilir. Bu nedenle sitokin biyolojisi tedavi kararlarının arka planını oluştursa da, klinik pratikte tedavi seçimi yalnızca sitokin düzeylerine değil, hastanın klinik tablosuna ve hastalık fazına göre yapılır.

9.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, COVID-19'da immünmodülatör tedavinin temel taşlarından biri haline gelmiştir. Başlangıçta viral enfeksiyonlarda kortikosteroid kullanımına ilişkin çekinceler bulunmasına rağmen, oksijen ihtiyacı olan ağır ve kritik COVID-19 hastalarında sistemik kortikosteroidlerin mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar sonrasında klinik yaklaşım değişmiştir. Kortikosteroidlerin yararı, özellikle inflamatuvar faza girmiş, hipoksemisi olan ve solunum desteği gerektiren hastalarda belirgindir. [15,18,19]

Kortikosteroidler geniş etkili antiinflamatuvar ajanlardır. IL-6, TNF- α , IL-1 β , GM-CSF ve çeşitli kemokinlerin üretimini azaltabilir; lökosit migrasyonunu, endotel aktivasyonunu ve inflamatuvar gen ekspresyonunu baskılayabilir. Bu nedenle tek bir sitokin yolunu değil, çok sayıda inflamatuvar sinyali birlikte hedefler. COVID-19'da kortikosteroidlerin etkili olmasının temel nedeni de bu geniş antiinflamatuvar etkidir.

Bununla birlikte kortikosteroidlerin tüm COVID-19 hastalarında yararlı olmadığı unutulmamalıdır. Oksijen ihtiyacı olmayan hafif hastalarda rutin sistemik kortikosteroid kullanımı önerilmez; çünkü erken viral fazda gereksiz immün baskılanma teorik olarak viral klirensi geciktirebilir ve yarar sağlamayabilir. Bu nedenle kortikosteroid tedavisi, klinik şiddet ve oksijen gereksinimi ile yönlendirilmelidir.

9.2. IL-6 Yolağının Hedeflenmesi

IL-6, COVID-19'da hem akut faz yanıtının hem de hiperinflamasyonun en önemli mediyatörlerinden biridir. IL-6 düzeyi doğrudan ölçülme bile, CRP yüksekliği IL-6 aracılı akut faz aktivasyonunun pratik bir yansıması olarak değerlendirilebilir. Ağır COVID-19'da yüksek CRP, oksijen ihtiyacı ve sistemik inflamasyon varlığında IL-6 yolağını hedefleyen tedaviler gündeme gelebilir.

Tocilizumab ve sarilumab gibi IL-6 reseptör inhibitörleri, IL-6 sinyal yolunu bloke ederek inflamatuvar yanıtı azaltmayı amaçlar. Özellikle sistemik inflamasyon bulguları olan, oksijen ihtiyacı artan, non-invaziv veya invaziv solunum desteği gerektiren hastalarda kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında klinik yarar sağlayabildiği gösterilmiştir. WHO yaşayan kılavuzlarında IL-6 reseptör blokerleri ağır veya kritik COVID-19 hastaları için önerilen immünmodülatör seçenekler arasında yer almaktadır. [16,18,19]

IL-6 inhibitörlerinin kullanımı, COVID-19'da sitokin biyolojisinin doğrudan tedaviye yansıdığı en net örneklerden biridir. Ancak tedavi kararını yalnızca serum IL-6 düzeyine dayandırmak pratik değildir. IL-6 ölçümü her merkezde hızlı ve standart şekilde yapılamaz; ayrıca düzeyler zamanlama ve tedavilerden

etkilenir. Bu nedenle klinikte IL-6 inhibitörü kararı genellikle hastalığın şiddeti, oksijen ihtiyacı, CRP yüksekliği, hızlı klinik kötüleşme ve kontrendikasyonların varlığına göre verilir.

IL-6 blokajı uygulanırken enfeksiyon riski, karaciğer enzim yüksekliği, nötropeni, trombositopeni ve latent enfeksiyonlar gibi olası riskler değerlendirilmelidir. Ayrıca bakteriyel, fungal veya diğer aktif enfeksiyonların eşlik ettiği durumlarda dikkatli olunmalıdır. COVID-19’da immünmodülatör tedavilerin başarısı, doğru hasta seçimi ve doğru zamanlama ile yakından ilişkilidir.

9.3. JAK İnhibitörleri

Janus kinaz inhibitörleri, çok sayıda sitokin reseptörünün hücre içi sinyal iletiminde rol alan JAK-STAT yolunu hedefler. Baricitinib, COVID-19’da en çok değerlendirilen JAK inhibitörlerinden biridir. IL-6, interferonlar, GM-CSF ve diğer birçok sitokinin sinyal iletiminde JAK-STAT yolunun yer alması, JAK inhibitörlerini geniş etkili immünmodülatör ajanlar haline getirir.

Baricitinib’in ağır veya kritik COVID-19’da, özellikle sistemik kortikosteroid alan ve ek immünmodülasyon ihtiyacı olan hastalarda yararlı olabileceği gösterilmiştir. WHO yaşayan kılavuzları ve IDSA önerilerinde JAK inhibitörleri, seçilmiş ağır/kritik COVID-19 hastalarında immünmodülatör tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. IDSA rehberinde de inflamatuvar fazdaki ağır veya kritik hastalarda kortikosteroidlere ek olarak IL-6 inhibitörleri veya JAK inhibitörlerinin yararlı olabileceği belirtilmektedir. [17,18,19]

JAK inhibitörlerinin IL-6 inhibitörlerinden farkı, tek bir sitokin yolunu değil, daha geniş bir sitokin sinyal ağını baskılamalarıdır. Bu özellik avantaj sağlayabileceği gibi, immün baskılanma ve enfeksiyon riski açısından dikkat gerektirir. Tedavi öncesinde lenfosit ve nötrofil sayısı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, tromboz riski ve eşlik eden enfeksiyonlar değerlendirilmelidir.

Baricitinib ve tocilizumab gibi ajanlar arasında seçim yapılırken hastanın klinik durumu, ilaç erişilebilirliği, kontrendikasyonlar, laboratuvar bulguları ve eşlik eden hastalıklar dikkate alınmalıdır. Güncel yaklaşımlar, bu ajanların tüm hastalara rutin verilmesinden çok, hızlı kötüleşen, oksijen desteği ihtiyacı artan ve sistemik inflamasyon bulguları olan seçilmiş hastalarda kullanılmasını desteklemektedir.

9.4. IL-1 Yolağı ve Anakinra

IL-1β, inflammasom aktivasyonu, makrofaj yanıtı ve akut inflamasyonla ilişkili önemli bir sitokindir. COVID-19’da bazı hastalarda makrofaj aktivasyon sendromuna benzer hiperinflamatuvar fenotipler tanımlanmış ve bu durum IL-1

blokajını potansiyel bir tedavi yaklaşımı olarak gündeme getirmiştir. Anakinra, IL-1 reseptör antagonisti olarak IL-1 α ve IL-1 β sinyali baskılar.

Anakinra özellikle hiperinflamasyon bulguları belirgin, ferritin ve CRP yüksekliği olan, makrofaj aktivasyonu benzeri klinik özellikler gösteren seçilmiş hastalarda araştırılmıştır. Ancak IL-1 blokajının COVID-19'daki yeri kortikosteroidler, IL-6 inhibitörleri ve JAK inhibitörleri kadar yerleşik değildir. Bunun nedeni hasta seçimi, hastalık fazı, çalışma tasarımları ve tedavi zamanlamasındaki farklılıklardır. [18,19]

IL-1 hedefli tedaviler, COVID-19'un tüm ağır formlarında standart yaklaşım olmaktan çok, belirli inflamatuvar fenotiplerde değerlendirilebilecek seçenekler olarak görülmelidir. Bu durum, COVID-19'da immünmodülasyonun kişiselleştirilmesi gerektiğini gösteren önemli bir örnektir.

9.5. GM-CSF Eksen

GM-CSF, miyeloid hücre aktivasyonu, monosit-makrofaj farklılaşması ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rol oynar. Ağır COVID-19'da inflamatuvar monosit-makrofaj yanıtının belirginleşmesi, GM-CSF eksenini potansiyel tedavi hedeflerinden biri haline getirmiştir. GM-CSF veya reseptörünü hedefleyen ajanlar, alveoler inflamasyon ve miyeloid hücre aktivasyonunu azaltma amacıyla araştırılmıştır.

Bununla birlikte GM-CSF blokajının COVID-19 tedavisindeki yeri net değildir. Çalışmalar arasında farklı sonuçlar bildirilmiş ve bu yaklaşım standart tedavi basamakları içinde kortikosteroidler, IL-6 inhibitörleri veya JAK inhibitörleri kadar güçlü bir yer edinmemiştir. GM-CSF eksenini daha çok hasta fenotipleme ve seçilmiş alt gruplar açısından araştırma alanı olarak değerlendirilmektedir.

9.6. Tromboinflamasyon ve Antikoagülasyon Bağlantısı

COVID-19'da inflamasyon ve koagülasyon sistemi yakın ilişki içindedir. Endotel hasarı, monosit-makrofaj aktivasyonu, nötrofil ekstraselüler tuzakları, platelet aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinler koagülasyon sistemini uyarabilir. Bu süreç tromboinflamasyon olarak adlandırılır ve COVID-19'da mikrovasküler hasar, pulmoner tromboz, venöz tromboemboli ve organ disfonksiyonuna katkıda bulunabilir.

D-dimer yüksekliği, COVID-19'da tromboinflamatuvar yükün klinik yansımasıdır. Sitokin yanıtı endotel ve koagülasyon sistemini aktive ederken, koagülasyon aktivasyonu da inflamasyonu sürdürebilir. Bu nedenle COVID-19 tedavisinde antikoagülasyon, yalnızca tromboz önleme stratejisi değil, hastalığın

patofizyolojik ağının önemli bir bileşenine yönelik destekleyici bir yaklaşımdır. [11,13,18]

Antikoagülasyon kararı hastanın hospitalizasyon durumu, tromboz riski, kanama riski, D-dimer düzeyi, klinik şiddeti ve eşlik eden hastalıkları dikkate alınarak verilmelidir. Bu bağlamda sitokin yanıtı ve tromboinflamasyon arasındaki ilişki, COVID-19'da biyobelirteçlerin neden tek başına değil, sistemik hastalık ağı içinde değerlendirilmesi gerektiğini gösterir.

9.7. Tedavi Kararında Biyobelirteçlerin Yeri

COVID-19'da immünmodülatör tedaviler, sitokin biyolojisine dayanmakla birlikte, klinik pratikte tedavi kararları çoğu zaman sitokin düzeylerinden çok konvansiyonel belirteçler ve klinik şiddet üzerinden verilir. Bunun temel nedeni IL-6, TNF- α , IL-1 β veya diğer sitokinlerin hızlı ve standart biçimde ölçülememesi, eşik değerlerinin net olmaması ve tek zamanlı ölçümlerin hastalık seyrini yeterince yansıtmamasıdır.

CRP, ferritin, LDH, D-dimer, lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, oksijen ihtiyacı, radyolojik progresyon ve klinik kötüleşme tedavi kararlarında daha pratik göstergelerdir. Örneğin IL-6 inhibitörü kullanımında çoğu zaman doğrudan IL-6 düzeyinden ziyade CRP yüksekliği ve klinik inflamasyon bulguları dikkate alınır. Benzer şekilde JAK inhibitörü kararı da spesifik bir sitokin düzeyinden çok hastanın ağır/kritik hastalık tablosu ve inflamatuvar fazda olup olmadığına göre şekillenir.

Bu durum, sitokinlerin önemsiz olduğunu değil, klinik uygulamada biyolojik bilginin pratik laboratuvar parametreleriyle temsil edildiğini gösterir. Sitokin profillemesi gelecekte daha hızlı, standart ve maliyet etkin hale gelirse, hasta fenotipleme ve tedavi seçimi açısından daha fazla kullanılabilir. Ancak mevcut pratikte en güvenilir yaklaşım, immünmodülatör tedavi kararını klinik şiddet, oksijen gereksinimi, hastalık fazı ve konvansiyonel inflamatuvar belirteçlerle birlikte vermektir.

10. Sonuç ve Gelecek Perspektifler

COVID-19, yalnızca viral replikasyonla açıklanamayacak kadar karmaşık bir immünopatolojik süreçle sahiptir. Hastalığın ağır formlarında viral sitopatik hasar, innate immün sistem aktivasyonu, monosit-makrofaj yanıtı, nötrofil aktivasyonu, lenfosit azalması, endotel hasarı, tromboinflamasyon ve doku hasarı birbirini besleyen bir ağ oluşturur. Bu ağ içinde sitokin ve kemokinler merkezi biyolojik mediyatörlerdir; ancak klinik pratikte bu moleküllerin tek zamanlı serum ölçümleri, hastalık şiddetini her zaman güvenilir biçimde yansıtmayabilir.

Pandeminin erken döneminde COVID-19’da “sitokin fırtınası” kavramı yoğun biçimde kullanılmıştır. Ancak sonraki çalışmalar, ağır COVID-19’daki inflamatuvar yanıtın homojen olmadığını ve klasik sitokin fırtınası sendromlarıyla birebir örtüşmediğini göstermiştir. Bazı hastalarda IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1 veya interferon ilişkili yolaklar belirginleşirken, bazı hastalarda konvansiyonel inflamatuvar belirteçler yüksek olmasına rağmen dolaşımdaki sitokin düzeyleri sınırlı kalabilir. Bu durum, COVID-19’da inflamatuvar yanıtın hastalık fazı, örnekleme zamanı, doku kompartmanı, yaş, komorbidite, viral varyant ve tedavi etkisiyle şekillenen dinamik bir süreç olduğunu göstermektedir.

Sitokin ve kemokinlerin klinik biyobelirteç olarak yorumlanmasında en önemli sorunlardan biri, bu moleküllerin kısa yarı ömürlü, dalgalı ve lokal etkili olmalarıdır. Serum düzeyleri, akciğer dokusunda, endotel yüzeyinde veya mikrovasküler yatakta gelişen inflamasyonu tam olarak yansıtmayabilir. Ayrıca ölçüm platformları arasındaki farklar, preanalitik değişkenler ve net klinik eşik değerlerin bulunmaması, sitokin profillemesinin günlük pratikte kullanımını sınırlar. Bu nedenle sitokin ölçümleri, mevcut koşullarda daha çok araştırma, hasta fenotipleme ve immünoopatogenezin anlaşılması açısından değerlidir.

Buna karşılık CRP, ferritin, LDH, D-dimer, tam kan sayımı parametreleri, nötrofil/lenfosit oranı, lenfopeni ve trombositopeni gibi konvansiyonel belirteçler, klinik pratikte güçlü yerini korumaktadır. Bu belirteçler tek bir inflamatuvar sinyali değil; akut faz yanıtı, makrofaj aktivasyonu, doku hasarı, endotel disfonksiyonu, koagülasyon aktivasyonu ve sistemik hastalık yükünün entegre sonuçlarını yansıtır. Ayrıca hızlı, ucuz, standart ve yaygın olarak ulaşılabilir olmaları, acil servis ve hastane pratiğinde değerlerini artırır.

Tek merkezli tez çalışmasından elde edilen gözlemler de bu yaklaşımı desteklemektedir. Başvuru anında değerlendirilen 78 COVID-19 hastasında konvansiyonel inflamatuvar, hematolojik, koagülasyon ilişkili ve doku hasarı belirteçleri ağır hastalıkla anlamlı ilişki göstermiş; TNF- α , IFN- γ , IL-13, MCP-1 ve MIP-1 β düzeyleri ise ağır grupta numerik olarak yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu bulgu, sitokinlerin patogenezdaki önemini dışlamaz; ancak tek zamanlı ve sınırlı panel ölçümlerinin klinik şiddeti ayırt etmede yetersiz kalabileceğini gösterir.

Gelecekte COVID-19 ve benzeri viral inflamatuvar hastalıklarda biyobelirteç yaklaşımının tekil molekül ölçümünden çok, entegre ve dinamik modellere kayması beklenmektedir. Seri sitokin ölçümleri, geniş kemokin panelleri, akut faz belirteçleri, hematolojik parametreler, koagülasyon göstergeleri, klinik bulgular, radyolojik skorlar ve komorbidite yükü birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı risk modelleri oluşturulabilir. Yapay zekâ ve makine öğrenmesi

destekli biyobelirteç modelleri, farklı immün fenotiplerin tanımlanmasına ve hastaya özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

İmmünmodülatör tedaviler açısından da gelecek yaklaşım, tüm hastalara aynı tedaviyi uygulamaktan ziyade doğru hastada, doğru zamanda, doğru immün hedefi seçmeye dayanmalıdır. Kortikosteroidler, IL-6 inhibitörleri ve JAK inhibitörleri ağır/kritik COVID-19’da klinik yarar sağlayan immünmodülatör seçeneklerdir; ancak bu tedavilerin başarısı hastalık fazı, oksijen ihtiyacı, inflamatuvar yük ve eşlik eden enfeksiyon risklerinin doğru değerlendirilmesine bağlıdır. WHO’nun 2025 tarihli yaşayan COVID-19 terapötik kılavuzu ve IDSA rehberi de ağır/kritik hastalıkta antiinflamatuvar tedavilerin klinik bağlama göre kullanımını ele almaktadır. [18,19]

Sonuç olarak COVID-19’da sitokin ve kemokin yanıtı hastalık patogenezinin merkezinde yer almakla birlikte, klinik pratikte tek başına yeterli bir şiddet veya prognoz belirteci değildir. Sitokinler, konvansiyonel inflamatuvar belirteçlerin alternatifi olarak değil, onları tamamlayan biyolojik bilgiler olarak değerlendirilmelidir. En güçlü klinik yaklaşım; sitokin profillemesini hastalık fazı, klinik şiddet, oksijen ihtiyacı, komorbiditeler, CRP, ferritin, LDH, D-dimer ve hematolojik parametrelerle birlikte yorumlayan bütüncül bir değerlendirmedir.

Teşekkür

Bu bölüm, Dr. Onur Alkan’ın İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda, Doç. Dr. Murat Köse danışmanlığında 2022 yılında tamamladığı “Covid-19 Hastalarının Başvuru Anında Serum Sitokin ve Kemokin Düzeylerinin İncelenmesi” başlıklı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

Bu kitap bölümü, ilgili özgün araştırma makalesinin birebir tekrarı olmayıp, COVID-19’da sitokin ve kemokin yanıtını immünopatogeneze, biyobelirteç değeri ve klinik yorum açısından derleme niteliğinde ele almaktadır.

Kaynaklar

- Alkan, O. (2022). COVID 19 hastalarının başvuru anında serum sitokin ve kemokin düzeylerinin incelenmesi (Tez No. 735717) [Tıpta uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2451–2460. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>
- Chi, Y., Ge, Y., Wu, B., Zhang, W., Wu, T., Wen, T., et al. (2020). Serum cytokine and chemokine profile in relation to the severity of coronavirus disease 2019 in China. *Journal of Infectious Diseases*, 222(5), 746–754. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa363>
- Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H. H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., et al. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*, 26(10), 1636–1643. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
- Donlan, A. N., Sutherland, T. E., Marie, C., Preissner, S., Bradley, B. T., Carpenter, R. M., et al. (2021). IL-13 is a driver of COVID-19 severity. *JCI Insight*, 6(15), e150107. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.150107>
- Ghaffarpour, S., et al. (2025). Cytokine profiles dynamics in COVID-19 patients.
- Gomez-Escobar, L. G., Hoffman, K. L., Choi, J. J., Borczuk, A., Salvatore, S., Alvarez-Mulett, S. L., et al. (2021). Cytokine signatures of end organ injury in COVID-19. *Scientific Reports*, 11(1), 12606. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91859-z>
- Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., et al. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 369(6504), 718–724. <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
- Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: A meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 14, 1753466620937175. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>

- Infectious Diseases Society of America. (2025). IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- Liao, M., Liu, Y., Yuan, J., Wen, Y., Xu, G., Zhao, J., et al. (2020). Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 26(6), 842–844. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>
- Lucas, C., Wong, P., Klein, J., Castro, T. B. R., Silva, J., Sundaram, M., et al. (2020). Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, 584(7821), 463–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
- Marconi, V. C., Ramanan, A. V., de Bono, S., Kartman, C. E., Krishnan, V., Liao, R., et al. (2021). Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19. *Lancet Respiratory Medicine*, 9(12), 1407–1418. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3)
- Mathew, D., Giles, J. R., Baxter, A. E., Oldridge, D. A., Greenplate, A. R., Wu, J. E., et al. (2020). Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*, 369(6508), eabc8511. <https://doi.org/10.1126/science.abc8511>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Pınarlık, F., Babuççu, G., Albayrak, Ö., Doğan, Ö., Keske, Ş., Beşli, Y., et al. (2024). Predictive role and clinical value of serum cytokines in COVID-19. *Infectious Diseases and Clinical Microbiology*, 6(4), 258–267. <https://doi.org/10.36519/idcm.2024.322>
- RECOVERY Collaborative Group. (2021a). Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- RECOVERY Collaborative Group. (2021b). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19: A randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, 397(10285), 1637–1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
- Schulte-Schrepping, J., Reusch, N., Paclik, D., Baßler, K., Schlickeiser, S., Zhang, B., et al. (2020). Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. *Cell*, 182(6), 1419–1440.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.001>
- Simadibrata, D. M., Calvin, J., Wijaya, A. D., & Ibrahim, N. A. A. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of

- COVID-19 patients: A meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine*, 42, 60–69. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.006>
- Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., et al. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
- Vanderkamp, S. G., et al. (2025). Cytokine, chemokine, and acute-phase protein profiles in plasma as correlative biomarkers of clinical outcomes for patients with COVID-19. *Scientific Reports*.
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 395(10234), 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- World Health Organization. (2025). Therapeutics and COVID-19: Living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2025>
- Yang, Y., Shen, C., Li, J., Yuan, J., Wei, J., Huang, F., et al. (2020). Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 119–127.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027>

A decorative rectangular frame with a white center. The frame is composed of a red border with a yellow-to-orange gradient on the left and right sides. It is adorned with stylized leaves in red, orange, and blue, and four small white circles with blue outlines at the corners.

BÖLÜM 33

Dahiliye Perspektifinden Hipertiroidi ve Tirotoksikoz

Özge Özsoy¹

1. Giriş

Tirotoksikoz, aşırı miktarda salgılanan tiroid hormonlarının dokular üzerindeki biyolojik etkilerinin artması sonucu ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Bu durum, serum triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeylerindeki artışa bağlı gelişen hipermetabolik bir tabloyla karakterizedir. Artmış tiroid hormonu etkisi sonucunda bazal metabolizma hızı yükselir ve kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, kas-iskelet sistemi, gastrointestinal sistem başta olmak üzere birçok sistemi etkileyen hipermetabolik bir tablo gelişir. Tirotoksikoz, tiroid hormonlarının fazla sentezlenmesine bağlı gelişebileceği gibi, tiroid bezinde depolanmış hormonların dolaşıma salınması veya ekzojen tiroid hormonu kullanımı gibi nedenlerle de ortaya çıkabilmektedir (1,2).

Hipertiroidi, tiroid bezinin fizyolojik gereksinimin üzerinde tiroid hormonu üretmesi ve dolaşıma salgılaması sonucu ortaya çıkan bir endokrin bozukluktur. Tirotoksikozun en sık nedenlerinden biri olmakla birlikte, her ne kadar günlük klinik pratikte birbirinin yerine kullanılsalar da hipertiroidi ve tirotoksikoz farklı patofizyolojik süreçleri tanımlayan kavramlardır. Hipertiroidi olgularında artmış hormon sentezi söz konusu iken, tirotoksikoz farklı mekanizmalarla gelişebilen daha geniş bir klinik tabloyu ifade eder (3). Hipertiroidi kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmekte ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Batı toplumlarında bildirilen epidemiyolojik veriler, hipertiroidinin yaklaşık %1 oranında görüldüğünü ve olguların önemli bir kısmının subklinik formda seyrettiğini göstermektedir (4).

Hipertiroidinin etiyolojik dağılımı toplumun iyot alım düzeyiyle yakından ilişkilidir. İyot yeterli bölgelerde hipertiroidinin en sık nedeni, tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörüne karşı gelişen otoantikorlarla karakterize otoimmün bir hastalık olan Graves hastalığıdır. Buna karşın iyot eksikliğinin yaygın olduğu toplumlarda toksik multinodüler guatr ve toksik adenom gibi otonom fonksiyon gösteren tiroid nodüllerine bağlı hipertiroidi daha yüksek oranda görülmektedir. Hipertiroidinin daha nadir görülen nedenleri arasında TSH salgılayan hipofiz adenomları, tiroid hormon direnci sendromları ve trofoblastik hastalıklara bağlı gelişen hCG aracılı hipertiroidi tabloları yer almaktadır. Bu etiyolojik farklılıklar,

¹ Uzm. Dr., Araban Devlet Hastanesi, ORCID: 0009-0000-9643-8514

hastalığın klinik özellikleri, tanısal yaklaşımı ve tedavi stratejileri üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (3,5).

2. Hipertiroidinin Klinik Bulguları

Hipertiroidi dolaşımdaki tiroid hormonlarının artmış etkilerine bağlı olarak çok çeşitli klinik bulgularla ortaya çıkabilmektedir. Klinik tablo, hastanın yaşı, alta yatan etiyoloji, hastalığın süresi, eşlik eden komorbiditeler ve hormon fazlalığının derecesine göre değişkenlik göstermektedir. Tiroid hormonlarının bazal metabolizma hızını artırması, dokuların katekolaminlere duyarlılığını yükseltmesi sonucunda kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, kas-iskelet sistemi ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere birçok organ sistemi etkilenmektedir. Hastalarda en sık görülen semptomlar çarpıntı, sıcak intoleransı, aşırı terleme, kilo kaybı, sinirlilik, anksiyete, uyku bozukluğu ve ince tremordur. Artmış iştaha rağmen kilo kaybı tipik bir bulgu olup hipermetabolik durumun göstergesidir. Bunun yanı sıra yorgunluk, kas güçsüzlüğü, bağırsak hareketlerinde artış, adet düzensizlikleri ve emosyonel değişiklikler de sık karşılaşılan yakınmalar arasındadır. Fizik muayenede taşikardi, sistolik hipertansiyon, hiperrefleksi, nemli ve sıcak cilt, ince tremor ve göz kapağı retraksiyonu saptanabilir. Kardiyovasküler sistem bulguları özellikle ileri yaş hastalarda ön plana çıkmaktadır. Atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşiaritmiler ve kalp yetmezliği hipertiroidinin önemli komplikasyonları arasında yer almaktadır. Uzun süre tedavi edilmeyen olgularda kardiyak morbidite belirgin şekilde artmaktadır. Kas-iskelet sistemi tutulumu proksimal miyopati, kas güçsüzlüğü ve uzun dönemde kemik mineral yoğunluğunda azalma ile ilişkili olabilir. Ayrıca diyabetli bireylerde glisemik kontrolün bozulmasına yol açabilmektedir. Klinik spektrum asemptomatik veya subklinik olgulardan yaşamı tehdit eden tiroid fırtınasına kadar geniş bir yelpazede seyredebilir. Özellikle yaşlı hastalarda klasik hipermetabolik belirtiler daha silik olabileceğinden tanı gecikebilir. Bu hastalarda kilo kaybı, kas güçsüzlüğü, depresif belirtiler veya atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler bulgular ön planda olabilir ve bu durum "apatik hipertiroidi" olarak tanımlanmaktadır (1,6).

2.1. Tiroid Fırtınası

Tiroid fırtınası, tirotoksikozun en ağır ve yaşamı tehdit eden formu olup ciddi sistemik dekompanstasyon ile karakterizedir. Genellikle tanı almamış, yetersiz tedavi edilmiş veya kontrolsüz hipertiroidisi bulunan hastalarda enfeksiyon, sepsis, cerrahi girişimler, travma, akut kardiyovasküler olaylar ya da antitiroid tedavinin kesilmesi gibi tetikleyici faktörler sonrasında gelişmektedir. Klinik tablo yüksek ateş, belirgin taşikardi, kalp yetmezliği, bulantı, kusma, ishal, dehidratasyon ve santral sinir sistemi bulgularından oluşur. Hastalarda ajitasyon, deliryum, konfüzyon, nöbet ve koma gelişebilir.

Tiroid fırtınası çoğunlukla önceden bilinen tirotoksikoz öyküsü olan hastalarda görülmekle birlikte, bazı olgularda hipertiroidinin ilk klinik

prezentasyonu olarak da ortaya çıkabilmektedir. İleri yaş, kardiyovasküler komorbiditeler ve gecikmiş tedavi kötü prognoz ile ilişkilidir. Erken tanı ve yeterli tedavi uygulanmadığında mortalite oranları yüksek seyretmekte olup modern yoğun bakım koşullarına rağmen ölüm oranlarının yaklaşık %10–30 arasında değiştiği bildirilmektedir (7).

3. Tanısal Yaklaşım

Hipertiroidi tanısı klinik bulgular, biyokimyasal değerlendirme ve gerektiğinde görüntüleme yöntemlerinin birlikte yorumlanmasıyla konulur. Tanısal değerlendirmede temel amaç, tirotoksikoz varlığını doğrulamanın yanı sıra altta yatan etiolojiyi belirlemek ve uygun tedavi stratejisini oluşturmaktır.

3.1. Biyokimyasal Değerlendirme

Hipertiroidi şüphesi bulunan hastalarda ilk değerlendirilmesi gereken laboratuvar parametresi TSH düzeyidir. Primer hipertiroidili hastalarda TSH genellikle baskılanmış veya ölçülemeyecek kadar düşük bulunur. TSH baskılanmasının saptanması durumunda serbest tiroksin (sT4) ve serbest triiyodotironin (sT3) düzeyleri değerlendirilmelidir.

TSH düzeyinin düşük, sT4 ve/veya sT3 düzeylerinin yüksek bulunması aşikâr hipertiroidi ile uyumludur. Buna karşılık TSH baskılanmış olmasına rağmen sT4 ve sT3 düzeylerinin referans aralığında bulunması subklinik hipertiroidi olarak tanımlanır. Bazı hastalarda yalnızca sT3 yüksekliği ile seyreden T3 toksikozu görülebilir ve özellikle Graves hastalığının erken döneminde bu durum dikkate alınmalıdır (5).

3.2. Otoantikörlerin Değerlendirilmesi

Tiroid otoantikörleri, özellikle otoimmün hipertiroidinin ayırıcı tanısında önemli rol oynamaktadır. TSH reseptör antikörleri (TRAb), Graves hastalığı için en özgül serolojik belirteç olup tanıda ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu antikörler TSH reseptörüne bağlanarak tiroid follikül hücrelerini uyarır; hücre proliferasyonuna ve tiroid hormon sentezinde artışa neden olur. TRAb'lar fonksiyonel özelliklerine göre uyarıcı, bloke edici ve nötral antikörler olarak sınıflandırılabilir. Bunlar arasında özellikle tiroid uyarıcı antikörler (TSAb), Graves hastalığında görülen hipertiroidinin gelişiminden sorumlu olan temel antikördür. Hastalarda yüksek TRAb düzeyleri hastalık aktivitesi, nüks riski ve Graves oftalmopatisi ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle TRAb ölçümü yalnızca tanıda değil, bazı hasta gruplarında prognozun değerlendirilmesinde de yararlı olabilmektedir.

Tiroid peroksidaz antikoru (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikoru (Anti-Tg) tiroid otoimmünitesini gösteren diğer serolojik belirteçlerdir. Bu otoantikörler Graves hastalarında sıklıkla saptanabilmekle birlikte, Graves hastalığına özgü değildir. Anti-TPO özellikle Hashimoto tiroiditi tanısında önemlidir, Anti-Tg'nin

ise tanısal değeri daha sınırlıdır. Bununla birlikte otoimmün tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde yardımcı biyobelirteçler olarak kullanılabilirler (8,9).

3.3. Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid ultrasonografisi, hipertiroidi ve tirotoksikozun etiyolojik değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan, kolay erişilebilir noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Tiroid bezinin hacmi, parankim yapısı, nodüler lezyonların varlığı ve vaskülarizasyon özellikleri hakkında bilgi verir. Özellikle renkli doppler ultrasonografi, tiroid kan akımının değerlendirilmesine imkan tanıyarak otoimmün hipertiroidinin diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayırt edilmesini sağlar. Graves hastalığında tiroid bezinde diffüz büyüme, homojen veya hafif heterojen parankim görünümü ve belirgin vaskülarite artışı izlenirken, toksik multinodüler guatr ve toksik adenomda nodüler yapıların ön planda olduğu bulgular saptanır. Ayrıca ultrasonografi, eşlik eden tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi ve gerektiğinde ileri incelemelerin planlanması açısından da önemli bir rol üstlenmektedir (10).

3.4. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi, hipertiroidi ve tirotoksikozun ayırıcı tanısında kullanılan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Tc-99m perteknetat veya radyoaktif iyot (I-123, I-131) kullanılarak gerçekleştirilen bu inceleme, tiroid dokusunun radyonüklid tutulum özelliklerini ve fonksiyonel aktivitesini ortaya koyarak altta yatan etiyolojinin belirlenmesine yardımcı olur.

Graves hastalığında tiroid bezinde diffüz ve homojen artmış radyonüklid tutulumu izlenirken, toksik adenomda fokal artmış tutulum ve çevre dokuda baskılanma, toksik multinodüler guatrda ise heterojen tutulum paterni görülür. Buna karşılık destrüktif tiroiditler ve ekzojen tiroid hormonu kullanımına bağlı gelişen tirotoksikoz olgularında radyonüklid tutulumu belirgin şekilde azalmıştır. Bu nedenle sintigrafi, tirotoksikozun nedeninin belirlenmesinde ve uygun tedavi yaklaşımının seçilmesinde önemli katkı sağlamaktadır (11).

4. Hipertiroidi Nedenleri

4.1. Graves Hastalığı

Graves hastalığı, TSH reseptörüne karşı gelişen otoantikorlarla karakterize, hipertiroidinin en sık nedenini oluşturan otoimmün bir hastalıktır. Özellikle iyot yeterli bölgelerde hipertiroidi olgularının büyük çoğunluğundan sorumlu olup kadınlarda daha sık görülmektedir. Hastalık en sık 30–50 yaş arasında ortaya çıkmakla birlikte her yaş grubunda görülebilmektedir (12). Hastalığın temel patofizyolojik mekanizmasını, TSH reseptörüne karşı gelişen ve reseptörü sürekli aktive eden otoantikorlar oluşturmaktadır. TSH reseptör antikorları (TRAb), TSH'nin fizyolojik etkilerini taklit ederek tiroid follikül hücrelerinde hormon

sentezini ve hücrel proliferasyonu artırır. Sonuç olarak diffüz guatr gelişirken dolaşımdaki tiroid hormon düzeyleri yükselir ve hipertiroidi tablosu ortaya çıkar (13). Graves hastalığının temelinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir. HLA başta olmak üzere çeşitli immün regülasyon genlerindeki polimorfizmler hastalık riskini artırırken; sigara kullanımı, aşırı iyot maruziyeti, psikososyal stres, enfeksiyonlar, D vitamini ve selenyum eksikliği ile immün yanıtı modüle eden bazı tedaviler hastalığın ortaya çıkmasını veya klinik olarak belirgin hale gelmesini kolaylaştırabilmektedir. Klinik olarak hastalarda çarpıntı, kilo kaybı, sıcak intoleransı, tremor ve sinirlilik gibi hipertiroidi bulgularına ek olarak diffüz guatr görülür. Graves oftalmopatisi, pretibial miksödem ve akropati ise hastalığın karakteristik ekstrasitroidal bulgularını oluşturmaktadır. Tanıda baskılanmış serum TSH düzeyi ile birlikte yüksek serbest T4 ve/veya serbest T3 düzeylerinin gösterilmesi temel yaklaşımı oluşturur. TSH reseptör antikollarının pozitif saptanması tanıyı güçlü şekilde desteklerken, tiroid ultrasonografisinde diffüz büyüme ve belirgin vaskülarite artışı görülebilir. Tiroid sintigrafisinde ise bezin tamamında homojen ve diffüz artmış radyonüklid tutulumu tipik bulgudur (14,15).

4.2. Toksik Adenom

Toksik adenom, tiroid bezinde bulunan tek bir otonom hiperfonksiyonel nodülün aşırı miktarda tiroid hormonu üretmesi sonucu gelişen bir hipertiroidi nedenidir. Hastalığın patogenezinde çoğunlukla TSH reseptörü (TSHR) veya Gs alfa proteini (GNAS) genlerinde meydana gelen somatik aktive edici mutasyonlar rol oynamaktadır. Bu mutasyonlar sonucunda nodül, bağımsız olarak hormon sentezleyebilmekte ve zamanla normal tiroid dokusunun fonksiyonunu baskılayabilmektedir.

Toksik adenom genellikle orta ve ileri yaş erişkinlerde görülmekte olup iyot eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde daha sık saptanır. Klinik bulgular hipertiroidinin şiddetine bağlı olarak değişmekle birlikte çarpıntı, kilo kaybı, sıcak intoleransı, tremor ve egzersiz kapasitesinde azalma gibi hipertiroidiye bağlı semptomlar görülebilir. Nodülün küçük olduğu olgularda subklinik hipertiroidi tablosu izlenebilirken, daha büyük nodüllerde belirgin tirotoksikoz gelişebilmektedir.

Laboratuvar incelemelerinde baskılanmış TSH düzeyi ile birlikte artmış sT4 ve/veya T3 düzeyleri saptanabilir. Ultrasonografide genellikle tek dominant nodül izlenirken, tiroid sintigrafisinde karakteristik olarak artmış radyonüklid tutulumu gösteren “sıcak nodül” görünümü mevcuttur. Sintigrafide hiperfonksiyonel nodül dışındaki tiroid parankiminde tutulumun baskılanmış olması tanıyı destekleyen önemli bir bulgudur. Tedavide radyoaktif iyot ablasyonu ve cerrahi temel seçenekleri oluştururken, seçilmiş hastalarda semptom kontrolü amacıyla antitiroid ilaçlar kullanılabilir (5,16).

4.3. Toksik Multinodüler Guatr

Toksik multinodüler guatr (TMNG), birden fazla otonom fonksiyon gösteren tiroid nodülünün varlığı sonucu gelişen ve hipertiroidiyle seyreden bir hastalıktır. Özellikle ileri yaşlarda görülen hipertiroidinin önemli nedenlerinden biridir. İyot eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde sık görülen hipertiroidi etiyolojileri arasında yer almaktadır. Hastalık genellikle uzun yıllar süren multinodüler guatr zemininde gelişir ve tiroid dokusunda ortaya çıkan fonksiyonel otonomi sonucunda tiroid hormon üretimi TSH kontrolünden bağımsız hale gelir.

TMNG'nin patogenezinde, yıllar içerisinde tekrarlayan büyüme ve involüsyon süreçleri sonucunda gelişen nodüler transformasyon ile birlikte tiroid follikül hücrelerinde meydana gelen somatik mutasyonlar rol oynamaktadır. Toksik adenomda olduğu gibi bazı hastalarda TSHR ve GNAS genlerinde aktive edici mutasyonlar saptanabilmekte, bu durum adenilat siklaz-cAMP yolunun sürekli aktivasyonuna ve otonom hormon sentezine neden olmaktadır. Ancak TMNG genetik ve moleküler açıdan toksik adenoma göre daha heterojen bir yapıya sahiptir. Klinik bulgular çoğunlukla yavaş gelişir ve özellikle yaşlı hastalarda semptomlar Graves hastalığına kıyasla daha silik seyredebilir. Çarpıntı, egzersiz intoleransı, kilo kaybı, kas güçsüzlüğü ve atriyal fibrilasyon en sık görülen belirtiler arasındadır. Graves hastalığından farklı olarak oftalmopati ve dermopati beklenmez. Fizik muayenede nodüler ve çoğu zaman asimetrik büyümüş bir tiroid bezi saptanabilir. Laboratuvar incelemelerinde baskılanmış TSH düzeyi ile birlikte yüksek serbest T4 ve/veya serbest T3 düzeyleri görülür. Tiroid sintigrafisinde farklı derecelerde aktivite gösteren çok sayıda hiperfonksiyone nodül ile çevre tiroid parankiminde baskılanmış radyonüklid tutulumu izlenmesi tipiktir. Ultrasonografide ise heterojen parankim yapısı ve çok sayıda nodül saptanır. TMNG tedavisinde antitiroid ilaçlar geçici olarak ötiroidi sağlamak amacıyla kullanılabilmeyle birlikte kalıcı tedavi genellikle radyoaktif iyot uygulaması veya cerrahidir. Tedavi seçimi hastanın yaşı, guatrın boyutu, komorbid hastalıkları ve baskı semptomlarının varlığına göre belirlenir (3,16).

4.4. Diğer Nadir Hipertiroidi Nedenleri

Hipertiroidinin daha nadir görülen nedenleri arasında TSH salgılayan hipofiz adenomları, tiroid hormon direnci sendromları, neonatal hipertiroidi, konjenital hipertiroidi, koryokarsinom ve hiperemezis gravidarum gibi hCG aracılı hipertiroidi tabloları, struma ovarii, fonksiyonel metastatik foliküler tiroid karsinomu ile iyot veya iyot içeren ilaçlara bağlı gelişen hipertiroidi yer almaktadır. Bu hastalıklar tüm hipertiroidi olgularının küçük bir bölümünü oluşturmakla birlikte, klinik ve laboratuvar bulguların tipik nedenlerle uyumlu olmadığı durumlarda ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (17).

5. Hipertiroidi Tedavisi

Hipertiroidi tedavisinde temel amaç, aşırı tiroid hormonu üretiminin kontrol altına alınması, tirotoksikozaya bağlı semptomların giderilmesi, kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonların önlenmesi ve altta yatan etiolojinin kalıcı olarak tedavi edilmesidir. Tedavi yaklaşımı; hipertiroidinin nedeni, hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıkları, gebelik durumu ve hastanın tercihleri göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Günümüzde hipertiroidi tedavisinde semptomatik tedavi, antitiroid ilaç tedavisi, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tedavi gibi farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

5.1. Semptomatik Tedavi

Hipertiroidide görülen çarpıntı, taşikardi, tremor, anksiyete ve egzersiz intoleransı gibi belirtilerin önemli bir bölümü artmış adrenerejik aktiviteyle ilişkilidir. Bu nedenle semptom kontrolünde β -adrenerejik reseptör antagonistleri ilk tercih edilen ajanlardır. Özellikle propranolol, kardiyovasküler semptomları hızlı şekilde kontrol altına almasının yanı sıra yüksek dozlarda periferik dokularda tiroksinin (T4) triiyodotironine (T3) dönüşümünü de kısmen inhibe etmektedir. Atenolol ve metoprolol gibi kardiyoselektif β -blokerler de uygun hastalarda kullanılabilir. Astım, ileri derecede atriyoventriküler blok veya ciddi periferik arter hastalığı gibi β -bloker kullanımının uygun olmadığı durumlarda diltiazem veya verapamil gibi non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (5).

5.2. Antitiroid İlaç Tedavisi

Antitiroid ilaçlar, özellikle Graves hastalığında ve seçilmiş toksik nodüler guatr olgularında ilk basamak tedavi seçeneklerinden biridir. Günümüzde kullanılan tionamid grubu ilaçlar metimazol (MMI), karbimazol ve propiltiourasil (PTU). Karbimazol bazı ülkelerde yaygın olarak kullanılmakla birlikte Türkiye'de bulunmamaktadır. Bu ilaçlar temel olarak tiroid peroksidad enzimini inhibe ederek tiroid hormon sentezini azaltırlar. Propiltiourasil ayrıca periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü de inhibe etmektedir. Metimazol daha uzun yarı ömrü, günde tek doz kullanılabilmesi ve daha düşük hepatotoksisite riski nedeniyle çoğu hastada ilk tercih edilen ajan olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte gebeliğin ilk trimesterinde ve tiroid fırtınasında propiltiourasil tercih edilmektedir. Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Şiddetli nötropeni veya belirgin karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda antitiroid ilaç kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir. Tedavi süresince hastalar ateş, boğaz ağrısı, sarılık, kaşıntı ve döküntü gibi olası yan etkiler açısından bilgilendirilmelidir. Antitiroid ilaç tedavisinin en önemli ciddi komplikasyonları agranülositoz ve hepatotoksitedir. Daha hafif yan etkiler arasında döküntü, ürtiker, artralji, gastrointestinal yakınmalar ve kaşıntı yer almaktadır. Graves hastalığında tedavi genellikle 12–18 ay sürdürülmekte, tedavi

sonunda klinik ve biyokimyasal remisyon sağlanan hastalarda ilaç kesilerek yakın takip önerilmektedir (18,19).

5.3. Radyoaktif İyot Tedavisi

Radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi, hipertiroidinin kalıcı tedavi seçeneklerinden biridir ve özellikle Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom gibi artmış hormon senteziyle seyreden hipertiroidi nedenlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavide en sık kullanılan radyonüklid iyot-131 (I-131) olup oral yolla kapsül veya sıvı formunda uygulanır. Tiroid follikül hücreleri tarafından tutulan radyoaktif iyot, yaydığı β -radyasyonu aracılığıyla fonksiyonel tiroid dokusunda destrüksiyon oluşturarak hormon üretiminin azalmasını sağlar. RAİ tedavisi; antitiroid ilaç tedavisine rağmen kalıcı remisyon sağlanamayan, ilaç tedavisi sonrasında nüks gelişen, ilaç kullanımına bağlı ciddi yan etki görülen veya cerrahi tedavi için uygun olmayan hastalarda tercih edilebilmektedir. Özellikle ileri yaşta bulunan ve eşlik eden komorbid hastalıkları nedeniyle cerrahi riski yüksek olan bireylerde etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Tedavi öncesinde gebelik mutlaka dışlanmalı, emziren hastalarda ise RAİ uygulanmamalıdır. Şiddetli tirotoksikozu bulunan veya kardiyovasküler komplikasyon riski yüksek hastalarda işlem öncesinde beta bloker ve gerekli durumlarda antitiroid ilaç tedavisi ile ötiroid duruma yaklaşımları önerilmektedir. Tedavi sonrasında klinik ve biyokimyasal düzelme genellikle birkaç hafta ile birkaç ay içerisinde ortaya çıkmakta, özellikle Graves hastalığında zamanla kalıcı hipotiroidi gelişebilmektedir. Boyunda hassasiyet, geçici tiroidit, ağız kuruluğu ve tat değişiklikleri tedavi sonrasında görülebilen yan etkiler arasında yer almaktadır. RAİ sonrasında belirli bir süre gebelik planlanmaması ve radyasyon güvenliği önlemlerine uyulması önerilmektedir (15,20).

5.4. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, hipertiroidinin kalıcı tedavi seçeneklerinden biri olup özellikle seçilmiş hasta gruplarında önemli bir yere sahiptir. Büyük guatr varlığı, bası semptomları, malignite şüphesi taşıyan tiroid nodülleri, eşlik eden primer hiperparatiroidizm gibi ek cerrahi endikasyonların bulunması, radyoaktif iyot tedavisinin uygun olmadığı durumlar veya hastanın kesin tedavi tercihi cerrahi yaklaşım için başlıca endikasyonları oluşturmaktadır. Hipertiroidi tedavisinde günümüzde en sık tercih edilen yöntem total tiroidektomidir. Total tiroidektomi sonrasında hipertiroidinin nüks riski oldukça düşüktür ancak hastaların yaşam boyu levotiroksin replasman tedavisi kullanması gerekir. Cerrahi öncesinde hastaların antitiroid ilaçlar ve gerektiğinde beta blokerlerle ötiroid hale getirilmesi önerilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda operasyon öncesi kısa süreli iyot preparatları kullanılarak tiroid bezinin vaskülaritesi azaltılabilmektedir.

Cerrahi tedavinin başlıca komplikasyonları arasında hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi, rekürren larengeal sinir yaralanması, postoperatif kanama ve enfeksiyon yer almaktadır. Bununla birlikte deneyimli merkezlerde uygulanan

tiroidektomi işlemleri yüksek başarı oranlarına ve düşük komplikasyon riskine sahiptir. Operasyon sonrasında tiroid fonksiyon testleri düzenli olarak izlenmeli ve levotiroksin tedavisi bireysel gereksinimlere göre titrasyon yapılarak düzenlenmelidir (5,21).

6. Sonuç

Hipertiroidi ve tirotoksikoz, klinik pratikte sık karşılaşılan; başta endokrin sistem olmak üzere kardiyovasküler, nörolojik, gastrointestinal, metabolik ve kas-iskelet sistemleri gibi çok sayıda sistem ve organı etkileyebilen kompleks klinik tablolardır. Bu nedenle hastalığın değerlendirilmesi yalnızca tiroid fonksiyon bozukluğunun saptanması ile sınırlı kalmamalı, eşlik eden sistemik etkiler ve olası komplikasyonlarla birlikte bütüncül bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Klinik bulguların geniş bir spektrumda seyretmesi ve bazı hasta gruplarında atipik prezentasyonların görülebilmesi nedeniyle hipertiroidi tanısı zaman zaman gecikebilmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda, kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde ve çoklu komorbiditeye sahip olgularda tirotoksikozun klinik sonuçları daha ağır seyredebilmekte; atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, tromboembolik olaylar, osteoporoz ve tiroid fırtınası gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Günümüzde laboratuvar yöntemleri, otoimmün belirteçler ve görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde hipertiroidinin etiyolojisinin doğru şekilde belirlenmesi ve uygun tedavi stratejisinin seçilmesi mümkün hale gelmiştir. Tedavi planı oluşturulurken hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, etiyolojik neden, klinik şiddet ve bireysel özellikleri dikkate alınmalı; her hasta için kişiselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmelidir.

Dahiliye pratiğinde hipertiroidi ve tirotoksikozun erken dönemde tanınması, etiyolojinin doğru şekilde ortaya konulması ve uygun tedavi yaklaşımının zamanında uygulanması; hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında kritik öneme sahiptir. Bu nedenle hastaların multidisipliner bir anlayışla değerlendirilmesi ve düzenli klinik takiplerinin sürdürülmesi, hastalığın sistemik etkilerinin kontrol altına alınması ve komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Sonuç olarak hipertiroidi ve tirotoksikozun erken tanınması, doğru etiyolojik sınıflandırılması ve uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi, başarılı klinik yönetimin temel basamaklarını oluşturmaktadır.

Kaynakça

1. Franklyn, J. A., & Boelaert, K. (2012). Thyrotoxicosis. *The Lancet*, 379(9821), 1155–1166. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60782-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60782-4)
2. Sharma, A., & Stan, M. N. (2019). Thyrotoxicosis: Diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(6), 1048–1064. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.10.009>
3. Lee, S. Y., & Pearce, E. N. (2023). Hyperthyroidism: A review. *JAMA*, 330(15), 1472–1483. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19052>
4. Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 301–316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
5. Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., Ross, D. S., Rivkees, S. A., Samuels, M., Sosa, J. A., Stan, M. N., & Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343–1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
6. Kravets, I. (2016). Hyperthyroidism: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 93(5), 363–370.
7. Devereaux, D., & Tewelde, S. Z. (2014). Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 32(2), 277–292. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.12.001>
8. Huang, Y., Jin, B., Huang, Y., Zhang, Y., Wang, J., & Li, X. (2022). Consistency between thyrotropin receptor antibody (TRAb) and thyroid-stimulating antibody (TSAb) levels in patients with Graves disease. *Laboratory Medicine*, 53(4), 412–416. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmac018>
9. Soh, S. B., & Aw, T. C. (2019). Laboratory testing in thyroid conditions: Pitfalls and clinical utility. *Annals of Laboratory Medicine*, 39(1), 3–14. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.3>
10. Chung, J., Lee, Y. J., Choi, Y. J., Kim, T. Y., Shong, Y. K., Kwak, J. Y., & Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR). (2020). Clinical applications of Doppler ultrasonography for thyroid disease: Consensus statement by the Korean Society of Thyroid Radiology. *Ultrasonography*, 39(4), 315–330. <https://doi.org/10.14366/usg.20042>
11. Wagieh, S., Salman, K., Bakhsh, A., Alenezi, A., Alhajri, N., & Alzahrani, A. (2020). Retrospective study of Tc-99m thyroid scan in patients with Graves' disease: Is there significant difference in lobar activity? *Indian Journal of*

12. McIver, B., & Morris, J. C. (1998). The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 27(1), 73–89. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70298-6](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70298-6)
13. Wémeau, J. L., Klein, M., Sadoul, J. L., Briet, C., & Vélayoudom-Céphise, F. L. (2018). Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Annales d'Endocrinologie*, 79(6), 599–607. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002>
14. Nabi, M., Noor, R., Zahid, A., Islam, M. S., & Rahman, M. M. (2022). Graves' disease: Pathophysiology of a model autoimmune disease. *Archives of Microbiology & Immunology*, 6(2), 149–164. <https://doi.org/10.26502/ami.93650095>
15. Ehlers, M., Schott, M., & Allelein, S. (2019). Graves' disease in clinical perspective. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 24(1), 33–45. <https://doi.org/10.2741/4703>
16. Tonacchera, M., & Führer, D. (2018). Toxic adenoma and multinodular toxic goiter. In L. Wartofsky & D. Van Nostrand (Eds.), *Thyroid diseases* (pp. 513–539). Cham, Switzerland: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-72102-6_25
17. Gilbert, J. (2017). Thyrotoxicosis: Investigation and management. *Clinical Medicine*, 17(3), 274–277. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-3-274>
18. Azizi, F., Abdi, H., Amouzegar, A., Tohidi, M., Mehran, L., & Khalili, D. (2023). Long-term thionamide antithyroid treatment of Graves' disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 37(2), 101631. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101631>
19. Cooper, D. S. (2003). Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: An evidence-based approach to therapeutic controversies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(8), 3474–3481. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030632>
20. Bahn, R. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Garber, J. R., Greenlee, M. C., Klein, I., Laurberg, P., McDougall, I. R., Montori, V. M., Rivkees, S. A., Ross, D. S., Sosa, J. A., Stan, M. N., & American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists Taskforce on Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. (2011). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*, 21(6), 593–646. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0417>
21. Burch, H. B., & Cooper, D. S. (2015). Management of Graves disease: A review. *JAMA*, 314(23), 2544–2554. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16535>

A decorative frame surrounding the text. It features a central white rectangle with a thin black border. This rectangle is set against a larger white background. Surrounding the rectangle are stylized, colorful leaves in shades of red, orange, yellow, and blue. Small white circles with black outlines are placed at the corners of the rectangle, overlapping the leaves.

BÖLÜM 34

Periodontal Rejenerasyonda Güncel Biyomateryal Yaklaşımları

Tuğçe Yapışoğlu¹ & Hatice Balcı Yüce²

Periodontitis; disbiyotik plak biyofilmi ile ilişkili, periodontal destek dokularında ilerleyici yıkımla karakterize kronik ve multifaktöriyel inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik ataşman kaybı, alveoler kemik rezorpsiyonu, periodontal cep oluşumu ve diş eti kanaması hastalığın temel bulguları arasında yer almaktadır. Tedavi edilmeyen olgularda diş mobilitesi ve diş kaybı gelişebilmektedir. Yüksek prevalansı, oral fonksiyonlar ve estetik üzerindeki olumsuz etkileri ile yaşam kalitesini azaltması nedeniyle periodontitis önemli bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir (Papapanou et al., 2018).

Günümüzde periodontitis tedavisinde en yaygın uygulanan yöntemlerden biri, dişeti üstü ve dişeti altı plak ile kalkülusun uzaklaştırılmasını amaçlayan mekanik debridmandır. Ancak bu tedaviler inflamasyonun kontrol altına alınmasında etkili olsa da periodontal ligament, sement ve alveoler kemik gibi kaybedilen destek dokularının yeniden oluşumunu tam olarak sağlayamamaktadır. Bu nedenle, kaybedilen periodontal dokuların işlevsel ve anatomik bütünlüğünün yeniden kazandırılmasına yönelik rejeneratif tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır (Deng, Liang, & Liu, 2022).

Periodontal rejenerasyon; sement, periodontal ligament ve alveoler kemik gibi diş destekleyen dokuların yeniden oluşumu olarak tanımlanmaktadır. Rejenerasyonun temel hedefi, alveoler kemiğe bağlanan periodontal ligament lifleri ile yeni sement oluşumunun sağlanmasıdır. Ayrıca oluşan periodontal liflerin, doğal periodontal yapıda olduğu gibi sement ve alveoler kemiğe dik şekilde organize olması önem taşımaktadır. Ancak periodontal iyileşme sürecinde hızlı proliferasyon gösteren epitel hücrelerinin uzun birleşim epiteli (long junctional epithelium) oluşturmaları, gerçek periodontal rejenerasyonu sınırlayabilmektedir (Shue, Yufeng, & Mony, 2012).

Son yıllarda periodontal rejenerasyon alanında kaydedilen gelişmeler; yumuşak doku greftleri, kemik greftleri, kök yüzeyi biyomodifikasyonları, yönlendirilmiş doku/kemik rejenerasyonu (YDR/YKR) uygulamaları ile büyüme

¹ Arş. Gör., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0005-5895-1209

² Prof. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-3574-9751

faktörleri ve gen temelli yaklaşımları kapsamaktadır. Bu rejeneratif tedavi yöntemlerinde farklı biyomateriyaller tek başına veya kombine şekilde kullanılabilir (Shue et al., 2012).

Bu bölümde, periodontal rejenerasyonda kullanılan başlıca biyomateriyal kategorileri olan kemik greftleri, bariyer membranlar ve biyolojik ajanlar sistematik biçimde incelenmekte; ardından üç boyutlu baskı teknolojileri, kök hücre tedavileri ve nanoteknoloji gibi gelecek vaat eden güncel yaklaşımlar değerlendirilmektedir.

1. PERİODONTAL REJENERASYONDA KULLANILAN BİYOMATERİYALLER

Periodontal rejeneratif tedavilerde, alveoler kemiğin yeniden oluşturulması, uzun dönem diş stabilitesinin sağlanması ve dişler ile implant çevresindeki sert ve yumuşak dokuların işlevsel ve estetik açıdan iyileştirilmesi amacıyla farklı greft materyalleri kullanılmaktadır. Bu materyaller; granül, partikül, jel, üç boyutlu iskele yapısı (scaffold), enjekte edilebilir sistem, polimer ve matriks gibi çeşitli form ve yapılar da biyolojik veya sentetik içeriklerden oluşabilmektedir. Uygulanacak rejeneratif yaklaşımın tipine ve kullanılan cerrahi tekniğe bağlı olarak bu biyomateriyaller tek başına ya da kombine şekilde kullanılabilir ve rejeneratif sürecin desteklenmesine katkı sağlamaktadır (Mancini et al., 2021).

1.1 Kemik Greftleri

Rejeneratif periodontal cerrahi sırasında, doku yenilenmesini desteklemek amacıyla debride edilmiş periodontal defekt bölgelerine sert doku greftleri veya kemik replasman materyalleri uygulanabilmektedir. Bu yaklaşımın temel amacı, yeni kemik oluşumunu destekleyerek yeni ataşman gelişiminin sağlanmasıdır. Günümüzde periodontal rejeneratif tedavilerde kullanılan çok sayıda biyomateriyal mevcut olup, bu materyaller genel olarak otogreftler, allogreftler, ksenogreftler ve alloplastik materyaller olarak sınıflandırılmaktadır (Pranathi et al., 2024).

Bu greft materyalleri, doğal kemik iyileşmesini çeşitli biyolojik mekanizmalar aracılığıyla destekleyebilmektedir:

- Osteogenez; canlı osteojenik hücrelerin yeni kemik matriksi oluşturarak doku gelişimine doğrudan katkı sağlamasıdır.
- Osteoindüksiyon, greft materyalinin biyolojik sinyaller ve büyüme faktörleri aracılığıyla hücre farklılaşmasını uyarak yeni kemik oluşumunu indüklemesi olarak tanımlanmaktadır.

- Osteokondüksiyon ise greft materyalinin, yeni kemik oluşumu için bir iskele görevi görerek konak kemiğin büyümesine rehberlik etmesini ifade etmektedir (Alqahtani, Moorehead, & Asencio, 2023).

1.1.1 Ototogreftler

Hastanın kendi dokusundan elde edilen otojen greftler, üstün biyolojik uyumlulukları ve osteojenik potansiyelleri bakımından periodontal rejenerasyondaki kıyaslama noktası (altın standart) olma özelliğini korumaktadır (Shue et al., 2012). Osteogenez, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon özelliklerini bir arada bulundurması nedeniyle otolog kemik greftleri, rejeneratif tedavilerde en avantajlı seçeneklerden biri olarak değerlendirilmektedir. Bu greftler, hastanın sağlıklı ve hasar görmemiş bölgelerinden elde edilmekte olup çevre kemikle yüksek biyolojik uyum göstermeleri sayesinde güçlü bir rejeneratif potansiyele sahiptir. Canlı hücreler, büyüme faktörleri ve kemik matriksi bileşenlerini içermeleri iyileşme sürecini olumlu yönde etkilemektedir.

Bununla birlikte ikinci bir cerrahi saha gerektirmesi, postoperatif morbidite ve sınırlı miktarda greft elde edilebilmesi otogreftlerin başlıca dezavantajları arasında yer almaktadır. Periodontal cerrahi sırasında elde edilebilen kemik miktarının kısıtlı olması, rezorpsiyon hızının öngörülebilmesi ve materyalin oral mikroorganizmalar ile kontamine olabilme riski de önemli dezavantajlar arasında sayılmaktadır (Alqahtani et al., 2023; Shue et al., 2012).

1.1.2 Allogreftler

Allojen greftler, aynı türün başka bireylerinden elde edilerek doku bankaları aracılığıyla standartize işlemlerden geçirilip klinisyenlere sunulmaktadır. İkinci bir cerrahi saha gerektirmemesi ve kolay ulaşılabilir olması allogreftlerin önemli avantajları arasında yer almaktadır. Bu materyaller, dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DKKA) ve demineralize dondurulmuş kurutulmuş kemik allogrefti (DDKKA) formunda kullanılabilir. Allogreftler osteokondüktif ve osteoindüktif özellik göstermekte olup, özellikle demineralizasyon işlemi sonrası açığa çıkan kemik morfogenetik proteinleri [BMP (Bone Morphogenetic Protein)] kemik rejenerasyonunu desteklemektedir. Bununla birlikte, allogreft materyallerinin maliyetinin bazı diğer greft seçeneklerine göre daha yüksek olması kullanımını sınırlayabilmektedir (Mancini et al., 2021).

1.1.3 Ksenogreftler

Türler arası greft materyalleri olan ksenogreftler, klinikte büyük ölçüde bovin (sığır) kaynaklı ürünlerle temsil edilmektedir. Bu materyaller, alıcı dokuda antijenik yanıtı en aza indirmek amacıyla organik içeriklerinden arındırılmakta ve deproteinizasyon gibi işlemlerle hazırlanmaktadır. Ksenogreftlerin en önemli avantajlarından biri, rezorpsiyon sürelerinin uzun olması nedeniyle greft yapısının uzun süre korunabilmesidir. Bu materyaller temel olarak osteokondüktif özellik göstermekte ve yeni kemik oluşumu için uygun bir iskele görevi üstlenmektedir. Ayrıca klinik çalışmalarda ksenogreftlerin güvenilir ve etkili biyomateriyaller olduğu gösterilmiştir (Alqahtani et al., 2023).

1.1.4 Alloplastik Kemik Benzeri Materyal

Otogreft, allogreft ve ksenogreft uygulamalarına ilişkin potansiyel riskler nedeniyle, araştırmacılar kemik rejenerasyonunda kullanılmak üzere sentetik alternatif biyomateriyaller üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu kapsamda kompozit greftler, polimerler ve çeşitli inorganik materyaller geliştirilmiştir. Özellikle hidroksiapatit ve β -trikalsiyum fosfat (β -TCP) gibi alloplastik materyaller, periodontal rejeneratif tedavilerde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Her ne kadar bu sentetik materyaller osteojenik ve osteoindüktif özellik göstermese de osteokondüktif yapıları sayesinde yeni kemik oluşumu için uygun bir iskele oluşturmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda, polilaktid kaplı β -TCP materyallerinin biyouyumluluklarını koruyarak kemik defektlerinin onarımını desteklediği bildirilmiştir (Alqahtani et al., 2023).

a) Kalsiyum Fosfat (CaP)

Kalsiyum fosfat biyomalzemeleri; kemik mineraline benzer yapıları, biyouyumlulukları ve osteokondüktif özellikleri nedeniyle periodontal rejenerasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygun üç boyutlu yapıya sahip CaP materyalleri osteoindüktif özellik gösterebilmekte ve kemik hücreleri için taşıyıcı görevi üstlenebilmektedir (Shue et al., 2012).

b) Hidroksiapatit (HA)

Hidroksiapatit, doğal kemik yapısına benzer özellik göstermesi nedeniyle en sık kullanılan kalsiyum fosfat bazlı biyomateriyallerden biridir. Kemiğe doğrudan bağlanabilmesi ve osteoblast aktivitesini desteklemesi klinik açıdan avantaj sağlamaktadır. Klinik çalışmalarda periodontal defektlerde sondalama derinliği ve klinik ataşman düzeyinde iyileşmeler bildirilmiştir. Bununla birlikte, bazı durumlarda kemik rejenerasyonunun sınırlı kaldığı belirtilmiştir (Shue et al., 2012).

c) Trikalsiyum Fosfat (β -TCP)

β -trikalsiyum fosfat (β -TCP), biyoyumluluk ve osteokondüktif özellikleri nedeniyle periodontal defekt tedavisinde yaygın olarak tercih edilen sentetik greft materyallerindendir. Klinik çalışmalarda periodontal cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı sağladığı gösterilmiştir. Ancak sement, periodontal ligament ve kemiğin tam rejenerasyonunu her zaman sağlayamadığı bildirilmiştir (Shue et al., 2012).

d) Bifazik Kalsiyum Fosfat (BCP)

Bifazik kalsiyum fosfat (BCP), hidroksiapatit ve β -TCP kombinasyonundan oluşmakta olup biyolojik bozunma hızını optimize etmek amacıyla geliştirilmiştir. Çalışmalar, BCP'nin periodontal defektlerde rejeneratif iyileşmeyi destekleyebildiğini göstermektedir (Shue et al., 2012).

e) Kalsiyum Sülfat (CS)

Kalsiyum sülfat, biyoyumlu yapısı ve bariyer görevi görebilmesi nedeniyle periodontal rejenerasyonda yardımcı materyal olarak kullanılmaktadır. Genellikle β -TCP, demineralize kemik matriksi veya otogreftlerle kombine edilmektedir. Klinik çalışmalarda periodontal iyileşmeyi desteklediği bildirilmiştir (Shue et al., 2012).

f) Biyoaktif Cam (BG)

Biyoaktif camlar, osteokondüktif ve osteoindüktif özellik gösterebilen sentetik biyomateryallerdir. Hücre proliferasyonu, osteoblastik farklılaşma ve sementogenez (sement oluşumu) süreçlerini destekleyebildikleri gösterilmiştir. Randomize klinik çalışmalarda periodontal cep derinliği ve klinik ataşman düzeyinde anlamlı iyileşmeler sağladığı bildirilmiş olsa da histolojik olarak rejeneratif sonuçların sınırlı olabileceği belirtilmiştir (Shue et al., 2012).

1.2 Bariyer Membranlar

Periodontal defekt bölgesinin açığa çıkarılması ve debridmanı sonrasında, epitel hücreleri, fibroblastlar ile kemik ve periodontal ligament hücreleri gibi farklı hücre popülasyonları yara alanını yeniden kolonize edebilmektedir. Bu hücrelerin yara iyileşme sürecindeki proliferasyon ve migrasyon hızları, oluşacak iyileşme tipinin belirlenmesinde belirleyici rol oynamaktadır (Caton, DeFuria, Polson, & Nyman, 1987).

Bariyer membranların temel işlevi, epitel ve fibroblastik hücrelerin defekt alanına erken göçünü mekanik olarak sınırlayarak, kemik ve periodontal ligament gibi osteojenik potansiyele sahip hücre popülasyonlarının bölgeyi tercihli biçimde yeniden iskân etmesine zemin hazırlamaktır. Ayrıca bu membranlar,

defekt boşluğunun korunmasına yardımcı olarak hücre proliferasyonu ve yeni doku oluşumu için uygun bir iyileşme ortamı oluşturmaktadır (Nyman, Gottlow, Lindhe, Karring, & Wennstrom, 1987).

Genel olarak bariyer membranlar rezorbe olabilen ve rezorbe olmayan olmak üzere iki ana kategoride incelenmektedir.

1.2.1 Rezorbe Olabilen Bariyer Membranlar

a) Kollajen Membranlar

Kollajen membranlar, yüksek doku uyumları ve yara iyileşmesini destekleyici özellikleri nedeniyle en yaygın kullanılan rezorbe olabilen bariyer membranlardır. Bu membranlar enzimatik yıkım ile rezorbe olmakta ve osteoblast migrasyonu ile yeni kemik oluşumunu desteklemektedir. Bununla birlikte düşük mekanik dayanım ve görece hızlı rezorpsiyon gibi dezavantajlara sahiptirler. Mekanik özelliklerini geliştirmek amacıyla çapraz bağlama (cross-linking) yöntemleri uygulanmaktadır. Ancak çapraz bağlı kollajen membranların anjiyogenezi geciktirebileceği bildirilmektedir (Deng et al., 2022).

b) Diğer Doğal Rezorbe Olabilen Membranlar

Kollajen dışında ipek fibroin ve jelatin gibi protein bazlı doğal polimerler ile selüloz, aljinat ve kitosan gibi polisakkaritler; biyobozunur özellikleri ve yüksek doku uyumlulukları nedeniyle klinik uygulamalarda araştırılan doğal biyomateryaller arasında yer almaktadır (Zhang et al., 2006). Jelatin, osteoblast adezyonu ve proliferasyonunu destekleyen biyouyumlu bir materyaldir (Deng et al., 2022).

Kitosan, membran yüzeyinde mikrobiyal kolonizasyonu azaltmak amacıyla kullanılan doğal kökenli biyopolimerlerden biridir. Deniz kabuklularından elde edilen bu materyal; antibakteriyel, antifungal, biyoadheziv ve hemostatik özelliklere sahiptir. Yapılan çalışmalarda, epigallokateşin-3-gallat ve lovastatin içeren kitosan membranların *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella nigrescens* ve *Porphyromonas gingivalis* gibi periodontal patojenlere karşı bakterisidal etki gösterebildiği bildirilmiştir (Pranathi et al., 2024).

İpek fibroin, yüksek doku uyumluluğu ile birlikte oksijen ve su buharı geçirgenliği sağlamaktadır. Ancak bu doğal biyomateryallerin büyük çoğunluğu halen klinik öncesi araştırma aşamasında olup periodontal rejenerasyonda ticari kullanımları sınırlıdır (Deng et al., 2022).

c) Sentetik Polimer Bazlı Rezorbe Olabilen Membranlar

Sentetik polimerler; özelliklerinin kontrol edilebilir olması, farklı form ve yapılarda üretilebilmeleri ve standartize üretim süreçlerine sahip olmaları

nedeniyle doğal polimerlere göre çeşitli avantajlar sunmaktadır. Bu biyomateriyaller, hasarlı veya hastalıklı periodontal dokuların yapısal bütünlüğünün ve fonksiyonel özelliklerinin yeniden kazandırılmasına destek olabilmektedir (Reddy, Ponnammam, Choudhary, & Sadasivuni, 2021).

En sık araştırılan sentetik biyobozunur materyaller arasında poli(ε-kaprolakton) (PCL), poliglikolik asit (PGA), polilaktik asit (PLA) ve bunların kopolimeri olan poli(laktik-ko-glikolik) asit (PLGA) gibi poli(hidroksi esterler) yer almaktadır. Ayrıca poli(etilen oksit) (PEO), poli(etilen glikol) (PEG), polivinil alkol (PVA) ve poliüretan (PU) gibi poli(eter) bazlı biyomateriyaller de periodontal rejeneratif uygulamalarda araştırılmaktadır (Alqahtani et al., 2023).

i. PGA Bazlı Membranlar

Poliglikolik asit (PGA), biyobozunur ve doku uyumlu sentetik bir polimerdir. Hidroliz yoluyla parçalanan PGA'nın yan ürünleri metabolik yollarla elimine edilmektedir. Periodontal rejeneratif uygulamalarda özellikle sütür materyali ve polilaktik asit (PLA) ile oluşturulan kopolimer yapılar içerisinde kullanılmaktadır (Liu, Slamovich, & Webster, 2005).

ii. Polilaktik Asit (PLA)

Polilaktik asit (PLA), biyobozunur özellikleri nedeniyle YDR/YKR uygulamalarında kullanılan sentetik bariyer membranlardan biridir. Biyolojik olarak absorbe edilebilen yapısı sayesinde ikinci bir cerrahi işlem gerektirmemesi önemli bir klinik avantaj sağlamaktadır (Shue et al., 2012).

iii. Poli(laktik-ko-glikolik) Asit (PLGA)

Poli(laktik-ko-glikolik) asit (PLGA), PLA ve PGA kombinasyonundan oluşan sentetik biyobozunur bir biyomateriyaldir. YDR/YKR uygulamalarında hem bariyer membran hem de kontrollü ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmakta; hücre proliferasyonu ve doku rejenerasyonunu desteklemektedir (Shue et al., 2012).

1.2.2 Rezorbe Olmayan Bariyer Membranlar

Rezorbe olmayan membranlar; ikinci bir cerrahi işlem gerektirme ve komplikasyon riski gibi dezavantajlara sahip olmalarına rağmen, özellikle titanyum destekli formlarında sağladıkları yüksek hacim stabilitesi ve boşluk koruma özellikleri nedeniyle geniş, sınırlanmamış kemik defektleri ile vertikal augmentasyon işlemlerinde klinik açıdan önemli avantajlar sunmaktadır (Carbonell et al., 2014).

a) Politetrafloroetilen (PTFE) Membranlar

Politetrafloroetilen (PTFE), klinikte kullanılan en eski ve en yaygın rezorbe olmayan bariyer membran materyallerinden biridir. Kimyasal olarak inert yapısı,

düşük sürtünme katsayısı ve yüksek dayanıklılığı sayesinde periodontal rejeneratif uygulamalarda tercih edilmektedir. PTFE bazlı membranlar doku uyumlu olup hafif inflamatuvar doku yanıtı oluşturabilmektedir (Ren et al., 2022).

b) Genişletilmiş ve Yoğun PTFE Membranlar (e-PTFE / d-PTFE)

Genişletilmiş PTFE (e-PTFE) ve yoğun PTFE (d-PTFE), farklı klinik ihtiyaçlara yönelik geliştirilen rezorbe olmayan membran tipleridir. e-PTFE, gözenekli yapısı sayesinde besin taşınımını desteklemekte ve yüksek doku uyumu göstermektedir; ancak membran ekspozisyonu sonrası bakteriyel kontaminasyona daha yatkındır. d-PTFE ise daha yoğun yapısı sayesinde bakteriyel geçişi azaltmakta ve postoperatif uzaklaştırılması daha kolay olmaktadır (Ren et al., 2022).

c) Titanyum Destekli PTFE Membranlar

Titanyum destekli PTFE membranlar, özellikle büyük vertikal kemik defektlerinde hacim stabilitesini artırmak amacıyla geliştirilmiştir. Titanyum iskelet yapısı membranın mekanik dayanımını artırarak osteojenik boşluğun korunmasına katkı sağlamaktadır. Klinik çalışmalarda yüksek kemik rejenerasyonu ve düşük komplikasyon oranları bildirilmiştir (Ren et al., 2022).

d) Titanyum Ağ ve Kafes Sistemleri

Titanyum ağlar ve kafes sistemleri, yüksek mekanik dayanımları ve hacim koruyucu özellikleri nedeniyle özellikle geniş kemik defektlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Şekillendirilebilir yapıları sayesinde farklı defekt morfolojilerine uyum sağlayabilmektedirler. Günümüzde dijital üretim teknikleri ve 3B baskı teknolojileri ile hastaya özgü titanyum kafes sistemleri geliştirilmekte olup bu sistemlerin kemik stabilitesi ve rejenerasyon başarısını artırabildiği bildirilmektedir (Ren et al., 2022).

1.3 Biyolojik Ajanlar

Büyüme faktörleri ve sinyal molekülleri; kemotaksis, hücre proliferasyonu, hücresel farklılaşma, ekstraselüler matris sentezi ve anjiyogenez gibi biyolojik süreçleri düzenleyen protein yapıları moleküllerdir. Periodontal rejenerasyonda bu moleküller, yara iyileşmesini destekleyerek yeni doku oluşumunun uyarılmasında kritik rol oynamaktadır (Lin, Rios, & Cochran, 2015).

A) Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü [PDGF (Platelet-Derived Growth Factor)]

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), periodontal ligament hücre aktivitesi, kolajen sentezi ve fibroblast proliferasyonunu destekleyerek yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır. Rekombinant insan PDGF'si (rh-PDGF-

BB), β -trikalsiyum fosfat (β -TCP) ile kombine şekilde periodontal kemik defektlerinde kullanılmaktadır. Klinik çalışmalar, rh-PDGF-BB uygulamalarının kemik dolumu, klinik atışman kazanımı ve sondalama derinliğinde iyileşme sağlayabildiğini göstermiştir (Pranathi et al., 2024).

B) Kemik Morfogenetik Proteinleri [BMP (Bone Morphogenetic Proteins)]

Kemik morfogenetik proteinleri (BMP-2 ve BMP-7), osteogenez ve sementogenez süreçlerini destekleyen büyüme faktörleridir. Özellikle rekombinant insan BMP-2'sinin (rh-BMP-2) sinüs augmentasyonu ve alveoler kret koruma işlemlerinde kullanımı yaygındır. Bununla birlikte, periodontal rejenerasyondaki etkinliklerinin kesin biçimde ortaya konabilmesi için daha kapsamlı randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Pranathi et al., 2024).

C) Trombosit Konsantreleri

Trombositten zengin plazma [TZP/PRP (Platelet-Rich Plasma)], saf trombositten zengin plazma (S-TZP/P-PRP), lökosit ve trombositten zengin plazma (L-TZP/L-PRP) ile trombositten zengin fibrin [TZF/PRF (Platelet-Rich Fibrin)] gibi trombosit konsantreleri; çeşitli büyüme faktörleri açısından zengin otolog biyomateriyallerdir. Yüksek doku uyumları nedeniyle yara iyileşmesi, vaskülarizasyon ve hücrel proliferasyonu desteklemektedirler. Özellikle yumuşak doku iyileşmesine katkı sağladıkları bildirilmekle birlikte, geleneksel rejeneratif tedavilere kıyasla üstünlükleri konusunda güçlü kanıt düzeyi henüz sağlanamamıştır (Pranathi et al., 2024).

D) Mine Matriks Deriveleri [EMD (Enamel Matrix Derivatives)]

Başlıca amelogenin fraksiyonlarından oluşan mine matriks deriveleri (EMD), sementogenez sürecini taklit ederek yeni sement, periodontal ligament ve destekleyici alveol kemiği oluşumunu biyolojik olarak tetikleme kapasitesine sahiptir. Klinik çalışmalarda EMD uygulamalarının açık flep debridmanına göre klinik atışman kazanımını artırabildiği gösterilmiştir. Ayrıca kök yüzeyi örtme prosedürlerinde yardımcı kullanımının periodontal yumuşak doku iyileşmesini desteklediği bildirilmektedir (Pranathi et al., 2024).

2. Güncel Yaklaşımlar ve Gelecek Perspektifleri

2.1 Periodontal Rejenerasyonda Üç Boyutlu Baskı Uygulamaları

Katman katman üretim prensibine dayanan 3B baskı yöntemleri, her hastanın defekt geometrisine özgü, hasta spesifik iskele yapılarının (scaffold) tasarlanıp üretilmesini mümkün kılmaktadır. Bu teknolojiler sayesinde periodontal defekt

morfolojisine uygun, doku uyumlu ve kontrollü gözenek yapısına sahip scaffold'lar üretilmektedir. Özellikle kompozit seramik yapılar, biyolojik olarak aktif materyaller ve kontrollü büyüme faktörü salınım sistemleri periodontal doku mühendisliğinde umut verici yaklaşımlar arasında yer almaktadır.

Bununla birlikte düşük mekanik dayanım, sınırlı çözünürlük ve uzun dönem hücre canlılığının korunması gibi çeşitli kısıtlılıklar halen devam etmektedir. Günümüzde vaskularizasyonu artırmaya yönelik biyolojik aktif yapılar, çok bileşenli biyobaskı sistemleri ve yüksek çözünürlüklü scaffold teknolojileri üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Bu gelişmelerin gelecekte periodontal rejeneratif tedavilerin etkinliğini ve öngörülebilirliğini artırması beklenmektedir (Raveau & Jordana, 2020).

2.2 Kök Hücre Tedavisi

Dental pulpa kaynaklı, periodontal ligament kaynaklı ve mezenkimal kök hücreler (MKH), osteoblast, periodontal ligament hücresi ve sementoblastlara farklılaşabilmeleri nedeniyle periodontal rejenerasyonda umut verici biyolojik ajanlar arasında yer almaktadır. Bu hücreler; VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor) ve TGF- β (Transforming Growth Factor-beta) gibi büyüme faktörleri salgılayarak anjiyogenez ve doku iyileşmesini desteklemektedir. Ayrıca düşük immünojenik özellikleri sayesinde periodontal rejeneratif tedavilerde güvenli kullanım potansiyeline sahiptirler.

Kök hücre tedavilerinin uzun dönem güvenliği ve etkinliği halen tam olarak ortaya konulamamıştır. Hayvan modelleri ile insanlar arasındaki biyolojik farklılıklar, etik sorunlar ve standart protokol eksikliği klinik uygulamaları sınırlandırmaktadır (Pranathi et al., 2024).

2.3 Nanoteknoloji Tabanlı Güncel Yaklaşımlar

Nanomalzemeler; yüksek doku uyumluluğu, kontrollü ilaç salınımı ve osteojenik farklılaşmayı destekleyici özellikleri nedeniyle periodontal rejenerasyonda giderek daha fazla ilgi görmektedir. Nanofiber, nanopartikül ve nanokompozit yapılar; alveoler kemik, sement ve periodontal ligament rejenerasyonunu destekleyebilmektedir. Özellikle PCL, nano-hidroksiapatit, kitosan, PLGA ve altın nanopartikülleri içeren nanobiyomateryallerin osteogenez, anjiyogenez ve yeni periodontal atışman oluşumunu artırabildiği gösterilmiştir. Ayrıca bazı nanomalzemelerin antibakteriyel özellik göstererek periodontal patojenlerin kontrolüne katkı sağladığı bildirilmektedir (Zong, Bronckaers, Willems, He, & Cadenas de Llano-Pérula, 2023).

Bununla birlikte nanoteknoloji temelli biyomateryallerin klinik kullanımı; biyogüvenlik, sitotoksisite, biyobozunma kontrolü ve uzun dönem etkinlik gibi konulardaki sınırlılıklar nedeniyle halen araştırma aşamasındadır. Buna rağmen, kişiye özel scaffold sistemleri ve kontrollü biyolojik ajan salınımı sağlayabilmeleri nedeniyle gelecekte periodontal rejeneratif tedavilerde önemli bir yer edinmeleri beklenmektedir (Zong et al., 2023).

2.4 Yeni Nesil Rejeneratif Yaklaşımlar ve Güncel Konseptler

Minimal invaziv rejeneratif cerrahi teknikleri ile biyomühendislik alanındaki gelişmeler, periodontal rejenerasyonun biyolojik öngörülebilirliğini artırmaya yönelik yeni nesil tedavi yaklaşımlarının gelişmesini sağlamıştır. Özellikle Cortellini ve Tonetti tarafından tanımlanan minimal invaziv cerrahi konseptleri, yara stabilitesinin korunması ve primer yara kapanmasının sağlanmasının periodontal rejenerasyon başarısında kritik rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu yaklaşımlar sayesinde daha sınırlı cerrahi travma, daha düşük postoperatif morbidite ve daha stabil klinik ataşman kazanımı elde edilebildiği bildirilmektedir (Cortellini & Tonetti, 2007).

Sculean ve çalışma arkadaşları, mine matriks deriveleri (EMD), büyüme faktörleri ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu tekniklerinin kombinasyonlarının periodontal kemikiçi defektlerde rejeneratif başarıyı artırabildiğini göstermiştir. Özellikle biyolojik ajanların uygun cerrahi tekniklerle kombine edilmesinin periodontal rejeneratif sonuçların öngörülebilirliğini artırabileceği bildirilmektedir (Sculean, Nikolidakis, & Schwarz, 2008).

Furkasyon defektlerinin rejeneratif tedavisi periodontal rejenerasyonun en zorlayıcı alanlarından biri olarak değerlendirilmektedir. Özellikle sınıf II furkasyon defektlerinde yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, kemik greftleri ve biyolojik ajanların kombine kullanımının klinik başarıyı artırabildiği bildirilmektedir. Bununla birlikte furkasyon anatomisinin kompleks yapısı nedeniyle tedavi sonuçlarının defekt morfolojisi, plak kontrolü ve cerrahi teknikten önemli ölçüde etkilendiği belirtilmektedir (Avila-Ortiz, De Buitrago, & Reddy, 2015).

Kemikiçi periodontal defektlerin rejeneratif tedavisinde, kemik greftleri, bariyer membranlar ve biyolojik ajanların kombine kullanımının klinik sonuçları iyileştirebildiği bildirilmektedir. Özellikle mine matriks deriveleri (EMD), yönlendirilmiş doku rejenerasyonu ve çeşitli kemik greft materyallerinin birlikte kullanımının klinik ataşman kazanımı ile periodontal cep derinliğinde azalma açısından olumlu sonuçlar sağlayabildiği belirtilmektedir. Bununla birlikte rejeneratif başarının; defekt morfolojisi, yara stabilitesi, cerrahi teknik ve hasta

uyumu gibi birçok faktörden etkilenebildiği vurgulanmaktadır (Kao, Nares, & Reynolds, 2015).

Bunun yanı sıra eksozom temelli tedaviler, kök hücrelerin rejeneratif etkilerini hücresel transplantasyona ihtiyaç duymadan sağlayabilme potansiyeli nedeniyle dikkat çekmektedir. Eksozomların; anjiyogenez, immünomodülasyon ve osteojenik farklılaşma süreçlerini destekleyebildiği bildirilmektedir. Ayrıca kontrollü biyolojik ajan salınımı sağlayan enjekte edilebilir hidrojel sistemleri ile “akıllı biyomateriyaller”, periodontal defekt bölgesinde hedefe yönelik ve uzun süreli biyolojik aktivite oluşturabilmeleri nedeniyle umut verici teknolojiler arasında yer almaktadır (Galli, Yao, Giannobile, & Wang, 2021).

SONUÇ

Periodontal rejenerasyon, periodontal hastalıklar sonucunda kaybedilen sement, periodontal ligament ve alveoler kemiğin yapısal ve fonksiyonel olarak yeniden oluşturulmasını amaçlayan, çok bileşenli bir tedavi stratejisidir. Günümüzde kullanılan biyomateriyaller; kemik greftleri, bariyer membranlar, biyolojik ajanlar ve büyüme faktörleri aracılığıyla periodontal iyileşmenin desteklenmesinde kritik işlevler üstlenmektedir.

Biyomateriyal seçimi klinik senaryoya göre farklılık göstermektedir: Ototreftler, üstün biyolojik özellikleri nedeniyle altın standart olmayı sürdürmekle birlikte morbidite ve sınırlı miktar gibi pratik kısıtlar taşımaktadır. Allogreftler ve ksenogreftler, daha kolay temin edilebilir alternatifleri temsil ederken alloplastik materyaller, standartize üretim ve öngörülebilir rezorpsiyon özellikleriyle öne çıkmaktadır. Rezorbe olabilen membranlar çoğu rutin defekte yeterli iyileşme ortamı sunarken, geniş vertikal defektlerde titanyum destekli rezorbe olmayan membranlar mekanik stabilite açısından üstünlük sağlamaktadır. Biyolojik ajanlar arasında ise EMD ve rh-PDGF-BB, en güçlü klinik kanıt altyapısına sahip moleküller olarak öne çıkmaktadır.

Son yıllarda kök hücre tedavileri, nanoteknoloji tabanlı biyomateriyaller ve üç boyutlu baskı teknolojileri gibi yenilikçi yaklaşımlar periodontal rejenerasyon alanında umut verici gelişmeler ortaya koymuştur. Kontrollü biyolojik ajan salınımı sağlayan akıllı biyomateriyaller ile hastaya özgü scaffold sistemlerinin geliştirilmesi, tedavilerin öngörülebilirliğini artırma potansiyeli taşımaktadır. Bununla birlikte, bu teknolojilerin biyogüvenliği, uzun dönem klinik başarısı ve standartizasyonu konularında daha geniş ölçekli, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, periodontal rejenerasyonda kullanılan biyomateriyallerin bilimsel gelişimi, tedavi yaklaşımlarının etkinliğini sürekli olarak artırmaktadır. Multidisipliner yaklaşımlar ve ileri biyomühendislik teknolojilerinin klinik uygulamalara entegrasyonu ile daha öngörülebilir, fonksiyonel ve hasta odaklı rejeneratif sonuçların elde edilmesi gelecek için gerçekçi bir hedef olarak görünmektedir.

KAYNAKÇA

- Alqahtani, A. M., Moorehead, R., & Asencio, I. O. (2023). Guided Tissue and Bone Regeneration Membranes: A Review of Biomaterials and Techniques for Periodontal Treatments. *Polymers* (Basel), 15(16). doi:10.3390/polym15163355
- Carbonell, J. M., Martín, I. S., Santos, A., Pujol, A., Sanz-Moliner, J. D., & Nart, J. (2014). High-density polytetrafluoroethylene membranes in guided bone and tissue regeneration procedures: a literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 43(1), 75-84. doi:10.1016/j.ijom.2013.05.017
- Caton, J. G., DeFuria, E. L., Polson, A. M., & Nyman, S. (1987). Periodontal regeneration via selective cell repopulation. *J Periodontol*, 58(8), 546-552. doi:10.1902/jop.1987.58.8.546
- Deng, Y., Liang, Y., & Liu, X. (2022). Biomaterials for Periodontal Regeneration. *Dent Clin North Am*, 66(4), 659-672. doi:10.1016/j.cden.2022.05.011
- Lin, Z., Rios, H. F., & Cochran, D. L. (2015). Emerging regenerative approaches for periodontal reconstruction: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*, 86(2 Suppl), S134-S152. doi:10.1902/jop.2015.130689
- Liu, H., Slamovich, E. B., & Webster, T. J. (2005). Increased osteoblast functions on nanophase titania dispersed in poly-lactic-co-glycolic acid composites. *Nanotechnology*, 16(7), S601-608. doi:10.1088/0957-4484/16/7/038
- Mancini, L., Romandini, M., Fratini, A., Americo, L. M., Panda, S., & Marchetti, E. (2021). Biomaterials for Periodontal and Peri-Implant Regeneration. *Materials* (Basel), 14(12). doi:10.3390/ma14123319
- Nyman, S., Gottlow, J., Lindhe, J., Karring, T., & Wennstrom, J. (1987). New attachment formation by guided tissue regeneration. *J Periodontal Res*, 22(3), 252-254. doi:10.1111/j.1600-0765.1987.tb01581.x
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S162-s170. doi:10.1111/jcpe.12946
- Pranathi, V., Koduganti, R. R., Muthyala, S., Kanchanapally, S. P., Muthyala, N., & Shingade, V. (2024). Evaluation of Biomaterials in Periodontal Regeneration: A Literature Review. *Cureus*, 16(12), e75618. doi:10.7759/cureus.75618
- Raveau, S., & Jordana, F. (2020). Tissue Engineering and Three-Dimensional Printing in Periodontal Regeneration: A Literature Review. *J Clin Med*, 9(12). doi:10.3390/jcm9124008

- Reddy, M. S. B., Ponnammma, D., Choudhary, R., & Sadasivuni, K. K. (2021). A Comparative Review of Natural and Synthetic Biopolymer Composite Scaffolds. *Polymers (Basel)*, 13(7). doi:10.3390/polym13071105
- Ren, Y., Fan, L., Alkildani, S., Liu, L., Emmert, S., Najman, S., ... Barbeck, M. (2022). Barrier Membranes for Guided Bone Regeneration (GBR): A Focus on Recent Advances in Collagen Membranes. *Int J Mol Sci*, 23(23). doi:10.3390/ijms232314987
- Shue, L., Yufeng, Z., & Mony, U. (2012). Biomaterials for periodontal regeneration: a review of ceramics and polymers. *Biomatter*, 2(4), 271-277. doi:10.4161/biom.22948
- Zhang, Y., Cheng, X., Wang, J., Wang, Y., Shi, B., Huang, C., ... Liu, T. (2006). Novel chitosan/collagen scaffold containing transforming growth factor-beta1 DNA for periodontal tissue engineering. *Biochem Biophys Res Commun*, 344(1), 362-369. doi:10.1016/j.bbrc.2006.03.106
- Zong, C., Bronckaers, A., Willems, G., He, H., & Cadenas de Llano-Pérula, M. (2023). Nanomaterials for Periodontal Tissue Regeneration: Progress, Challenges and Future Perspectives. *J Funct Biomater*, 14(6). doi:10.3390/jfb14060290
- Avila-Ortiz, G., De Buitrago, J. G., & Reddy, M. S. (2015). Periodontal regeneration - furcation defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*, 86(2 Suppl), S108-130. doi:10.1902/jop.2015.130677
- Cortellini, P., & Tonetti, M. S. (2007). Minimally invasive surgical technique and enamel matrix derivative in intra-bony defects. I: Clinical outcomes and morbidity. *J Clin Periodontol*, 34(12), 1082-1088. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01144.x
- Galli, M., Yao, Y., Giannobile, W. V., & Wang, H. L. (2021). Current and future trends in periodontal tissue engineering and bone regeneration. *Plast Aesthet Res*, 8. doi:10.20517/2347-9264.2020.176
- Kao, R. T., Nares, S., & Reynolds, M. A. (2015). Periodontal regeneration - intrabony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*, 86(2 Suppl), S77-104. doi:10.1902/jop.2015.130685
- Sculean, A., Nikolidakis, D., & Schwarz, F. (2008). Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials - biological foundation and preclinical evidence: a systematic review. *J Clin Periodontol*, 35(8 Suppl), 106-116. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01263.x



BÖLÜM 35

Peri-İmplant Hastalıklar: Etiyoloji, Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Tuğçe Yapışoğlu¹ & Hatice Balcı Yüce²

1. Peri-İmplant Dokular ve Peri-İmplant Sağlık

Osseointegrasyon ilkesinin klinik uygulamaya aktarılmasından bu yana geçen yaklaşık elli yıllık süreçte implant diş hekimliği, diş kayıplarının rehabilitasyonunda bilimsel temelli ve öngörülebilir sonuçlar sunan standart bir tedavi yaklaşımı olarak yerini sağlamlaştırmıştır. Günümüzde implant destekli protetik restorasyonlar, konvansiyonel sabit ve hareketli protez tedavilerine kıyasla hastalara önemli biyolojik ve fonksiyonel avantajlar sunmaktadır. Uzun dönem klinik çalışmalarda %95'in üzerinde başarı ve sağkalım oranlarının bildirilmesi, implant tedavisinin tam ve kısmi dişsizlik olgularında yaygın biçimde tercih edilmesini sağlamıştır (Buser, Sennerby, & De Bruyn, 2017).

Bilimsel çevrelerde implant başarısının yalnızca implantın ağızda kalma süresiyle değil, aynı zamanda peri-implant doku sağlığı ve krestal kemik seviyesinin korunmasıyla değerlendirilmesi gerektiği kabul edilmektedir. Sürekli marjinal kemik kaybı, implantın uzun dönem başarısını olumsuz etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Albrektsson ve arkadaşları, implant sistemlerinin değerlendirilmesinde krestal kemik seviyesinin önemini vurgulamış; ilk yıl yaklaşık 1,5 mm, sonraki yıllarda ise yıllık 0,2 mm'ye kadar olan kemik kaybının kabul edilebilir olduğunu bildirmiştir. Peri-implant kemik remodelasyonunun başlangıçta biyolojik adaptasyon sürecine bağlı olarak geliştiği, ilerleyen dönemde ise kemik seviyelerinde stabilitenin sağlanmasının beklendiği ifade edilmektedir (Coli, Christiaens, Sennerby, & Bruyn, 2017).

Peri-implant dokular, osseointegre dental implantların çevresinde oluşan sert ve yumuşak dokulardan meydana gelmektedir. Yumuşak doku komponenti "peri-implant mukoza" olarak adlandırılmakta olup implant ve abutment yerleştirilmesini takiben gelişen yara iyileşmesi sürecinde oluşur. Sert doku komponenti ise implant yüzeyi ile doğrudan temas kurarak implantın stabilitesinin sağlanmasında rol oynar. Peri-implant dokular, doğal diş çevresi dokularından bazı temel farklılıklar göstermektedir: implant çevresinde kök sementi, periodontal ligament ve demet kemiği (bundle bone) gibi dişe özgü

¹ Arş. Gör., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0005-5895-1209

² Prof. Dr., Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-3574-9751

yapılar bulunmazken, doğal dişlerde dentogingival ve dentoalveolar lifler yumuşak dokuların dişe tutunmasını sağlamaktadır (Araujo & Lindhe, 2018).

Diş eti ve peri-implant mukozası, ağız ortamındaki biyofilm mikroorganizmalarına sürekli maruz kalmakta olup bu durum dokularda devam eden bir konak yanıtına neden olmaktadır. Klinik olarak sağlıklı peri-implant mukozada dahi vasküler yapılar ile T ve B lenfositlerden oluşan hafif inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenebilmektedir. Makrofajların tüm arayüz boyunca dağılım gösterdiği, polimorfonükleer lökositlerin ise çoğunlukla epitele komşu bölgelerde lokalize olduğu bildirilmektedir (Araujo & Lindhe, 2018).

Peri-implant sağlığının değerlendirilmesinde klinik ve radyografik muayene birlikte ele alınmalıdır. Peri-implant cep sondlaması yaklaşık 0,25 N'lik hafif kuvvet uygulanarak yapılmalı ve sağlıklı bölgelerde sondlama derinliğinin genellikle ≤ 5 mm olması beklenmelidir. Sağlıklı peri-implant dokularda sondlamada kanama ve supurasyon bulunmamalıdır. Radyografik değerlendirmede ise standartize intraoral radyograflar kullanılarak implant çevresindeki mezial ve distal kemik seviyeleri başlangıç kayıtlarıyla karşılaştırılmalıdır. Fonksiyonun ilk yılından sonra meydana gelen kemik kaybının 2 mm'yi aşmaması gerektiği bildirilmekte; bu değer üzerindeki kayıplar patolojik olarak değerlendirilmektedir. Güncel vaka tanımlamalarına göre peri-implant sağlık; klinik inflamasyon bulgularının bulunmaması, sondlamada kanama olmaması, cep derinliklerinde progresif artış izlenmemesi ve başlangıç iyileşme döneminden sonra ek kemik kaybının görülmemesi ile karakterizedir (Renvert, Persson, Pirih, & Camargo, 2018).

2. Peri-İmplant Hastalıkların Tanımı ve Sınıflandırılması

Osseointegre implantları etkileyen biyolojik komplikasyonlar, günümüzde implant diş hekimliğinin önemli araştırma alanlarından birini oluşturmaktadır. Bu komplikasyonlar çoğunlukla bakteriyel biyofilme bağlı gelişen inflamatuvar durumları ifade etmektedir. Klinik olarak iki temel form tanımlanmaktadır: peri-implant mukozitis ve peri-implantitis. Her iki durumda da inflamatuvar lezyon varlığı ortak özellik olmakla birlikte, destekleyici kemik kaybı yalnızca peri-implantitis olgularında gözlenmektedir. Ayrıca peri-implant mukozitisin, peri-implantitis gelişiminden önce ortaya çıkan başlangıç lezyonu olduğu düşünülmektedir (Schwarz, Derks, Monje, & Wang, 2018).

2.1 Peri-İmplant Mukozitis

Peri-implant mukozitis, destekleyici peri-implant kemikte kayıp olmaksızın endosseöz implant çevresindeki mukozada gelişen inflamatuvar lezyon olarak tanımlanmaktadır. Temel tanı kriterleri; peri-implant mukozada inflamasyon varlığına karşın progresif marjinal kemik kaybının bulunmamasıdır (Heitz-Mayfield & Salvi, 2018).

Klinik olarak en önemli bulgu hafif kuvvetle (0,2 N) yapılan sondlamada kanamadır; eritem, ödem, supurasyon ve sondlama derinliğinde artış da gözlenebilmektedir. Tanının doğrulanabilmesi için radyografik olarak kemik kaybının bulunmaması gerekmektedir. Peri-implant mukozitis, implant yüzeyinde biriken mikrobiyal biyofilme bağlı gelişmekte olup histolojik olarak T ve B lenfositlerden zengin inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Hastalığın geri dönüşümlü olduğu kabul edilmekte ve biyofilm eliminasyonu sonrası inflamatuvar bulgulara gerileme görülebilmektedir. Bununla birlikte, peri-implant mukozitisin peri-implantitis için öncü lezyon olduğu düşünülmekte; bu nedenle erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır (Heitz-Mayfield, 2024).

2.2 Peri-İmplantitis

Peri-implantitis; osseointegre implant çevresindeki dokularda kronik bakteriyel biyofilm birikiminin tetiklediği, mukosal inflamasyon ve altta yatan destekleyici kemiğin süregelen yıkımıyla seyreden patolojik bir süreçtir. Yetersiz plak kontrolü ve düzenli bakım eksikliği bulunan bireylerde peri-implantitis gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir.

Klinik olarak peri-implantitis; sondlamada kanama ve/veya supurasyon, artmış sondlama derinliği, mukozal çekilme ve radyografik kemik kaybı ile karakterizedir. Önceki klinik ve radyografik kayıtların bulunmadığı durumlarda tanı; hafif sondlamada kanama ve/veya supurasyon varlığı, ≥ 6 mm peri-implant sondlama derinliği ve implantın kemik içi bölümünün en koronal kısmına göre ≥ 3 mm marjinal kemik kaybının birlikte değerlendirilmesiyle konulabilmektedir. Hastalığın histolojik incelemelerinde, birleşim epiteline apikal yönde uzanan ve yoğun plazma hücresi, makrofaj ile nötrofil infiltrasyonu içeren geniş inflamatuvar lezyonlar gözlenmektedir (Berglundh et al., 2018).

Mevcut veriler, peri-implant mukozitisin peri-implantitisin öncü lezyonu olduğunu ve tedavi edilmediği durumlarda hastalığın doğrusal olmayan, hızlanan bir progresyon gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Peri-implantitis için en güçlü risk göstergeleri; şiddetli periodontitis öyküsü, yetersiz plak kontrolü ve destekleyici bakım eksikliğidir. Sigara kullanımı, diyabet, submukozal siman artıkları ve hatalı implant konumlandırması gibi faktörlerin de hastalıkla ilişkili olabileceği bildirilmekle birlikte, bazı risk göstergelerine ilişkin kanıtlar halen sınırlıdır (Berglundh et al., 2018).

3. Peri-İmplant Mukozitiste Risk Faktörleri

Peri-implant mukozitis gelişiminde hem sistemik hem de lokal faktörlerin konak yanıtını etkileyerek hastalığa yatkınlık oluşturabileceği bildirilmektedir. Sistemik faktörler arasında sigara kullanımı, radyoterapi öyküsü ve Diabetes Mellitus öne çıkmaktadır. Özellikle kötü glisemik kontrol varlığında peri-implant dokularda inflamatuvar yanıtın arttığı ve sondlamada kanama oranlarının yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, hormonal

değişiklikler ve bazı sistemik durumların da peri-implant mukozitis ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. İmplantın ağızda fonksiyon gördüğü sürenin uzaması da peri-implant mukozitis prevalansındaki artışla ilişkilendirilmekte; ancak bunun uzun dönemde yetersiz biyofilm kontrolü ve destekleyici bakım eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir (Heitz-Mayfield & Salvi, 2018).

Lokal risk faktörleri arasında en güçlü kanıt mikrobiyal biyofilm birikimi için mevcuttur. Klinik çalışmalar, yetersiz oral hijyen ve artmış plak skorlarının peri-implant mukozitis ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Düzenli destekleyici implant tedavisine katılmayan bireylerde peri-implant mukozitis ve peri-implantitis prevalansının anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle mekanik biyofilm kontrolü ile profesyonel bakım uygulamaları peri-implant hastalıkların önlenmesinde temel yaklaşım olarak kabul edilmektedir (Heitz-Mayfield & Salvi, 2018).

Peri-implant mukozitis ile ilişkili diğer lokal faktörler arasında yetersiz temizlenebilir protez tasarımı, submukozal restorasyon kenarları, fazla siman artıkları ve yetersiz keratinize mukoza varlığı yer almaktadır. Bununla birlikte keratinize mukozanın koruyucu rolüne ilişkin literatürde halen çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Ayrıca implant yüzey özellikleri, biyokorozyon ve materyal hipersensitivitesi gibi faktörlerin peri-implant mukozitis üzerindeki etkilerine ilişkin kanıtlar sınırlıdır (Heitz-Mayfield & Salvi, 2018).

4. Peri-İmplantitiste Risk Faktörleri

Peri-implantitis için temel etiyolojik faktörün bakteriyel biyofilm olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle yetersiz plak kontrolü ve destekleyici/idame tedavisinin aksatılması peri-implantitis gelişme riskini artırmaktadır. Bununla birlikte periodontitis öyküsü, sigara kullanımı ve Diabetes Mellitus gibi sistemik durumların yanı sıra keratinize doku miktarı, implant yüzey özellikleri, implant pozisyonu ve restoratif faktörler gibi çeşitli lokal etkenlerin de hastalığın başlangıcı ve progresyonunda rol oynayabileceği bildirilmektedir (Acar & Guncu, 2024).

5. Peri-İmplantitiste Mikrobiyoloji ve Patogenez

Peri-implantitis lezyonlarının en belirgin histopatolojik özelliği, geniş inflamatuvar hücre infiltrasyonlarının varlığıdır. Çalışmalar, peri-implantitis lezyonlarının periodontitis lezyonlarına kıyasla daha büyük olduğunu ve inflamatuvar infiltrasyonun cep epitelinin apikaline kadar uzandığını göstermektedir. Lezyonlarda baskın hücre tipi plazma hücreleri olmakla birlikte, makrofaj ve nötrofil yoğunluğunun da periodontitis bölgelerine göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca M1 fenotipine polarize makrofajların artışı, peri-implantitis bölgelerinde daha belirgin bir proinflamatuvar yanıt bulunduğunu düşündürmektedir. Moleküler çalışmalar, peri-implantitis lezyonlarında TNF- α ,

IL-8, CCR5 ve CXCR3 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun arttığını ortaya koymuştur (Berglundh, Mombelli, Schwarz, & Derks, 2024).

Peri-implantitisin patogeneğinde bakteriyel biyofilmin temel rol oynadığı kabul edilmektedir. Mikrobiyolojik analizler, peri-implantitis bölgelerindeki mikrobiyotanın sağlıklı implant bölgelerinden niceliksel ve niteliksel olarak farklı olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle derin peri-implant ceplerde Gram-negatif anaerob bakterilerin baskın olduğu bildirilmektedir. Başlıca ilişkili mikroorganizmalar arasında *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* yer almaktadır. Bazı çalışmalarda *Staphylococcus epidermidis* varlığı da peri-implant enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Derin peri-implant ceplerin anaerob bakteriler için uygun ekolojik ortam oluşturduğu ve bu durumun hastalık progresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte peri-implant biyofilmin mekansal organizasyonu ve implant yüzeyine tutunan mikroorganizmaların davranışları halen tam olarak aydınlatılamamıştır (Berglundh et al., 2024).

6. Peri-İmplant Hastalıkların Tedavisi

6.1 Cerrahi Olmayan Tedavi Yaklaşımları

Cerrahi olmayan tedaviler mekanik debridman, lazer uygulamaları ve yardımcı antimikrobiyal ajanların kullanımını kapsamaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin temel amacı enfeksiyonun kontrol altına alınması, implant yüzeyinin dekontaminasyonu ve mümkün olduğunda kaybedilen destek dokularının yeniden kazanılmasıdır (Srinivasan, Kamnoedboon, Papi, & Romeo, 2025).

Peri-implantitis tedavisinde cerrahi olmayan yaklaşımların etkinliği birçok randomize kontrollü çalışma ve sistematik derlemede değerlendirilmiştir. Mekanik debridman temel tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmekte olup; implant yüzeyindeki biyofilm ve sert birikintilerin uzaklaştırılması amacıyla titanyum veya karbon küretler, ultrasonik sistemler ve hava parlatma yöntemleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte mevcut kanıtlar, yalnızca mekanik tedavinin özellikle ileri peri-implantitis olgularında sınırlı başarı sağladığını göstermektedir (Berglundh et al., 2024).

Cerrahi olmayan tedaviye yardımcı olarak lazer uygulamaları, antiseptikler, antimikrobiyal fotodinamik terapi (aFDT), lokal ve sistemik antibiyotikler ile probiyotikler değerlendirilmiştir. Er:YAG (erbiyum: itriyum-alüminyum-garnet), Nd:YAG (neodimiyum: itriyum-alüminyum-garnet) ve diyet lazer uygulamalarının bazı çalışmalarda sondlama derinliği ve sondlamada kanama skorlarında azalma sağladığı bildirilmiş olsa da elde edilen klinik yararın sınırlı ve kısa dönemli olduğu belirtilmektedir. Benzer şekilde glisin veya eritritol bazlı hava parlatma sistemleri ile aFDT uygulamalarının da bazı klinik parametrelerde

iyileşme sağladığı gösterilmiş; ancak mevcut kanıt düzeyinin düşük olması nedeniyle rutin kullanım için yeterli veri bulunmadığı ifade edilmiştir (Berglundh et al., 2024).

Lokal antimikrobiyallerin sondlama derinliğinde orta derecede iyileşme sağladığı, sistemik antibiyotiklerin ise özellikle derin peri-implant ceplerde daha belirgin klinik iyileşme oluşturabileceği bildirilmiştir. Buna karşın probiyotik kullanımının ek klinik fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun 2023 S3 Klinik Uygulama Kılavuzu, mevcut kanıtların sınırlı olması nedeniyle lazerlerin, aFDT'nin, hava parlatma sistemlerinin ve rutin antibiyotik kullanımının peri-implantitisin cerrahi olmayan tedavisinde standart yaklaşım olarak önerilmediğini bildirmektedir (Berglundh et al., 2024).

Cerrahi olmayan tedaviler, minimal invaziv olmaları ve daha düşük komplikasyon riski taşımaları nedeniyle sıklıkla ilk tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir. Bununla birlikte mevcut literatür, bu yaklaşımların özellikle ileri peri-implantitis olgularında sınırlı etkinlik gösterdiğini ve çoğu durumda cerrahi yaklaşımlarla desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Srinivasan et al., 2025).

6.2 Cerrahi Tedavi Yaklaşımları

Cerrahi tedavi genellikle ileri peri-implantitis olgularında önerilmekte olup; erişim flebi cerrahisi, rezektif tedavi ve rejeneratif (augmentatif) tedavi olmak üzere üç temel gruba ayrılmaktadır. Literatürde peri-implantitisin cerrahi rejeneratif tedavisinde; kemik greftleri ve biyomateriyallerin kullanımı, implant yüzeylerinin dekontaminasyon yöntemleri, lokal veya sistemik antimikrobiyal ajan uygulamaları ile örtülü (submerged) veya örtüsüz (non-submerged) iyileşme protokollerini içeren çeşitli yaklaşımlar tanımlanmıştır (Aljohani, Yong, & Bin Rahmah, 2020).

Erişim Flebi Debridmanı (EFD), mukoperiosteal flebin kaldırılması, inflamatuvar granülasyon dokusunun uzaklaştırılması ve implant yüzeyinin mekanik, kimyasal veya yardımcı yöntemlerle dekontaminasyonunu içermektedir. Bu yöntemin kısa ve orta dönemde olumlu klinik sonuçlar sağlayabildiği bildirilmiş olsa da, uzun dönem hastalık kontrolünün her zaman sürdürülemediği belirtilmektedir (Roccuzzo, Mirra, & Roccuzzo, 2024).

Rezektif cerrahi yaklaşımı; kemik yeniden şekillendirilmesi, apikal flep pozisyonlandırılması ve gerektiğinde implantoplasti uygulamalarını içermektedir. Özellikle suprakrestal kemik kaybı ve implant yüzey ekspozisyonunun bulunduğu bölgelerde tercih edilmektedir. Çalışmalar, rezektif tedavinin bazı olgularda başarılı sonuçlar sağladığını göstermekle birlikte, hastalık nüksü ve implant kaybı riskinin devam ettiğini ortaya koymuştur. Modifiye pürüzlü yüzeyli implantlarda hastalık progresyonunun daha fazla görülebileceği bildirilmektedir (Roccuzzo et al., 2024).

İmplantoplasti, açıkta kalan implant yüzeylerinin düzleştirilerek biyofilm retansiyonunun azaltılmasını amaçlamaktadır. Bununla birlikte implantoplastinin diğer dekontaminasyon yöntemlerine üstünlüğüne ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Titanyum partikülleri oluşumu, implant kırığı riski ve postoperatif yumuşak doku çekilmesi gibi olası komplikasyonlar nedeniyle dikkatli uygulanması önerilmektedir (Roccuzzo et al., 2024).

Rekonstrüktif (rejeneratif) cerrahi ise granülasyon dokusunun uzaklaştırılması ve implant yüzey dekontaminasyonunu takiben kemik greftleri ve gerektiğinde membran kullanımını içermektedir. Bu yaklaşımın temel amacı kemik rejenerasyonu sağlamak, yeniden osseoentegrasyonu desteklemek ve peri-implant yumuşak doku çekilmesini sınırlandırmaktır. Tedavi sonuçlarının heterojen olduğu ve başarının hasta seçimi, defekt morfolojisi ve kullanılan biyomateryallere bağlı olarak değişebildiği bildirilmektedir. Özellikle derin ve dar kemik içi defektlerin rejeneratif tedavi için daha uygun olduğu, düşük plak ve kanama skorları ile düzenli destekleyici bakımın tedavi başarısı açısından kritik öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır (Roccuzzo et al., 2024).

7. Destekleyici Peri-İmplant Tedavi ve İdame Protokolleri

Peri-implant hastalıklarının yüksek prevalansı göz önüne alındığında, dental implantlarla rehabilite edilen bireylerin uzun dönem takip sürecinde komplikasyonlarla karşılaşma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle peri-implant doku sağlığının korunması ve sürdürülebilirliğinin sağlanması; peri-implant dokuların düzenli olarak değerlendirilmesi ve izlenmesi, ağız hijyeninin desteklenmesi, davranışsal risk faktörlerinin kontrolü ve sistemik hastalıkların yönetimi ile yakından ilişkilidir. Destekleyici peri-implant bakımın temel bileşenleri arasında profesyonel mekanik plak kontrolü, plak retansiyonuna neden olan faktörlerin elimine edilmesi ve peri-implant hastalıklarının erken dönemde tedavi edilmesi yer almaktadır (Perussolo & Donos, 2024).

Tutarlı bir destekleyici peri-implant bakım programının uygulanması, peri-implant doku sağlığının sürdürülmesine katkı sağlamakla kalmayıp, özellikle yüksek risk grubundaki bireylerde peri-implant mukozitis ve peri-implantitis gelişiminin önlenmesi veya geciktirilmesinde de önemli rol oynamaktadır. Düzenli idame programlarının uygulanmasının peri-implant mukozitisin peri-implantitise ilerlemesini önlemede ve implantların uzun dönem başarısını artırmada kritik öneme sahip olduğu bildirilmektedir (Schwendicke, Tu, & Stolpe, 2015).

SONUÇ

Son yıllarda dental implant uygulamalarındaki artışla birlikte peri-implant mukozitis ve peri-implantitis, implant tedavisinin uzun dönem başarısını etkileyen önemli klinik sorunlar haline gelmiştir. Güncel literatür, peri-implant hastalıkların multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğunu ve mikrobiyal

biyofilm, konak immün yanıtı, sistemik hastalıklar ile çeşitli lokal risk faktörlerinin hastalık gelişiminde rol oynadığını göstermektedir. Peri-implant mukozitisin geri dönüşümlü bir inflamatuvar süreç olması nedeniyle erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi, peri-implantitis gelişiminin önlenmesinde kritik öneme sahiptir.

Tedavi seçimi klinik tablonun şiddetine göre farklılık göstermektedir: Erken ve hafif olgularda cerrahi olmayan mekanik debridman yeterli olabilirken, ileri peri-implantitis vakalarında erişim flebi debridmanı, rezektif cerrahi veya rejeneratif yaklaşımlar gerekli olmaktadır. Bununla birlikte günümüzde hastalığın tamamen elimine edilmesini sağlayan standart ve öngörülebilir bir tedavi protokolü henüz bulunmamaktadır.

Bu nedenle erken tanı, risk faktörlerinin kontrolü, düzenli klinik-radyografik takip ve bireyselleştirilmiş destekleyici peri-implant bakım programlarının uygulanması, implantların uzun dönem sağkalımı açısından temel gereklilikler arasında yer almaktadır. Gelecekte daha büyük örneklemli, uzun dönemli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır.

KAYNAKÇA

- Acar, B., & Guncu, G. N. (2024). Current status and management of peri-implantitis: A systematic review. *Primary Dental Journal*, 13(4), 77–92.
- Aljohani, M., Yong, S. L., & Bin Rahmah, A. (2020). The effect of surgical regenerative treatment for peri-implantitis: A systematic review. *Saudi Dental Journal*, 32(3), 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.10.006>
- Araujo, M. G., & Lindhe, J. (2018). Peri-implant health. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl. 1), S249–S256. <https://doi.org/10.1002/jper.16-0424>
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., ... Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl. 20), S286–S291. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12957>
- Berglundh, T., Mombelli, A., Schwarz, F., & Derks, J. (2024). Etiology, pathogenesis and treatment of peri-implantitis: A European perspective. *Periodontology* 2000. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/prd.12549>
- Buser, D., Sennerby, L., & De Bruyn, H. (2017). Modern implant dentistry based on osseointegration: 50 years of progress, current trends and open questions. *Periodontology* 2000, 73(1), 7–21. <https://doi.org/10.1111/prd.12185>
- Coli, P., Christiaens, V., Sennerby, L., & Bruyn, H. (2017). Reliability of periodontal diagnostic tools for monitoring peri-implant health and disease. *Periodontology* 2000, 73(1), 203–217. <https://doi.org/10.1111/prd.12162>
- Heitz-Mayfield, L. J. A. (2024). Peri-implant mukozitis and peri-implantitis: Key features and differences. *British Dental Journal*, 236(10), 791–794. <https://doi.org/10.1038/s41415-024-7402-z>
- Heitz-Mayfield, L. J. A., & Salvi, G. E. (2018). Peri-implant mukozitis. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl. 1), S257–S266. <https://doi.org/10.1002/jper.16-0488>
- Perussolo, J., & Donos, N. (2024). Maintenance of peri-implant health in general dental practice. *British Dental Journal*, 236(10), 781–789. <https://doi.org/10.1038/s41415-024-7406-8>
- Renvert, S., Persson, G. R., Pirih, F. Q., & Camargo, P. M. (2018). Peri-implant health, peri-implant mukozitis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl. 1), S304–S312. <https://doi.org/10.1002/jper.17-0588>
- Roccuzzo, M., Mirra, D., & Roccuzzo, A. (2024). Surgical treatment of peri-implantitis. *British Dental Journal*, 236(10), 803–808. <https://doi.org/10.1038/s41415-024-7405-9>

- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl. 1), S267–S290. <https://doi.org/10.1002/jper.16-0350>
- Schwendicke, F., Tu, Y. K., & Stolpe, M. (2015). Preventing and treating peri-implantitis: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Periodontology*, 86(9), 1020–1029. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150071>
- Srinivasan, M., Kamnoedboon, P., Papi, P., & Romeo, U. (2025). Efficacy of non-surgical laser therapy for the management of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Dentistry*, 154, Article 105562. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2025.105562>



BÖLÜM 36

Pediatric Kliniklerinde Çalışan Hemşirelerde İş Doyumu

Gülşah Salıhoğlu¹ & Gülcan Kendirkiran²

GİRİŞ

Pediatric hastalarda, tedavi korkusu, yabancı ortamlar ve ebeveynlerden ayrılma gibi pek çok kaygı hastalarda fiziksel iyileşmeyi engelleyebileceğinden, pediatric hastalar üzerindeki psikolojik yük önemli bir yere sahip olmaktadır. Bu doğrultuda da pediatric hemşirelerine hastaya yaklaşımda fizyolojik, psikolojik ve sosyal her açıdan yaklaşımda büyük görev düşmektedir (Li & Zhang, 2025, s. 1). Çocuk kliniklerinde çalışan, akut veya kronik hastalık nedeni ile gelen ya da ölüm ile burun buruna olan çocuklara bakmak pediatric hemşireleri için zorlayıcı ve travmatik olabilmektedir (Karaarslan, Sevinç Akın, Ergin & Balcı, 2023, s. 239). Hasta olan ya da yaşam sonu dönemindeki çocuklara bakım sağlamak, endişeli ebeveynlerle karşılaşmak ve iletişim kurmak, çocuk istismarıyla karşılaşmak ve iş yerinde şiddete maruz kalmak pediatric hemşirelerinin karşılaştığı sorunlardan bazıları olarak ele alınabilmektedir (Torun & Çavuşoğlu, 2018, s. 72). İş doyumunu düşük olan bireylerin psikososyal refahı da olumsuz etkilenmektedir (Rigas, Antoniou, Orovou, Kourakos, Papatrehas, Kyritsis, & Tzitiridou-Chatzopoulou, 2025, s. 2). İş doyumunu düşük olan sağlık çalışanları, tükenmişlik yaşama, iş performansında azalma ve mesleği bırakma olasılığında artma gibi durumlarla karşı karşıya kalmaktadır (Rigas, Antoniou, Orovou, Kourakos, Papatrehas, Kyritsis, & Tzitiridou-Chatzopoulou, 2025, s. 2). İş doyumunu, işini seven bireylerde işine yönelik olarak duyulan zevk duygusu olarak tanımlanabilmektedir (Torun & Çavuşoğlu, 2018, s. 72). Bir tür destek olarak ifade edilen hemşirelerin takdir edilmesinin hemşirelerde iş doyumunu artıracak da belirtilmektedir (Khatatbeh, Al-Dwaikat, Oláh, Onchonga, Hammoud, Amer, Prémusz, & Pakai, 2021, s. 3575). Bu doğrultuda bu çalışma, pediatric kliniklerinde çalışan hemşirelerde iş doyumunun incelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir.

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Haliç Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Ana Bilim Dalı, ORCID: ???

² Doç. Dr., Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, ORCID: 0000-0002-3243-9590

PEDİATRİ HEMŞİRELİĞİ

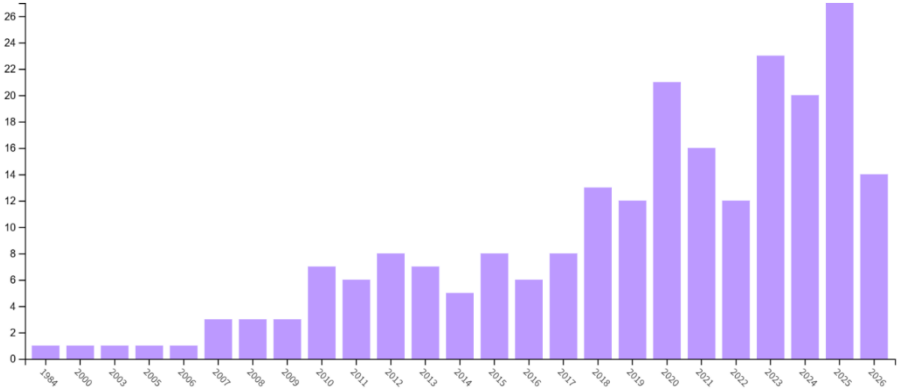
Pediatric kliniklerinde ve diğer kliniklerde, hemşirelerin iş yüküne ek olarak teknolojik sistemlerin ve hastane bilgi sistemlerinin kullanımının iş süreçlerini kolaylaştırırken, yeni stres faktörlerini de beraberinde getirdiği belirtilmektedir (Sakrak & Dogan, 2025, s. 2). Pediatric bakımda, iyi bir hemşire için şefkat ve empatik tedavinin gerekli olduğu vurgulanmaktadır (Blixt, Johansson, Forsner, & Angelhoff, 2023, s. 647). Pediatric hemşireleri, en küçük ve en savunmasız hastalar olan çocuklara bakım sağlamaya ek olarak çocukların ebeveynlerine de destek vermektedir (Forsyth, Lopez, & Lewis, 2022, s. 9). Pediatric sağlık çalışanlarında, yaralanma, kaza, hastalık geçiren çocuklarla ve ebeveynleriyle doğrudan temas halinde olma gibi nedenlerle, mesleki süreçlerinde travma sonrası stres bozukluğu semptomları gibi semptomlar da görülebilmektedir (Rigas vd., 2025, s. 2). Pediatric hemşireleri, işbirliği yapmayan çocuk hastaları yönetmek, gürültülü bir çalışma ortamında yol almak, ağır iş yükleriyle başa çıkmak ve karmaşık hemşire-hasta ilişkisi gibi çok yönlü zorluklarla karşı karşıya kalmaktadırlar (Wang, Wang, Chen, & Sheng, 2025, s. 2). COVID-19 pandemisi sırasında savunmasız ve hassas gruplardan biri olan çocuklarla çalışan hemşireler o dönemde yaşanan zorluklara ek olarak korku, stres ve kaygı gibi birçok duygu yaşamaktadır (Arıkan & Esenay, 2023, s. 2). Pediatric hemşireleri, çocuklarla çalışmaya bağlı olarak yüksek düzeyde şefkat tatmini, mesleki tükenmişlik ve ikincil travmatik stres sergileyebilmektedir (Zhong, Li, Mo, Liao, Luo, Zhu, & Sun, 2024). Çocuk ölümleriyle ilgili etkileşimler pediatric hemşirelerinin mesleki yaşam kalitesi düzeylerini etkileyen önemli bir faktör olarak da ele alınmaktadır (Balakhdar, & Alharbi, 2023, s. 6). Özellikle pediatric ortamlarda çalışanlarında, travmatik olaylara, yüksek stresli durumlara sürekli maruz kalma ve kritik durumdaki hastalara bakmanın sebep olduğu duygusal yük ve tükenmişlik durumları travma sonrası stres bozukluğuna sebep olmaktadır (Rigas vd., 2025, s. 2). Mesleklerine güçlü bir ilgi duyan ve mesleklerini isteyerek seçen pediatric yoğun bakım hemşirelerinin daha yüksek düzeyde ekip çalışması sergilediği ve iş doyumu düzeylerinin de daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Fahimeh, Niusha, Monireh, & Mahbobeh, 2025, s. 7). Pediatric hemşirelerinde yaş arttıkça mesleki fayda duygusunun da arttığı belirtilmektedir (Wang vd., 2025, s. 5).

Hemşirelerin iş doyumuna katkı sağlayan değişkenler incelendiğinde, eğitim seviyesi yaş, vardiyalı çalışma, devlet hastanesi ya da özel hastanede çalışma, sosyal destek, liderlik tarzı gibi pek çok faktör ile karşılaşılmaktadır (Khatatbeh vd., 2021, s. 3576). Lisansüstü uzmanlık veya ihtisas programlarına katılımın, iş memnuniyeti, klinik özgüven ve işe devamlılıkta olumlu yönde etki göstereceği belirtilmektedir (McDonough 2024, s. 101). Yüksek mesleki yaşam kalitesi seviyeleri, iş ortamında artan şefkat memnuniyetine, olumlu duygulara ve motivasyona yol açarak pediatric hastalar için etkili ve şefkatli bakım sağlanmasına neden olabilir (Balakhdar, & Alharbi, 2023, s. 1). Şefkatsizlik, hemşirelerin fiziksel ve ruh sağlığı, iş performansı, iş doyumu ve tüm bunlar

doğrultusunda da doğrudan hasta bakım kalitesi üzerinde olumsuz etkilere sebep olabilmektedir (Kankaya, Özer Özlü, & Vural, 2024, s. 846). Pediatrik yoğun bakım ünitesi gibi yüksek baskı ortamlarında ekip sinerjisi, bakımın kalitesini, güvenliğini ve verimliliğini sağlamak için kritik öneme sahiptir (Fahimeh vd., 2025, s. 2). Çalışma uzmanlığı tükenmişlikte önemli bir rol oynar; bu etki özellikle pediatrik yoğun bakımda ve yoğun bakım hemşirelerinde daha sık görülmektedir (Matsuishi, Mathis, Hoshino, Enomoto, Shimojo, Kawano, Sakuramoto & Inoue, 2022, s. 2). Pediatrik yoğun bakım hemşirelerine ek olarak hematoloji ve onkoloji kliniklerinde çalışan pediatri hemşirelerinin de tükenmişlik sendromu yaşama olasılığı yüksek olarak ele alınmaktadır (Torun & Çavuşoğlu, 2018, s. 72). Stres ve travmatik olaylara sürekli maruz kalmak, hemşirelerde iş doyumunu azaltabilmekte ve empatik kaynakları tüketebilmekte, bu durum da tükenmişliği artırarak süreci hemşirelerin mesleğini bırakmasına kadar götürebilmektedir (Blixt vd., 2023, s. 647).

PEDİATRİ HEMŞİRELİĞİ ve İŞ DOYUMU

İş doyumunu, maaş, çalışma koşulları, iş deneyimi, kişisel gelişim ve çalışanın çalıştığı kurumun etik iklimiyle yakından ilgili birçok faktör tarafından şekillendirilen, kişinin iş görevlerinden duyduğu zevk veya tatmin duygusudur (Ozdoba, Dziurka, Pilewska-Kozak, & Dobrowolska, 2022, s. 1). Kısaca, mesleki istek veya ihtiyaçların karşılanması durumunda hissedilen hoş bir duygu olarak da tanımlanabilir (Smith, Lapkin, Halcomb, & Sim, 2022, s. 379). Bilişsel ve duygusal yönleri içermekte ve insanların işlerine ilişkin algılarını ifade etmektedir (Simonetti & Sáez, 2023, s. 4). Hemşirelerde, mesleki rollerinden memnuniyetsizlik, zihinsel ve fiziksel sağlıklarını olumsuz etkileyebilmekte, stres ve kaygı gibi durumlar yoğun olarak görülebilmektedir (Rigas vd., 2025, s. 2). Bu doğrultuda pediatri hemşirelerinin iş doyumuna yönelik yapılan çalışmaların taramasını Web of Science üzerinden yaptığımızda (Şekil 1) en fazla yayının 2025 yılında yapıldığı (n=27), onu sırasıyla 2023 yılı (n=23) ve 2020 (n=21) takip ettiği görülmüştür. En az yayının ise 1984-2006 yılları arasında (her yıl için n=1) olduğu görülmüştür.



Şekil 1. Pediatri Hemşirelerinin İş Doyumuna Yönelik Yapılan Çalışmaların Yıllara Göre Dağılımı

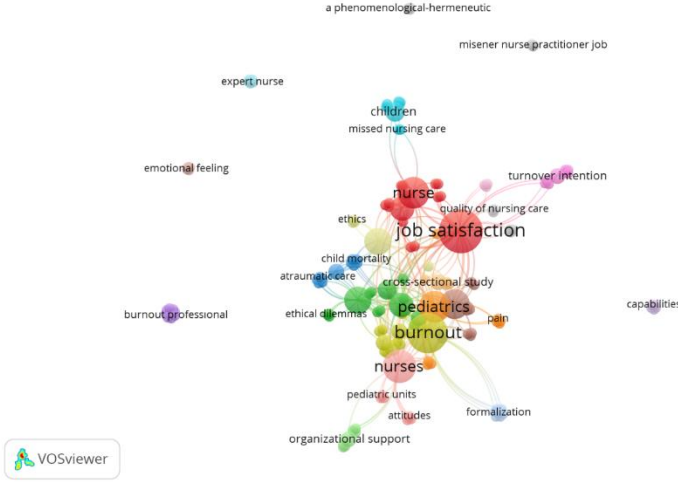
Sağlık sektöründe, iş doyumunu istikrarlı bir iş gücünün önemli bir göstergesi olarak ele alınmaktadır (Fahimeh vd., 2025, s. 2). Hemşirelerin iş doyumunu; yaş, cinsiyet, eğitim, mesleki deneyim, çalışma ortamı, kaynakların mevcudiyeti, görevlendirmeler, yöneticilerin liderlik tarzı veya takdir gibi pek faktör etkilemektedir (Simonetti & Sáez, 2023, s. 4). Çalışma ortamı, iş yeri stres faktörleri, toplumsal ve kırsal yaşam, kırsal hastanelerde çalışan hemşirelerin de iş doyumunu etkilemektedir (Smith vd., 2022, s. 379). Butun ve Ozyurt (2025) tarafından yapılan çalışmada, pediatrik acil servis çalışanlarının şiddet nedeni ile motivasyon ve performans düşüklüklerinin olduğu ve yaşanan şiddet durumlarının da işten ayrılmalara ya da iş doyumunda azalmalara sebep olabileceği belirtilmektedir (Butun ve Ozyurt, 2025, s. 7). İş yerinde zorbalık ayrıca hemşirelerde iş doyumunun azalması, düşük iş performansı, bozulmuş çalışma ilişkileri, iş tükenmişliği ve artan işten ayrılma eğilimi gibi sorunlara da sebep olmaktadır (Fan, Cao, Zhou, Duan, & Xing, 2023, s. 3873). Pediatrik yoğun bakım üniteleri ve pediatrik acil servisler gibi stres oranı yüksek olan ortamlarda çalışmak iş doyumunu azaltabilmekte, tükenmişlik sendromuna ve ikincil travmatik strese yol açabilmektedir (Rigas vd., 2025, s. 2). Farklı ülkelere farklı sonuçlar olması nedeni ile ülkelere göre yapılan çalışmaların taramasını Web of Science üzerinden yaptığımızda (Tablo 1) en fazla yayının ABD’de olduğu görülmüştür.

Tablo 1. Yapılan Çalışmaların Ülkelere Göre Dağılımı (N=233)

Ülke	n*	%
ABD	105	45,064
Kanada	20	8,584
Türkiye	20	8,584
Çin	15	6,438
Suudi Arabistan	12	5,150
İngiltere	10	4,292
Iran	9	3,863
Brezilya	8	3,433
İtalya	8	3,433
Belçika	7	3,004

*İlk on ülke tabloya eklenmiştir.

İşinden memnun olan çalışanların depresyon, kaygı ve stres riski daha düşük olmakla birlikte iş doyumunun sağlık, mutluluk, öznel iyilik hali ve öz saygı üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu belirtilmektedir (Kagan, Hendel, & Savitsky, 2021, s. 2). Fahimeh vd. (2025) tarafından pediatrik yoğun bakım hemşireleri ile yapılan çalışmada, ekip çalışması ile iş memnuniyeti arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğu belirtilmekte ve en güçlü korelasyon ise Karşılıklı Güven alt boyutunda olduğu belirtilmektedir (Fahimeh vd., 2025, s. 7). Sakrak ve Dogan (2025) tarafından yapılan çalışmada, pediatri hemşirelerinin iş doyumunun orta düzeyde olduğu belirtilmektedir (Sakrak & Dogan, 2025, s. 9). Hemşirelerin ekip çalışmasına yönelik tutumları ile iş doyumları arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmektedir (Akyüz, Tengilimoğlu, Özkanan, & Akyüz, 2022). Kagan vd. (2021) tarafından yapılan çalışmada, çalışma ortamından memnun olan ve kişisel girişimciliği yüksek olan hemşirelerin daha yüksek iş doyumuna sahip olduğu belirtilmektedir (Kagan vd., 2021, s. 7). Zhong vd. (2024) tarafından yapılan çalışmada, pediatri hemşirelerinde merhamet yorgunluğu üzerinde; cinsiyet, sağlık durumu, iş doyumunu, iş yükü ve rekabet baskısı gibi faktörlerin etkili olduğu belirtilmektedir (Zhong vd., 2024, s. 3). Pediatri hemşirelerinin iş doyumuna yönelik yapılan çalışmaların bibliyometrik analizini (VOSviewer 1.6.19) yaptığımızda (Şekil 2) kullanılan anahtar kelimeler arasında tükenmişlik, merhamet yorgunluğu, stres, dayanıklılık, hasta memnuniyeti kavramlarının da olduğu görülmüştür.



Şekil 2. Pediatri Hemşirelerinin İş Doyumuna Yönelik Anahtar Kelime Bulutu

İş doyumunun olmaması, bakım hizmetlerinin yerine getirilememesine de sebep olabilmekte bu da hasta bakımının kalitesini ve güvenliğini etkilemektedir (Smith vd., 2022, s. 379). Khatatbeh vd. (2021) tarafından pediatri hemşireleri ile yapılan çalışmada, hemşirelerin iş doyumundaki artış hastalarda görülecek basınç ülseri gibi olumsuz olayların azalmasına sebep olduğu belirtilmektedir (Khatatbeh vd., 2021, s. 3580). İş doyumunu düşük olan hemşirelerin bakım kalitesinde yüksek oranda eksikliklerin olduğu belirtilmektedir (Alshammari, Alshammari, & Baghdadi, 2025, s. 9). Bu durumların yaşanmaması için hemşirelik çalışma ortamının kalitesini ve iş doyumunu düzeylerini etkileyebilecek tükenmişlik gibi faktörlerin belirlenmesi de önemlidir (Alzailai, Barriball, & Xyrichis, 2021, s. 2332). Hemşirelerin çalışma koşullarını, zihinsel ve fiziksel kaynaklarını bütüncül bir şekilde ele almak, iş doyumunu artırmak için hayati önem taşımaktadır (Serafin, Wesolowska-Górniak, Malewska, Kruszezwska, Kujawa, & Czarkowska-Pączek, 2025, s. 2). Ayrıca pediatri hemşirelerinin mesleki fayda algısını belirleyen temel faktörleri anlamak, iş doyumunu ve mesleki fayda düzeylerini artırmaya katkı sağlayacaktır (Wang vd., 2025, s. 6). Pediatri hemşirelerinin daha fazla aile desteği ve sosyal destek almaları iş doyumlarını da artırabilmekte ve iş yerini sağlıklı bir çalışma ortamına dönüştürmeye katkıda bulunabilmektedir (Khatatbeh vd., 2021, s. 3580).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Pediatric kliniklerinde çalışan hemşirelerin, tüm kliniklerde olduğu gibi iş yükü, yöneticiler, hasta ve ailesi ile olan etkileşim, eğitim düzeyi, yaş, hemşirelerin kendi aileleri ve sosyal çevreleri ile olan etkileşim, teknolojik gelişmeler ve hemşirelerin hakları gibi pek çok konu nedeni ile iş doyumlarının etkilendiği görülmüştür. Ayrıca çalışma süreçleri nedeni ile tükenmişlik, merhamet yorgunluğu ve stres gibi faktörlerin de iş doyumunu üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu görülmüştür. Ekip çalışmasının, pediatri kliniklerinde özellikle de yoğun bakımlarda iş doyumunu artıran faktörler arasında olduğu görülmüştür. Buna ek olarak pediatri hemşirelerinde aile desteği ve sosyal desteğin de iş doyumunu etkileyen faktörler arasında olduğu görülmüştür. Bu doğrultuda hemşireleri motive edebilecek ve onları güçlendirebilecek yapılandırılmış ekip çalışması ve stres yönetimi eğitimleri planlanabilir, bazı durumlarda aileler ya da sosyal çevre de bu eğitimlere dahil edilebilir. Tüm bu incelemeler doğrultusunda, pediatri hemşirelerine ve pediatri hemşirelerindeki iş doyumuna yönelik çalışmaların yetersiz olduğu görülmüştür. Bu doğrultusunda, durumu ortaya koyabilmek adına çalışmaların sayısının artırılması ayrıca da nitel çalışmalara da ağırlık verilmedi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Akyüz, F., Tengilimoğlu, D., Özkanan, A., Akyüz, S. (2022). An examination of the relationships between nurses' team work attitudes, conflicts with college and job satisfaction: An example of a public hospital. *Hospital Topics*, 100(2), 85–93. <https://doi.org/10.1080/00185868.2021.1950089>
- Alshammari, B., Alshammari, M. M., & Baghdadi, N. A. (2025). The association between missed nursing care and job satisfaction among nurses in Saudi Arabian Hospitals: A cross-sectional study. *Nursing Reports*, 15(8), 296. <https://doi.org/10.3390/nursrep15080296>
- Alzailai, N., Barriball, L., Xyrichis, A. (2021). Burnout and job satisfaction among critical care nurses in Saudi Arabia and their contributing factors: A scoping review. *Nursing Open*, 8(5), 2331–2344. <https://doi.org/10.1002/nop2.843>
- Arikan, A., & Esenay, F. I. (2023). Compassion fatigue and burnout in Turkish pediatric emergency nurses during the COVID-19 pandemic. *Journal of Pediatric Nursing*, 71, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2022.11.004>
- Balakhdar, K. O., Alharbi, M. F. (2023). A study of professional quality of life and environmental factors among pediatric registered nurses. *Journal of Nursing Management*, 2023, 5511932. <https://doi.org/10.1155/2023/5511932>
- Blixt, C., Johansson, E., Forsner, M., Angelhoff, C. (2023). Compassion fatigue and compassion satisfaction in pediatric and neonatal care nurses during the COVID-19 pandemic in Sweden. *Journal of Pediatric Nursing*, 73, e646–e651. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2023.11.013>
- Butun, A., Ozyurt, M. (2025). Violence and its effects on the job satisfaction of healthcare staff in paediatric emergency departments. *BMC Emergency Medicine*, 25(1), 167. <https://doi.org/10.1186/s12873-025-01330-9>
- Fahimeh, S., Niusha, R., Monireh, F. G., Mahbobeh, A. (2025). Teamwork and job satisfaction among nurses in pediatric intensive care unit. *Scientific Reports*, 15(1), 36572. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-20424-9>
- Fan, Y., Cao, M., Zhou, Y., Duan, P., Xing, L. (2023). Relationship between workplace bullying, spirituality, and job burnout in paediatric nurses: A cross-sectional study. *Nursing Open*, 10(6), 3872–3880. <https://doi.org/10.1002/nop2.1645>
- Forsyth, L. A., Lopez, S., Lewis, K. A. (2022). Caring for sick kids: An integrative review of the evidence about the prevalence of compassion fatigue and effects on pediatric nurse retention. *Journal of Pediatric Nursing*, 63, 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.12.010>
- Kagan, I., Hendel, T., Savitsky, B. (2021). Personal initiative and work environment as predictors of job satisfaction among nurses: Cross-sectional study. *BMC Nursing*, 20, 87. <https://doi.org/10.1186/s12912-021-00615-1>

- Kankaya, E. A., Özer Özlü, N. G., & Vural, F. (2024). Investigating compassion fatigue and predictive factors in paediatric surgery nurses. *Nursing Ethics*, 31(5), 845–858. <https://doi.org/10.1177/09697330231209283>
- Karaarslan, D., Sevinç Akın, H. Y., Ergin D., Balcı, Ö. (2023). Pediatri hemşirelerinin çalışma ortamı ve iş yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2), 237-253. <https://doi.org/10.56061/fbujohs.1207473>
- Khatatbeh, H., Al-Dwaikat, T., Oláh, A., Onchonga, D., Hammoud, S., Amer, F., Prémusz, V., Pakai, A. (2021). The relationships between paediatric nurses' social support, job satisfaction and patient adverse events. *Nursing Open*, 8(6), 3575–3582. <https://doi.org/10.1002/nop.2.907>
- Li, E., Zhang, J. (2025). The impact of the risk prevention nursing model on nursing risk events and satisfaction in pediatric care. *Medicine*, 104(30), e43076. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000043076>
- Matsuishi, Y., Mathis, B. J., Hoshino, H., Enomoto, Y., Shimojo, N., Kawano, S., Sakuramoto, H., & Inoue, Y. (2022). PERSONality, Ethical, and PROfessional quality of life in Pediatric/Adult Intensive Nurses study: PERSEPRO PAIN study. *PloS One*, 17(3), e0259721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259721>
- McDonough K. E. (2024). Outcomes of postgraduate fellowships and residencies for nurse practitioners: An integrative review. *Journal of professional nursing : official journal of the American Association of Colleges of Nursing*, 53, 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.profnurs.2024.05.005>
- Ozdoba, P., Dziurka, M., Pilewska-Kozak, A., Dobrowolska, B. (2022). Hospital ethical climate and job satisfaction among nurses: A scoping review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(8), 4554. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084554>
- Rigas, N., Antoniou, E., Orovou, E., Kourakos, M., Papatrehas, A., Kyritsis, Z., Tzitaridou-Chatzopoulou, M. (2025). Work satisfaction and post-traumatic stress disorder in pediatric healthcare workers during the COVID-19 Pandemic Era. *Cureus*, 17(1), e76726. <https://doi.org/10.7759/cureus.76726>
- Sakrak, B., Dogan, A. K. (2025). The effects of hospital information system adoption on techno-stress and job satisfaction of nurses working in pediatric clinics. *BMC Nursing*, 24, 745. <https://doi.org/10.1186/s12912-025-03371-8>
- Serafin, L., Wesołowska-Górniak, K., Malewska, A., Kruszewska, K., Kujawa, J., Czarkowska-Pączek, B. (2025). Mediating role of lifestyle factors in the resilience–job satisfaction relationship among nurses: A descriptive correlational study. *International Journal of Nursing Studies*, 169, 105143. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2025.105143>

- Simonetti, M., Sáez, L. (2023). Determinants of job satisfaction among nurses from Chilean Hospitals. *Investigacion y Educacion en Enfermeria*, 41(3), e04. <https://doi.org/10.17533/udea.ice.v41n3e04>
- Smith, S., Lapkin, S., Halcomb, E., Sim, J. (2022). Job satisfaction among small rural hospital nurses: A cross-sectional study. *Journal of Nursing Scholarship*, 55(1), 378. <https://doi.org/10.1111/jnu.12800>
- Torun, T., Çavuşoğlu, H. (2018). Examining burnout and job satisfaction of nurses working in pediatric units. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 15(2), 71-80. <https://dx.doi.org/10.5222/HEAD.2018.071>
- Wang, J., Wang, H., Chen, X., Sheng, Y. (2025). Professional benefits perception among pediatric nurses: A cross-sectional survey. *Frontiers in Pediatrics*, 13, 1539376. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1539376>
- Zhong, Y., Li, S. F., Mo, B. R., Liao, Q. H., Luo, W. X., Zhu, S. N., Sun, L. L. (2024). Compassion fatigue and it influencing factors among pediatric nurses: A cross-sectional survey. *BMC Psychology*, 12, 711. <https://doi.org/10.1186/s40359-024-02224-4>



BÖLÜM 37

Medikal Estetiğin; Sosyal, Finansal ve Hukuki Boyutlarına İlişkin Analiz

Kemal Yaman¹ & Hasan Alvanoğlu²

1. GİRİŞ

Estetik kelimesi, Antik Yunancada "duyumsama ve algılama" anlamına gelen *aisthesis* ile "duyular yoluyla kavramak" manasını taşıyan *aisthanesthai* köklerinden türetilmiştir. Kavramın felsefenin bağımsız bir disiplini haline gelmesi ve akademik literatürde sistematik bir kimlik kazanması ise Alexander Gottlieb Baumgarten'in çalışmalarıyla gerçekleşmiştir. Rasyonalist filozof Christian Wolff'un öğrencisi olan Baumgarten, estetiği dar bir çerçevede yalnızca sanatla sınırlamak yerine, onu "duyusal bilginin bilimi" şeklinde tanımlayarak duyuların aracılık ettiği her türlü bilgi üretimini içine alan bütüncül bir felsefi zemin inşa etmiştir (Ertürk, 2016).

Rekonstrüktif ve estetik cerrahinin gelişimi, MÖ 6. yüzyılda Sushruta'nın rinoplastiye ilişkin teknikleri tanımlamasıyla başlamaktadır. Orta Çağ'da Albucasis'in *El-Tasrif* adlı eseri yüz yaralanmalarının tedavisine önemli katkılar sunmuştur. Rönesans döneminde Antonio Branca ve Gaspere Tagliacozzi, doku flepleri ve greft teknikleriyle cerrahi uygulamaları ileri taşımıştır. 1794 yılında Hint rinoplasti yöntemlerinin Batı'ya aktarılması, 1814'te Joseph Carpue'nun operasyonlarıyla klinik uygulamaya dönüşmüş; 1890'da John Orlando Roe tarafından gerçekleştirilen girişim ise modern estetik rinoplastinin başlangıcı olarak kabul edilmiştir (International Society of Aesthetic Plastic Surgery [ISAPS]).

Günümüzde medikal estetik, küresel ölçekte dinamik bir ekonomik alan hâline gelmiştir. ISAPS 2023-2024 verilerine göre cerrahi ve cerrahi dışı işlem sayısı dünya genelinde istikrarlı biçimde artmakta; bu artış, yalnızca bir sağlık hizmeti talebini değil, aynı zamanda kültürel ve finansal dönüşümleri de yansıtmaktadır. Bazı araştırma şirketlerinin piyasa projeksiyonları raporlarına göre hem medikal estetik pazarının hem de medikal estetik tıbbi cihaz pazarının önümüzdeki yıllarda da yüksek büyüme oranını koruyacağını göstermektedir.

Hukuki boyutuyla ele alındığında, medikal estetik uygulamalar Türk hukukunda özgün bir nitelik taşımaktadır. Estetik müdahalelerden kaynaklanan tazminat sorumluluğunun hukuki çerçevesi, hasta ile hekim arasındaki ilişkinin

¹ Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, ORCID ID: 0000-0003-1267-9228

² Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ORCID ID: 0009-0000-2711-9990

niteliğinin belirlenmesine bağlı olarak şekillenmektedir. Bu bağlamda söz konusu ilişki, somut olayın özelliklerine göre eser sözleşmesi veya vekâlet sözleşmesi kapsamında değerlendirilebilmektedir (Türk Borçlar Kanunu [TBK], 2011, m. 470, m. 502). Bu iki sözleşme türü arasındaki ayrım, hekimin üstlendiği borcun sonucu garanti etme yükümlülüğü taşıyıp taşıyamamasına göre ortaya çıkmakta ve özellikle estetik tıbbi müdahalelerde sorumluluğun kapsamını belirleyen temel hukuki ölçütü oluşturmaktadır.

Tüm bu boyutlar bir arada değerlendirildiğinde, medikal estetiğin salt tıbbi bir uygulama alanı olmadığı; finansal, sosyal ve hukuki dinamiklerin kesiştiği çok katmanlı bir alan olduğu görülmektedir. Bu çalışma, söz konusu üç boyutu bütünselik bir perspektifle ele alarak medikal estetiği kapsamlı biçimde incelemeyi amaçlamaktadır.

2. YAYGIN UYGULANAN ESTETİK CERRAHİ PROSEDÜRLERİ, 2023-2024 DÖNEMİ KÜRESEL ESTETİK İŞLEMLER VE ÜLKE MATRİSİ

2.1. Yaygın Uygulanan Cerrahi Estetik Prosedürleri

2.1.1. Yağ Aldırma (Liposuction)

Liposuction, vücudun belirli anatomik bölgelerinde biriken subkutan yağ dokusunu vakumlu emme yöntemiyle uzaklaştırmaya yönelik bir vücut şekillendirme prosedürüdür. Söz konusu işlem, bir kilo verme yöntemi olarak değil; bölgesel yağ birikimleri üzerinde estetik kontur düzeltmesi sağlamak amacıyla uygulanmaktadır. 1970'lerin sonundan itibaren sürekli teknik gelişime uğrayan liposuction, lazer ve ultrason destekli yöntemler gibi çeşitli teknolojik yeniliklerle günümüzde de plastik cerrahinin en sık başvurulmuş prosedürleri arasında yer almaktadır (Bartow vd., 2025).

2.1.2. Meme Büyütme (Breast Augmentation)

Meme büyütme ameliyatı (augmentasyon mammoplasti), meme boyutunu artırmak amacıyla implant yerleştirilmesini ya da daha seyrek görülen bir yöntem olarak yağ transferini kapsayan cerrahi bir prosedürdür (Fardo vd., 2023). Dünya genelinde en yaygın uygulanan estetik cerrahi işlemler arasında yer alır (Williams vd., 2019).

2.1.3. Göz Kapağı Ameliyatı (Blefaroplasti)

Blefaroplasti; üst göz kapaklarındaki defekt ve şekil bozukluklarını hem fonksiyonel hem de kozmetik amaçlarla düzeltmeye yönelik cerrahi bir girişimdir (Kwitko & Patel, 2023). Deri ve yağ dokusunun eksizyonu ile ilgili kas ve tendon yapılarının güçlendirilmesiyle gerçekleştirilen prosedür; periorbital bölgenin işlevsel ve estetik sorunlarını gidermekte, yüzün gençleştirilmesinde merkezi bir rol üstlenmektedir (Rostami vd., 2023).

2.1.4. Karın Germe (Abdominoplasty)

Karın germe ameliyatı (abdominoplasti), karın bölgesindeki fazla deri ve yağ dokusunu azaltmayı ve karın duvarı kaslarını güçlendirmeyi amaçlayan bir plastik cerrahi prosedürüdür. Estetik açıdan tatmin edici bir karın görünümünü oluşturmayı hedefleyen bu işlem, özellikle bariatrik cerrahi sonrası aşırı kilo veren ya da gebeliğe bağlı karın duvarı gevşekliliği yaşayan hastalarda yaygın biçimde uygulanmakta; doğrudan doku eksizyonu tekniklerinin yanı sıra liposuction ile de kombine edilebilmektedir (Dawson-Amoah et al., 2026).

2.1.5. Burun Estetiği (Rhinoplasty)

Rinoplasti, hem estetik hem de tıbbi gerekçelerle uygulanan bir cerrahi işlem olup, burun görünümünü yüz ile uyumlu hale getirirken aynı zamanda solunum fonksiyonlarını da iyileştirmeyi amaçlamaktadır (Bulut ve ark., 2025).

2.2. YAYGIN UYGULANAN CERRAHİ OLMAYAN ESTETİK PROSEDÜRLERİ

2.2.1. Botoks (Botulinum Toxin)

Clostridium botulinum bakterisinin ürettiği botulinum toksini (BoNT), özellikle kozmetik dermatoloji alanında dinamik kırışıklıkların giderilmesi amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir. Yaşlanma süreciyle birlikte cilt altındaki kasların sürekli kasılması ve derideki incelme (dermal atrofi), ilk etapta yalnızca mimikler sırasında belirgin olan dinamik çizgilerin oluşmasına yol açar. Zamanla bu çizgiler derinleşerek yüzün dinlenme halinde dahi görünür hale gelir. Bu değişimler; kaşların çatılması, göz kapaklarında düşüklük, dudak çevresinde büzülme, alın ve göz çevresindeki çizgiler gibi belirtilerle kendini gösterir; sonuç olarak kişiye yorgun, yaşlı veya gergin bir yüz ifadesi verebilir. Toksinin uzmanlar tarafından uygun noktalara ve doğru dozlarda uygulanması, dinamik kırışıklıkları ortadan kaldırdığı gibi bu çizgilerin kalıcı hale gelmesini de önler. Tıbbi geçmişine bakıldığında bu madde, 1980 yılında Alan Scott öncülüğünde ilk kez şaşılık tedavisinde yer almış, 1992 yılında ise Carruthers tarafından glabellar kırışıklıkları için uygulanmaya başlanmıştır. Sonrasında ise glabellar tedavisi 2002 yılında, göz çevresindeki "kaz ayağı" kırışıklıklarının tedavisi ise 2013 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA- Food and Drug Administration) tarafından onay almıştır (Dursun ve Tanır, 2019; Aydoğan vd., 2018)

2.2.2. Hyaluronik Asit (Hyaluronic Acid)

Hyaluronik asit, kozmetik sektöründe nemlendirici kremler, serumlar, maskeler ve yaşlanma karşıtı ürünlerde sıklıkla tercih edilen bir bileşendir. Cildin nem dengesini korumaya yardımcı olurken, ince çizgilerin ve cilt kusurlarının görünümünü hafifletir ve cildin genel kalitesini destekler. Estetik uygulamalarda ise hyaluronik asit bazlı dermal dolgular; yüzdeki hacim kaybını gidermek, yüz

hatlarını belirginleştirmek ve yaşlanma belirtilerini azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (Karadağ, 2024).

2.2.3. Lazer Epilasyon (Hair Removal)

Lazer destekli epilasyon, kalıcı tüy azaltmada günümüzün en başarılı ve uzun ömürlü yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu süreçte farklı dalga boylarına sahip çeşitli sistemler kullanılmaktadır: yakut lazer (694 nm), alexandrite lazer (755 nm), diyot lazer (800 nm), geniş bantlı ışık kaynakları (590-1200 nm) ile karbon destekli veya desteksiz neodimyum:ittriyum-alüminyum-garnet (Nd:YAG) lazer (1064 nm). Her bir sistemin çalışma parametreleri birbirinden farklılık gösterse de, tüm bu yöntemlerin temel mekanizması aynıdır; kıl kökündeki melanini hedef alan seçici fototermoliz prensibiyle etki ederler (Liew, 2002).

2.2.4. Ameliyatsız Cilt Sıkılaştırma (Non-Surgical Skin Tightening)

Yaşlanma süreci ve uzun süreli çevresel faktörlere maruz kalma, cilt dokusunda gevşeme ile ince çizgi ve kırışıklık oluşumunu kaçınılmaz hale getirmektedir. Günümüzde bireyler, daha canlı ve genç bir görünüm elde etmek için çoğunlukla invaziv olmayan cilt sıkılaştırma prosedürlerine yönelmektedir. Özellikle hafif ve orta seviyedeki deri sarkmalarının tedavisinde cerrahi operasyonlara kıyasla iyileşme sürecinin hızlı olması, işlem sonrası günlük hayata dönüşün kolaylaşması ve komplikasyon olasılığının düşük olması, bu yöntemlerin son yıllarda büyük bir popülerite kazanmasını sağlamıştır. Bu alanda uygulanan temel yaklaşımlar; ablatif ve ablatif olmayan lazer teknolojileri, radyofrekans ve mikro odaklı ultrason sistemleridir. Bahsi geçen tüm bu yöntemler, benzer bir temel etki mekanizmasına dayanarak cildi yeniler: Dermis tabakasını belirli bir termal eşik değerine kadar ısıtarak mevcut kolajen liflerinin yeniden düzenlenmesini ve yeni lif sentezinin tetiklenmesini sağlarlar (O'Connor, 2021).

2.2.5. Ameliyatsız Yağ Azaltma (Non-Surgical Fat Reduction)

Vücut şekillendirme ve cerrahi müdahale gerektirmeyen bölgesel yağ azaltma yöntemleri, son dönemde oldukça sık tercih edilmektedir. Ciltte kesi yapmadan uygulanan bu teknolojiler arasında kriyolipoliz, radyofrekans, ultrason, kızılötesi ışık ve düşük seviyeli lazer uygulamaları bulunmaktadır. Ameliyatsız vücut şekillendirme işlemleri, kullanılan enerji türüne veya yağ dokusundaki etki mekanizmasına göre kısa süreli metabolik hacim küçültme ve uzun süreli kalıcı yağ hücresi ölümü olarak ikiye ayrılır. Kalıcı yağ hücresi kaybı sağlayan yöntemlerde yıkım süreci farklı tekniklerle gerçekleşir: yüksek frekanslı odaklı ultrasonun yarattığı termal nekroz; darbeli odaklı ultrasonun neden olduğu termal olmayan kavitasyon; soğuk etkisiyle tetiklenen hücresel apoptoz (kriyolipoliz);

ve radyofrekans ile hücre zarında oluşan elektroporasyon. Ayrıca, daha küçük alanlardaki yağ hacmini azaltmak amacıyla enjeksiyon destekli lipolitik maddeler de kullanılmaktadır. Uygulanan tüm bu yöntemlerde yağ hücreleri çeşitli düzeylerde hasar görür ve sonrasında inflamasyon süreci başlar. Bu süreçlerin tamamında, yağ hücrelerinin içeriğinde yer alan lipid damlacıkları hücre dışı boşluğa geçer ve sonraki haftalar veya aylar içerisinde makrofajlar tarafından temizlenir (Widgerow, 2019).

2.3. ISAPS 2023 VERİLERİ

2023 yılında, dünya genelinde en çok yapılan cerrahi estetik işlemler incelendiğinde, liposuction'ın açık ara ilk sırada yer aldığı görülmektedir. Bu durum, vücut şekillendirme odaklı müdahalelere olan talebin küresel ölçekte yüksek olduğunu göstermektedir. Meme büyütme ve göz kapağı ameliyatı gibi işlemler de üst sıralarda yer alarak hem estetik hem de yaşlanma karşıtı müdahalelerin önemini ortaya koymaktadır. Karın germe ve rinoplasti işlemlerinin benzer seviyelerde olması, hem yüz hem de vücut estetiğinin dengeli bir talep yapısına sahip olduğunu göstermektedir. Tablo 1. de dünya genelinde en çok yapılan cerrahi estetik işlemler sırasıyla sunulmuştur.

Tablo 1. Dünya Genelinde En Çok Yapılan Cerrahi Estetik İşlemleri (2023)

İşlem	2023 İşlem Sayısı
Yağ Aldırma (Liposuction)	2.237.966
Meme Büyütme (Breast Augmentation)	1.892.777
Göz Kapağı Ameliyatı (Eyelid Surgery)	1.746.946
Karın Germe (Abdominoplasty)	1.153.539
Burun Estetiği (Rhinoplasty)	1.148.559

Kaynak: ISAPS, 2024.

Cerrahi olmayan estetik işlemler arasında botoks (botulinum toksin) uygulamalarının çok yüksek bir farkla ilk sırada yer aldığı dikkat çekmektedir. Bu durum, minimal invaziv ve hızlı sonuç veren işlemlere olan talebin güçlü olduğunu göstermektedir. Hyaluronik asit dolguların ikinci sırada yer alması, yüz gençleştirme uygulamalarının yaygınlığını desteklemektedir. Lazer epilasyon ve diğer enerji temelli uygulamaların daha düşük sayılarda kalması, bu işlemlerin daha spesifik ihtiyaçlara yönelik olduğunu göstermektedir. Dünya genelinde en çok yapılan cerrahi olmayan estetik işlemleri Tablo 2. de sunulmuştur.

Tablo 2. Dünya Genelinde En Çok Yapılan Cerrahi Olmayan Estetik İşlemleri (2023)

İşlem	2023 İşlem Sayısı
Botoks (Botulinum Toxin)	8.877.991
Hyaluronik Asit (Hyaluronic Acid)	5.564.866
Lazer Epilasyon (Hair Removal)	1.608.447
Ameliyatsız Cilt Sıkılaştırma (Non-Surgical Skin Tightening)	831.583
Ameliyatsız Yağ Azaltma (Non-Surgical Fat Reduction)	631.212

Kaynak: ISAPS, 2024.

Kadınlara uygulanan cerrahi işlemler incelendiğinde, liposuction ve meme büyütme işlemlerinin ilk iki sırada yer aldığı görülmektedir. Bu durum, kadınlarda vücut konturu ve meme estetiğinin öncelikli olduğunu göstermektedir. Göz kapağı ameliyatı ve karın germe işlemleri, yaşlanma ve doğum sonrası değişimlere bağlı estetik taleplerin önemli bir yer tuttuğunu ortaya koymaktadır. Meme dikleştirme işleminin listede yer alması ise meme estetiğinin çok boyutlu bir talep yapısına sahip olduğunu göstermektedir. Dünya genelinde kadınların en çok yaptırdığı cerrahi işlemler Tablo 3. te sunulmuştur.

Tablo 3. Dünya Genelinde Kadınlara En Çok Yapılan Cerrahi İşlemler (2023)

İşlem	2023 İşlem Sayısı
Yağ Aldırma (Liposuction)	1.898.880
Meme Büyütme (Breast Augmentation)	1.868.360
Göz Kapağı Ameliyatı (Eyelid Surgery)	1.353.566
Karın Germe (Abdominoplasty)	1.033.264
Meme Dikleştirme (Breast Lift)	903.266

Kaynak: ISAPS, 2024.

Kadınlara yönelik cerrahi olmayan işlemlerde botoks (botulinum toksin) ve dolgu uygulamalarının baskınlığı oldukça belirgindir. Bu iki işlem, toplam işlemler içinde büyük bir paya sahip olup yüz gençleştirme odaklı taleplerin yoğunluğunu göstermektedir. Lazer epilasyon ve cilt sıkılaştırma gibi işlemler ise daha tamamlayıcı nitelikte olup estetik bakımın sürekliliğini destekleyen uygulamalar olarak öne çıkmaktadır. Genel dağılım, kadınların non-invaziv işlemlere yüksek düzeyde yöneldiğini ortaya koymaktadır. Dünya genelinde kadınların en çok yaptırdığı cerrahi olmayan işlemler Tablo 4. te gösterilmiştir.

Tablo 4. Dünya Geneline Kadınlar En Çok Yapılan Cerrahi Olmayan İşlemler (2023)

İşlem	2023 İşlem Sayısı
Botoks (Botulinum Toxin)	7.526.993
Hyaluronik Asit (Hyaluronic Acid)	4.894.101
Lazer Epilasyon (Hair Removal)	1.305.868
Ameliyatsız Cilt Sıkılaştırma (Non-Surgical Skin Tightening)	695.935
Ameliyatsız Yağ Aldırma (Non-Surgical Fat Reduction)	501.511

Kaynak: ISAPS, 2024.

Erkeklere uygulanan cerrahi işlemler incelendiğinde, göz kapağı ameliyatının ilk sırada yer aldığı görülmektedir. Bu durum, erkeklerde daha çok yüz estetiği ve yaşlanma belirtilerine yönelik müdahalelerin tercih edildiğini göstermektedir. Jinekomasti ameliyatının ikinci sırada bulunması, erkeklere özgü estetik sorunların önemli bir yer tuttuğunu ortaya koymaktadır. Liposuction ve rinoplasti işlemleri ise erkeklerde de vücut ve yüz estetiğine yönelik talebin arttığını göstermektedir. Dünya genelinde erkeklerin en çok yaptırdığı cerrahi işlemler Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Dünya Geneline Erkeklere En Çok Yapılan Cerrahi İşlemler (2023)

İşlem	2023 İşlem Sayısı
Göz Kapağı Ameliyatı (Eyelid Surgery)	393.380
Jinekomasti (Gynecomastia)	352.302
Yağ Aldırma (Liposuction)	339.086
Burun Ameliyatı (Rhinoplasty)	290.492
Yüz Yağ Grefti (Fat Grafting – Face)	127.769

Kaynak: ISAPS, 2024.

Erkeklere yönelik cerrahi olmayan işlemler incelendiğinde, botulinum toksin uygulamalarının en yaygın işlem olduğu görülmektedir. Bu durum, erkeklerin de giderek daha fazla minimal invaziv estetik uygulamalara yöneldiğini göstermektedir. Dolgu uygulamaları ikinci sırada yer alarak yüz estetiğine olan ilgiyi desteklemektedir. Diğer işlemlerin görece düşük sayıda olması, erkeklerin estetik uygulamalara katılımının artmasına rağmen hâlâ sınırlı bir çeşitlilik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Dünya genelinde erkeklerin en çok yaptırdığı cerrahi olmayan işlemler Tablo 6’ da verilmiştir.

Tablo 6. Dünya Geneline Erkeklerle En Çok Yapılan Cerrahi Olmayan İşlemler (2023)

İşlem	2023 İşlem Sayısı
Botoks (Botulinum Toxin)	1.350.999
Hyaluronik Asit (Hyaluronic Acid)	670.765
Lazer Epilasyon (Hair Removal)	302.579
Ameliyatsız Cilt Sıkılaştırma (Non-Surgical Skin Tightening)	135.648
Ameliyatsız Yağ Aldırma (Non-Surgical Fat Reduction)	129.701

Kaynak: ISAPS, 2024.

Ülke bazlı dağılım incelendiğinde, Amerika Birleşik Devletleri'nin açık ara lider konumunda olduğu görülmektedir. Brezilya ve Meksika'nın üst sıralarda yer alması, estetik uygulamalara yönelik talebin Amerika kıtasında yoğunlaştığını göstermektedir. Türkiye'nin ilk 10 ülke arasında yer alması ise estetik uygulamalar alanında önemli bir işlem hacmine sahip olduğunu ve küresel estetik pazarında dikkat çeken ülkeler arasında bulunduğunu ortaya koymaktadır. Avrupa ülkelerinin listede geniş ölçüde temsil edilmesi ise estetik işlemlerin yalnızca belirli bölgelerle sınırlı kalmayıp küresel ölçekte yaygınlaştığını göstermektedir. ISAPS 2023 Küresel Araştırma verileri kapsamında, en yüksek estetik işlem hacmine sahip 10 ülke Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7. En Çok Estetik İşlem Yaptıran 10 Ülke

Ülke	Toplam İşlem Sayısı (2023)
Amerika Birleşik Devletleri	6.196.701
Brezilya	3.381.551
Meksika	1.714.952
Almanya	1.244.466
Arjantin	1.210.216
Türkiye	1.201.139
Hindistan	1.028.723
Fransa	883.700
İtalya	757.442
İspanya	528.608

Kaynak: ISAPS, 2024.

Toplam işlem sayıları incelendiğinde, cerrahi olmayan işlemlerin cerrahi işlemlerden daha fazla olduğu açıkça görülmektedir. Bu durum, estetik uygulamalarda minimal invaziv yöntemlerin baskın hale geldiğini göstermektedir. Cerrahi işlemler hâlâ önemli bir paya sahip olmakla birlikte, daha uzun iyileşme süresi ve risk faktörleri nedeniyle ikinci planda kalmaktadır. Genel toplamın yaklaşık 35 milyon seviyesinde olması, estetik sektörünün küresel ölçekte oldukça büyük bir hacme ulaştığını göstermektedir. 2023 yılında yapılan toplam estetik işlem sayısına ilişkin veriler Tablo 8'de yer almaktadır.

Tablo 8. 2023 Yılında Yaptırılan Toplam Estetik İşlem Sayısı

Kategori	Toplam İşlem Sayısı (2023)
Cerrahi İşlemler (surgical procedures)	15.813.353
Cerrahi Olmayan İşlemler (Non-Surgical Procedures)	19.182.141
Toplam Estetik İşlemler (2023)	34.995.494

Kaynak: ISAPS, 2024.

2.3.1. 2023 YILI DEĞERLENDİRMESİ

Cerrahi olmayan estetik işlemler, 2023 yılı ISAPS verilerine göre cerrahi işlemlere kıyasla sayıca daha fazla uygulanmıştır. Cerrahi işlemler arasında liposuction, diğer tüm cerrahi girişimlerin önüne geçerek en sık tercih edilen işlem olmuştur. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, kadınlarda vücut şekillendirme ve meme cerrahileri öne çıkarken, erkeklerde yüz estetiği ve jinekomasti ameliyatlari daha yaygın olarak uygulanmıştır. Cerrahi olmayan işlemler içinde botulinum toksin ve dolgu uygulamaları, diğer yöntemlere kıyasla açık ara üstünlük göstermiştir. Estetik işlemlerin küresel dağılımı incelendiğinde, uygulamaların belirli ülkelerde yoğunlaştığı ve özellikle Amerika Birleşik Devletleri ile Brezilya'nın bu alanda başı çektiği görülmektedir.

2.4. ISAPS 2024 YILI VERİLERİ

2024 yılı cerrahi estetik işlemler incelendiğinde, göz kapağı estetiğinin ilk sıraya yükseldiği görülmektedir. Bu durum, yüz gençleştirme odaklı cerrahi müdahalelere olan talebin arttığını göstermektedir. Liposuction'ın ikinci sırada yer almasına rağmen yüksek işlem sayısını koruması, vücut şekillendirme işlemlerinin önemini sürdürdüğünü ortaya koymaktadır. Meme büyütme ve rinoplasti gibi işlemlerin üst sıralardaki yerini koruması, estetik cerrahide hem yüz hem de vücut odaklı dengeli bir talep yapısının devam ettiğini göstermektedir. Dünya genelinde 2024 yılında en sık gerçekleştirilen cerrahi estetik işlemler Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Dünya Geneline En Çok Yapılan Cerrahi Estetik İşlemleri (2024)

Sıra	Cerrahi Estetik İşlem	İşlem Sayısı
1	Göz Kapağı Estetiği (Eyelid Surgery)	2.115.360
2	Yağ Aldırma (Liposuction)	2.087.189
3	Meme Büyütme (Breast Augmentation)	1.658.615
4	Yara İzi / Skar Revizyonu (Scar Revision)	1.156.446
5	Rinoplasti (Rhinoplasty)	1.083.631

Kaynak: ISAPS, 2025.

Cerrahi olmayan işlemler arasında botoks (botulinum toksin) uygulamaları 2024 yılında da liderliğini sürdürmektedir. Hyaluronik asit dolguların yüksek işlem sayısı ile ikinci sırada yer alması, yüz gençleştirme uygulamalarının sürekliliğini göstermektedir. Cilt sıkılaştırma ve kimyasal peeling işlemlerinin

listede yer alması, cilt kalitesini artırmaya yönelik uygulamalara olan talebin arttığını ortaya koymaktadır. Genel dağılım, hastaların invaziv olmayan, hızlı iyileşme süresi sunan işlemleri tercih ettiğini açıkça göstermektedir. Dünya genelinde 2024 yılında en sık gerçekleştirilen cerrahi olmayan estetik işlemler Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Dünya Geneline En Çok Yapılan Cerrahi Olmayan Estetik İşlemleri (2024)

Cerrahi Olmayan Estetik İşlem	İşlem Sayısı
Botoks (Botulinum Toksin)	7.887.955
Hyaluronik Asit (Hyaluronic Acid)	6.338.184
Lazer / Epilasyon (Hair Removal)	1.487.130
Cerrahi Olmayan Cilt Sıkılaştırma (Non- Surgical Skin Tightening)	1.239.306
Kimyasal Peeling (Chemical Peel)	820.225

Kaynak: ISAPS, 2025

Kadınlara uygulanan cerrahi işlemler incelendiğinde, yağ aldırma (liposuction)’nın ilk sıradaki yerini koruduğu görülmektedir. Göz kapağı estetiğinin ikinci sıraya yükselmesi, kadınlarda yüz gençleştirme odaklı taleplerin arttığını göstermektedir. Meme büyütme işlemlerinin üst sıralardaki konumunu sürdürmesi, vücut estetiğinin önemini koruduğunu ortaya koymaktadır. Karın germe ve skar revizyonu gibi işlemler ise hem estetik hem de rekonstrüktif ihtiyaçların birlikte değerlendirildiğini göstermektedir. Dünya genelinde 2024 yılında kadınlara en sık uygulanan cerrahi estetik işlemler Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11. Dünya Geneline Kadınlara En Çok Yapılan Cerrahi İşlemler (2024)

Cerrahi Estetik İşlem	İşlem Sayısı
Yağ Aldırma (Liposuction)	1.792.323
Göz Kapağı Estetiği (Eyelid Surgery)	1.625.597
Meme Büyütme (Breast Augmentation)	1.611.758
Karın Germe (Abdominoplasty)	945.636
Yara izi / Skar revizyonu (Scar Revision)	836.458

Kaynak: ISAPS, 2025.

Kadınlara yönelik cerrahi olmayan işlemler incelendiğinde, botoks (botulinum toksin) ve dolgu uygulamalarının yine baskın olduğu görülmektedir. Bu işlemler, toplam işlem hacminin büyük kısmını oluşturarak yüz estetiği odaklı eğilimi ortaya koymaktadır. Lazer epilasyon ve cilt sıkılaştırma işlemleri, estetik bakımın sürekliliğini sağlayan destekleyici uygulamalar olarak dikkat çekmektedir. Kimyasal peeling işleminin listeye girmesi ise cilt yenileme uygulamalarına olan ilginin arttığını göstermektedir. Dünya genelinde 2024

yılında kadınlara en sık uygulanan cerrahi olmayan estetik işlemler Tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12. Dünya Geneline Kadınlar En Çok Yapılan Cerrahi Olmayan İşlemler (2024)

Cerrahi Olmayan Estetik İşlem	İşlem Sayısı
Botoks (Botulinum toksin)	6.622.473
Hyaluronik Asit (Hyaluronic Acid)	5.458.666
Lazer / Epilasyon (Hair Removal)	1.224.695
Cerrahi Olmayan Cilt Sıkılaştırma (Non-Surgical Skin Tightening)	1.046.361
Kimyasal Peeling (Chemical Peel)	662.200

Kaynak: ISAPS, 2025.

Erkeklerle uygulanan cerrahi işlemlerde göz kapağı estetiğinin ilk sırada yer almaya devam ettiği görülmektedir. Jinekomasti ameliyatının üst sıralardaki konumu, erkeklerle özgü estetik sorunların önemini koruduğunu göstermektedir. Skar revizyonunun listeye dahil olması, erkeklerde fonksiyonel ve estetik iyileştirme taleplerinin birlikte değerlendirildiğini ortaya koymaktadır. Liposuction ve rinoplasti işlemleri ise erkeklerde de vücut ve yüz estetiğine yönelik talebin sürdüğünü göstermektedir. Dünya genelinde 2024 yılında erkeklerle en sık uygulanan cerrahi estetik işlemler Tablo 13’te sunulmuştur.

Tablo 13. Dünya Geneline Erkeklerle En Çok Yapılan Cerrahi İşlemler (2024)

Cerrahi Estetik İşlem	İşlem Sayısı
Göz Kapağı Estetiği (Eyelid Surgery)	489.763
Jinekomasti (Gynecomastia Surgery)	383.656
Yara İz / Skar Revizyonu (Scar Revision)	319.987
Yağ Aldırma (Liposuction)	294.866
Rinoplasti (Rhinoplasty)	287.398

Kaynak: ISAPS, 2025.

Erkeklerle yönelik cerrahi olmayan işlemler incelendiğinde, botoks (botulinum toksin) uygulamalarının en yaygın işlem olmaya devam ettiği görülmektedir. Dolgu uygulamalarının artış göstermesi, erkeklerin yüz estetiğine yönelik ilgisinin giderek arttığını ortaya koymaktadır. Cilt sıkılaştırma ve ablatif lazerle cilt yenileme işlemlerinin listede yer alması, erkeklerin daha geniş bir estetik uygulama yelpazesine yönelmeye başladığını göstermektedir. Bu durum, erkeklerin estetik pazardaki payının giderek büyüdüğüne işaret etmektedir. Dünya genelinde 2024 yılında erkeklerle en sık uygulanan cerrahi olmayan estetik işlemler Tablo 14’te sunulmuştur.

Tablo 14: Dünya Geneline Erkeklere En Çok Yapılan Cerrahi Olmayan İşlemler (2024)

Cerrahi Olmayan Estetik İşlem	İşlem Sayısı
Botoks (Botulinum toksin)	1.265.482
Hyaluronik Asit- (Hyaluronic Acid)	879.517
Lazer / Epilasyon (Hair Removal)	262.435
Cerrahi Olmayan Cilt Sıkılaştırma (Non-Surgical Skin Tightening)	192.946
Cilt Yüzey Yenileme (Ablatif- Full Field Ablative)	159.474

Kaynak: ISAPS, 2025.

2024 yılı ülke bazlı dağılım incelendiğinde, Amerika Birleşik Devletleri'nin lider konumunu sürdürdüğü görülmektedir. Brezilya'nın ikinci sıradaki yerini koruması, bu ülkenin estetik cerrahi alanındaki güçlü konumunu desteklemektedir. Japonya'nın üst sıralara yükselmesi, Asya pazarının giderek güçlendiğini göstermektedir. Türkiye'nin ilk 10 içinde yer almaya devam etmesi, medikal estetik uygulamaları alanındaki etkinliğini ve sektördeki güçlü konumunu sürdürdüğünü göstermektedir. ISAPS 2024 Küresel Araştırma verileri kapsamında, en yüksek estetik işlem hacmine sahip 10 ülke Tablo 15'te gösterilmektedir.

Tablo 15: En Çok Estetik İşlem Yaptıran 10 Ülke 2024

Ülke	Toplam Estetik İşlem Sayısı
Amerika Birleşik Devletleri	6,165,173
Brezilya	3,123,758
Japonya	1,631,600
İtalya	1,371,220
Almanya	1,303,528
Meksika	1,294,946
Hindistan	1,288,840
Türkiye	1,110,306
Fransa	912,940
Tayvan (Chinese Taipei)	658,320

Kaynak: ISAPS, 2025.

2024 yılı toplam işlem sayıları incelendiğinde, cerrahi olmayan işlemlerin cerrahi işlemlerden daha fazla olduğu görülmektedir. Toplam işlem sayısının yaklaşık 38 milyona ulaşması, estetik sektörünün büyüme eğilimini sürdürdüğünü göstermektedir. Cerrahi işlemlerde de artış gözlenmekle birlikte, büyümenin ana itici gücünü cerrahi olmayan uygulamalar oluşturmaktadır. Bu durum, estetik uygulamalarda minimal invaziv yaklaşımların kalıcı bir trend haline geldiğini açıkça ortaya koymaktadır. 2024 yılında gerçekleştirilen toplam estetik işlem sayısı Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16: 2024 Yılında Yaptırılan Toplam Estetik İşlem Sayısı

Kategori	Toplam İşlem Sayısı (2024)
Cerrahi İşlemler (surgical procedures)	17.415.678
Cerrahi Olmayan İşlemler (non-surgical procedures)	20.535.686
Toplam Estetik İşlemler (cerrahi + cerrahi olmayan)	37.951.364

Kaynak: ISAPS, 2025.

2.4.1. 2024 YILI DEĞERLENDİRMESİ

ISAPS 2024 Küresel Anketi verilerine göre, dünya genelinde estetik uygulamalara olan talep yüksek seviyesini korumaya devam etmiştir. 2024 yılında toplam estetik işlem sayısı yaklaşık 38 milyon düzeyine ulaşmış; bu işlemlerin cerrahi olmayan uygulamalarının sayısal olarak cerrahi işlemlerden fazla olduğu bir kez daha görülmüştür. Bu durum, minimal invaziv uygulamalara olan küresel yönelimin sürdüğünü göstermektedir.

Cerrahi estetik işlemler arasında göz kapağı estetiği 2024 yılında en sık uygulanan cerrahi işlem olarak ilk sırada yer almıştır. Yağ aldırma (Liposuction) ve meme büyütme işlemleri ise sıralamada üst basamaklardaki yerlerini korumuştur. Rinoplasti, geleneksel olarak popülerliğini sürdürmekle birlikte ilk beş içinde yer almaya devam etmiştir. Bu dağılım, yüz ve vücut konturuna yönelik cerrahi müdahalelerin küresel ölçekte önemini koruduğunu ortaya koymaktadır.

Cerrahi olmayan estetik işlemler incelendiğinde, botoks (botulinum toksin) açık ara farkla en çok tercih edilen işlem olmayı sürdürmüştür. Hyaluronik asit dolgular ikinci sırada yer alırken, lazer ve enerji temelli uygulamalar ile cilt sıkılaştırma ve kimyasal peeling işlemleri dikkat çekici düzeyde uygulanmıştır. Bu tablo, hastaların daha kısa iyileşme süresi sunan ve günlük yaşama hızlı dönüş sağlayan işlemleri tercih ettiğini göstermektedir.

Cinsiyet bazlı değerlendirmede, kadınların estetik işlem talebinin erkeklere kıyasla belirgin biçimde daha yüksek olduğu görülmektedir. Kadınlarda liposuction, göz kapağı estetiği ve meme cerrahileri ön plana çıkarken; erkeklerde göz kapağı estetiği, jinekomasti cerrahisi ve botoks (botulinum toksin) uygulamaları en sık tercih edilen işlemler arasında yer almıştır. Bu farklılıklar, estetik beklentilerin cinsiyete göre çeşitlilik gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Ülke bazlı dağılım incelendiğinde, Amerika Birleşik Devletleri estetik işlem sayısında ilk sırada yer almaya devam ederken, Brezilya, Japonya ve Avrupa ülkeleri küresel estetik pazarında güçlü konumlarını korumuştur. Türkiye'nin 2024 yılında estetik işlem sayısı bakımından dünya genelinde ilk 10 ülke arasında yer almaya devam etmesi, medikal estetik uygulamaları alanındaki gelişmiş

hizmet kapasitesini, sektörel dinamizmini ve uluslararası düzeydeki etkin konumunu sürdürdüğünü göstermektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, ISAPS 2024 verileri estetik cerrahinin küresel ölçekte büyümeye devam ettiğini, cerrahi olmayan uygulamaların ise bu büyümenin temel itici gücü haline geldiğini göstermektedir. Estetik uygulamalarda doğallık, minimal invaziv yaklaşımlar ve bireyselleştirilmiş tedaviler, 2024 yılının öne çıkan temel eğilimleri arasında yer almaktadır.

3. ESTETİĞİN SOSYAL BOYUTU:

Estetik cerrahi ve kozmetik işlemler, yalnızca bireysel tercihler değil, aynı zamanda sosyokültürel ve psikolojik dinamiklerin bir ürünü olarak değerlendirilmelidir. Modern toplumlarda “güzel olma” arzusu, medya ve sosyal etkileşimler aracılığıyla yeniden şekillenir; bu da bireylerin beden imajını ve estetik kararlara yönelimini etkiler.

3.1. Beden Dismorfik Bozukluk (BDD):

Beden dismorfik bozukluğu, bireyin fiziksel görünümünde gerçekte var olmayan bir kusuru varmış gibi algılayarak buna yoğun biçimde odaklanması ya da mevcut küçük bir kusuru olduğundan çok daha ciddi ve belirgin olarak değerlendirmesi durumunu ifade eder (Çam Ray ve ark., 2012).

Şimşek (2020) tarafından yürütülen çalışmada, plastik ve rekonstrüktif cerrahi polikliniğine başvuran hastalar arasında beden dismorfik bozukluğu yaygınlığı genel örnekleme %4,7 olarak belirlenmiştir. Başvuru nedenlerine göre yapılan alt analizde ise kozmetik amaçlı başvuran bireylerde bu oranın %8,6’ya yükseldiği ve beden dismorfik bozukluğu tanısı alan tüm hastaların kozmetik cerrahi talebiyle başvuran grupta yer aldığı tespit edilmiştir (Şimşek, 2020).

3.2. Beden İmajı

Beden imajı, bireyin kendi bedenine ilişkin tüm duyuşsal deneyimlerinin zihinsel bir yansıması olup, bedeni hakkında geliştirdiği bilinçli ve bilinçdışı duygu, düşünce ve algıların bütünüdür. Bu kavram temelde: görünüş değerlendirmesi ve görünüme atfedilen önem olarak iki boyuttan oluşur. Görünüş değerlendirmesi, kişinin bedeninden duyduğu memnuniyetsizliği ve bedenine yönelik eleştirel yargı ve inançlarını kapsarken; görünüme verilen önem, bireyin dikkatini, düşünce süreçlerini ve davranışlarını fiziksel görünümüne yöneltmesi ve bedenini benlik algısı ile öz-değerinin merkezine yerleştirmesi anlamına gelir (Barlas vd., 2014).

3.3. Sosyal Medya Etkisi

Sosyal medya platformlarında kusursuz ve idealize edilmiş beden görünümlerinin sürekli ön plana çıkarılması, bireylerin kendi fiziksel özelliklerini

daha eleştirel bir bakış açısıyla değerlendirmelerine yol açmaktadır. Özellikle filtreler ve dijital düzenleme teknikleri aracılığıyla gerçeği yansıtmayan beden algıları oluşturulabilmekte; bu durum estetik kaygıları artırırken, bireylerin özsaygısında da belirgin bir azalmaya neden olabilmektedir (Yıldırım, 2024).

Seetan ve çalışma arkadaşları tarafından Ürdün'deki yetişkin nüfus üzerinde yürütülen toplum temelli karşılaştırmalı vaka-kontrol araştırmasında, veriler çevrim içi yapılandırılmış bir anket aracılığıyla toplanmıştır. Araştırma kapsamında 1.629'u vaka ve 1.084'ü kontrol grubunda yer almak üzere toplam 2.704 katılımcı değerlendirilmiş; katılımcıların yaş ortalamasının 26,3 olduğu belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, estetik müdahale geçiren grupta kadınların oranı %90,4 iken, bu oran müdahale geçirmeyen grupta %80,6 olarak saptanmıştır (Seetan vd., 2024).

Elde edilen bulgular, estetik işlem yaptıran bireylerin sosyal medya kullanım sıklığının daha yüksek olduğunu, sosyal medyayı daha işlevsel gördüklerini ve özellikle Instagram, Snapchat ve WhatsApp üzerinden daha yoğun fotoğraf paylaşımı yaptıklarını ortaya koymuştur (tüm karşılaştırmalar için $p < 0,001$). Katılımcıların büyük çoğunluğunun estetik müdahale kararını kendi değerlendirmelerine dayanarak verdiği görülürken, estetik işlem grubunun Instagram ($p < 0,001$), Facebook ($p = 0,034$) ve Snapchat ($p < 0,001$) gibi platformlardan anlamlı düzeyde daha fazla etkilendiği tespit edilmiştir (Seetan vd., 2024).

4. MEDİKAL ESTETİĞİN FİNANSAL BOYUTU VE PAZAR ANALİZİ

4.1. Küresel Medikal Estetik Sektörü Analizi ve Başlıca Pazar Raporları

Küresel medikal estetik pazarına ilişkin veriler, uluslararası düzeyde faaliyet gösteren farklı araştırma kuruluşları tarafından yayımlanan pazar analizleri çerçevesinde değerlendirilmektedir. Bu çalışmada Precedence Research, MarketsandMarkets ve Fortune Business Insights tarafından hazırlanan raporlar, medikal estetik pazarının genel görünümünü ortaya koymak amacıyla; Mordor Intelligence raporu ise medikal estetik cihaz pazarına özgü yapıyı incelemek amacıyla dikkate alınmıştır. Söz konusu araştırma kuruluşlarına ait veriler, karşılaştırmalı bir değerlendirme yapılabilmesi amacıyla ayrı tablolar halinde sunulmuştur. Bu kapsamda Precedence Research verileri Tablo 17'de, MarketsandMarkets verileri Tablo 18'de, Fortune Business Insights verileri Tablo 19'da ve Mordor Intelligence verileri ise Tablo 20'de sırasıyla gösterilmektedir.

Tablo 17. Precedence Research Medikal Estetik Pazar Büyüklüğü ve Öngörülleri

Kategori	Gösterge	Değer/Bilgi
Pazar Büyüklüğü	2025 yılı pazar büyüklüğü	29,24 milyar ABD doları
Pazar Büyüklüğü	2035 yılı tahmini pazar büyüklüğü	97,17 milyar ABD doları
Pazar Büyüklüğü	Bileşik yıllık büyüme oranı (CAGR)	%12,76
Bölgesel Dağılım	Bölgelere göre pazar payları	Kuzey Amerika %54 ile pazarı domine etmektedir
Başlıca Şirketler	Sektörde faaliyet gösteren önde gelen şirketler	Merz Pharma, Anika Therapeutics, Inc., Johnson & Johnson Services, Inc., AbbVie, Lumenis, Solta Medical, Syneron Candela, Alma Lasers, Hologic, Cutera, Inc, El.En. SpA, Medytox, Inc., Fotona d.o.o, Sisram Medical, Cynosure, Galderma.

Kaynak: Precedence Research, 2025**Tablo 18.** MarketsandMarkets Medikal Estetik Pazar Büyüklüğü ve Öngörülleri

Kategori	Gösterge	Değer/Bilgi
Pazar Büyüklüğü	2026 yılı pazar büyüklüğü	22,59 milyar ABD doları
Pazar Büyüklüğü	2031 yılı tahmini pazar büyüklüğü	40,60 milyar ABD doları
Pazar Büyüklüğü	Bileşik yıllık büyüme oranı (CAGR)	%12,4
Bölgesel Dağılım	Bölgelere ilişkin pazar görünümü	Kuzey Amerika (en büyük pazar), Avrupa, Asya-Pasifik, Latin Amerika, Orta Doğu ve Afrika
Başlıca Şirketler	Sektörde faaliyet gösteren önde gelen şirketler	AbbVie, Alma Lasers, Cynosure, Johnson & Johnson, Bausch Health Companies

Kaynak: MarketsandMarkets, 2026

Tablo 19. Fortune Business Insights, Medikal Estetik Pazar Büyüklüğü ve Öngörülleri

Kategori	Gösterge	Değer/Bilgi
Pazar Büyüklüğü	2025 yılı büyüklüğü	pazar 28,49 milyar ABD doları
Pazar Büyüklüğü	2026 yılı büyüklüğü	pazar 31,96 milyar ABD doları
Pazar Büyüklüğü	2034 yılı tahmini pazar büyüklüğü	89,59 milyar ABD doları
Pazar Büyüklüğü	Bileşik yıllık büyüme oranı (CAGR)	%13,75
Bölgesel Dağılım	Bölgelere göre pazar payları	Kuzey Amerika (%54,87), Asya-Pasifik (%18,81), Avrupa (18,97), Latin Amerika ve Orta Doğu-Afrika
Başlıca Şirketler	Sektörde faaliyet gösteren şirketler	Sisram Medical, Merz Pharma, Apyx Medical, AbbVie, Inc, El.En. Spa, Johnson & Johnson, Candela Medical, Cutera, Bausch Health Companies, Sientra.

Kaynak: Fortune Business Insights, 2026.

Tablo 20. Mordor Intelligent, Medikal Estetik Cihazlar Pazarı Büyüklüğü ve Öngörülleri

Kategori	Gösterge	Değer/Bilgi
Pazar Büyüklüğü (Cihaz Pazarı)	2025 yılı büyüklüğü	pazar 17,10 milyar ABD doları
Pazar Büyüklüğü (Cihaz Pazarı)	2026 yılı büyüklüğü	pazar 18,83 milyar ABD doları
Pazar Büyüklüğü (Cihaz Pazarı)	2031 yılı tahmini pazar büyüklüğü	30,49 milyar ABD doları
Pazar Büyüklüğü (Cihaz Pazarı)	Bileşik yıllık büyüme oranı (CAGR)	%10,12
Bölgesel Dağılım	Bölgelere ilişkin pazar görünümü	Kuzey Amerika (en büyük pazar, %42,02), Avrupa, Asya-Pasifik (en hızlı büyüyen bölge), Güney Amerika, Orta Doğu ve Afrika
Başlıca Şirketler	Sektörde faaliyet gösteren şirketler	Cynosure, AbbVie (Allergan plc), Alma Lasers, Baush Health Companies Inc, Johnson & Johnson,

Kaynak: Mordor Intelligent, 2026.

4.2. Farklı Pazar Raporları ve Gelecek Projeksiyonlarının Değerlendirilmesi

Dört araştırma şirketinin verileri bütünsel olarak incelendiğinde, küresel medikal estetik pazarının %10,12 ile %13,75 arasında değişen güçlü ve istikrarlı bir bileşik yıllık büyüme oranına (CAGR) sahip olduğu ve gelecek projeksiyonlarında pazar hacminin rapordan rapora 40 milyar dolar ila 97 milyar dolar arasında değişen farklı büyüklüklere ulaşacağı öngörülmektedir. Tüm

raporların birleştiği en net ortak nokta, yüksek harcanabilir gelir ve gelişmiş klinik altyapısı sayesinde Kuzey Amerika'nın %42 ile %54'ü aşan pazar paylarıyla küresel sektörü domine etmesi, buna karşılık Asya-Pasifik bölgesinin ise en hızlı büyüyen pazar olarak konumlanmasıdır. Rekabet cephesinde, tüm tablolarda ortak olarak listelenen AbbVie (Allergan), Johnson & Johnson, Alma Lasers (Sisram Medical), Cynosure ve Bausch Health gibi dev oyuncular sektördeki oligopol yapıyı ve güçlü marka konsolidasyonunu doğrulamaktadır. Metodolojik açıdan ise Fortune ve Precedence gibi şirketler genel pazarı yüksek CAGR oranlarıyla (%12,76 - %13,75) yansıtırken, Mordor Intelligence'ın verileri yalnızca cihaz pazarı dikeyine odaklandığı için daha düşük bir hacim (2025: 17,10 milyar dolar) ve %10,12'lik daha temkinli bir büyüme oranıyla ayrılmaktadır.

5. MEDİKAL ESTETİKTE MALPRAKTİS ÇALIŞMALARI VE MEDİKAL ESTETİKTE HUKUKİ DAYANAK

5.1. Malpraktis (Hekimliğin Kötü Uygulanması) ve Komplikasyon:

Türk Tabipler Birliği'nin 01.02.1999 tarihinde yayımlanan Hekimlik Meslek Etiği Mevzuatının 13. Maddesine göre: Malpraktis " Bilgisizlik, deneyimsizlik ya da ilgisizlik nedeniyle bir hastanın zarar görmesi "hekimliğin kötü uygulaması" anlamına gelmektedir (Türk Tabipleri Birliği, 1999).

Komplikasyon terimi, Fransızca *complication* kelimesinden Türkçeye geçmiş olup; karmaşıklık anlamının yanı sıra özellikle tıbbi anlamda , hastalık sürecinde ortaya çıkan ve hastalığın temel özellikleriyle doğrudan ilişkili olmayan olumsuz sağlık durumlarını ifade etmektedir. Ayrıca bu kavram, uygulanan tedavi ya da kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilen yan etkileri de kapsamaktadır (Türk Dil Kurumu [TDK]).

Malpraktis ve komplikasyon kavramları sıklıkla birbirleriyle karıştırılabilmektedir. Tıbbi müdahalelerin hukuki nitelendirilmesinde malpraktis ve komplikasyon ayrımı, somut olayın tıbbi dinamikleri ile öngörülebilirlik ve önlenebilirlik kriterlerine göre belirlenmektedir. Önlenmesi imkansız olan mutlak komplikasyonlar mücbir sebep sayılarak nedensellik bağıını keser ve hekimin sorumluluğunu kaldırırken; kontrol edilebilir riskleri barındıran nispi komplikasyonlar beklenmedik hal kapsamında değerlendirilmektedir. Bu doğrultuda, hastanın iradesine aykırı gerçekleştirilen müdahalelerde ortaya çıkan nispi komplikasyonlar, objektif özen yükümlülüğünün ihlali ölçüsünde hekimin Türk Borçlar Kanunu uyarınca hukuki sorumluluğunu doğurmaktadır (Demir ve Kirit, 2022).

5.2. Estetik Ameliyat Nedeniyle Tazminat Davasının Hukuki Niteliği

Estetik müdahalelerde hasta ile hekim arasındaki hukuki ilişkinin niteliği bakımından iki farklı sözleşme türü gündeme gelebilir bunlar; eser sözleşmesi ve vekâlet sözleşmesidir.

5.3. Eser Sözleşmesi

Eser Sözleşmesi; Türk Borçlar Kanunu'nun 470 ile 486. maddeleri arasında düzenlenmiştir (Bozdağ Ataoğlu, 2025).

“ MADDE 470- Eser sözleşmesi, yüklenicinin bir eser meydana getirmeyi, iş sahibinin de bunun karşılığında bir bedel ödemeyi üstlendiği sözleşmedir.” (Türk Borçlar Kanunu [TBK], 2011, m. 470).

5.4. Vekâlet Sözleşmesi

Vekâlet sözleşmesi, Türk Borçlar Kanunu'nun 502. Maddesinde düzenlenmiş olup tanımını aşağıdaki gibidir.

“MADDE 502- Vekâlet sözleşmesi, vekilin vekâlet verenin bir işini görmeyi veya işlemini yapmayı üstlendiği sözleşmedir.”

“Vekâlete ilişkin hükümler, niteliklerine uygun düştükleri ölçüde, bu Kanunda düzenlenmemiş olan işgörmeye sözleşmelerine de uygulanır. Sözleşme veya teamül varsa vekil, ücrete hak kazanır.”

Yargıtay 15. Hukuk Dairesi'nin 2018/479 E., 2018/1458 K. sayılı kararında, estetik amaçlı tıbbi müdahalelerin eser sözleşmesi niteliğinde olduğu; komplikasyon meydana gelmiş ve hekime teknik anlamda kusur yüklenememiş olsa dahi, taahhüt edilen estetik sonucun elde edilememesi nedeniyle revizyon ameliyatına ilişkin giderlerden hekimin sorumlu tutulabileceği kabul edilmiştir (Yargıtay 15. HD, 2018/479 E., 2018/1458 K., 2018)

5.5. Eser Sözleşmesi ile Vekâlet Sözleşmesi Arasındaki Fark

Eser sözleşmesi ile vekalet sözleşmesi arasındaki temel ayrım, yüklenilen borcun niteliğinde kendini göstermektedir. Vekalet sözleşmesinde vekil, üstlendiği işi özenli biçimde yürütmekle yükümlü olmakla birlikte, hedeflenen sonuca ulaşılmasından sorumlu tutulamaz; buna karşın eser sözleşmesinde yüklenici, talep edilen eseri eksiksiz meydana getirme ve teslim etme yükümlülüğü altındadır (Karaahmetoğlu, 2025, s. 1160).

Bu ayrımı medikal estetik alanına uyguladığımızda tablo daha net ortaya çıkmaktadır. Bir hastanın burun estetiği (rinoplasti) amacıyla hekime başvurması ve hekimin belirli bir görünümün sağlanacağını taahhüt etmesi durumunda taraflar arasındaki ilişki eser sözleşmesi niteliği taşıyacak; öngörülen sonucun elde edilememesi hâlinde hekim sorumluluktan kurtulamayacaktır. Buna karşılık, aynı hasta tedavi amaçlı bir operasyon için hekime başvurmuş ve herhangi bir sonuç güvencesi verilmemişse ilişki vekalet sözleşmesi kapsamında değerlendirilecek; hekim yalnızca gerekli özeni gösterip göstermediği ölçüsünde sorumlu tutulabilecektir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada yapılan değerlendirmeler, medikal estetik uygulamalarının küresel ölçekte hızlı bir dönüşüm sürecinden geçtiğini ortaya koymaktadır. ISAPS 2023 ve 2024 verileri, estetik işlemlere yönelik talebin sürekliliğini koruduğunu; buna karşın işlem tercihlerinde cerrahi olmayan yöntemler lehine belirgin bir yönelimin bulunduğunu göstermektedir. Bu eğilim, estetik uygulamaların daha erişilebilir, daha düşük riskli ve günlük yaşamla daha uyumlu hale geldiğine işaret etmektedir.

Sosyal açıdan bakıldığında, medikal estetik uygulamaların yalnızca fiziksel görünümle sınırlı olmadığı, bireylerin psikososyal iyilik hâli, özgüven ve toplumsal kabul algılarıyla yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Cinsiyet temelli analizler, estetik taleplerin kadınlar ve erkekler arasında farklılaşmakla birlikte her iki grupta da artış gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Finansal boyutta ise medikal estetik sektörünün küresel sağlık ekonomisi içinde önemli bir paya ulaştığını ve giderek büyüyen bir ekonomi olduğu gözlemlenmektedir. Türkiye'nin ISAPS verilerinde üst sıralarda yer alması, bu alandaki rekabet gücünü ve uluslararası çekim kapasitesini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, medikal estetik uygulamalarının geleceği; teknolojik gelişmeler, değişen toplumsal beklentiler ve ekonomik dinamikler doğrultusunda şekillenmeye devam edecektir. Bunlara istinaden, alanın yalnızca tıbbi değil, aynı zamanda sosyal, finansal ve hukuki boyutlarıyla bütüncül bir yaklaşımla ele alınması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Bartow, M. J., Szymanski, K. D., & Raggio, B. S. (2025, 7 Temmuz). *Liposuction*. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563135/> Erişim Tarihi: 04.05.2026
- Çam Ray, P., Demirkol, M. E., & Tamam, L. (2012). Beden dismorfik bozukluğu. *Psikiyatriye Güncel Yaklaşımlar*, 4(4), 547–565. <https://doi.org/10.5455/cap.20120432> Erişim Tarihi: 18.04.2026
- International Society of Aesthetic Plastic Surgery. (2024). *ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2023*. https://www.isaps.org/media/rxnfqibn/isaps-global-survey_2023.pdf
- Kwitko GM, Patel BC. Blefaroplasti Pitozis Cerrahisi (Arşivlenmiş) [Güncellendi 28 Ağustos 2023]. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Yayıncılık; Ocak 2026-. Şuradan erişilebilir: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482296/>
- Rostami, S., de la Torre, J. I., & Czyz, C. N. (2023, 24 Nisan). *Lower eyelid blepharoplasty*. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448181/>
- Aydoğan K, Solak N, Irmak Yazıcı E. Yüz Şekillendirmede Botulinum Toksin A (BoNT-A) Uygulaması: Teknik ve Gereçler. Köktürk A, editör. Yüz Şekillendirmede Kullanılan Teknik ve Gereçler. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.25-34. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-yuz-sekillendirmede-botulinum-toksin-a-bont-a-uygulamasi-teknik-ve-gerecler-83076.html> Erişim Tarihi: 09.06.2026
- Barlas, G. Ü., Karaca, S., Onan, N., Öz, Y. C., Gürkan, A., Işık, I., & Sümeli, F. (2014). Estetik cerrahi hastalarında beden imajı, işlevsel olmayan tutumlar ve depresyon. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 22(3), 108–113. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/turkplastsurg/issue/23081/246634> Erişim Tarihi: 15.04.2026
- Bozdağ Ataoğlu, S. (2025). Türk borçlar hukuku sisteminde eser sözleşmesine konu eser kavramı. *Adalet Dergisi*, 74, 841–871. <https://doi.org/10.57083/adaletdergisi.1676947> Erişim Tarihi: 29.05.2026
- Bulut, U., Uzun, B., Güven, E., & Eren, T. (2025). Rinoplasti ameliyatı öncesinde görüntü eldesinin çok kriterli karar verme yöntemleriyle değerlendirilmesi. *Journal of Turkish Operations Management*, 9(1), 200–214. <https://doi.org/10.56554/jtombulut.1612502>
- Dawson-Amoah K, Kelec M, Szymanski KD. Abdominoplasti. [Güncellendi 3 Mart 2026]. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Yayıncılık; Ocak 2026-. Şuradan erişilebilir:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431058/> Erişim Tarihi: 14.06.2026

- Demir, M., & Kirkit, E. (2022). Komplikasyon – Malpraktis Ayırımının Tıbbi Özel Hukuk Sorumluluğuna Etkisi. Çukurova Üniversitesi Hukuk Araştırmaları Dergisi, 1, 58-91. <https://izlik.org/JA82XA25UX> Erişim Tarihi: 30.05.2026
- Dursun R, Tanır S. Botulinum toksininin kozmetik uygulamaları. Ertam Sağduyu İ, editör. Her Yönüyle Botulinum Toksin Uygulamalarına Yeniden Bakış. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.14-30. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-botulinum-toksininin-kozmetik-uygulamaları-86982.html> Erişim Tarihi: 18.03.2026
- Ertürk, N. (2016). A.G. Baumgarten’da duyuşal bilginin bilimi olarak estetik. *Ulakbilge Sosyal Bilimler Dergisi*, 4(7), 99–113. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ulakbilge/article/541132> Erişim Tarihi: 17.05.2026
- Fardo D, Sequeira Campos MB, Pensler JM. Breast Augmentation. [Updated 2023 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482206/> Erişim Tarihi: 14.06.2026
- Fortune Business Insights. (2026). *Medical aesthetics market size, share & industry analysis, by type (energy-based devices, non-energy-based devices, and others), by application (skin resurfacing & tightening, body contouring and cellulite reduction, hair and tattoo removal, breast augmentation, and others), by end-user (hospitals, specialty clinics, and others), and regional forecast, 2026–2034*. <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/medical-aesthetics-market-100631> Erişim Tarihi: 01.06.2026
- International Society of Aesthetic Plastic Surgery. (2025). ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2024. https://www.isaps.org/media/rxnfqibn/isaps-global-survey_2024.pdf Erişim Tarihi: 30.04.2026
- International Society of Aesthetic Plastic Surgery. . *Timeline of aesthetic plastic surgery*. <https://www.isaps.org/discover/about-isaps/history-of-isaps/timeline-of-aesthetic-plastic-surgery/> Erişim Tarihi: 15.05.2026
- International Society of Aesthetic Plastic Surgery.(2024). ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2023. https://www.isaps.org/media/bqkdqmrc/isaps-global-survey_2023.pdf Erişim Tarihi:15.05.2026
- Karaahmetoğlu, A. (2025). Hizmet sözleşmesinin hukuki niteliği; hizmet sözleşmesinin vekalet sözleşmesi ve eser sözleşmesi ile karşılaştırılması.

- Marmara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Hukuk Araştırmaları Dergisi, 31(1), 1158–1192. <https://doi.org/10.33433/maruhad.1681094> Erişim Tarihi: 07.06.2026
- Karadağ, M. (2024). *Hyaluronik asitin kozmetik ve sağlıkta kullanımı*. Özgür Yayınları. <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub596.c2509> Erişim Tarihi: 05.05.2026
- Liew, SH Lazer Epilasyon. *Am J Clin Dermatol* 3, 107–115 (2002). <https://doi.org/10.2165/00128071-200203020-00004> Erişim Tarihi: 12.04.2026
- MarketsandMarkets. (2026). *Medical aesthetics by product (Botox, filler, peel, implant, liposuction, microneedling, hair removal, laser resurfacing, RF, skin tightening), product type (standalone, multimodal, at-home), end user (hospital, spa, clinic) – global forecast to 2031*. <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/medical-aesthetics-market-885.html> Erişim Tarihi: 01.06.2026
- Mordor Intelligence. (2026). *Medical aesthetic devices market size & share analysis – Growth trends and forecast (2026–2031)*. <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/global-medical-aesthetic-device-market-industry> Erişim Tarihi: 30.05.2026
- O'Connor K, Kandula P, Kaminer M. Non-surgical skin tightening. *Plast Aesthet Res*. 2021;8:64. <http://dx.doi.org/10.20517/2347-9264.2021.60> Erişim Tarihi: 10.06.2026
- Precedence Research. (2025). *Medical aesthetics market size, share, and trends 2026 to 2035*. <https://www.precedenceresearch.com/medical-aesthetics-market> Erişim Tarihi: 01.06.2026
- Seetan, K., Yassin, R. Y., Khamees, A., Alzaqh, M., Muhanna, S. I. J., Ananzeh, G., & Abu Jubran, M. A. (2024). *The impact of social media on the acceptance of cosmetic procedures among adults in Jordan: A case-control study*. *Journal of Cosmetic Dermatology*. Advance online publication. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39466424/> Erişim Tarihi: 22.04.2026
- Şimşek, F. (2020). Plastik cerrahi polikliniğine başvuran hastalarda beden dismorfik bozukluğunun yaygınlığı, klinik özellikleri ve diğer psikiyatrik hastalıklarla birlikteliği [Tıpta uzmanlık tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi]. YÖK Ulusal Tez Merkezi. https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=DszOGJP6CXsyaDn_uyV6aQ&no=NGJyFJ5ifeLUHjyW1GP7Qg Erişim Tarihi: 03.06.2026
- Türk Borçlar Kanunu. (2011). Madde 470. 6098 sayılı Kanun. Resmî Gazete (Sayı: 27836). <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.6098.pdf> Erişim Tarihi: 25.04.2026

- Türk Borçlar Kanunu. (2011). Madde 502. 6098 sayılı Kanun. Resmî Gazete (Sayı: 27836). <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.6098.pdf> Erişim Tarihi: 25.04.2026
- Türk Dil Kurumu. Komplikasyon. *Güncel Türkçe sözlük*. <https://sozluk.gov.tr/?ara=komplikasyon> Erişim Tarihi: 15.05.2026
- Türk Tabipleri Birliği. (1999). *Hekimlik meslek etiği kuralları*. https://ttb.org.tr/mevzuat_goster.php?Guid=5755966a-a285-11e7-9205-300896da83fe Erişim Tarihi: 03.05.2026
- Widgerow, A., Kilmer, S., Garruto, J., & Stevens, W. (2019). Non-Surgical Fat Reduction and Topical Modulation of Adipose Tissue Physiology. *Journal of Drugs in Dermatology*, 18(4), 375-380. Pubmed ID: 31012732. Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/0vv5f566> Erişim Tarihi: 04.05.2026
- Williams, D. C., Seifman, M. A., & Hunter-Smith, D. J. (2019). Patient related outcome measures for breast augmentation mammoplasty: a systematic review. *Gland Surgery*, 8(4), 425-430. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6723010/> Erişim Tarihi: 11.06.2026
- Yargıtay 15. Hukuk Dairesi. (2018). 2018/479 E., 2018/1458 K. sayılı karar. Yargıtay Karar Arama Sistemi. Erişim adresi: <https://karararama.yargitay.gov.tr/> Erişim Tarihi: 05.06.2026
- Yıldırım, D. (2024, Kasım 6). *Sosyal medya ve beden algısı*. ODTÜ Blog Servisi. Erişim Adresi: <https://blog.metu.edu.tr/e242422/sosyal-medya-ve-beden-algisi/> Erişim Tarihi: 03.06.2026



BÖLÜM 38

Nanomateriyallerin Diş Hekimliğindeki Rolü: Antimikrobiyal, Rejeneratif ve Terapötik Uygulamalar

Safa Kurnaz¹ Şevval Çakıcı Kurnaz²

Son yıllarda nanoteknoloji alanında yaşanan gelişmeler, sağlık bilimlerinin birçok alanında olduğu gibi diş hekimliğinde de yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarının ortaya çıkmasına katkı sağlamıştır (Bayda ve ark., 2019; Bonilla-Represa ve ark., 2020). Nanometre ölçeğindeki materyallerin sahip olduğu yüksek yüzey alanı, artmış reaktivite ve biyolojik sistemlerle etkin etkileşim kurabilme özellikleri, geleneksel materyallere kıyasla daha üstün fonksiyonel özellikler kazandırabilmektedir (Khan ve ark., 2019; Jeevanandam ve ark., 2018). Bu nedenle nanomateriyaller; antimikrobiyal etkinliğin artırılması, doku iyileşmesinin desteklenmesi, rejeneratif tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ve dental materyallerin fiziksel ile biyolojik özelliklerinin iyileştirilmesi amacıyla giderek daha geniş kullanım alanı bulmaktadır (Sreenivasalu ve ark., 2022; Bonilla-Represa ve ark., 2020). Günümüzde özellikle endodonti, restoratif diş hekimliği, periodontoloji ve rejeneratif uygulamalarda nanoteknoloji temelli yaklaşımlara olan ilgi artmakta olup, bu alandaki araştırmalar yeni nesil biyomateriyallerin geliştirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır (Afkhami ve ark., 2024; Özdemir ve Kopac, 2022).

Nanoteknoloji ve Nanomateriyal Kavramı

Nanoteknoloji, nanometre ölçeğindeki yapıların tasarlanması, üretilmesi, karakterizasyonu ve biyomedikal alanlarda uygulanmasını kapsayan disiplinler arası bir bilim alanıdır (Allhoff, 2007; Bayda ve ark., 2019). Genel olarak 1-100 nanometre (nm) boyut aralığında bulunan yapılar nanomateriyal olarak tanımlanmakta olup, bu materyaller makroskobik formlarından farklı fiziksel ve kimyasal özellikler sergilemektedir (Afkhami ve ark., 2024; Kishen ve Shrestha, 2015; Özdemir ve Kopac, 2022). Nanometre ölçeğinde materyallerin sahip olduğu yüksek yüzey alanı, artmış reaktivite ve özgün fonksiyonel özellikler biyomedikal uygulamalarda kullanım potansiyellerini önemli ölçüde artırmıştır

¹ Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Ana Bilim Dalı, ORCID NO:0000-0002-8079-7536

² Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Ana Bilim Dalı, 0009-0001-3951-4397

(Jeevanandam ve ark., 2018; Khan ve ark., 2019; Özdemir ve Kopac, 2022). Bu özellikler sayesinde nanoteknoloji günümüzde ilaç taşıma sistemleri, doku mühendisliği ve diş hekimliği dahil olmak üzere birçok sağlık alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Kopac ve ark., 2018; Kopac ve Erdogan, 2009; Neoh ve ark., 2015; Özdemir ve Kopac, 2022).

Nanomateriyallere olan ilginin artmasının temel nedeni, nanoskopik boyutlarda ortaya çıkan özgün fizikokimyasal özelliklerdir (Jeevanandam ve ark., 2018; Khan ve ark., 2019). Nanometre ölçeğine indirgenen materyaller, yüksek yüzey alanı/hacim oranları sayesinde çevreleriyle daha etkin etkileşim kurabilmekte ve geleneksel materyallere kıyasla farklı biyolojik davranışlar sergileyebilmektedir (Afkhami ve ark., 2024; Mansfield ve ark., 2017). Ayrıca nanomateriyallerin yüzeylerinin ilaçlar, biyolojik moleküller, antimikrobiyal ajanlar veya büyüme faktörleriyle fonksiyonelleştirilebilmesi, kontrollü salım ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarında kullanılmalarına olanak sağlamaktadır (Khan ve ark., 2019; Sanvicens ve Marco, 2008). Antimikrobiyal etkinlik, biyoyumluluk ve doku iyileşmesini destekleyici özellikler ise nanomateriyalleri sağlık bilimlerinde giderek daha önemli hale getirmiştir (Afkhami ve ark., 2024).

Nanoteknolojideki gelişmeler, diş hekimliğinde kullanılan materyallerin ve tedavi yaklaşımlarının yeniden şekillenmesine katkı sağlamıştır (Freitas Jr., 2000; Sreenivasalu ve ark., 2022). Günümüzde nanomateriyaller; antimikrobiyal etkinliğin artırılması, biyofilm kontrolünün geliştirilmesi, restoratif materyallerin mekanik özelliklerinin iyileştirilmesi ve doku rejenerasyonunun desteklenmesi amacıyla farklı dental uygulamalarda kullanılmaktadır (Afkhami ve ark., 2024; Bonilla-Represa ve ark., 2020). Özellikle enfeksiyon kontrolünün kritik öneme sahip olduğu tedavilerde, nanopartiküllerin biyofilmlere penetre olabilmeye ve mikroorganizmalarla etkin şekilde etkileşebilme özellikleri dikkat çekmektedir (Beyth ve ark., 2015; Rabea ve ark., 2003). Ayrıca nanoteknoloji tabanlı yaklaşımlar, biyolojik iyileşmeyi destekleyen yeni materyallerin geliştirilmesine olanak sağlayarak minimal invaziv ve rejeneratif tedavi konseptlerinin yaygınlaşmasına katkıda bulunmaktadır (Wong ve ark., 2021).

Diş Hekimliğinde Kullanılan Başlıca Nanomateriyaller

Diş hekimliğinde kullanılan nanomateriyaller; kimyasal yapıları, biyolojik özellikleri ve klinik kullanım amaçları açısından oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir (Sreenivasalu ve ark., 2022). Bu materyaller arasında metal bazlı nanopartiküller, biyopolimer kökenli nanomateriyaller, seramik esaslı nanopartiküller ve karbon bazlı nanoyapılar yer almaktadır (Bonilla-Represa ve ark., 2020; Sreenivasalu ve ark., 2022). Her bir nanomateriyal grubu kendine özgü fizikokimyasal özellikler göstermekte ve bu özellikler doğrultusunda antimikrobiyal etkinliğin artırılması, biyolojik iyileşmenin desteklenmesi, mineralizasyonun teşvik edilmesi veya materyal performansının geliştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Afkhami ve ark., 2024). Günümüzde gümüş

nanopartiküller, kitosan nanopartikülleri, hidroksiapatit nanopartikülleri, biyoaktif cam nanopartikülleri ve grafen türevleri dental araştırmalarda en sık incelenen nanomateriyaller arasında yer almaktadır (Karthika ve ark., 2020; Zakrzewski ve ark., 2021).

Gümüş Nanopartiküller

Gümüş nanopartiküller, güçlü antimikrobiyal özellikleri nedeniyle diş hekimliğinde en yaygın araştırılan nanomateriyaller arasında yer almaktadır (Samiei ve ark., 2015; Wong ve ark., 2021). Özellikle mikroorganizmalar üzerinde geniş spektrumlu etki göstermeleri, biyofilmler içerisine penetre olabilmeleri ve düşük konsantrasyonlarda dahi antibakteriyel aktivite sergileyebilmeleri nedeniyle dikkat çekmektedirler (Beyth ve ark., 2015). Geleneksel antimikrobiyal ajanlardan farklı olarak gümüş nanopartiküller, bakteri hücre duvarı ve hücre membranı ile doğrudan etkileşime girerek hücresel bütünlüğün bozulmasına neden olabilmektedir. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin oluşumunu tetikleyebilmeleri ve hücresel metabolik süreçleri etkileyebilmeleri, antimikrobiyal etkinliklerinin temel mekanizmaları arasında kabul edilmektedir (Bapat ve ark., 2018; Beyth ve ark., 2015; Rabea ve ark., 2003).

Gümüş nanopartiküller günümüzde farklı dental materyallerin içerisine entegre edilerek kullanılabilmektedir (Raura ve ark., 2020). Özellikle dezenfeksiyonun kritik önem taşıdığı uygulamalarda irrigasyon solüsyonları, kanal içi medikamentler, kanal patları ve restoratif materyaller içerisinde yer alabilmektedir (Afkhami ve ark., 2024; Raura ve ark., 2020). Ayrıca nanoskobik boyutları sayesinde dentin tübüllerine ve kök kanal sisteminin kompleks anatomik bölgelerine daha derin penetre olabilmeleri, enfeksiyon kontrolüne yönelik uygulamalardaki potansiyellerini artırmaktadır (Afkhami ve ark., 2023). Bu materyallerin kullanımındaki temel amaç, mikroorganizma yükünün azaltılması ve biyofilm oluşumunun kontrol altına alınmasıdır (Fernandes ve ark., 2018). Bu nanopartiküllerin hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu ve özellikle *Enterococcus faecalis* üzerinde belirgin antibakteriyel aktivite gösterebildiği bildirilmiştir (Hou ve ark., 2020). Ayrıca gümüş nanopartiküllerin mevcut materyallerin antimikrobiyal etkinliğini artırabildiği ve uzun dönem antibakteriyel aktivite sağlayabildiği bildirilmektedir (Afkhami ve ark., 2024; Wong ve ark., 2021). Gümüş nanopartiküllerin hücre membranı, proteinler, enzimler ve genetik materyal gibi birden fazla hücresel hedef üzerinde eş zamanlı etkili olabilmesi, mikroorganizmaların bu ajanlara karşı direnç geliştirme olasılığını azaltan önemli özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (Salas-Orozco ve ark., 2019).

Gümüş nanopartiküller üzerine yürütülen araştırmalar, bu materyallerin enfeksiyon kontrolüne yönelik potansiyellerinin ötesinde, mevcut dental materyallerin biyolojik ve fonksiyonel özelliklerini geliştirebileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle biyofilm ilişkili enfeksiyonların önlenmesi ve tedavi

başarısının artırılması amacıyla farklı materyal sistemlerine entegre edilmeleri, gümüş nanopartiküllerin güncel nanodental araştırmalardaki önemini artırmıştır. Bu doğrultuda gümüş nanopartikül içeren yeni nesil biyomateryallerin geliştirilmesi, diş hekimliğinde nanoteknoloji temelli yaklaşımların en aktif araştırma alanlarından biri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, gümüş nanopartiküllerin sitotoksikite ve diş renklenmesi gibi potansiyel yan etkileri nedeniyle klinik kullanımları açısından biyogüvenliklerinin daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir (Afkhami ve ark., 2023).

Kitosan Nanopartikülleri

Kitosan nanopartikülleri, doğal kökenli yapıları, biyoyumlulukları ve biyobozunabilir özellikleri nedeniyle diş hekimliğinde en fazla ilgi gören biyopolimer temelli nanomateryaller arasında yer almaktadır (Chandrasekaran ve ark., 2020; Vinodh ve ark., 2021). Kitosan, kitinden elde edilen katyonik bir polimer olup, antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra biyolojik dokularla uyumlu yapısı sayesinde çeşitli dental uygulamalarda kullanılabilir (Chandrasekaran ve ark., 2020; Vinodh ve ark., 2021). Özellikle pozitif yüklü yapısı sayesinde negatif yüklü mikrobiyal hücre yüzeyleri ile etkileşime girerek hücre membran bütünlüğünün bozulmasına neden olabilmektedir (Chandrasekaran ve ark., 2020). Bunun yanında dentin yüzeyleri ile etkileşim gösterebilmesi ve biyolojik iyileşmeyi destekleyici özellikleri, kitosan nanopartiküllerinin yalnızca enfeksiyon kontrolünde değil, aynı zamanda rejeneratif yaklaşımlarda da değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (del Carpio-Perochena ve ark., 2015).

Kitosan nanopartikülleri, özellikle biyofilm kontrolü ve kök kanal dezenfeksiyonuna yönelik uygulamalarda önemli bir potansiyele sahiptir (Afkhami ve ark., 2024). Çeşitli çalışmalar, kitosan nanopartiküllerinin tek başına kullanılabildiği gibi mevcut kanal içi medikamentlerin etkinliğini artırmak amacıyla da kullanılabileceğini göstermiştir (del Carpio-Perochena ve ark., 2015; Elshinawy ve ark., 2018). Özellikle kalsiyum hidroksit ile kombine edildiğinde antibakteriyel etkinliğin arttığı ve bakterilerin dentin yüzeylerini yeniden kolonize etme olasılığının azaldığı bildirilmiştir (del Carpio-Perochena ve ark., 2015). Bunun yanı sıra dentin yüzeylerine bağlanabilmesi ve bakteriyel adezyonu azaltabilmesi, kitosan nanopartiküllerini enfeksiyon kontrolüne yönelik uygulamalar açısından dikkat çekici hale getirmektedir (Chandrasekaran ve ark., 2020; Xu ve ark., 2011).

Hidroksiapatit Nanopartikülleri

Hidroksiapatit nanopartikülleri, hidroksiapatitin dentinin temel bileşenlerinden biri olması ve yüksek biyoyumluluk göstermesi nedeniyle dental uygulamalarda önemli bir yere sahiptir (Sung ve ark., 2004). Nanohidroksiapatitin yüksek biyoaktivitesi, kemik apatiti ile benzerliği ve güçlü iyon değişim kapasitesi ile ilişkilendirilmektedir (Zakrzewski ve ark., 2020;

Zakrzewski ve ark., 2021). Bu özellikleri sayesinde hidroksiapatit nanopartikülleri, remineralizasyonun desteklenmesi, sert doku onarımı ve dental materyallerin biyomekanik özelliklerinin geliştirilmesi amacıyla kullanılabilir (Al-Hamdan ve ark., 2020; Herman ve ark., 2021; Zakrzewski ve ark., 2021). Özellikle kalsiyum ve fosfat iyonlarının çökmesini destekleyerek remineralizasyon sürecine katkı sağlaması bu nanopartiküllerin koruyucu ve minimal invaziv dental yaklaşımlar açısından önemini artırmaktadır (Al-Hamdan ve ark., 2020; Herman ve ark., 2021).

Nanohidroksiapatitin dental uygulamalardaki en önemli avantajlarından biri, doğal sert doku minerallerine benzerliği sayesinde biyomimetik davranış gösterebilmesidir (Al-Hazmi ve ark., 2012; Zakrzewski ve ark., 2020). Bu özellik, materyalin dentin yüzeyleri ile etkileşimini kolaylaştırmakta ve mineral kaybına uğramış bölgelerde yeniden mineralizasyonu desteklemektedir (Al-Hamdan ve ark., 2020; Herman ve ark., 2021). Son yıllarda nano hidroksiapatitin çeşitli adeziv sistemler, restoratif materyaller ve biyolojik olarak aktif dental ürünler içerisinde kullanımı giderek artmaktadır (Raura ve ark., 2020; Zakrzewski ve ark., 2021). Ayrıca pulpanın açığa çıktığı durumlarda nanohidroksiapatitin direkt pulpa kuafajında kalsiyum hidroksit ve MTA'ya alternatif olarak değerlendirilebileceği bildirilmektedir (Zaen El-Din ve ark., 2020).

Biyoaktif Cam Nanomateriyalleri

Biyoaktif cam nanomateriyalleri, biyouyumlulukları, biyolojik dokularla kimyasal bağ oluşturabilmeleri ve sert doku iyileşmesini destekleyebilmeleri nedeniyle diş hekimliğinde dikkat çeken biyoseramik materyaller arasında yer almaktadır. Kimyasal bileşimlerinin insan kemik ve dentininin mineral yapısına benzerlik göstermesi, bu materyallerin doku rejenerasyonu amacıyla kullanılmasına olanak sağlamaktadır (Profeta ve Prucher, 2017). Fizyolojik sıvılarla temas ettiklerinde yüzeylerinde hidroksi karbonat apatit tabakası oluşturabilmeleri, biyoaktif camların temel biyolojik özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir (Hench, 2006). Oluşan bu tabakanın doğal kemik ve dentin mineraline benzer yapıda olduğu ve sert doku iyileşmesine katkı sağlayabildiği bildirilmektedir (Profeta, 2014).

Biyoaktif camların diş hekimliğinde; remineralizasyon uygulamaları, dentin hassasiyetinin azaltılması, pulpa kuafajı, kök kanal tedavileri ve çeşitli restoratif materyallerin geliştirilmesi gibi farklı alanlarda değerlendirilebildiği bildirilmektedir. Ayrıca bu materyallerin antimikrobiyal özellik gösterebildiği ve sert doku rejenerasyonunu destekleyebildiği belirtilmektedir (Skallefold ve ark., 2019). Bu özellikleri nedeniyle biyoaktif camlar, biyolojik temelli tedavi yaklaşımlarında gelecek vadeden biyoseramik materyaller arasında kabul edilmektedir.

Nanomateriyallerin Dental Uygulamaları

Nanoteknolojideki gelişmeler, nanomateriyallerin diş hekimliğinde farklı klinik ve biyolojik uygulamalarda kullanılmasına olanak sağlamıştır. Günümüzde nanomateriyaller; antimikrobiyal etkinliğin artırılması, doku rejenerasyonunun desteklenmesi, dental materiyallerin özelliklerinin geliştirilmesi ve ilaç taşıma sistemleri gibi çeşitli alanlarda değerlendirilmektedir (Afkhami ve ark., 2024; Baras ve ark., 2019; Fernandes ve ark., 2018).

Antimikrobiyal Uygulamalar

Mikrobiyal biyofilmler, dental enfeksiyonların gelişimi ve devamlılığında önemli rol oynamaktadır (Fernandes ve ark., 2018). Özellikle biyofilm yapısı içerisinde bulunan mikroorganizmalar, çevresel streslere ve antimikrobiyal ajanlara karşı daha dirençli hale gelebilmektedir. Bu durum, enfeksiyon kontrolünü zorlaştırmakta ve mevcut dezenfeksiyon yöntemlerinin etkinliğini sınırlandırabilmektedir (Fernandes ve ark., 2018). Son yıllarda nanomateriyaller, biyofilmlerin eliminasyonunu desteklemek ve antimikrobiyal etkinliği artırmak amacıyla umut verici yaklaşımlar arasında gösterilmektedir (Afkhami ve ark., 2024).

Nanomateriyallerin antimikrobiyal uygulamadaki en önemli avantajlarından biri, biyofilm yapıları içerisine daha etkin şekilde penetre olabilmeleridir (Beyth ve ark., 2015). Geleneksel antimikrobiyal ajanlara kıyasla daha küçük boyutlara sahip olmaları, mikroorganizmalarla daha yakın etkileşim kurmalarına olanak sağlamaktadır. Ayrıca düşük konsantrasyonlarda dahi antimikrobiyal etkinlik gösterebilmeleri, bu materiyallerin dental enfeksiyonların kontrolüne yönelik kullanım potansiyellerini artırmaktadır. Bu özellikler, özellikle biyofilm eliminasyonunun tedavi başarısında kritik rol oynadığı durumlarda nanomateriyallere olan ilgiyi artırmıştır (Beyth ve ark., 2015; Rabea ve ark., 2003).

Nanomateriyallerin antimikrobiyal özelliklerinden yararlanmak amacıyla farklı dental materyal sistemlerine entegrasyonları araştırılmaktadır (Raura ve ark., 2020). Özellikle irrigasyon solüsyonları, kanal içi medikamentler, kanal patları ve dolgu materyalleri nanopartiküllerin uygulandığı başlıca alanlar arasında yer almaktadır (Afkhami ve ark., 2024). Bu uygulamadaki temel amaç, biyofilm eliminasyonunun desteklenmesi ve tedavi sonrası mikrobiyal yeniden kolonizasyon riskinin azaltılmasıdır (del Carpio-Perochena ve ark., 2015). Mevcut çalışmalar, nanopartiküllerin farklı materyaller ile kombinasyonlarının antimikrobiyal etkinliği artırabildiğini ve enfeksiyon kontrolüne katkı sağlayabildiğini göstermektedir.

Nanomateriyallerin antimikrobiyal etkinliği yalnızca biyofilm yapıları içerisine penetre olabilmelerinden kaynaklanmamakta, aynı zamanda mikroorganizmalar üzerinde birden fazla biyolojik mekanizma aracılığıyla etkili

olabilmeleri ile de ilişkilendirilmektedir (Bapat ve ark., 2018; Beyth ve ark., 2015; Rabea ve ark., 2003). Nanopartiküller, bakteriyel hücre duvarı ve hücre membranı ile doğrudan etkileşime girerek membran bütünlüğünün bozulmasına ve hücrel geçirgenliğin artmasına neden olabilmektedir. Özellikle pozitif yüklü nanopartiküller, negatif yüklü mikrobiyal hücre yüzeyleriyle elektrostatik etkileşime girerek hücre duvarı bütünlüğünü bozabilmekte ve membran geçirgenliğini artırabilmektedir (Kim ve ark., 2006; Wang ve ark., 2016). Bunun yanı sıra reaktif oksijen türlerinin oluşumunu tetikleyerek proteinler, enzim sistemleri ve nükleik asitler üzerinde hasar oluşturabildikleri bildirilmektedir. Hücrel metabolik süreçlerin etkilenmesi ve genetik materyalin zarar görmesi sonucunda bakteriyel canlılığın azalabildiği veya tamamen ortadan kaldırılabilirdiği belirtilmektedir (Bapat ve ark., 2018; Beyth ve ark., 2015; Rabea ve ark., 2003). Bu çok yönlü etki mekanizmaları, nanomateriyallerin geleneksel antimikrobiyal yaklaşımlara alternatif veya destekleyici ajanlar olarak değerlendirilmesine katkı sağlamıştır.

Rejeneratif Uygulamalar

Nanomateriyaller, antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra doku onarımı ve rejenerasyonunu destekleyebilmeleri nedeniyle rejeneratif diş hekimliği alanında da önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir (Afkhamive ark., 2024). Nanoskobik boyutları ve yüksek yüzey alanları sayesinde hücreler ve biyolojik moleküller ile etkin etkileşim kurabilmeleri, bu materiyallerin rejeneratif tedavi yaklaşımlarında değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Günümüzde farklı nanomateriyaller; hücre adezyonunun desteklenmesi, doku mühendisliği uygulamaları, büyüme faktörlerinin taşınması ve sert doku rejenerasyonunun teşvik edilmesi amacıyla araştırılmaktadır. Bu özellikler, nanoteknoloji temelli yaklaşımların rejeneratif diş hekimliği alanındaki kullanımının giderek artmasına katkı sağlamıştır. Doku mühendisliği alanında nanomateriyallerin iskele sistemlerine entegre edilmesi, dentin-pulpa kompleksinin yeniden oluşturulmasına yönelik rejeneratif yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilmektedir (Moussa ve Aparicio, 2019).

Nanomateriyallerin rejeneratif uygulamalardaki önemli avantajlarından biri, terapötik ajanların taşınması ve kontrollü salınmasına olanak sağlayabilmeleridir. Bu sistemler sayesinde biyolojik olarak aktif moleküllerin hedef dokulara yönlendirilmesi ve istenilen süre boyunca kontrollü şekilde salınması mümkün olabilmektedir. Kontrollü salım yaklaşımlarının, doku rejenerasyonu ve onarım süreçlerinin desteklenmesine katkı sağlayabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle nanomateriyaller, rejeneratif tedavi stratejilerinde yalnızca yapısal materyal olarak değil, aynı zamanda biyolojik ajanların taşınmasına yönelik platformlar olarak da değerlendirilmektedir (Afkhami ve ark., 2024). Ayrıca bazı nanomateriyaller, hücrelerin tutunmasını ve çoğalmasını destekleyen iskele sistemlerinin geliştirilmesinde kullanılabilmekte ve rejeneratif tedavi

yaklaşımlarının etkinliğini artırabilmektedir. Nanomateryallerin çok yönlü kullanım potansiyeli, pulpa rejenerasyonu, ilaç taşıma sistemleri ve kök dokularının onarımı gibi farklı rejeneratif uygulamalarda değerlendirilmelerine olanak sağlamaktadır (Zakrzewski ve ark., 2021).

Dental Materyallerin Özelliklerinin Geliştirilmesi

Nanomateryaller, dental materyallerin performansını artırmak amacıyla çeşitli sistemlere entegre edilmektedir (Diogo ve ark., 2023). Bu materyaller, yalnızca antimikrobiyal özellik kazandırmakla kalmayıp aynı zamanda terapötik ajanların taşınmasına ve materyal yüzeylerinin modifiye edilmesine de katkı sağlayabilmektedir (Diogo ve ark., 2023). Ayrıca nanopartiküllerin materyallerin sızdırmazlık özelliklerini geliştirebildiği, dentin ile mikromekanik bağlantıyı destekleyebildiği ve mineralizasyon ile ilişkili biyolojik aktiviteyi artırabildiği bildirilmektedir (Afkhami ve ark., 2024). Bu nedenle nanomateryaller, dental materyallerin fonksiyonel özelliklerini geliştirmeye yönelik önemli bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Nanomateryal ilavesinin dental materyallerin mekanik özellikleri üzerinde de olumlu etkiler oluşturabileceği bildirilmektedir (Baghdadi ve ark., 2020). Çeşitli çalışmalar, farklı nanomateryallerin kullanımı ile basınç dayanımı, boyutsal stabilite, sertlik ve elastik modül gibi fiziksel özelliklerde iyileşmeler elde edilebildiğini göstermiştir (del Carpio-Perochena ve ark., 2022; Versiani ve ark., 2016). Bunun yanı sıra bazı nanomateryallerin materyallerin sertleşme sürelerini kısaltabildiği ve yapısal bütünlüklerini destekleyebildiği bildirilmiştir (Baghdadi ve ark., 2021; Baghdadi ve ark., 2020). Bu gelişmeler, materyallerin klinik performanslarının artırılmasına katkı sağlayabilmektedir.

Nanomateryallerin dental materyallere eklenmesi, yalnızca fiziksel özelliklerin geliştirilmesine değil, aynı zamanda biyolojik performansın artırılmasına da katkı sağlayabilmektedir (Diogo ve ark., 2023). Bunun yanı sıra bazı nanopartiküllerin mineralizasyon süreçlerini destekleyerek materyallerin biyolojik aktivitesini artırabildiği bildirilmektedir (Baras ve ark., 2019; Wang ve ark., 2017). Bu özellikler, materyal ile çevre dokular arasındaki etkileşimin iyileştirilmesine ve iyileşme süreçlerinin desteklenmesine katkı sağlayabilmektedir. Özellikle nanopartiküllerin materyal yüzey özelliklerini değiştirebilmesi, dentin ile daha etkin bağlantı kurulmasına yardımcı olabilmektedir. Çalışmalar, bazı nanopartiküllerin mikromekanik adezyonu destekleyebildiğini ve materyallerin sızdırmazlık özelliklerini iyileştirebildiğini göstermektedir (Afkhami ve ark., 2024). Bu durum, materyal ile dental dokular arasındaki uyumun artırılmasına ve tedavi başarısını olumsuz etkileyebilecek mikrosızıntının azaltılmasına katkı sağlayabilmektedir (Afkhami ve ark., 2024).

Bazı nanomateryallerin yalnızca fiziksel ve antimikrobiyal özellikleri geliştirmekle kalmayıp hücresel yanıtları da etkileyebildiği bildirilmektedir. Nano-boyutlu biyolojik camların osteojenik farklılaşmayı destekleyebildiği

gösterilmiş, ayrıca biyoaktif cam nanopartikülleri içeren materyallerde osteojenik aktivitenin uyarılabildiği bildirilmiştir. Bu bulgular, nanomateriyallerin biyolojik doku yanıtını destekleyen materyallerin geliştirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir (Al-Bakhsh ve ark., 2019; Heid ve ark., 2016; Jung ve ark., 2022).

Nanomateriyallerin kullanımı, dental materyallerin biyolojik aktivitesinin artırılmasına yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesine de olanak sağlamaktadır (Baras ve ark., 2019; Wang ve ark., 2017). Özellikle amorf kalsiyum fosfat nanopartikülleri içeren sistemlerin yüksek miktarda kalsiyum ve fosfat iyonu salılabildiği bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2017). Bu iyon salınımı, mineralizasyon süreçlerinin desteklenmesine katkı sağlayabilmekte ve materyallerin biyolojik etkinliklerini artırabilmektedir (Cheng ve ark., 2017). Ayrıca bazı nanomateriyal modifikasyonlarının biyofilm oluşumunu baskılayıcı özellikler gösterebildiği ve böylece biyolojik aktivite ile antimikrobiyal etkinliği bir arada sunabildiği ifade edilmektedir (Baras ve ark., 2019; Wang ve ark., 2017).

İlaç Taşıma Sistemleri

Nanomateriyallerin dental uygulamalardaki önemli kullanım alanlarından biri, terapötik ajanların taşınması ve kontrollü salınmasının sağlanmasıdır. Nanoskobik boyutları ve yüksek yüzey alanları sayesinde çeşitli ilaçlar ve biyolojik moleküller için taşıyıcı sistem olarak görev yapabilmektedirler. Bu sayede terapötik ajanların hedef dokulara yönlendirilmesi ve kontrollü şekilde salınması mümkün olabilmektedir. Ayrıca bazı nanomateriyaller, terapötik ajanları taşımalarının yanı sıra uzun süreli antimikrobiyal etki de sağlayabilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle nanoteknoloji temelli ilaç taşıma sistemleri, hem enfeksiyon kontrolü hem de rejeneratif uygulamalar açısından önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. İlaç taşıma sistemleri, hem organik hem de metalik nanopartiküllerin kullanılabildiği ve son yıllarda diş hekimliğinde giderek daha fazla ilgi gören nanoteknoloji alanlarından biri haline gelmiştir (Virlan ve ark., 2016). Nanoteknoloji temelli taşıyıcı sistemlerin, ilaç uygulamalarının yanı sıra pulpa rejenerasyonuna yönelik yaklaşımlarda da değerlendirilebildiği bildirilmektedir (Virlan ve ark., 2016; Zakrzewski ve ark., 2021).

Sonuç

Nanomateriyaller, sahip oldukları özgün fizikokimyasal ve biyolojik özellikler sayesinde diş hekimliğinde giderek daha fazla ilgi gören biyomateriyaller arasında yer almaktadır. Nano ölçekteki boyutları, yüksek yüzey alanı/hacim oranları ve biyolojik sistemlerle etkin etkileşim kurabilme kapasiteleri, bu materyallerin geleneksel materyallere kıyasla farklı avantajlar sunmasını sağlamaktadır. Günümüzde gümüş nanopartiküller, kitosan nanopartikülleri, hidroksiapatit nanopartikülleri ve diğer nanomateriyaller; antimikrobiyal uygulamalar, rejeneratif tedavi yaklaşımları, dental materyallerin geliştirilmesi ve ilaç taşıma sistemleri gibi çeşitli alanlarda araştırılmakta ve kullanılmaktadır.

Özellikle kök kanal enfeksiyonlarının kontrolü, biyofilm eliminasyonu ve pulpa-dentin kompleksinin korunması veya yeniden oluşturulmasına yönelik çalışmalarda nanomateriyaller umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır. Bunun yanında nanomateriyallerin irrigasyon ajanları, kanal içi medikamentler, kanal dolgu materyalleri, kök tamir materyalleri ve çeşitli biyoseramik sistemlerde kullanılması, mevcut tedavi yaklaşımlarının biyolojik ve fonksiyonel özelliklerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Antimikrobiyal etkinliğin artırılması, materyal performansının iyileştirilmesi ve kontrollü ilaç salımının sağlanabilmesi, nanoteknoloji temelli yaklaşımların öne çıkan avantajları arasında yer almaktadır.

Nanomateriyallerin sunduğu bu avantajlara rağmen, biyoyumluluk, sitotoksisite, uzun dönem stabilite ve klinik güvenilirlik gibi konularda halen daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Özellikle farklı nanomateriyallerin canlı dokular üzerindeki uzun dönem etkilerinin ve olası yan etkilerinin daha kapsamlı klinik çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca nanomateriyal üretim süreçlerinin standardizasyonu ve klinik uygulamalara aktarılabilirliğinin artırılması, bu teknolojilerin rutin kullanıma entegrasyonu açısından önem taşımaktadır.

Sonuç olarak nanoteknoloji, yalnızca mevcut dental materyallerin geliştirilmesine katkı sağlayan bir yaklaşım olmanın ötesinde, gelecekte daha biyolojik, hedefe yönelik ve öngörülebilir tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilecek önemli bir araştırma alanıdır. Bununla birlikte, nanomateriyallerin rutin klinik uygulamalara daha geniş ölçekte entegre edilebilmesi için laboratuvar ve hayvan çalışmalarından elde edilen verilerin uzun dönem klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Nanomateriyallerin özelliklerinin daha iyi anlaşılması ve klinik kullanımlarının bilimsel verilerle desteklenmesiyle birlikte, bu materyallerin diş hekimliğinde daha geniş kullanım alanı bulacağı ve geleceğin tedavi yaklaşımlarında önemli bir yer edineceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Afkhami, F., Chen, Y., Walsh, L.J., Peters, O.A., & Xu, C. (2024). Application of nanomaterials in endodontics. *BME Frontiers*, 5, 0043.
- Afkhami, F., Forghan, P., Gutmann, J.L., & Kishen, A. (2023). Silver nanoparticles and their therapeutic applications in endodontics: A narrative review. *Pharmaceutics*, 15(3), 715.
- Al-Bakhsh, B.A.J., Shafiei, F., Hashemian, A., Shekofteh, K., Bolhari, B., & Behroozibakhsh, M. (2019). In-vitro bioactivity evaluation and physical properties of an epoxy-based dental sealer reinforced with synthesized fluorine-substituted hydroxyapatite, hydroxyapatite and bioactive glass nanofillers. *Bioactive Materials*, 4, 322-333.
- Al-Hamdan, R.S., Almutairi, B., Kattan, H.F., Alsuwailem, N.A., Farooq, I., Vohra, F., & Abduljabbar, T. (2020). Influence of hydroxyapatite nanospheres in dentin adhesive on the dentin bond integrity and degree of conversion: a scanning electron microscopy (SEM), Raman, Fourier transform-infrared (FTIR), and microtensile study. *Polymers*, 12(12), 2948.
- Al-Hazmi, F., Alnowaiser, F., Al-Ghamdi, A., Al-Ghamdi, A.A., Aly, M., Al-Tuwirqi, R.M., & El-Tantawy, F. (2012). A new large-scale synthesis of magnesium oxide nanowires: structural and antibacterial properties. *Superlattices and Microstructures*, 52(2), 200-209.
- Allhoff, F. (2007). On the autonomy and justification of nanoethics. *Nanoethics*, 1(3), 185-210.
- Baghdadi, I., AbuTarboush, B., Zaazou, A., Skienhe, H., Özcan, M., Zakhour, M., & Salameh, Z. (2021). Effect of sintering temperature on the physiochemical properties, microstructure, and compressive strength of a bioceramic root canal sealer reinforced with multi-walled carbon nanotubes and titanium carbide. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 119, 104524.
- Baghdadi, I., Zaazou, A., Tarboush, B.A., Zakhour, M., Özcan, M., & Salameh, Z. (2020). Physiochemical properties of a bioceramic-based root canal sealer reinforced with multi-walled carbon nanotubes, titanium carbide and boron nitride biomaterials. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 110, 103892.
- Bapat, R.A., Chaubal, T.V., Joshi, C.P., Bapat, P.R., Choudhury, H., Pandey, M., . . . Kesharwani, P. (2018). An overview of application of silver nanoparticles for biomaterials in dentistry. *Materials Science and Engineering: C*, 91, 881-898.
- Baras, B.H., Sun, J., Melo, M.A.S., Tay, F.R., Oates, T.W., Zhang, K., . . . Xu, H.H. (2019). Novel root canal sealer with dimethylaminohexadecyl methacrylate,

- nano-silver and nano-calcium phosphate to kill bacteria inside root dentin and increase dentin hardness. *Dental Materials*, 35(10), 1479-1489.
- Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., & Rizzolio, F. (2019). The history of nanoscience and nanotechnology: from chemical–physical applications to nanomedicine. *Molecules*, 25(1), 112.
- Beyth, N., Houri-Haddad, Y., Domb, A., Khan, W., & Hazan, R. (2015). Alternative antimicrobial approach: nano-antimicrobial materials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015(1), 246012.
- Bonilla-Represa, V., Abalos-Labruzzi, C., Herrera-Martinez, M., & Guerrero-Pérez, M.O. (2020). Nanomaterials in dentistry: state of the art and future challenges. *Nanomaterials*, 10(9), 1770.
- Chandrasekaran, M., Kim, K.D., & Chun, S.C. (2020). Antibacterial activity of chitosan nanoparticles: A review. *Processes*, 8(9), 1173.
- Cheng, X., Qu, T., Ma, C., Xiang, D., Yu, Q., & Liu, X. (2017). Bioactive mono-dispersed nanospheres with long-term antibacterial effects for endodontic sealing. *Journal of Materials Chemistry B*, 5(6), 1195-1204.
- del Carpio-Perochena, A., Bramante, C.M., Duarte, M.A.H., de Moura, M.R., Aouada, F.A., & Kishen, A. (2015). Chelating and antibacterial properties of chitosan nanoparticles on dentin. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 40(3), 195.
- del Carpio-Perochena, A., Nicholson, E., Singh, C.V., Camilleri, J., & Kishen, A. (2022). Impact of dentin conditioning and sealer modification with chitosan-hydroxyapatite nanocomplexes on the antibacterial and mechanical characteristics of root dentin. *Journal of Endodontics*, 48(10), 1319-1326.
- Diogo, P., Faustino, M.A.F., Palma, P.J., Rai, A., Neves, M.G.P., & Santos, J.M. (2023). May carriers at nanoscale improve the Endodontic's future? *Advanced Drug Delivery Reviews*, 195, 114731.
- Elshinawy, M.I., Al-Madboly, L.A., Ghoneim, W.M., & El-Deeb, N.M. (2018). Synergistic effect of newly introduced root canal medicaments; ozonated olive oil and chitosan nanoparticles, against persistent endodontic pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1371.
- Fernandes, G.L., Delbem, A.C.B., Do Amaral, J. G., Gorup, L. F., Fernandes, R. A., de Souza Neto, F. N., . . . Camargo, E. R. (2018). Nanosynthesis of silver-calcium glycerophosphate: promising association against oral pathogens. *Antibiotics*, 7(3), 52.
- Freitas Jr, R.A. (2000). Nanodentistry. *The Journal of the American Dental Association*, 131(11), 1559-1565.

- Heid, S., Stoessel, P.R., Tauböck, T.T., Stark, W.J., Zehnder, M., & Mohn, D. (2016). Incorporation of particulate bioactive glasses into a dental root canal sealer. *Biomedical Glasses*, 2(1).
- Hench, L.L. (2006). The story of Bioglass®. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 17(11), 967-978.
- Herman, K., Wujczyk, M., Dobrzynski, M., Diakowska, D., Wiglusz, K., & Wiglusz, R.J. (2021). In vitro assessment of long-term fluoride ion release from nanofluorapatite. *Materials*, 14(13), 3747.
- Hou, X., Fu, H., Han, Y., Xue, Y., & Li, C. (2020). Analysis of transcriptome in *Enterococcus faecalis* treated with silver nanoparticles. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 20(2), 1046-1055.
- Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chan, Y.S., Dufresne, A., & Danquah, M.K. (2018). Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 9(1), 1050-1074.
- Jung, M.-K., Park, S.-C., Kim, Y.-J., Park, J.-T., Knowles, J. C., Park, J.-H., . . . Lee, J.-H. (2022). Premixed calcium silicate-based root canal sealer reinforced with bioactive glass nanoparticles to improve biological properties. *Pharmaceutics*, 14(9), 1903.
- Karthika, J., Devi, L. S., Aravind, L., Sreedhar, S., & Nair, S.V. Endodontic Biofilms-A Review. *IJSR2020*, 9(12), 510.
- Khan, I., Saeed, K., & Khan, I. (2019). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 908-931.
- Kim, Y.H., Lee, D. K., Cha, H.G., Kim, C.W., Kang, Y.C., & Kang, Y.S. (2006). Preparation and characterization of the antibacterial Cu nanoparticle formed on the surface of SiO₂ nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry B*, 110(49), 24923-24928.
- Kishen, A., & Shrestha, A. (2015). Nanoparticles for endodontic disinfection. In *Nanotechnology in Endodontics: Current and Potential Clinical Applications* (pp. 97-119): Springer.
- Kopac, T., Bozgeyik, K., & Flahaut, E. (2018). Adsorption and interactions of the bovine serum albumin-double walled carbon nanotube system. *Journal of Molecular Liquids*, 252, 1-8.
- Kopac, T., & Erdogan, F.O. (2009). Temperature and alkaline hydroxide treatment effects on hydrogen sorption characteristics of multi-walled carbon nanotube-graphite mixture. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 15(5), 730-735.

- Mansfield, E., Kaiser, D.L., Fujita, D., & Van de Voorde, M. (2017). *Metrology and Standardization for Nanotechnology: Protocols and Industrial Innovations*: John Wiley & Sons.
- Moussa, D. G., & Aparicio, C. (2019). Present and future of tissue engineering scaffolds for dentin-pulp complex regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 13(1), 58-75.
- Neoh, K.G., Li, M., & Kang, E.-T. (2015). Characterization of nanomaterials/nanoparticles. In *Nanotechnology in Endodontics: Current and Potential Clinical Applications* (pp. 23-44): Springer.
- Özdemir, O., & Kopac, T. (2022). Recent progress on the applications of nanomaterials and nano-characterization techniques in endodontics: a review. *Materials*, 15(15), 5109.
- Profeta, A.C. (2014). Dentine bonding agents comprising calcium-silicates to support proactive dental care: Origins, development and future. *Dental Materials Journal*, 33(4), 443-452.
- Profeta, A.C., & Prucher, G.M. (2017). Bioactive-glass in endodontic therapy and associated microsurgery. *The Open Dentistry Journal*, 11, 164.
- Rabea, E. I., Badawy, M.E.-T., Stevens, C.V., Smagghe, G., & Steurbaut, W. (2003). Chitosan as antimicrobial agent: applications and mode of action. *Biomacromolecules*, 4(6), 1457-1465.
- Raura, N., Garg, A., Arora, A., & Roma, M. (2020). Nanoparticle technology and its implications in endodontics: a review. *Biomaterials Research*, 24(1), 21.
- Salas-Orozco, M., Niño-Martínez, N., Martínez-Castañón, G.-A., Méndez, F. T., Jasso, M. E. C., & Ruiz, F. (2019). Mechanisms of resistance to silver nanoparticles in endodontic bacteria: a literature review. *Journal of Nanomaterials*, 2019(1), 7630316.
- Samiei, M., Ghasemi, N., Divband, B., Balaei, E., Hosien Soroush Barhaghi, M., & Divband, A. (2015). Antibacterial efficacy of polymer containing nanoparticles in comparison with sodium hypochlorite in infected root canals. *Minerva Stomatologica*, 64(6), 275-281.
- Sanvicens, N., & Marco, M.P. (2008). Multifunctional nanoparticles—properties and prospects for their use in human medicine. *Trends in Biotechnology*, 26(8), 425-433.
- Skallevold, H.E., Rokaya, D., Khurshid, Z., & Zafar, M.S. (2019). Bioactive glass applications in dentistry. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 5960.
- Sreenivasalu, P.K.P., Dora, C.P., Swami, R., Jasthi, V.C., Shiroorkar, P.N., Nagaraja, S., . . . Anwer, M.K. (2022). Nanomaterials in dentistry: current applications and future scope. *Nanomaterials*, 12(10), 1676.

- Sung, Y.-M., Lee, J.-C., & Yang, J.-W. (2004). Crystallization and sintering characteristics of chemically precipitated hydroxyapatite nanopowder. *Journal of Crystal Growth*, 262(1-4), 467-472.
- Versiani, M.A., Abi Rached-Junior, F. J., Kishen, A., Pécora, J. D., Silva-Sousa, Y. T., & de Sousa-Neto, M. D. (2016). Zinc oxide nanoparticles enhance physicochemical characteristics of Grossman sealer. *Journal of Endodontics*, 42(12), 1804-1810.
- Vinodh, R., Sasikumar, Y., Kim, H.-J., Atchudan, R., & Yi, M. (2021). Chitin and chitosan based biopolymer derived electrode materials for supercapacitor applications: A critical review. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 104, 155-171.
- Virlan, M.J.R., Miricescu, D., Radulescu, R., Sabliov, C.M., Totan, A., Calenic, B., & Greabu, M. (2016). Organic nanomaterials and their applications in the treatment of oral diseases. *Molecules*, 21(2), 207.
- Wang, D., Lin, Z., Wang, T., Yao, Z., Qin, M., Zheng, S., & Lu, W. (2016). Where does the toxicity of metal oxide nanoparticles come from: the nanoparticles, the ions, or a combination of both? *Journal of Hazardous Materials*, 308, 328-334.
- Wang, L., Xie, X., Li, C., Liu, H., Zhang, K., Zhou, Y., . . . Xu, H.H. (2017). Novel bioactive root canal sealer to inhibit endodontic multispecies biofilms with remineralizing calcium phosphate ions. *Journal of Dentistry*, 60, 25-35.
- Wong, J., Zou, T., Lee, A. H.C., & Zhang, C. (2021). The potential translational applications of nanoparticles in endodontics. *International Journal of Nanomedicine*, 2087-2106.
- Xu, Z., Neoh, K.G., Lin, C.C., & Kishen, A. (2011). Biomimetic deposition of calcium phosphate minerals on the surface of partially demineralized dentine modified with phosphorylated chitosan. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 98(1), 150-159.
- Zaen El-Din, A.M., Hamama, H.H., Abo El-Elaa, M.A., Grawish, M.E., Mahmoud, S.H., & Neelakantan, P. (2020). The effect of four materials on direct pulp capping: An animal study. *Australian Endodontic Journal*, 46(2), 249-256.
- Zakrzewski, W., Dobrzynski, M., Nowicka, J., Pajaczkowska, M., Szymonowicz, M., Targonska, S., . . . Lubojanski, A. (2020). The influence of ozonated olive oil-loaded and copper-doped nanohydroxyapatites on planktonic forms of microorganisms. *Nanomaterials*, 10(10), 1997.
- Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Zawadzka-Knefel, A., Lubojański, A., Dobrzyński, W., Janecki, M., . . . Rybak, Z. (2021). Nanomaterials application in endodontics. *Materials*, 14(18), 5296.



BÖLÜM 38

Egzotik Ev Kuşlarında Klinik Yaklaşım: Anatomi, Muayene, Laboratuvar Tanısı, Görüntüleme, Anestezi ve Arka Ekstremit Patolojileri

Samet Yılmaz¹ & Eyüp Tolga Akyol²

1. GİRİŞ

Son yıllarda egzotik ev kuşlarının refakat hayvanı olarak popülaritesinin artması, veteriner hekimlik pratiğinde bu türlere yönelik klinik başvuruların belirgin şekilde yükselmesine neden olmuştur. Özellikle muhabbet kuşları (*Melopsittacus undulatus*), sultan papağanları (*Nymphicus hollandicus*), sevda papağanları (*Agapornis* spp.), Afrika gri papağanları (*Psittacus erithacus*) ve çeşitli ispinoz türleri hem dünyada hem de Türkiye'de en sık beslenen kuş türleri arasında yer almaktadır. Bu artış, kuş hekimliğinin yalnızca egzotik hayvan pratiğinin bir alt dalı olmaktan çıkarak kendi tanıs ve terapötik prensipleri bulunan bağımsız bir disiplin olarak değerlendirilmesini gerekli kılmıştır (Doneley, 2016; Chitty & Monks, 2018).

Papağanlar, sosyal ve zeki yapılarıyla tanınmaktadır. Özellikle Afrika gri papağanı, yüksek öğrenme kabiliyeti ve ses taklit yeteneğiyle dikkat çekmektedir. Bu kuşlar insanlarla etkileşim kurmayı sever ve uygun ortam koşullarında çeşitli sesleri taklit edebilirler (Harrison & Lightfoot, 2006).

Muhabet kuşları dünya çapında en popüler ev kuşlarından biridir. Küçük boyutları, canlı renkleri ve sosyal yapılarıyla dikkat çeken bu türler, bakımı görece kolay olmakla birlikte özelleşmiş veteriner yaklaşımı gerektirmektedir (Speer, 2023).

Sultan papağanı (*Nymphicus hollandicus*) papağangiller ailesine ait olup Afrika kökenli *Agapornis* türleriyle birlikte ülkemizde en yaygın beslenen kafes

¹ Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0007-6601-5925

² Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-9775-7557

kuşları arasında yer almaktadır. Ülkemize tropikal bölgelerden getirilen bu kuşlar zaman içinde çevreye adaptasyon kapasitesi geliştirmiştir (Per, 2018).

Kuş hekimliğini diğer veteriner disiplinlerinden ayıran temel özelliklerden biri, hastalıkların klinik seyri ile gözlenen belirtiler arasındaki ilişkinin çoğu zaman doğrusal olmamasıdır. Doğal yaşamlarında av konumunda bulunan birçok kuş türü, zayıflık ve hastalık belirtilerini mümkün olduğunca gizleme eğilimindedir. Bu davranışsal adaptasyon, klinik belirtilerin genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkmasına neden olmakta ve erken tanıyı güçleştirmektedir (Harrison & Lightfoot, 2006).

Egzotik ev kuşlarında klinik yaklaşım, klasik hastalık merkezli bakış açısından ziyade hasta merkezli ve çok boyutlu bir değerlendirme gerektirir. Hastanın türü, yaşı ve fizyolojik durumu kadar beslenme alışkanlıkları, barınma koşulları, çevresel stres faktörleri ve davranışsal özellikleri de tanısal sürecin ayrılmaz parçalarıdır (Speer, 2023; Doneley et al., 2020).

Modern kuş hekimliği, son yirmi yılda tanısal teknolojilerde meydana gelen gelişmeler sayesinde önemli ölçüde dönüşüm geçirmiştir. Bilgisayarlı tomografi, endoskopi, moleküler tanı yöntemleri ve gelişmiş görüntüleme teknikleri birçok hastalığın daha erken ve daha doğru şekilde teşhis edilmesine olanak sağlamaktadır (Pees & Krautwald-Junghanns, 2019; Speer, 2023).

Egzotik ev kuşlarında karşılaşılan klinik problemlerin dağılımı incelendiğinde sindirim sistemi hastalıkları, solunum sistemi enfeksiyonları, metabolik bozukluklar, dermatolojik hastalıklar ve kas-iskelet sistemi patolojilerinin ön plana çıktığı görülmektedir. Özellikle arka ekstremitte patolojileri klinik açıdan özel bir öneme sahiptir. Bu yapılar yalnızca hareket fonksiyonundan değil, tünek üzerinde dengede durma, beslenme davranışları ve sosyal etkileşim süreçlerinden de sorumludur (Forbes, 2016; Whitehead, 2019).

2. EGZOTİK EV KUŞLARININ ANATOMİK VE FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Egzotik ev kuşlarında başarılı klinik yaklaşımın temelini türlere özgü anatomik ve fizyolojik özelliklerin doğru anlaşılması oluşturmaktadır. Kuş organizması, uçuş yeteneğinin gerektirdiği yüksek enerji verimliliğine uyum sağlayacak şekilde evrimleşmiş olup memeli türlerinden belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar yalnızca biyolojik açıdan değil; tanısal değerlendirme, anestezi uygulamaları, cerrahi girişimler ve yoğun bakım süreçleri açısından da doğrudan klinik önem taşımaktadır (King & McLelland, 1984; O'Malley, 2005).

Veteriner kliniklerinde sıklıkla karşılaşılan muhabbet kuşları, sultan papağanları, sevdâ papağanları ve Afrika gri papağanları gibi türler arasında vücut ağırlığı, metabolik hız ve yaşam beklentisi bakımından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bununla birlikte temel anatomik organizasyon büyük ölçüde benzerdir. Klinik uygulamalarda türler arasındaki bu varyasyonların göz önünde bulundurulmaması, özellikle ilaç dozlarının hesaplanması, sıvı tedavilerinin planlanması ve anestezi yönetimi sırasında ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (Doneley, 2016).

2.1. İskelet Sisteminin Klinik Önemi

Kuş iskeleti çoğu zaman yalnızca uçuşla ilişkilendirilmekle birlikte, klinik açıdan değerlendirildiğinde tanısal ve terapötik süreçleri doğrudan etkileyen birçok özelliğe sahiptir. İskelet sisteminin en dikkat çekici özelliklerinden biri, kemiklerin önemli bir bölümünün pnömatik yapıda olmasıdır. Bu yapı kemik ağırlığını azaltırken solunum sistemi ile yakın anatomik ilişki kurulmasına da olanak sağlamaktadır. Bunun sonucu olarak bazı kırıklar yalnızca ortopedik problem oluşturmakla kalmayıp aynı zamanda hava kesesi sisteminin de etkilenmesine neden olabilmektedir (Baumel et al., 1993; Orosz et al., 1992).

Kuşlarda birçok kemiğin embriyolojik gelişim sırasında kaynaşmış olması stabiliteyi artırmaktadır. Synsacrum oluşumu bunun en belirgin örneklerinden biridir. Pelvik bölgedeki bu birleşik yapı uçuş sırasında oluşan mekanik yükleri dağıtmakta ve vücudun ağırlık merkezinin korunmasına katkıda bulunmaktadır. Ancak aynı özellik, travmatik yaralanmalarda nörolojik komplikasyon riskini de artırabilmektedir (King & McLelland, 1984).

Arka ekstremité anatomisi klinik açıdan ayrı bir önem taşımaktadır. Papağanlarda görülen zigodaktıl ayak yapısı, iki parmağın öne ve iki parmağın arkaya yönelmesi ile karakterizedir. Bu yapı tırmanma ve kavrama yeteneğini artırmakla birlikte bazı travmatik yaralanmalara ve basınç kaynaklı ayak problemlerine yatkınlık oluşturabilmektedir. Özellikle uygunsuz tünek kullanımına bağlı gelişen pododermatitis olgularında ayak anatomisinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Whitehead, 2019).

2.2. Solunum Sisteminin Klinik Özellikleri

Kuş solunum sistemi veteriner hekimlikte en dikkat çekici anatomik adaptasyonlardan birini temsil etmektedir. Memelilerden farklı olarak kuş akciğerleri genişleyip daralamaz; ventilasyon büyük ölçüde hava keseleri aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu sistem sayesinde tek yönlü hava akımı sağlanmakta ve gaz değişim verimliliği önemli ölçüde artırılmaktadır (Maina, 2005).

Hava keseleri ince duvarlı yapılardır ve vücut boşluğu içerisinde geniş alanlar kaplamaktadır. Özellikle aspergillozis gibi fungal hastalıklarda enfeksiyon yalnızca akciğerlerle sınırlı kalmayıp hava keselerine de yayılabilmektedir. Bu nedenle kuşlarda solunum sistemi hastalıklarının değerlendirilmesinde radyografi ve endoskopi gibi ileri tanısal yöntemlerin önemi büyüktür (Pees & Krautwald-Junghanns, 2019; Maina, 2005).

Solunum sisteminin klinik açıdan bir diğer önemli özelliği, diyafram bulunmaması nedeniyle göğüs kafesi hareketlerinin ventilasyondaki kritik rolüdür. Göğüs bölgesine aşırı basınç uygulanması ciddi ventilasyon bozukluklarına yol açabileceğinden fiziksel muayene, zapturapt ve anestezi uygulamaları sırasında bu hususa dikkat edilmelidir (Harrison & Lightfoot, 2006; Ludders & Matthews, 2007).

2.3. Kardiyovasküler Sistem ve Metabolik Adaptasyonlar

Kuşlar yüksek metabolik aktiviteye sahip canlılardır. Vücut ağırlığına oranla kalp büyüklüğü birçok memeli türünden daha yüksektir ve kalp atım hızları özellikle küçük türlerde dakikada birkaç yüze ulaşabilmektedir. Bu yüksek metabolik hız klinik açıdan önemli sonuçlar doğurmaktadır; iştahsızlık, dehidrasyon veya sistemik enfeksiyon gibi durumlarda hastanın klinik durumu kısa süre içerisinde kötüleşebilmektedir (Scanes, 2015; Doneley et al., 2020).

2.4. Sindirim Sisteminin Klinik Değerlendirilmesi

Kuş sindirim sistemi anatomik açıdan oldukça özelleşmiştir. Kursak, proventrikulus ve ventrikulusun birlikte çalışması sayesinde besinlerin hem depolanması hem de mekanik ve kimyasal sindirimi gerçekleştirilmektedir (Doneley, 2016).

Ev ortamında beslenen birçok kuş türünde yaygın olarak kullanılan tohum ağırlıklı diyetler uzun dönemde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Özellikle hipovitaminozis A, obezite, hepatik lipidozis ve metabolik kemik hastalıkları bu beslenme modelinin en sık görülen sonuçları arasında yer almaktadır. Klinik değerlendirme sırasında beslenme öyküsü ayrıntılı şekilde sorgulanmalı ve gerekli durumlarda diyet düzenlemeleri tedavi planının bir parçası haline getirilmelidir (Doneley, 2016; Chitty & Monks, 2018).

Sindirim sisteminin değerlendirilmesinde yalnızca mevcut semptomlar değil, dışkı karakteri, vücut kondisyonu ve kilo değişimleri de dikkate alınmalıdır. Çünkü birçok sistemik hastalık ilk belirtilerini sindirim sistemi üzerinden göstermektedir (Speer, 2023).

3. EGZOTİK EV KUŞLARINDA KLİNİK MUAYENE VE TANISAL YAKLAŞIM

Egzotik ev kuşlarında başarılı tedavi sürecinin temelini doğru ve sistematik bir tanısal yaklaşım oluşturmaktadır. Kuşların hastalık belirtilerini büyük ölçüde gizleme eğiliminde olması nedeniyle klinik pratiğin önemli bir bölümünde hasta sahipleri veteriner kliniğine "kuşum biraz durgun", "eskisi kadar ötmüyor" veya "son günlerde kabarık duruyor" gibi belirsiz şikâyetlerle başvurmaktadır. Bu ifadeler çoğu zaman altta yatan ciddi sistemik hastalıkların ilk belirtileri olabilmektedir (Harrison & Lightfoot, 2006; Doneley et al., 2020).

3.1. Anamnezin Tanısal Değeri

Kuş hekimliğinde anamnez, çoğu zaman fiziksel muayene kadar hatta bazı durumlarda daha fazla tanısal bilgi sağlamaktadır. Bunun nedeni birçok hastalığın doğrudan bakım, beslenme veya çevresel yönetim hatalarıyla ilişkili olmasıdır. Klinik değerlendirme sırasında hastanın türü, yaşı, cinsiyeti, sahiplenilme süresi ve önceki hastalıkları sorgulanmalıdır. Kafes boyutları, tünek materyalleri, ışıklandırma süresi, ortam sıcaklığı, nem oranı ve sosyal etkileşim düzeyi de ayrıntılı şekilde incelenmelidir (Doneley, 2016; Chitty & Monks, 2018).

Beslenme öyküsü özellikle önem taşımaktadır. Ayciçeği tohumu ağırlıklı diyetle beslenen papağanlarda obezite, karaciğer yağlanması ve hipovitaminosis A sık görülürken, yalnızca darıyla beslenen küçük türlerde ciddi mineral dengesizlikleri ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle beslenme alışkanlıklarının ayrıntılı şekilde sorgulanması çoğu zaman tanısal sürecin yönünü belirlemektedir (Doneley, 2016; Speer, 2023).

3.2. Uzaktan Gözlem ve Davranış Analizi

Kuşların değerlendirilmesinde ilk fiziksel temas öncesindeki gözlem aşaması büyük önem taşımaktadır. Kafes içerisinde gerçekleştirilen birkaç dakikalık dikkatli gözlem, bazen uzun süren fiziksel muayeneden daha fazla bilgi sağlayabilmektedir. Sağlıklı bir kuş çevresine ilgi gösterir, düzenli şekilde hareket eder ve çevresel uyaranlara uygun tepki verir. Hasta bireylerde kabarma, hareketsizlik, uyku süresinde artış, çevreyle ilgilenmeme veya tünekte dengesizlik gözlenebilmektedir (Harrison & Lightfoot, 2006; Doneley et al., 2020).

Davranış değişiklikleri yalnızca fiziksel hastalıkların değil, psikolojik ve çevresel problemlerin de göstergesi olabilir. Özellikle papağan türlerinde görülen tüy yolma davranışı kronik stres, sosyal izolasyon, ağrı veya metabolik hastalıklarla ilişkili olabilmektedir (Speer, 2023).

3.3. Fiziksel Muayenenin Sistemik Olarak Yürütülmesi

Vücut ağırlığı kuş hekimliğinde en önemli objektif parametrelerden biridir. Pektoral kasların değerlendirilmesi kronik enfeksiyon, neoplastik süreç veya malnütrisyon hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Baş bölgesinde gözler, infraorbital sinüsler, cere bölgesi ve oral kavite dikkatle incelenmelidir. Gaga yapısındaki değişiklikler çoğu zaman karaciğer hastalıkları, beslenme yetersizlikleri veya viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir (Doneley, 2016; Speer, 2023).

3.4. Arka Ekstremitelerin Klinik Değerlendirilmesi

Arka ekstremitte sisteminin değerlendirilmesi kuş hekimliğinde özel önem taşımaktadır. Muayene sırasında hastanın yürüyüşü dikkatle gözlenmeli, kavrama refleksi değerlendirilmeli ve her iki ekstremitte simetri açısından karşılaştırılmalıdır. Özellikle yaşlı kuşlarda veya kronik böbrek hastalığı bulunan bireylerde gelişen tek taraflı parezilerde renal kitlelerin siyatik sinir üzerine yaptığı baskı ayırıcı tanılar arasında mutlaka değerlendirilmelidir (Forbes, 2016; Whitehead, 2019).

4. LABORATUVAR TANI YÖNTEMLERİ VE KLİNİK ÖRNEKLEME TEKNİKLERİ

Egzotik ev kuşlarında laboratuvar incelemeleri, klinik muayene sırasında elde edilen bulguların doğrulanması ve prognozun değerlendirilmesi açısından modern tanısall yaklaşımın temel bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. Kuş hekimliğinde laboratuvar sonuçlarının yorumlanması memeli türlerine kıyasla daha dikkatli yaklaşım gerektirir. Aynı biyokimyasal parametre farklı kuş türlerinde farklı referans aralıklarına sahip olabilmekte, hatta yaş, cinsiyet, üreme dönemi ve beslenme durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Harrison & Lightfoot, 2006; Doneley et al., 2020).

4.1. Klinik Örneklemme Sürecinin Önemi

Özellikle küçük vücut ağırlığına sahip kuşlarda örnek alma işlemi yalnızca teknik bir uygulama değil, aynı zamanda hasta güvenliğini doğrudan etkileyen kritik bir süreçtir. Kuşlarda toplam kan hacmi vücut ağırlığının yaklaşık %8–10'unu oluşturmaktadır. Bu nedenle alınabilecek örnek miktarı son derece sınırlıdır ve aşırı örneklemeye ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (Doneley, 2016; Speer, 2023; Doneley et al., 2020).

4.2. Hematolojik Değerlendirme

Hematolojik inceleme kuş hekimliğinde en sık başvuru laboratuvar yöntemlerinden biridir. Kuş eritrositlerinin çekirdekli olması hematolojik

değerlendirmeyi memeli türlerinden farklı hale getirmektedir. Otomatik hematoloji cihazlarının güvenilirliği birçok türde sınırlı olduğundan manuel değerlendirme hâlen önemli yer tutmaktadır. Heterofil sayısındaki artış çoğu zaman bakteriyel enfeksiyonları veya inflamatuvar süreçleri düşündürürken, belirgin lenfositöz bazı viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilebilmektedir (Campbell & Ellis, 2007; Campbell, 2015).

4.3. Serum Biyokimyası ve Organ Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Biyokimyasal analizler iç organ fonksiyonlarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez araçlardır. Karaciğer hastalıklarında aspartat aminotransferaz (AST), glutamat dehidrogenaz (GLDH) ve safra asitleri; böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ise ürik asit temel parametreler arasında yer almaktadır. Memelilerde yaygın kullanılan üre ve kreatinin parametreleri kuşlarda aynı tanısal değere sahip değildir; çünkü kuşlarda temel azotlu atık ürün ürik asittir (Harr, 2006; Lumeij, 2008).

4.4. Moleküler Tanı Yöntemleri

Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli yöntemler birçok enfeksiyöz hastalığın erken dönemde tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Psittacine Beak and Feather Disease (PBFD), Avian Polyomavirus enfeksiyonları ve Chlamydia psittaci kaynaklı enfeksiyonlar PCR yöntemlerinin en sık kullanıldığı hastalıklar arasında yer almaktadır. Pek çok kuş türünde cinsiyet dimorfizmi bulunmadığından DNA analizleri yoluyla gerçekleştirilen cinsiyet tayini de önemli bir uygulama alanı oluşturmaktadır (Ritchie et al., 1997; Chitty & Monks, 2018).

4.5. Mikrobiyolojik ve Sitolojik İncelemeler

Mikrobiyolojik incelemeler özellikle enfeksiyon hastalıklarının tanısında önemli yer tutmaktadır. Kuşlarda normal flora ile patojen mikroorganizmaların ayrımı her zaman kolay olmadığından kültür sonuçları mutlaka klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir. Sitolojik incelemeler ise hızlı sonuç vermeleri ve minimal invaziv olmaları nedeniyle klinik uygulamalarda sık kullanılmaktadır (Doneley et al., 2020; Speer, 2023).

5. TANISAL GÖRÜNTÜLEME VE ENDOSKOPIK YAKLAŞIM

Egzotik ev kuşlarında klinik muayene ve laboratuvar incelemeleri birçok hastalığın tanısında önemli bilgiler sağlamakla birlikte, bazı olgularda kesin tanıya ulaşabilmek için görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Son yirmi yılda veteriner görüntüleme teknolojilerinde yaşanan gelişmeler, kuş hekimliğinde tanısal doğruluğu önemli ölçüde artırmış ve birçok hastalığın daha

erken dönemde teşhis edilmesini mümkün kılmıştır (Krautwald-Junghanns et al., 2011; Pees & Krautwald-Junghanns, 2019).

5.1. Radyografinin Klinik Değeri

Radyografi günümüzde hâlâ kuş hekimliğinde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. Kuşlarda standart radyografik inceleme genellikle ventrodorsal ve laterolateral pozisyonlarda gerçekleştirilmektedir. Normal bir radyografide kalp, karaciğer ve hava keseleri arasındaki anatomik ilişkiler dikkatle incelenmelidir. Sağlıklı kuşlarda kalp ve karaciğer silueti arasındaki "kum saati görünümü" önemli bir referans noktasıdır; bu görünümün kaybolması hepatomegali, kardiyomegali veya abdominal kitle oluşumlarının erken göstergesi olabilir (Harrison & Lightfoot, 2006; Krautwald-Junghanns et al., 2011; Doneley, 2016).

5.2. Ortopedik Olgularda Radyografik Değerlendirme

Tibiotarsus ve tarsometatarsus kırıkları egzotik ev kuşlarında en sık karşılaşılan uzun kemik yaralanmaları arasında yer almaktadır. Kırığın lokalizasyonu, tipi ve deplasman derecesi radyografik inceleme olmadan güvenilir şekilde belirlenmemektedir. Cerrahi planlama yapılacak olgularda radyografi, uygulanacak stabilizasyon yönteminin seçilmesinde temel rehber olarak kullanılmaktadır (Bennett, 1997; Forbes, 2016).

5.3. Ultrasonografinin Kullanım Alanları

Ultrasonografinin en önemli avantajlarından biri yumuşak dokuların gerçek zamanlı değerlendirilmesine olanak sağlamasıdır. Karaciğer büyümeleri, abdominal sıvı birikimleri, gonadal değişiklikler ve yumurta retansiyonu şüphesi bulunan dişi kuşlarda ultrasonografi tanısal değeri yüksek yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte hava keselerinin ultrason dalgalarının yayılımını engellemesi nedeniyle kullanım alanı memelilere kıyasla daha sınırlıdır (Krautwald-Junghanns et al., 2011; Doneley et al., 2020).

5.4. Bilgisayarlı Tomografi ve İleri Görüntüleme Teknikleri

Bilgisayarlı tomografi (BT), son yıllarda egzotik kuş hekimliğinde giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. BT'nin en önemli avantajı anatomik yapıların üst üste binmesini ortadan kaldırmasıdır. Bu özellik özellikle kafa bölgesi, sinüsler, omurga ve kompleks kırıkların değerlendirilmesinde büyük avantaj sağlamaktadır. Ortopedik açıdan değerlendirildiğinde üç boyutlu rekonstrüksiyon görüntüleri cerrahi planlamanın kalitesini belirgin şekilde artırmaktadır (Krautwald-Junghanns et al., 2011; Pees & Krautwald-Junghanns, 2019; Forbes, 2016).

5.5. Endoskopinin Tanısal ve Klinik Önemi

Modern kuş hekimliğinde endoskopi, tanısal görüntüleme yöntemleri arasında özel bir yere sahiptir. Endoskopi yalnızca görüntü elde etmeyi değil, aynı zamanda doğrudan gözlem, biyopsi alma ve bazı durumlarda terapötik müdahale gerçekleştirme olanağı da sunmaktadır. Hava kesesi endoskopisi aspergillozis ve granülomatöz lezyonların değerlendirilmesinde; koelomik endoskopi ise karaciğer, gonadlar ve abdominal organların incelenmesinde yaygın şekilde kullanılmaktadır (Harrison & Lightfoot, 2006; Speer, 2023; Krautwald-Junghanns et al., 2011).

6. KLİNİK UYGULAMALAR VE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Egzotik ev kuşlarında başarılı hasta yönetimi yalnızca doğru tanının konulmasına bağlı değildir. Destekleyici tedaviler, yoğun bakım uygulamaları ve spesifik terapötik girişimler prognozu doğrudan etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Kuşlarda metabolik hızın yüksek olması ve hastalık belirtilerinin çoğu zaman geç ortaya çıkması nedeniyle klinik müdahalelerin zamanlaması büyük önem taşımaktadır (Doneley, 2016; Speer, 2023).

6.1. Hastanın Stabilizasyonu ve İlk Müdahale

Kritik durumdaki kuşlarda tedavinin ilk aşaması hastanın fizyolojik stabilitesinin sağlanmasıdır. Hipotermi, hipoglisemi ve dehidratasyon kısa sürede ölümcül sonuçlar doğurabilmektedir. Sağlıklı kuşlarda vücut sıcaklığı türlere bağlı olarak genellikle 40–42°C arasında değişmektedir. Destekleyici ısı uygulamalarının amacı yalnızca hastayı ısıtmak değil, aynı zamanda enerji tüketimini azaltmaktır (Scanes, 2015; Doneley, 2016; Doneley et al., 2020).

6.2. Sıvı Tedavisinin Klinik Önemi

Dehidratasyon, egzotik ev kuşlarında en sık karşılaşılan sekonder problemlerdendir. Hafif dehidratasyon olgularında sıvılar oral yolla (kursak kateteri) verilebilirken, ağır dehidratasyon durumlarında subkutan, intravenöz veya intraosseöz yollar tercih edilmektedir. Subkutan enjeksiyonlar en sık prekrural kıvrıma uygulanmakta olup bir noktadan 20 ml/kg'a kadar sıvı verilebilmektedir. Küçük kuş türlerinde intravenöz erişim güçse intraosseöz kateterizasyon tibiotarsus veya ulna kemiklerine uygulanabilmektedir; bu kemikler pnömatize değildir (Samour, 2008; Doneley et al., 2020).

6.3. Beslenme Desteği ve Nutrisyonel Yönetim

Beslenme desteği, kuş hekimliğinde çoğu zaman göz ardı edilen ancak tedavi başarısını belirleyen temel unsurlardan biridir. Özellikle küçük psittasin türlerinde birkaç günlük anoreksi dahi ciddi klinik sonuçlar doğurabilmektedir.

Klinik uygulamalarda kursak sondası ile besleme ve özofagostomi tüpü ile uzun dönem beslenme desteği yaygın yöntemler arasında yer almaktadır (Doneley, 2016; Chitty & Monks, 2018; Speer, 2023).

6.4. Oksijen Tedavisi ve İlaç Uygulamaları

Dispne gözlenen bireylerde oksijen desteği çoğu zaman ilk uygulanması gereken tedavi yöntemidir. Oksijen kafesleri stres düzeyini azaltırken aynı zamanda kontrollü destek sağlamaktadır. İlaç uygulamalarında intramüsküler enjeksiyonlar genellikle pektoral kaslara yapılmaktadır. Kan alımında sağ juguler ven tercih edilmekte olup bazilik ven ve medial metatarsal ven de alternatif yollar arasında yer almaktadır (Harrison & Lightfoot, 2006; Samour, 2008; Doneley, 2016).

6.5. Yoğun Bakım Yönetimi

Yoğun bakım desteği gerektiren kuşlarda günlük vücut ağırlığı takibi, dışkı değerlendirmesi, besin tüketiminin kaydedilmesi ve davranış değişikliklerinin izlenmesi prognoz açısından önemli bilgiler sağlamaktadır. Kuşlar klinik durumlarındaki değişiklikleri çoğu zaman davranışları aracılığıyla göstermektedir; hastanın tüneğe çıkma isteği ve beslenme davranışı çoğu zaman iyileşme sürecinin erken göstergeleridir (Doneley et al., 2020; Chitty & Monks, 2018).

7. EGZOTİK EV KUŞLARINDA ANESTEZİ VE ANALJEZİ

Egzotik ev kuşlarında anestezi uygulamaları, veteriner hekimliğin en hassas ve en yüksek dikkat gerektiren alanlarından birini oluşturmaktadır. Yüksek metabolik hız, özgün solunum sistemi, küçük vücut ağırlığı ve stres faktörlerine karşı duyarlılık, anestezi yönetimini doğrudan etkilemektedir. Son otuz yılda inhalasyon anestezikleri, monitörizasyon sistemleri ve analjezik protokollerde yaşanan gelişmeler sayesinde kuş cerrahisinde mortalite oranları önemli ölçüde azalmıştır (Ludders & Matthews, 2007; Speer, 2023).

7.1. Preanestezik Değerlendirme

Anestezi başarısını belirleyen en önemli aşama operasyon öncesi gerçekleştirilen ayrıntılı değerlendirmedir. Vücut ağırlığı, hidrasyon durumu, beslenme geçmişi, solunum sistemi fonksiyonları ve kardiyovasküler stabilite ayrıntılı olarak incelenmelidir. Ürik asit, AST ve elektrolit değerleri özellikle yaşlı veya sistemik hastalık şüphesi bulunan bireylerde değerli bilgiler sağlamaktadır (Harrison & Lightfoot, 2006; Doneley, 2016).

7.2. Açlık Süresi ve Metabolik Yönetim

Memeli hayvanlarda yaygın olarak uygulanan uzun süreli aç bırakma protokolleri kuşlarda uygun değildir. Uzun süreli açlık hipoglisemi, kas katabolizması ve metabolik stres gelişimine neden olabilmektedir. Güncel yaklaşım, tür ve vücut büyüklüğüne bağlı olarak mümkün olan en kısa açlık süresinin uygulanmasıdır (Ludders & Matthews, 2007; Speer, 2023).

7.3. İnhalasyon Anestezisi

Modern kuş anestezisinin gelişiminde inhalasyon ajanlarının kullanıma girmesi dönüm noktası olarak kabul edilmektedir. Günümüzde izofluran ve sevofluran, kuş cerrahisinde en yaygın kullanılan anestezik ajanlar arasında yer almaktadır. İnhalasyon anestezisinin en önemli avantajı anestezik derinliğinin hızlı şekilde kontrol edilebilmesidir. Epiglot bulunmaması entübasyonu kolaylaştırırken, trakeal halkaların tam yapıda olması bazı özel dikkat gereksinimlerini beraberinde getirmektedir (Ludders & Matthews, 2007; Doneley et al., 2020).

7.4. Monitörizasyon ve Postoperatif Bakım

Anestezi sırasında kalp atım hızı, solunum frekansı, oksijen saturasyonu ve vücut sıcaklığı temel takip parametreleri arasında yer almaktadır. Hipotermi, kuş anestezisinde en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir; küçük vücut hacmi ve yüksek yüzey alanı nedeniyle ısı kaybı hızlı gerçekleşmektedir. Postoperatif dönemde normotermi korunması, yeterli hidrasyonun sağlanması ve erken beslenmenin desteklenmesi temel hedefler arasında yer almaktadır (Ludders & Matthews, 2007; Speer, 2023; Doneley et al., 2020).

7.5. Multimodal Analjezi Yaklaşımı

Kuşların ağrıyı memelilere benzer mekanizmalarla algıladığı bilinmektedir ve kronik ağrı davranışsal değişiklikler, immün sistem baskılanması ve iyileşme süresinde uzama gibi önemli sonuçlar doğurmaktadır. Meloksikam kuş hekimliğinde en yaygın kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan biridir. Butorfanol gibi opioid ajanlar orta ve şiddetli ağrıların kontrolünde; lokal anestezik sinir blokları ise sistemik ilaç gereksinimini azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (Paul-Murphy et al., 2009; Speer, 2023; Ludders & Matthews, 2007).

8. ARKA EKSTREMİTE PATOLOJİLERİ VE ORTOPEDİK YAKLAŞIM

Egzotik ev kuşlarında arka ekstremitelerde hastalıkları, klinik pratiğin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu patolojiler yalnızca hareket fonksiyonlarını

etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda kuşun beslenme davranışını, çevresel etkileşimlerini, sosyal aktivitelerini ve genel yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. Son yıllarda ev ortamında serbest uçuşun yaygınlaşmasıyla birlikte pencere çarpmaları, düşmeler ve ev içi travmaların görülme sıklığında belirgin artış bildirilmektedir (Orosz et al., 1992; Whitehead, 2019; Forbes, 2016).

8.1. Klinik Yaklaşım ve Değerlendirme

Ortopedik muayene yalnızca ekstremitenin incelenmesinden ibaret değildir. Başarılı bir değerlendirme için nörolojik, sistemik ve davranışsal faktörlerin de birlikte ele alınması gerekmektedir. Muayene süreci genellikle hasta kafes içerisindeyken başlamalıdır. Tek taraflı yük vermeme davranışı veya sürekli aynı ayağı koruma eğilimi klinisyen için önemli ipuçları sağlamaktadır. Ardından gerçekleştirilen fiziksel muayenede eklem hareket açıklıkları, kavrama refleksi, kas kitlesi ve ağrı yanıtları değerlendirilmelidir (Doneley, 2016; Harrison & Lightfoot, 2006; Whitehead, 2019).

8.2. Travmatik Yaralanmalar ve Kırıklar

Travmalar egzotik kuşlarda en sık karşılaşılan ortopedik problemlerin başında gelmektedir. Kırık oluşumunda yalnızca travmanın şiddeti değil, kemik kalitesi de önemli rol oynamaktadır. Özellikle uzun süre yetersiz beslenen veya metabolik kemik hastalığı bulunan bireylerde düşük enerjili travmalar dahi ciddi kırıklara neden olabilmektedir (Doneley et al., 2020).

Tibiotarsus Kırıkları

Tibiotarsus kırıkları egzotik kuş pratiğinde en sık karşılaşılan uzun kemik yaralanmaları arasında yer almaktadır. Stabil olgularda konservatif yöntemler başarılı sonuç verebilirken belirgin deplasman bulunan olgularda cerrahi stabilizasyon kaçınılmaz hale gelebilmektedir (Bennett, 1997; Forbes, 2016).

Tarsometatarsus Kırıkları

Tarsometatarsus bölgesi özellikle küçük psittasin türlerinde yaralanmaya yatkın bölgelerden biridir. Bu kemiğin yüzeyel konumu nedeniyle travmatik etkilerden kolayca etkilenebilmektedir. Uygun vaka seçiminde konservatif tedavi yöntemleri oldukça başarılı sonuçlar verebilmektedir (Bennett, 1997).

Femur Kırıkları

Femur kırıkları bölgenin yoğun kas dokusu ile çevrili olması nedeniyle stabilizasyonu güçleşebilen yaralanmalar arasında yer almaktadır. Bu nedenle femur kırıklarında cerrahi tedavi çoğu zaman daha başarılı sonuçlar sağlamaktadır (Orosz et al., 1992).

8.3. Pododermatitis

Pododermatitis (bumblefoot) egzotik ev kuşlarında en sık karşılaşılan kronik ayak hastalıklarından biridir. Uygunsuz tünek kullanımı, obezite, hareketsizlik, hipovitaminozis A ve kötü hijyen koşulları en önemli predispozan faktörler arasında yer almaktadır. Başlangıçta hafif eritem ve basınç lezyonları şeklinde ortaya çıkan hastalık ilerleyen dönemlerde ülserasyon, enfeksiyon ve hatta osteomyelite kadar ilerleyebilmektedir. Tedavide en sık yapılan hata yalnızca lokal lezyonu tedavi etmeye çalışmaktır; tünek değişiklikleri, kilo kontrolü ve beslenme düzenlemeleri yapılmadan gerçekleştirilen tedavilerde nüks oranları yüksektir (Whitehead, 2019; Speer, 2023; Doneley, 2016).

8.4. Tendon ve Yumuşak Doku Yaralanmaları

Tendon yaralanmaları önemli fonksiyon kayıplarına yol açabilmektedir. Özellikle ip dolanması, kafes ekipmanlarına takılma veya sıkışma yaralanmaları fleksör tendonlarda ciddi hasarlar oluşturabilmektedir. Bu tür yaralanmalarda erken müdahale prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Gecikmiş olgularda fibrozis gelişebilmekte ve normal fonksiyonun geri kazanılması zorlaşabilmektedir (Forbes, 2016; Orosz et al., 1992).

8.5. Nörolojik Kökenli Arka Ekstremité Problemleri

Arka ekstremité fonksiyon bozukluklarının tümü ortopedik kökenli değildir. Papağan türlerinde böbrek tümörlerinin siyatik sinir üzerine yaptığı baskı klasik örneklerden biridir; başlangıçta hafif topallık gözlenirken zamanla tek taraflı parezi gelişebilmektedir. Benzer şekilde omurga travmaları ve bazı viral enfeksiyonlar da nörolojik kaynaklı ekstremité bozukluklarına yol açabilmektedir. Bu nedenle klinik yaklaşım mutlaka ortopedik ve nörolojik değerlendirmeyi birlikte içermelidir (Rosenthal, 2015; Speer, 2023).

9. STABİLİZASYON TEKNİKLERİ VE KLİNİK UYGULAMALAR

Kuş ortopedisinde tedavinin başarısını belirleyen temel unsurlardan biri uygun stabilizasyon yönteminin seçilmesidir. Düşük vücut ağırlığı, ince kortikal kemik yapısı, yüksek metabolik aktivite ve hızlı kemik iyileşmesi tedavi planlamasını doğrudan etkilemektedir. Klinik pratiğin en önemli gerçeklerinden biri her kırığın cerrahi tedavi gerektirmediğidir; özellikle küçük psittasin türlerinde uygun seçilmiş olgularda konservatif yöntemler oldukça başarılı sonuçlar vermektedir (Bennett, 1997; Orosz et al., 1992).

9.1. Body Wrap Tekniğı

Body wrap, kuş ortopedisinde en sık kullanılan bandaj uygulamalarından biridir. Bu teknikte kanatlar vücuda kontrollü şekilde sabitlenerek hareket

azaltılmaktadır. Amaç yalnızca immobilizasyon sağlamak değil, aynı zamanda ağrıyı azaltmak ve iyileşme sürecine uygun biyomekanik ortam oluşturmaktır. Kuşlarda ventilasyon mekanizmasının göğüs hareketlerine bağımlı olması nedeniyle aşırı kompresyon ciddi solunum problemlerine yol açabilmektedir; uygulama sonrasında solunum paterni mutlaka değerlendirilmelidir (Speer, 2023; Ludders & Matthews, 2007).

9.2. Altman Splint

Altman splint, özellikle distal ekstremitte yaralanmalarında yaygın kullanılan konservatif stabilizasyon yöntemlerinden biridir. Özellikle tarsometatarsus ve distal tibiotarsus kırıklarında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Altman splint uygulamalarında düzenli kontrol kritik öneme sahiptir; uzun süreli uygulamalarda basınç nekrozu gelişme riski göz önünde bulundurulmalıdır (Bennett, 1997; Forbes, 2016).

9.3. Curved-Edge Splint

Curved-edge splint, özellikle küçük ve orta büyüklükteki psittasinlerde distal ekstremitte stabilizasyonunda etkili sonuçlar sağlamaktadır. Bu yöntemin en önemli avantajı ekstremitenin doğal anatomik pozisyonunu büyük ölçüde koruyabilmesidir. Yaklaşık 71°C'de ısıtılarak yumuşatılan termoplastik materyal kanadın ventral yüzeyine kalıplanmaktadır. Özellikle genç bireylerde ve minimal deplasmanlı kırıklarda başarılı bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (Bennett, 1997; Forbes, 2016).

9.4. Modified Schroeder-Thomas Splint

Modified Schroeder-Thomas splint, kuş ortopedisinin klasik stabilizasyon tekniklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem yalnızca kırık hattını stabilize etmekle kalmaz, aynı zamanda ekstremiteye binen yükün azaltılmasına da yardımcı olur. Ancak yöntemin uygulanması diğer konservatif tekniklere göre daha fazla deneyim gerektirmektedir; yanlış uygulamalar dolaşım bozukluklarına, eklem sertliğine ve basınç yaralarına neden olabilmektedir (Orosz et al., 1992; Forbes, 2016).

9.5. Cerrahi Stabilizasyona Geçiş Kararı

Cerrahi endikasyonlar arasında belirgin deplasmanlı kırıklar, eklem içi kırıklar, açık kırıklar ve konservatif tedavi başarısızlıkları ön plana çıkmaktadır. Modern kuş ortopedisinde intramedüller pinler, eksternal iskelet fiksatorleri ve hibrit sistemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak implant seçimi yapılırken kemiğin biyomekanik özellikleri ve kuşun vücut ağırlığı mutlaka dikkate alınmalıdır (Orosz et al., 1992; Speer, 2023).

10. KOMPLİKASYONLAR VE KLİNİK KARAR VERME

Egzotik ev kuşlarında hasta yönetiminin en zorlayıcı yönlerinden biri komplikasyonların önceden öngörülmesi ve uygun klinik kararların zamanında alınabilmesidir. Kuş ortopedisinde komplikasyonlar çoğu zaman kırığın kendisinden değil, tedavi sürecindeki hatalardan kaynaklanmaktadır. Yanlış vaka seçimi, yetersiz stabilizasyon, uygunsuz bandaj uygulamaları veya yetersiz takip süreçleri tedavi başarısını önemli ölçüde azaltabilmektedir (Forbes, 2016; Doneley et al., 2020).

10.1. Stabilizasyon Kaynaklı Komplikasyonlar

Aşırı sıkı bandajlar dolaşım bozukluklarına neden olurken, yetersiz stabilizasyon kırık hattında hareketliliğin devam etmesine yol açabilmektedir. Özellikle küçük psittasin türlerinde gelişen basınç nekrozları klinik uygulamalarda sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. Bu nedenle düzenli kontroller tedavinin ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir (Bennett, 1997; Whitehead, 2019).

10.2. Malunion ve Nonunion

Malunion kırığın anatomik olmayan pozisyonda kaynaması olarak tanımlanırken, nonunion iyileşme sürecinin tamamen durması şeklinde tanımlanmaktadır. Her iki durum da ciddi fonksiyon kayıplarına yol açabilmektedir. Nonunion gelişimi çoğunlukla enfeksiyon, ciddi yumuşak doku hasarı veya stabilizasyon yetersizliği ile ilişkilidir (Orosz et al., 1992; Forbes, 2016; Speer, 2023).

10.3. Enfeksiyonlar ve Osteomyelit

Osteomyelit nispeten nadir görülmekle birlikte geliştiğinde tedavisi oldukça güç olabilmektedir. Aseptik tekniklere uyum ve uygun antibiyotik kullanımı komplikasyon riskini belirgin şekilde azaltmaktadır (Doneley, 2016; Forbes, 2016).

10.4. Hasta Sahibi Kaynaklı Problemler

Kuş hekimliğinde tedavi başarısını etkileyen önemli faktörlerden biri de hasta sahibinin uyumudur. Bandajların erken çıkarılması, ilaçların düzensiz kullanılması, uygunsuz kafes koşulları ve kontrol muayenelerinin aksatılması komplikasyon gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle hasta sahiplerinin bilgilendirilmesi tedavi planının ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir (Doneley et al., 2020; Chitty & Monks, 2018).

11. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Egzotik ev kuşları son yıllarda veteriner hekimlik pratiğinde giderek daha önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu bölüm boyunca egzotik ev kuşlarında klinik yaklaşımın temel bileşenleri ayrıntılı şekilde ele alınmıştır. Anatomik ve fizyolojik özelliklerin doğru anlaşılması, sistematik klinik muayene, laboratuvar değerlendirmeleri, ileri görüntüleme yöntemleri ve uygun tedavi stratejileri başarılı hasta yönetiminin temelini oluşturmaktadır (Speer, 2023; Doneley et al., 2020).

Arka ekstremitte patolojileri kuş hekimliğinde sık karşılaşılan ve yaşam kalitesini doğrudan etkileyen klinik problemlerdir. Modern ortopedik yaklaşımlar sayesinde geçmişte kötü prognozlu kabul edilen birçok olguda günümüzde başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir (Forbes, 2016; Whitehead, 2019).

Gelecekte bilgisayarlı tomografi, üç boyutlu görüntüleme sistemleri, hasta spesifik implantlar ve rejeneratif tıp uygulamaları kuş ortopedisinde yeni tedavi olanakları sunmaktadır. Kök hücre tedavileri ve doku mühendisliği uygulamaları özellikle zor iyileşen ortopedik olgularda umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır (Pees & Krautwald-Junghanns, 2019; Speer, 2023).

Sonuç olarak egzotik ev kuşlarında klinik yaklaşım; tür biyolojisinin anlaşılması, güncel bilimsel verilerin takip edilmesi ve hasta merkezli karar verme süreçlerinin benimsenmesi üzerine kurulmalıdır. Modern veteriner hekimliğin sunduğu tanısallık ve terapötik olanaklar sayesinde kuş hastalarının yaşam süresi ve yaşam kalitesi her geçen yıl artmaktadır.

KAYNAKÇA

- Baumel, J. J., King, A. S., Breazile, J. E., Evans, H. E., & Vanden Berge, J. C. (1993). *Handbook of avian anatomy: Nomina anatomica avium* (2nd ed.). Nuttall Ornithological Club.
- Bennett, R. A. (1997). Orthopedic surgery. In B. W. Ritchie, G. J. Harrison, & L. R. Harrison (Eds.), *Avian medicine: Principles and application* (pp. 733–766). Wingers Publishing.
- Campbell, T. W. (2015). *Exotic animal hematology and cytology* (4th ed.). Wiley-Blackwell.
- Campbell, T. W., & Ellis, C. K. (2007). *Avian and exotic animal hematology and cytology* (3rd ed.). Blackwell Publishing.
- Chitty, J., & Monks, D. (2018). *BSAVA manual of avian practice* (2nd ed.). BSAVA.
- Doneley, B. (2016). *Avian medicine and surgery in practice: Companion and aviary birds* (2nd ed.). CRC Press.
- Doneley, B., Monks, D., Johnson, R., & Carmel, B. (2020). *Avian medicine and surgery* (3rd ed.). CRC Press.
- Forbes, N. A. (2016). Orthopedic disorders in companion birds. *Journal of Exotic Pet Medicine*, 25(2), 99–112.
- Harr, K. E. (2006). Diagnostic value of biochemistry. In G. J. Harrison & T. L. Lightfoot (Eds.), *Clinical avian medicine* (Vol. 2). Spix Publishing.
- Harrison, G. J., & Lightfoot, T. L. (Eds.). (2006). *Clinical avian medicine* (Vols. 1–2). Spix Publishing.
- King, A. S., & McLelland, J. (1984). *Birds: Their structure and function* (2nd ed.). Baillière Tindall.
- Krautwald-Junghanns, M. E., Pees, M., Reese, S., & Tully, T. N. (2011). *Diagnostic imaging of exotic pets*. Schlütersche.
- Ludders, J. W., & Matthews, N. S. (2007). Anesthesia and analgesia in birds. In G. J. Harrison & T. L. Lightfoot (Eds.), *Clinical avian medicine*. Spix Publishing.
- Lumeij, J. T. (2008). Avian clinical biochemistry. In J. J. Kaneko, J. W. Harvey, & M. L. Bruss (Eds.), *Clinical biochemistry of domestic animals* (6th ed.). Academic Press.
- Maina, J. N. (2005). *The lung-air sac system of birds*. Springer.
- O'Malley, B. (2005). *Clinical anatomy and physiology of exotic species*. Elsevier.
- Orosz, S. E., Ensley, P. K., & Haynes, C. J. (1992). *Avian surgical anatomy: Thoracic and pelvic limbs*. Saunders.

- Paul-Murphy, J., Brunson, D., & Miletic, V. (2009). Analgesia in birds. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 12(1), 71–84.
- Pees, M., & Krautwald-Junghanns, M. E. (2019). Diagnostic imaging in avian patients. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 22(1), 1–25.
- Per, E. (2018). Tropikal ormanlardan Türkiye'ye papağan ticaretinin durumu. *Turkish Journal of Forestry*, 19(3), 275–283.
- Ritchie, B. W., Harrison, G. J., & Harrison, L. R. (1997). *Avian medicine: Principles and application*. Wingers Publishing.
- Rosenthal, K. L. (2015). Avian neurology. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 18(2), 345–360.
- Samour, J. (2008). *Avian medicine* (2nd ed.). Mosby Elsevier.
- Scanes, C. G. (Ed.). (2015). *Sturkie's avian physiology* (6th ed.). Academic Press.
- Speer, B. L. (2023). *Current therapy in avian medicine and surgery* (2nd ed.). Elsevier.
- Whitehead, M. L. (2019). Orthopedic conditions in companion birds. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 22(2), 375–394.



BÖLÜM 39

Maksiller Sinüs Tabanı Yükseltmesinde Karşılaşılan Komplikasyonlar ve Tedavi Seçenekleri

Tülay Çilel¹

Giriş

Atrofik posterior maksilla, dental implant cerrahisinde çeşitli zorluklara neden olabilmektedir. Atrofik maksilla augmentasyonu için zigomatik veya pterygoid implantlar, distraksiyon osteogenezi veya kemik grefti gibi rejeneratif teknikler uygulanmaktadır. Sinüs tabanı yükseltilmesi, atrofik maksillada dental implant uygulamaları için sık tercih edilen cerrahi yöntemlerden biridir. Güvenli olmasına rağmen, her oral cerrahi işlemde olduğu gibi cerrahi esnasında veya sonrasında komplikasyon riski bulunmaktadır(1)

Posterior maksillaya standart implant yerleştirme, sinüs boşluğunun pnömatizasyonu nedeniyle dikey kemik yüksekliğinin olmaması sebebiyle sıklıkla sınırlıdır. İmplant yerleştirmeyi mümkün kılmak için, bu boşluğa girmek ve membranı yükseltmek amacıyla çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu yöntemler kemik greftleri ve membranların yanı sıra eş zamanlı implant yerleştirmeyi içerebilir(2) Bu makale, sinüs kaldırma tekniklerinin, karşılaşılabilecek komplikasyonların ve başarı oranlarının uygulanabileceği klinik durumları gözden geçirmektedir.

Maksiller sinüsün kemik grefti ile protetik amaçlı doldurulması işlemi, ilk kez 1960 yılında Boyne tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu önemli yenilik, dental implantolojide özellikle posterior maksilla bölgesinde yetersiz kemik yüksekliği olan vakalarda implant yerleştirilmesini mümkün kılmış, bu alanda çığır açmıştır. Boyne'nin geliştirdiği bu teknik, günümüzde yaygın olarak uygulanan sinüs kaldırma prosedürlerinin temelini oluşturmuştur(3)

Günümüzde sinüs tabanı yükseltme işlemi, açık (lateral pencere yöntemi) ve kapalı teknik (osteotom) olmak üzere iki farklı şekilde yapılabilmektedir. Açık teknikte, maksiler sinüs duvarında bir kemik penceresi açılarak, ortaya çıkarılan sinüs tabanının altına greft materyali uygulanmak suretiyle kemik yüksekliği artırılmaktadır. Bu teknik geniş bir çalışma alanı gerektirmektedir(4)

¹ Uzm. Dt. Tülay ÇİLEL, Trakya Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Edirne. ORCID ID: 0000-0003-3257-3092

Sinüs tabanı yükseltilmesi sırasında veya sonrasında çeşitli komplikasyonlar meydana gelebilir. Bu komplikasyonlar şunlardır:

Schneider Membranı Perforasyonu:

- Sinüs zarının yırtılması veya delinmesi, en yaygın komplikasyonlardan biridir ve cerrahi başarısızlığa yol açabilir.

Kanama: Operasyon sırasında veya sonrasında aşırı kanama, cerrahın dikkatli yönetimini gerektirir.

İmplantların Sinüse İtilmesi: İmplantların yanlış yerleştirilmesi veya stabil olmaması durumunda sinüs boşluğuna hareket edebilir.*Enfeksiyon:* Cerrahi alanın enfeksiyonu, operasyon sürecinde ya da sonrasında ortaya çıkabilir ve ciddi problemlere yol açabilir. Bu komplikasyonların önlenmesi için doğru cerrahi teknik ve post-operatif bakım büyük önem taşır(5, 6)

Hasta Faktörüne Bağlı Komplikasyonlar:

- Bu, hastanın genel sağlık durumu, sigara kullanımı, sistemik hastalıklar ve ilaç kullanımı gibi bireysel özelliklerin komplikasyon riskini artırabileceği anlamına gelir.

Sinüs tabanı yükseltilmesi işlemi öncesinde hastanın genel sağlık durumu dikkatle değerlendirilmelidir. Olası tıbbi risk faktörleri şunlardır: *Kardiyovasküler Hastalıklar:* Bu hastalar için işlem yapılmadan önce hastanın kardiyologu ile konsültasyon yapılmalıdır. Alınması gereken önlemler, herhangi bir oral cerrahi işlem için yapılması gerekenlerden farklı değildir. *Pulmoner, Endokrin ve Böbrek Hastalıkları:* Bu hastaların genel sağlık durumları ve işlem öncesi hazırlıklar dikkatle değerlendirilmelidir.

Psikolojik Bozukluklar: Hastanın işlem sırasında ve sonrasında strese maruz kalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Gerektiğinde psikiyatri uzmanıyla konsültasyon yapılabilir.

İmmün Sistem Bozuklukları: Radyoterapi ve/veya kemoterapi gören immünosupresif bireyler, artan enfeksiyon riski, geç iyileşme ve kemik metabolizmasında bozukluk nedeniyle sinüs tabanı yükseltilmesi için kontrendikasyon oluşturur.

Antibiyotik ve Antikoagülan Tedavi: Antibiyotik profilaksi uygulanması gereken durumlar ve antikoagülan tedavinin düzenlenmesi, ilgili doktorun bilgisi dahilinde değerlendirilmelidir. **Hasta değerlendirmesinde özel dikkat gerektiren durumlar:**

Kontrol Altında Olmayan Diyabet: Bu durum artan enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Post-operatif enfeksiyon, greft iyileşmesinin bozulması ve insizyon yerinde açılma görülebilir. Bu nedenle bu hastalar sinüs tabanı yükseltilmesi için kontrendikasyon oluşturur. Bu tıbbi faktörler cerrah tarafından dikkatle

değerlendirilmezse, çeşitli derecelerde komplikasyonlarla karşılaşılabilir. İyi bir ön değerlendirme ve uygun önlemlerle komplikasyon riskleri minimize edilebilir(7-9)

Schneider membranı, maksiller sinüsün iç yüzeyini örten ve sinüs tabanı yükseltme süreçlerinde kritik bir yapı olarak kabul edilen bir membrandır. Kalınlığı yaklaşık olarak 0.13 ila 0.5 mm arasında değişmekte olup, çok katlı silindirik epitel ile kaplı ve mukozal özelliklere sahiptir(10) Schneider membranı son derece ince ve hassas olup, sinüs tabanı yükseltme prosedürleri esnasında dikkatle işlenmelidir. Membranın yırtılması çeşitli komplikasyonlara sebep olabileceği için kaçınılması gereken bir durumdur(11) Schneider membranının sağlıklı ve bütün tutulması, sinüs tabanı yükseltme prosedürlerinin başarıyla sonuçlanması için hayati öneme sahiptir. Herhangi bir perforasyon veya yırtılma, enfeksiyon riski ve greft başarısızlığı gibi komplikasyonlara yol açabilir(12)

Membran tamirinde uygulanacak yöntemler perforasyonun büyüklüğüne göre değişmektedir. Bununla birlikte, sadece perforasyonun büyüklüğüne göre bir sınıflama yapılabildiği gibi, perfore sinüs membranlarının lokalizasyonu ve zorluğuna göre de bir sınıflandırma oluşturulmuştur(13) Küçük perforasyonların tamirinde yaygın olarak kolajen membran kullanılır ve kan pıhtısı doğal iyileşmeyi destekleyebilir. Orta büyüklükteki perforasyonlarda sentetik veya biyolojik materyallerle greftleme ve biyolojik bariyerler tercih edilir; bu, enfeksiyon riskini azaltırken iyileşmeyi hızlandırır. Büyük perforasyonlar genellikle açık sinüs cerrahisi gerektirir; bu durumda daha büyük greftler ve materyaller kullanılarak onarım yapılır(14)

Literatür incelemesine göre, en yaygın kullanılan perforasyon onarım yönteminin rezorbe olan membran kullanımı olduğu belirlenmiştir(15, 16) Ancak, fibrin yapıştırıcı ve siyanoakrilat adeziv uygulamalarının yer aldığı çalışmalar da mevcuttur(17, 18)

Proussaefs ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda, perforasyon oluşan sinüs tabanı yükseltilmesi işlemlerinde implant başarısının %69.5, membranın sağlam kaldığı sinüs tabanı yükseltilmesi işlemlerinde ise bu oranın %100 olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, sinüs membranı perforasyonunun implant başarısını olumsuz yönde etkilediği ortaya konulmuştur(19)

Buna karşılık, Schwartz-Arad ve arkadaşları, membran perforasyonunun implant başarısını olumsuz yönde etkilemediğini bildirmiştir(20) Karabuda ve arkadaşları ise 91 hastada uyguladıkları sinüs tabanı yükseltilmesi ve 254 implant uygulaması sonucunda, membran perforasyonu olan ve olmayan olgulardaki implant başarısının istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediğini belirtmişlerdir (21) Buna ek olarak, Khoury, sinüs membranı perforasyonu görülen sinüs tabanı yükseltilmesi işlemlerinde implant başarısının azaldığını ortaya koymuştur (22)

Maksiller sinüs cerrahisi sırasında maksiller arterlerin dalları olan posterior superior alveoler, infraorbital ve posterior lateral nasal arterler kanama riski taşır. Bu damarlar nispeten küçük olsa da, ciddi cerrahi kanamalara neden olabilirler. Ancak, bu kanamalar hayatı tehdit etmez. Lateral pencere tekniğinde en sık rastlanan arterler posterior superior alveoler ve infraorbital arterlerdir. BT incelemeleri, arterlerin %52.9'unda belirlenmiştir ve arterlerin %80'i alveol kretine ortalama 16 mm uzakta bulunur. Bu mesafe osteotomi ve implant uygulaması için yeterlidir, bu da operasyon sırasında arterle karşılaşma riskini %20'ye indirir. Operasyon öncesi BT tetkikiyle arterin yerinin belirlenmesi önerilir. İntraoperatif kanamalarda, hastanın başını dik konuma getirme, kan akışını %38 oranında azaltır. Diğer önlemler arasında tampon kullanımı, elektrokoter kullanımı, sütür uygulaması ve arteriyel kanala partiküllü kemik grefti yerleştirilmesi bulunur(7, 23-25)

İmplantların sinüse itilmesi, kret kalınlığının minimal düzeyde olduğu durumlarda primer stabilizasyon eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu durumda implantlar, Caldwell Luc tekniği ile veya endoskopik yaklaşımla çıkarılmaktadırlar. Her iki yöntem de etkili olmakla birlikte, endoskopik yaklaşımın postoperatif konfor açısından daha avantajlı olduğu bilinmektedir(5, 7, 26)

Operasyon sırasında cerrahi saha veya greft materyalinin tükürük ile kontaminasyonu ve aseptik koşulların sağlanmaması enfeksiyona sebep olabilir. Operasyon sırasında membran perforasyonu sonucu greftin sinüs içine girmesi de önemli bir etkidir. Enfeksiyon görülme oranı %10-%20 arasında değişmektedir. Bu oran, dikkatli bir cerrahi uygulama ve antibiyotik profilaksisi ile azaltılabilmektedir. Operasyon sırasında antibiyotik katılımı da önerilmektedir. Maksiller sinüs enfeksiyonunda ödem, eritem ve burundan akıntı görülmektedir. Uzun süreli enfeksiyonların tedavisinde en uygun antibiyotik seçilmesi için antibiyogram uygulaması tavsiye edilmektedir. Augmentasyon sonrası ortaya çıkan akut enfeksiyonlarda Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae ve metisiline duyarlı Staphylococcus aureus'un etkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, augmentasyon sonrası oluşan akut enfeksiyonlarda amoksisilin önerilmektedir. Postoperatif enfeksiyon durumunda ostiumun kapanmaması ve drenajın sağlanması için nazal dekonjestanlar önerilmektedir. Postoperatif dönemde şişliğin azaltılması için operasyon öncesi 8 mg deksametazonun intravenöz olarak uygulanması ve operasyonu takiben 3 gün boyunca 0.75 mg ağız yoluyla günde 2 kez kullanımı tavsiye edilmektedir(6, 7).

Sonuç

Sonuç olarak, kapalı sinüs tekniği açık sinüs tekniğine göre daha az invazivdir, ancak her iki yöntem de membran perforasyonu, implantların sinüse itilmesi ve enfeksiyon gibi benzer komplikasyonlara yol açabilir. Burada, her iki tekniğin de sinüs tabanı yükseltilmesinde benzer komplikasyon oranlarına sahip olduğunu ve

linik başarının sağlanması için ayrıntılı preoperatif planlamanın ve potansiyel komplikasyonların yönetimine yönelik gerekli tedbirlerin önemini vurgulamaktadır. Bu nedenle, her iki teknik kullanıldığında da komplikasyonları en aza indirmek için dikkatli ve titiz bir yaklaşımdır.

KAYNAKÇA

1. Tasoulis G, Yao SG, Fine JB. The maxillary sinus: challenges and treatments for implant placement. *Compend Contin Educ Dent*. 2011;32(1):10-4, 6, 8-9; quiz 20, 34.
2. AlGhamdi AS. Management of combined ridge defect and osteotome sinus floor elevation with simultaneous implant placement--a 36-month follow-up case report. *J Oral Implantol*. 2009;35(5):225-31.
3. Boyne PJ, James RA. Grafting of the maxillary sinus floor with autogenous marrow and bone. *J Oral Surg*. 1980;38(8):613-6.
4. Tatum H, Jr. Maxillary and sinus implant reconstructions. *Dent Clin North Am*. 1986;30(2):207-29.
5. Lamas Pelayo J, Penarrocha Diago M, Marti Bowen E, Penarrocha Diago M. Intraoperative complications during oral implantology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(4):E239-43.
6. Alkan A, Celebi N, Bas B. Acute maxillary sinusitis associated with internal sinus lifting: report of a case. *Eur J Dent*. 2008;2(1):69-72.
7. Katranji A, Fotek P, Wang HL. Sinus augmentation complications: etiology and treatment. *Implant Dent*. 2008;17(3):339-49.
8. Li J, Wang HL. Common implant-related advanced bone grafting complications: classification, etiology, and management. *Implant Dent*. 2008;17(4):389-401.
9. Vernamonte S, Mauro V, Vernamonte S, Messina AM. An unusual complication of osteotome sinus floor elevation: benign paroxysmal positional vertigo. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(2):216-8.
10. Becker ST, Terheyden H, Steinriede A, Behrens E, Springer I, Wiltfang J. Prospective observation of 41 perforations of the Schneiderian membrane during sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(12):1285-9.
11. Hernandez-Alfaro F, Torradeflot MM, Marti C. Prevalence and management of Schneiderian membrane perforations during sinus-lift procedures. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(1):91-8.
12. Romero-Millan J, Martorell-Calatayud L, Penarrocha M, Garcia-Mira B. Indirect osteotome maxillary sinus floor elevation: an update. *J Oral Implantol*. 2012;38(6):799-804.
13. Vlassis JM, Fugazzotto PA. A classification system for sinus membrane perforations during augmentation procedures with options for repair. *J Periodontol*. 1999;70(6):692-9.
14. Fugazzotto PA, Vlassis J. A simplified classification and repair system for sinus membrane perforations. *J Periodontol*. 2003;74(10):1534-41.

15. Choi BH, Zhu SJ, Jung JH, Lee SH, Huh JY. The use of autologous fibrin glue for closing sinus membrane perforations during sinus lifts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(2):150-4.
16. Pikos MA. Maxillary sinus membrane repair: update on technique for large and complete perforations. *Implant Dent.* 2008;17(1):24-31.
17. Choi BH, Kim BY, Huh JY, Lee SH, Zhu SJ, Jung JH, et al. Cyanoacrylate adhesive for closing sinus membrane perforations during sinus lifts. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006;34(8):505-9.
18. Cordioli G, Mazzocco C, Schepers E, Brugnolo E, Majzoub Z. Maxillary sinus floor augmentation using bioactive glass granules and autogenous bone with simultaneous implant placement. Clinical and histological findings. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12(3):270-8.
19. Proussaefs P, Lozada J, Kim J, Rohrer MD. Repair of the perforated sinus membrane with a resorbable collagen membrane: a human study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004;19(3):413-20.
20. Schwartz-Arad D, Herzberg R, Dolev E. The prevalence of surgical complications of the sinus graft procedure and their impact on implant survival. *J Periodontol.* 2004;75(4):511-6.
21. Karabuda C, Arisan V, Ozyuvaci H. Effects of sinus membrane perforations on the success of dental implants placed in the augmented sinus. *J Periodontol.* 2006;77(12):1991-7.
22. Khoury F. Augmentation of the sinus floor with mandibular bone block and simultaneous implantation: a 6-year clinical investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14(4):557-64.
23. Zijdeveld SA, van den Bergh JP, Schulten EA, ten Bruggenkate CM. Anatomical and surgical findings and complications in 100 consecutive maxillary sinus floor elevation procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(7):1426-38.
24. Chan HL, Wang HL. Sinus pathology and anatomy in relation to complications in lateral window sinus augmentation. *Implant Dent.* 2011;20(6):406-12.
25. Alshamrani AM, Mubarki M, Alsager AS, Alsharif HK, AlHumaidan SA, Al-Omar A. Maxillary Sinus Lift Procedures: An Overview of Current Techniques, Presurgical Evaluation, and Complications. *Cureus.* 2023;15(11):e49553.
26. Iida S, Tanaka N, Kogo M, Matsuya T. Migration of a dental implant into the maxillary sinus. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000;29(5):358-9.



BÖLÜM 40

Diş Hekimliğinde PRP ve PRF Uygulamaları

Dilek Menziletoğlu¹

1. GİRİŞ

Diş hekimliğinde sert ve yumuşak dokuların yeniden oluşturulması, özellikle implantoloji, periodontoloji ve ağız, diş ve çene cerrahisi uygulamalarında tedavinin başarısını belirleyen temel unsurlardan biridir. Doku rejenerasyonu; hücresel proliferasyon, farklılaşma, matriks oluşumu ve yeniden şekillenme gibi birbirini takip eden çok sayıda biyolojik mekanizmayı içeren karmaşık bir iyileşme sürecidir. Bu sürecin desteklenmesi amacıyla kemik greftleri, biyomateryaller, büyüme faktörleri, doğal veya sentetik iskele yapılar ile son yıllarda kök hücre temelli yaklaşımlar yaygın olarak kullanılmaktadır (Brown ve ark., 2013; Lane ve ark., 2014). Günümüzde geliştirilen çeşitli cerrahi teknikler ve biyolojik materyaller, maksilla ve mandibulada meydana gelen kemik kayıplarının onarılması ile rezidüel alveolar kretin hacim ve morfolojisinin yeniden kazanılmasında önemli rol oynamaktadır (Rodella ve Bonazza, 2015). Otojen trombosit konsantreleri hem diş hekimliğinde hem de tıbbın farklı disiplinlerinde doku iyileşmesini desteklemek amacıyla kullanılan biyolojik tedavi yöntemleri arasında önemli bir yer edinmiştir (Bettega ve Schir, 2012; Anitua ve ark., 2015). Hastanın kendi kanından elde edilen trombositten zengin ürünlerin kullanımı, biyoyumumluluklarının yüksek olması ve otolog özellik taşımaları nedeniyle giderek daha fazla tercih edilmektedir. Bu biyomateryaller, büyüme faktörleri ve çeşitli biyolojik mediyatörlerin kontrollü salınımını sağlayarak yara iyileşmesini hızlandırmakta; sert ve yumuşak dokuların rejenerasyonuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca herhangi bir biyokimyasal modifikasyon gerektirmeden kolaylıkla hazırlanabilmeleri, klinik uygulamalarda önemli avantaj sağlamaktadır. Elde edilen fibrin ağı içerisinde trombositler ve lökositler yoğun şekilde bulunmakta ve bu yapı doğal iyileşme mekanizmalarını destekleyen otolog bir biyomateryal görevi görmektedir (Koçyiğit ve ark., 2012). Son yirmi yılda yapılan çalışmalar, trombositlerin yara iyileşmesindeki fizyolojik etkilerini ayrıntılı biçimde ortaya koymuş ve özellikle ağız, diş ve çene cerrahisi uygulamalarında daha öngörülebilir ve başarılı klinik sonuçlar elde edilmesine katkı sağladığını göstermiştir (Rodella ve Bonazza, 2015).

¹ Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD., ORCID: 0000-0002-2539-0688

2. TROMBOSİT KONSANTRELERİNİN GELİŞİMİ

Trombosit konsantrelerinin klinik kullanımıyla ilgili ilk kavramsal çalışmalar 1950'li yıllara dayanmaktadır. "Trombositten zengin plazma (PRP)" kavramı ilk kez 1954 yılında Kingsley tarafından kullanılmış ve trombosit konsantrelerinin kan pıhtılaşmasındaki işlevine dikkat çekilmiştir (Kingsley, 1954). Trombositlerin yara iyileşmesindeki klinik etkisi ise 1986 yılında Knighton ve ark.'nın çalışmasıyla daha belirgin hale gelmiştir. Araştırmacılar, iyileşmeyen kronik ülseri bulunan 49 hastada iki aşamalı santrifüj yöntemiyle elde ettikleri ve "Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)" olarak adlandırdıkları preparatı uygulamış, elde edilen sonuçların yara iyileşmesi açısından umut verici olduğunu bildirmişlerdir (Knighton ve ark., 1986).

Oral ve maksillofasiyal cerrahide trombosit konsantrelerinin kullanımı ise Whitman ve ark.'nın 1997 yılında yayımladıkları çalışma ile başlamıştır. Araştırmacılar, hematoloji laboratuvarında hücre ayırıcı sistem kullanarak elde ettikleri trombosit konsantrelerini cerrahi uygulamalarda kullanmışlardır. Bu preparatlar PRP olarak adlandırılmış olmakla birlikte, nihai ürünün fibrin jel benzeri özellik gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca çalışmada preparatın lökosit içeriğine ilişkin ayrıntılı bilgi verilmemiş, esas olarak trombosit yoğunluğu üzerinde durulmuştur (Whitman ve ark., 1997; Dohan Ehrenfest ve ark., 2013).

PRP kavramının yaygınlaşmasında önemli dönüm noktalarından biri, Marx ve ark.'nın 1998 yılında yayımladığı maksillofasiyal kemik grefti rekonstrüksiyonu çalışmasıdır. Bu çalışmada, transfüzyon uygulamalarında kullanılan hücre ayırıcı sistemlere benzer cihazlarla elde edilen PRP'nin sığır kaynaklı trombin ile aktive edildiği ve son ürünün fibrin jel yapısında olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu preparatların lökosit içeriği hakkında ayrıntılı bilgi sunulmamıştır (Marx ve ark., 1998; Dohan Ehrenfest ve ark., 2013).

PRP'nin klinik kullanımının artmasıyla birlikte birtakım sınırlılıkları da ortaya çıkmıştır. Hazırlama sürecinde antikoagülanlar ile birlikte sığır trombini veya kalsiyum klorür gibi ek ajanların kullanılması gerekmekte, ayrıca hazırlama işlemi çok sayıda santrifüj ve ayırıştırma aşaması nedeniyle zaman alıcı olmaktadır. Bunun yanında PRP'nin sıvı yapısı, özellikle kemik greftleri gibi biyomateriyallerle kombine kullanımını gerekli kılmaktadır (Choukroun ve ark., 2017). Yapılan çalışmalar, PRP'de büyüme faktörlerinin büyük bölümünün erken dönemde salındığını, oysa doku rejenerasyonu açısından büyüme faktörlerinin daha uzun süre kontrollü olarak salınmasının daha avantajlı olduğunu göstermiştir (Saluja ve ark., 2011; Kobayashi ve ark., 2016). Bu sınırlılıklar, ikinci nesil trombosit konsantrelerinin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Bu amaçla geliştirilen trombositten zengin fibrin (PRF), herhangi bir antikoagülan kullanılmadan hazırlanan ve büyüme faktörlerini fibrin ağı içerisinde hapsederek

uzun süreli salınım sağlayan bir biyomateryaldir (Dohan Ehrenfest ve ark., 2010). Ayrıca PRF, trombositlerin yanı sıra yara iyileşmesinde önemli rol oynayan lökositleri de içermektedir (Choukroun ve ark., 2017).

PRF ilk kez 2001 yılında Choukroun ve ark. tarafından tanımlanmış olup özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. PRP'ye kıyasla hazırlanmasının daha kolay olması, ek biyokimyasal ajan gerektirmemesi ve tamamen otolog bir biyomateryal olması önemli avantajları arasında gösterilmektedir (Borie ve ark., 2015). Günümüzde ise ileri trombosit zengin fibrin (A-PRF) ve enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin (i-PRF) gibi yeni nesil sistemler üzerinde yoğun araştırmalar sürdürülmektedir.

3. TROMBOSİT KONSANTRELERİ

Trombosit konsantreleri, bireyin kendi periferik kanından elde edilen ve doku iyileşmesi ile rejenerasyon süreçlerinde etkili çok sayıda biyolojik mediyatörü içeren otolog kan ürünleridir. Bu preparatlar; anjiyogenez, kemotaksi, hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve hücre dışı matriks sentezi gibi doku yenilenmesinin temel basamaklarında görev alan büyüme faktörleri, sitokinler ve trombositlerden zengin bir biyolojik ortam sağlamaktadır (Prakash ve Thakur, 2011).

Trombositlerin biyolojik etkinlikleri büyük ölçüde içerdikleri salgı granülleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Trombositlerde α -granülleri, yoğun granüller ve lizozomal granüller olmak üzere üç temel granül tipi bulunmaktadır. Bunlar arasında en fazla sayıda bulunan α -granülleridir ve bu granül yüksek protein içeriğine sahip olup çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler açısından oldukça zengindir. Bu granüller içerisinde başlıca vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1), trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) yer almaktadır. Trombosit aktivasyonu sonrasında salınan bu biyolojik mediyatörler, hem sert hem de yumuşak dokularda iyileşme sürecinin düzenlenmesine ve hızlandırılmasına katkı sağlamaktadır. Cerrahi uygulamalarda rejeneratif tedavileri desteklemek amacıyla kullanılan trombosit konsantreleri çoğu zaman genel olarak PRP başlığı altında değerlendirilse de, günümüzde farklı özelliklere sahip birçok trombosit türevi tanımlanmıştır. Bu preparatlar arasındaki farklılıklar; uygulanan santrifüj protokolü, santrifüjün hızı ve süresi, kullanılan antikoagülan veya diğer kimyasal ajanlar ile elde edilen fibrin yapısının özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca preparatların içerdiği trombosit, lökosit ve büyüme faktörü miktarları da kullanılan yöntemle göre değişiklik göstermektedir. Bu nedenle tüm trombosit

konsantrelerinin yalnızca "PRP" olarak adlandırılması güncel sınıflandırma açısından yeterli kabul edilmemektedir (Rodella ve Bonazza, 2015).

Trombosit konsantrelerinin elde edilmesinde kullanılan farklı protokoller, preparatların biyolojik özelliklerini ve içeriklerini doğrudan etkilemektedir. Günümüzde trombosit ürünleri, özellikle fibrin mimarisi ve lökosit içerikleri dikkate alınarak yedi temel grupta sınıflandırılmaktadır (Dohan ve ark. 2009; Rodella ve Bonazza, 2015):

- ☐ Saf trombositten zengin plazma (Pure Platelet-Rich Plasma, P-PRP)
- ☐ Lökosit ve trombositten zengin plazma (Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma, L-PRP)
- ☐ Saf trombositten zengin fibrin (Pure Platelet-Rich Fibrin, P-PRF)
- ☐ Lökosit ve trombositten zengin fibrin (Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin, L-PRF)
- ☐ İleri trombositten zengin fibrin (Advanced Platelet-Rich Fibrin, A-PRF)
- ☐ Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin (Injectable Platelet-Rich Fibrin, i-PRF)
- ☐ Konsantr büyüme faktörü (Concentrated Growth Factor, CGF)

3.1. Trombosit Zengin Plazma (PRP)

PRP, normal periferik kana kıyasla daha yüksek konsantrasyonda trombosit ve çok sayıda büyüme faktörü içeren, düşük hacimli plazmadan oluşan otolog bir biyolojik üründür. Rejeneratif tıp ve cerrahi alanlarında yaygın olarak kullanılan PRP'nin; sinir dokusu, sert doku ve yumuşak dokularda iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra içerdiği lökositler ve interlökinler aracılığıyla immün yanıtı desteklediği, ayrıca antimikrobiyal özellik gösterebildiği de belirtilmektedir (Plachokova ve ark., 2008). Doğal kan pıhtısının hücresel bileşimi incelendiğinde yaklaşık olarak %95 oranında eritrosit, %5 oranında trombosit ve %1'den daha az oranda lökosit içerdiği görülmektedir. Buna karşılık PRP preparatlarında trombosit konsantrasyonu belirgin şekilde artmakta, eritrosit oranı ise önemli ölçüde azalmaktadır. Genel olarak PRP; yaklaşık %95 trombosit, %4 eritrosit ve %1 oranında lökosit içermektedir. Elde edilen preparat doğrudan cerrahi alana uygulanabileceği gibi, kemik greftleri veya diğer biyomateriyallerle kombine edilerek de kullanılabilir. PRP, hazırlanma aşamasında antikoagülan kullanılan bir trombosit konsantresidir. Hazırlandıktan sonra belirli bir süre saklanabilmesine rağmen, biyolojik etkinliğinin korunabilmesi açısından mümkün olan en kısa sürede uygulanması önerilmektedir. Bunun temel nedeni, içerdiği büyüme

faktörlerinin büyük bölümünün ilk saat içerisinde salınması ve biyolojik aktivitesinin uygulama bölgesinde sınırlı bir süre devam etmesidir. Yapılan çalışmalarda, büyüme faktörlerinin yaklaşık %95'inin ilk bir saat içerisinde serbest kaldığı ve PRP'nin klinik etkisinin yaklaşık bir hafta boyunca sürdüğü bildirilmiştir (Taşkaldıran ve ark., 2011).

PRP'nin önemli özelliklerinden biri de fibrin açısından zengin yapısıdır. Bu özellik preparata yapışkan bir kıvam kazandırmakta ve özellikle kemik greftlerinin stabilizasyonunda biyolojik bir destek görevi görmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca defekt bölgesinde pıhtı oluşumunu destekleyerek hemostatik etki gösterebildiği bildirilmektedir. Bunun yanında yönlendirilmiş doku rejenerasyonu uygulamalarında biyolojik bir membran gibi davranarak epitel dokusunun apikal yöndeki ilerlemesini sınırlandırabileceği ve böylece rejeneratif iyileşmeye katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Özdemir ve Ökte, 2007).

PRP; çok sayıda büyüme faktörü ile birlikte hücre adezyonunda görev alan çeşitli proteinleri içeren karmaşık bir biyolojik yapıya sahiptir. İçeriğinde başlıca Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) ve Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF) yer almaktadır. Bunun yanında fibrin, fibronektin ve vitronektin gibi hücre adezyon molekülleri de bulunmaktadır. Bu biyolojik içerik, PRP'nin yara iyileşmesini hızlandıran ve doku yenilenmesini destekleyen önemli bir rejeneratif ajan olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır (Lynch ve ark., 2008).

Klinikte, PRP hazırlanabilmesi için uygun bir santrifüj sistemi ile gerekli yardımcı ekipmanın bulunması gerekmektedir (Alkan ve Esen, 2006). Günümüzde farklı PRP hazırlama sistemleri geliştirilmiş olsa da temel prensip benzerdir. İlk aşamada hastadan yaklaşık 8-10 mL venöz kan alınır ve pıhtılaşmanın önlenmesi amacıyla uygun bir antikoagülan ile karıştırılır. Daha sonra bu örnek belirli bir hız ve sürede santrifüj edilerek kanın şekilli elemanlarının yoğunluklarına göre ayrılması sağlanır. İlk santrifüj işlemi sonrasında tüpte üst bölümde sarı renkli plazma tabakası, alt bölümde ise eritrositlerden oluşan yoğun hücresel tabaka gözlenir. Trombositlerin büyük kısmı plazmanın alt kısmında, eritrositlere yakın bölgede toplanmaktadır. Daha sonra plazma tabakası ve eritrositlerin üst kısmındaki küçük bir bölüm dikkatli bir şekilde ikinci bir tüpe aktarılır. İkinci santrifüj işlemi ile trombositlerin tüpün alt kısmında yoğunlaşması sağlanır ve üstte kalan süpernatant ayrılarak PRP elde edilir. Yaklaşık 8 mL tam kandan, cerrahi uygulamalarda kullanılabilecek ortalama 0,6-0,7 mL hacminde PRP elde edildiği bildirilmektedir (Keceli ve ark., 2008).

3.1.1 Diş Hekimliğinde PRP'nin Kullanım Alanları

PRP'nin içerdiği büyüme faktörleri ve biyolojik mediyatörler nedeniyle doku iyileşmesini ve rejenerasyonu desteklediği gösterilmiş, bu nedenle diş hekimliği ve ilişkili cerrahi alanlarda geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahi, implantoloji, periodontoloji ve rejeneratif tedavilerde PRP'den yararlanılmaktadır. PRP'nin diş hekimliği ve ağız-yüz-çene cerrahisindeki başlıca kullanım alanları aşağıda özetlenmiştir:

- ☐ Distraksiyon osteogenezi sırasında kemik oluşumunu ve iyileşmeyi desteklemek amacıyla kullanılmaktadır (Swennen ve ark., 2005).
- ☐ Periferik sinir yaralanmalarında sinir rejenerasyonunu hızlandırmak amacıyla uygulanabilmektedir (Elgazzar ve ark., 2008).
- ☐ Yüz estetiği ve yumuşak doku gençleştirme uygulamalarında destekleyici biyolojik ajan olarak kullanılmaktadır (Cervelli ve ark., 2009).
- ☐ Yanık yaralarının iyileşmesini hızlandırmak amacıyla çeşitli tedavi protokollerinde yer almaktadır (Pallua ve ark., 2010).
- ☐ Diş çekimi sonrasında alveol iyileşmesini desteklemek ve postoperatif dönemi iyileştirmek amacıyla uygulanmaktadır (Rutkowski ve ark., 2007).
- ☐ Gömülü üçüncü molar cerrahisinden sonra çekim soketine yerleştirilerek ağrı, ödem ve iyileşme sürecinin olumlu yönde etkilenmesi hedeflenmektedir (Ogundipe ve ark., 2011).
- ☐ Kist enükleasyonu sonrasında oluşan kemik defektlerinde rejenerasyonu desteklemek amacıyla kullanılmaktadır (Bielecka ve ark., 2008).
- ☐ Travmatik veya cerrahi kaynaklı yumuşak doku yaralanmalarında iyileşme sürecini hızlandırmak amacıyla uygulanabilmektedir (Kazakos ve ark., 2009).
- ☐ Sert doku greftleme işlemlerinde kemik greftleri ile kombine edilerek osteojenik etkinliğin artırılması amaçlanmaktadır (Choi ve ark., 2005).
- ☐ Dental implant uygulamalarında biyolojik yapıştırıcı ve osseointegrasyonu destekleyici materyal olarak kullanılabilir (Anand ve Mehta, 2012).
- ☐ Periodontal ve protetik tedavilerde sahip olduğu rejeneratif özelliklerden yararlanılmaktadır (Forni ve ark., 2013).
- ☐ Deneysel çalışmalarda, implant çevresindeki kemik rejenerasyonunu desteklediği ve yeni kemik oluşumunu artırabildiği bildirilmiştir (Anitua ve ark., 2009).

□ Maksiller sinüs tabanı yükseltme (sinus lift) işlemlerinde kemik oluşumunu desteklemek amacıyla kullanılmaktadır (Wiltfang ve ark., 2003).

□ Alveoler yarık onarımı ile oral ve nazal fistül tedavisinde yara iyileşmesini hızlandırıcı ve rejenerasyonu destekleyici etkilerinden yararlanılmaktadır (Papli ve Chen, 2007).

3.2. Büyüme Faktöründen Zengin Plazma (PRGF)

Büyüme Faktöründen Zengin Plazma (PRGF), hastanın periferik venöz kanından elde edilen ve özellikle büyüme faktörlerinin kontrollü ve uzun süreli salınımını hedefleyen otolog bir trombosit konsantresidir. PRGF'nin hazırlanmasında, Anitua tarafından geliştirilen ve modifiye edilmiş PRP protokolü esas alınmaktadır (Anitua ve ark., 2015).

PRGF ile klasik PRP arasındaki temel fark, büyüme faktörlerinin daha uzun süre biyolojik olarak aktif kalmasını sağlayacak şekilde optimize edilmiş olmasıdır. Hazırlanma aşamasında antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanılmakta ve tek santrifüj aşaması ile elde edilmektedir. Aktivasyon sonrasında üç boyutlu fibrin ağı meydana gelmekte, bu yapı doku defektlerine uygulanarak hücre göçünü destekleyen ve doku yenilenmesine uygun bir mikroçevre oluşturmaktadır. PRGF'nin oluşturduğu fibrin matriksi, yumuşak doku iyileşmesi ile kemik rejenerasyonunu desteklemek amacıyla sürekli olarak büyüme faktörleri ve biyolojik proteinler salmaktadır. Bu nedenle özellikle diş çekim soketlerinin korunmasında, yumuşak doku epitelizeasyonunun hızlandırılmasında ve rejeneratif cerrahi uygulamalarında etkili bir biyomateryal olarak kullanılmaktadır (Rodella ve Bonazza, 2015).

3.3. Trombositten Zengin Fibrin (PRF)

Trombositten zengin plazmanın hazırlanmasında kullanılan antikoagülanlar ve ek aktivatörlerin neden olduğu bazı biyolojik ve teknik sınırlılıklar, yeni nesil trombosit konsantrelerinin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Bu doğrultuda, 2000'li yılların başında Joseph Choukroun ve çalışma arkadaşları, herhangi bir antikoagülan veya ek biyokimyasal ajan kullanmaksızın hazırlanabilen ikinci nesil bir trombosit konsantresi geliştirmiştir. Bu preparat, daha sonra "Trombositten Zengin Fibrin (PRF)" olarak adlandırılmıştır (Choukroun ve ark., 2001).

PRF'nin elde edilmesinde tam kan, herhangi bir antikoagülan eklenmeden tek aşamalı santrifüj işlemine tabi tutulmaktadır. İlk tanımlanan protokolde kan örnekleri yaklaşık 2700 rpm hızında ve 12 dakika süreyle santrifüj edilmiş, böylece trombositler ile büyüme faktörlerinden zengin fibrin pıhtısı elde edilmiştir. Bu yeni trombosit konsantresinin biyolojik özellikleri ve klinik

uygulamaları, Dohan ve ark.'nın 2006 yılında yayımladıkları derleme serisinde ayrıntılı olarak açıklanmıştır (Choukroun ve ark., 2001; Dohan ve ark., 2006).

PRF, ikinci nesil trombosit konsantresi olarak kabul edilmekte olup, trombositler ve çok sayıda büyüme faktörünü içeren yoğun bir fibrin matrisinden oluşmaktadır. Özellikle günümüzde sıklıkla kullanılan lökosit zengin PRF (L-PRF) preparatları, trombositlerin yanı sıra lökositleri de içermektedir. Fibrin ağı içerisinde bulunan bu hücreler, yara iyileşmesi sürecinde bağışıklık yanıtının düzenlenmesine katkıda bulunmakta, enfeksiyonlara karşı savunmayı güçlendirmekte ve çeşitli büyüme faktörlerinin kontrollü salınımını sağlayarak doku yenilenmesini desteklemektedir (Ghasemzadeh ve Hosseini, 2015).

Doku mühendisliği açısından değerlendirildiğinde başarılı bir rejeneratif materyalin üç temel özelliğe sahip olması gerektiği kabul edilmektedir. Bunlardan ilki, hücrelerin tutunmasına ve çoğalmasına olanak sağlayan üç boyutlu bir iskele yapısıdır. İkinci özellik, doku onarımına katılan hücrelerin yara bölgesine göçünü ve birikimini destekleyen hücresel bileşendir. Üçüncü özellik ise hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenleyen biyolojik olarak aktif büyüme faktörlerinin varlığıdır. PRF, bu üç temel özelliği aynı anda bünyesinde bulunduran bir biyomateryal olarak değerlendirilmektedir (Choukroun ve ark., 2017).

PRF'nin üç boyutlu fibrin ağı, hücrelerin tutunması için doğal bir iskele görevi görmektedir. Bunun yanında içerdiği trombositler, lökositler, nötrofiller ve makrofajlar gibi hücresel bileşenler, rejeneratif süreçte görev alan hücrelerin defekt bölgesine göçünü kolaylaştırmaktadır. Ayrıca fibrin matrisi, büyüme faktörlerinin depolandığı ve yaklaşık 10-14 gün boyunca kontrollü olarak salındığı biyolojik bir rezervuar işlevi görmektedir (Choukroun ve ark., 2017).

PRF'nin klinik uygulamalarında dikkat çeken önemli özelliklerden biri de neovaskülarizasyonu desteklemesidir. Yeni damar oluşumunu teşvik ederek yara bölgesinin kanlanmasını artırmakta, böylece iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Aynı zamanda ağız boşluğunun mikrobiyal ortamına karşı koruyucu etki göstererek enfeksiyon riskinin azaltılmasına katkıda bulunmaktadır. Yumuşak doku iyileşmesi açısından değerlendirildiğinde PRF'nin başlıca üç etkisi bulunmaktadır: anjiyogenezin desteklenmesi, immün yanıtın düzenlenmesi ve epitelizasyonun hızlandırılması. Bu özellikleri sayesinde PRF, günümüzde oral ve maksillofasiyal cerrahide en sık tercih edilen otolog rejeneratif biyomateryallerden biri haline gelmiştir (Choukroun ve ark., 2017).

PRF hazırlanması, diğer trombosit konsantrelerine kıyasla daha basit ve pratik bir protokole sahiptir. Yöntemin önemli avantajlarından biri, özel ve karmaşık

ekipman gerektirmemesi nedeniyle klinik ortamda kolaylıkla uygulanabilmesidir. PRF elde etmek amacıyla hastadan alınan venöz kan, herhangi bir antikoagülan içermeyen yaklaşık 10 mL hacmindeki cam kaplı plastik tüplere aktarılır ve vakit kaybetmeden santrifüj işlemine başlanır. Klasik PRF protokolünde kan örnekleri genellikle 2700 rpm'de 12 dakika veya 3000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilmektedir. Tüplerde antikoagülan bulunmadığından, kan örneği tüpe alındığı andan itibaren doğal pıhtılaşma süreci başlamaktadır. Bu nedenle kan alma işlemi ile santrifüj arasındaki sürenin mümkün olduğunca kısa tutulması önemlidir (Dohan ve ark., 2006; Raja ve Naidu, 2008).

Santrifüj işlemi tamamlandığında tüp içerisinde yoğunluk farklarına bağlı olarak üç farklı tabaka oluşmaktadır. En üstte hücrelerden fakir plazma tabakası yer alırken, tüpün alt bölümünde eritrositlerden oluşan kırmızı kan hücreleri tabakası bulunmaktadır. Bu iki tabaka arasında ise PRF pıhtısı yer almakta olup, trombositler ve lökositler açısından zengin üç boyutlu bir fibrin matriksi oluşturmaktadır. Bu fibrin ağı, hücrelerin tutunmasına olanak sağlayan doğal bir iskele görevi görmektedir ve yara iyileşmesi sırasında biyolojik olarak aktif çok sayıda molekülün kontrollü salınımına aracılık etmektedir (Dohan ve ark., 2006).

Standart üretim protokolü ile elde edilen PRF, periferik kanda bulunan birçok biyolojik bileşeni fizyolojik yapısını koruyarak bünyesinde barındırmaktadır. PRF'nin temel bileşenlerini trombositler, yoğun fibrin ağı ve çok sayıda büyüme faktörü oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra çeşitli sitokinler, lökositler ve dolaşımdaki progenitör hücreler de PRF yapısında yer almaktadır. PRF içerisinde bulunan başlıca hücresel elemanlar; monositler, T ve B lenfositler ile nötrofilik granülositlerdir. Ayrıca trombositlerden salınan büyüme faktörleri ve sitokinler, hücre proliferasyonu, anjiyogenez, kemotaksi ve doku yenilenmesi gibi rejeneratif süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu zengin biyolojik içerik sayesinde PRF, günümüzde oral ve maksillofasiyal cerrahi başta olmak üzere birçok rejeneratif tedavi yaklaşımında etkin bir biyomateryal olarak kullanılmaktadır (Balcı ve Toker, 2012; Ghanaati ve ark., 2014).

3.4. İleri Trombositten Zengin Fibrin (A-PRF)

İleri trombositten zengin fibrin (Advanced Platelet-Rich Fibrin, A-PRF), Choukroun ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen, lökosit ve büyüme faktörü içeriğinin artırılmasını amaçlayan yeni nesil bir PRF protokolüdür (Choukroun, 2014). Bu yöntemde hastadan alınan venöz kan, antikoagülan içermeyen 10 mL hacmindeki steril cam tüplere aktarılmakta ve daha sonra düşük santrifüj kuvveti kullanılarak işleme tabi tutulmaktadır. Standart A-PRF protokolünde kan örnekleri yaklaşık 1500 rpm (100 g) hızında 14 dakika süreyle

santrifüj edilmekte ve böylece A-PRF pıhtısı elde edilmektedir (Ghanaati ve ark., 2014).

Santrifüj işleminin tamamlanmasının ardından kan üç ayrı tabakaya ayrılmaktadır. En üstte hücreden fakir plazma (PPP) yer almakta olup bu tabaka uzaklaştırılmaktadır. Alt bölümde eritrositler bulunurken, orta bölümde fibrin açısından zengin A-PRF pıhtısı oluşmaktadır. Elde edilen fibrin pıhtısı eritrositlerden ayrıldıktan sonra küçük parçalar halinde kesilerek greft materyalleri ile kombine edilebilmekte veya membran formuna dönüştürülerek klinik uygulamalarda kullanılabilmektedir (Dohan ve ark., 2006; Ghanaati ve ark., 2014).

A-PRF'nin geliştirilmesindeki temel amaç, lökositlerin ve özellikle rejeneratif süreçte etkin rol oynayan beyaz kan hücrelerinin fibrin matriksi içerisinde daha fazla korunmasını sağlamaktır. Yapılan çalışmalar, lökositlerin vaskülarizasyon ve kemik oluşumu üzerinde önemli etkileri bulunduğunu göstermiştir. Özellikle granülositlerin yeni damar oluşumuna katkıda bulunduğu, monositlerin ise kemik rejenerasyonunda kritik görevler üstlendiği bildirilmiştir. Hatta monositler, bazı araştırmacılar tarafından "kemik rejenerasyonu için süper hücreler" olarak tanımlanmıştır (Kawazoe ve Kim, 2012; Soltan ve ark., 2012).

Santrifüj sırasında uygulanan g-kuvvetinin azaltılmasıyla lökosit kaybının önüne geçilebileceğinin anlaşılması, düşük devirli yeni PRF protokollerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Daha düşük santrifüj hızı ve daha kısa işlem süresi sayesinde fibrin matriksi içerisinde daha fazla sayıda beyaz kan hücresi korunabilmekte, ayrıca daha gevşek yapılı fibrin ağı sayesinde hücrelerin matriks içerisine göçü ve proliferasyonu kolaylaşmaktadır (Ghanaati ve ark., 2014; Fujioka-Kobayashi ve ark., 2016).

A-PRF'nin biyolojik özellikleri incelendiğinde, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF-AA, PDGF-AB ve PDGF-BB), Transforme Edici Büyüme Faktörü- β 1 (TGF- β 1), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF) gibi çok sayıda büyüme faktörünün daha yüksek miktarlarda ve daha uzun süre salındığı gösterilmiştir. Ayrıca A-PRF ile temas eden gingival fibroblastların daha fazla kollajen sentezlediği ve hücre göçünün klasik PRP veya PRF'ye göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Ghanaati ve ark., 2014; Kobayashi ve ark., 2016). Daha sonra geliştirilen A-PRF+ protokolünde ise santrifüj hızı daha da azaltılarak kan örnekleri 1300 rpm'de 8 dakika süreyle santrifüj edilmektedir. Bu yaklaşımın temel amacı, fibrin ağı içerisinde daha fazla hücrenin korunması ve büyüme faktörlerinin biyolojik salınımının artırılmasıdır (Fujioka-Kobayashi ve ark., 2016).

3.5. Enjektte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin

Enjektte edilebilir trombositten zengin fibrin (i-PRF), trombosit konsantrelerinin sıvı formda uygulanabilmesini sağlayan ve son yıllarda rejeneratif tıp ile diş hekimliğinde giderek daha fazla ilgi gören yeni nesil bir trombosit konsantresidir. Otolog bir biyomateryal olması nedeniyle immünolojik reaksiyon ve çapraz kontaminasyon riski oldukça düşüktür. Ayrıca yapılan in vitro çalışmalarda i-PRF'nin belirgin bir sitotoksik etki göstermediği bildirilmiştir (Alijotas-Reig ve ark., 2013; O'Connell, 2007).

Kemik ve yumuşak doku rejenerasyonundaki olumlu etkileri nedeniyle i-PRF, geleneksel PRP uygulamalarına alternatif bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Özellikle kemik greft materyalleri ile kolaylıkla karışabilmesi ve herhangi bir antikoagülan veya ek biyokimyasal ajan gerektirmemesi önemli avantajları arasında yer almaktadır. Bu nedenle gelecekte rejeneratif tedavilerde kullanım alanının daha da genişleyeceği öngörülmektedir (Chen ve ark., 2014; Mourão ve ark., 2015).

i-PRF, düşük hızda ve kısa süreli santrifüj esasına dayanan yaklaşımı ile elde edilmektedir. Bu protokolda venöz kan, özel santrifüj tüplerine alındıktan sonra yaklaşık 700 rpm hızında 3 dakika süreyle santrifüj edilmektedir. Böylece herhangi bir antikoagülan kullanılmaksızın, sıvı formunu belirli bir süre koruyan ve enjektte edilebilen trombosit konsantresi elde edilmektedir. Bu yöntemin temel amacı, lökositler ve plazma proteinleri açısından zengin biyolojik bir preparat oluştururken, aynı zamanda trombositlerin ve büyüme faktörlerinin biyolojik aktivitesini korumaktır (Choukroun ve ark., 2017).

Elde edilen i-PRF kısa süre içerisinde fibrin ağı oluşturarak kemik greftleri ile birleşebilmekte ve "biyolojik yapıştırıcı" görevi görmektedir. Bu özelliği sayesinde özellikle sinüs lifting operasyonlarında greft partiküllerinin stabilizasyonuna katkıda bulunduğu ve greft materyalinin çevre dokulara dağılmasını azaltabildiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra i-PRF; osteoartrit tedavisinde, temporomandibular eklem hastalıklarında, intraartiküler enjeksiyonlarda ve estetik tıp uygulamalarında kollajen sentezini artırmak amacıyla da kullanılabilir (Choukroun ve ark., 2017).

Başka bir i-PRF protokolünde ise venöz kan, herhangi bir katkı maddesi içermeyen 9 mL hacmindeki silika kaplı tüplere alınmakta ve yaklaşık 3300 rpm'de 2 dakika süreyle santrifüj edilmektedir. İşlem sonrasında tüp dikkatli bir şekilde açılarak üst tabakada bulunan sıvı i-PRF, uygun enjektör yardımıyla aspire edilmektedir. Bu yöntem ile yaklaşık 5 mL hacminde kullanılabilir i-PRF elde edilebilmektedir (Mourão ve ark., 2015).

3.6. Konsantre Büyüme Faktörü

Konsantre Büyüme Faktörü (CGF), ilk kez Sacco tarafından 2006 yılında tanımlanan ve trombositler ile lökositlerden zengin fibrin matrisinden oluşan otolog bir trombosit konsantresidir. CGF, trombosit kökenli büyüme faktörleri ile osteojenik potansiyele sahip yoğun fibrin yapısını birlikte içermesi nedeniyle rejeneratif tedavilerde önemli bir biyomateryal olarak kabul edilmektedir (Honda ve ark., 2013; Rodella ve ark., 2011).

CGF hazırlanırken PRF'ye benzer şekilde tek aşamalı santrifüj yöntemi kullanılmaktadır. Bununla birlikte CGF üretiminde, değişken hızlarda çalışan özel olarak programlanmış bir santrifüj cihazına ihtiyaç duyulmaktadır. Kan örnekleri, antikoagülan içermeyen ve iç yüzeyi silika partikülleri ile kaplanmış tüplere alınmakta, herhangi bir eksojen aktivatör kullanılmadan kontrollü hızlarda santrifüj edilmektedir (Rodella ve Bonazza, 2015).

Santrifüj işlemi sonrasında tüpte üç farklı tabaka oluşmaktadır. En üstte trombositten fakir plazma (PPP), ortada yoğun polimerize fibrin yapısı ile konsantre büyüme faktörlerini içeren CGF tabakası ve en altta eritrositlerden oluşan kırmızı kan hücreleri tabakası bulunmaktadır. Klinik kullanım için orta bölümde yer alan ve "buffy coat" olarak adlandırılan CGF tabakası ayrılmaktadır. Bu tabaka, yoğun fibrin ağı içerisinde çok sayıda büyüme faktörü ve hücre sel bileşen içermektedir. PRF ve CGF'nin ortak özelliği, tamamen otolog olmaları ve herhangi bir sentetik biyomateryal içermemeleridir. Bu nedenle immünolojik reaksiyon ve çapraz kontaminasyon riski oldukça düşüktür. Bununla birlikte, bu materyallerin tek başına kemik partiküllerini yeterince stabilize edememesi nedeniyle özellikle geniş kemik ogmentasyonu uygulamalarındaki kullanımları sınırlı kalabilmektedir. Bu sınırlılığın aşılması amacıyla, otolog fibrin yapıştırıcılarla kombine edilerek "sticky bone" olarak adlandırılan daha stabil biyolojik greftlerin geliştirilmesi üzerinde durulmaktadır (Rodella ve Bonazza, 2015).

4. Oral Cerrahide PRP'nin Etkileri

Diş hekimliği alanında PRP ve PRF son yıllarda özellikle çok tercih edilmektedir. Yumuşak doku iyileşmesinin kalitesinin ve hızının artırılmasında, ağrı ve inflamasyon gibi postoperatif semptomların azaltılmasına katkı sağlayarak ameliyat sonrası iyileşme sürecini olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (Acerra ve ark., 2025).

Oral cerrahide PRF'nin gömülü alt üçüncü molar çekimi sonrasında kullanımı üzerine yapılan derlemelerin çoğu, PRF'nin postoperatif ağrı, ödem ve alveolit insidansını azalttığını göstermektedir. Ayrıca birçok çalışmada trismusun azalması, yumuşak doku iyileşmesinin hızlanması ve inflamasyonun kontrol

altına alınması bildirilmiştir. Bununla birlikte, PRF'nin osteoblastik aktivite veya kemik iyileşmesi üzerine belirgin bir üstünlüğü her çalışmada gösterilememiştir (Xiang ve ark. 2019). Antikoagülan kullanan hastalarda diş çekimi sonrasında PRF uygulanmasının, antikoagülan tedaviyi kesmeye gerek kalmadan postoperatif kanamayı azalttığı ve hemostaz süresini kısalttığı bildirilmiştir. Ayrıca yara iyileşmesinin hızlandığı ve ağrının azaldığı gösterilmiştir (Filho ve ark. 2021; Campana ve ark. 2023). Oral-antral iletişim (OAC), özellikle üst molar dişlerin çekimi sonrasında ortaya çıkabilen bir komplikasyondur. Bu durumda alveol, ağız boşluğu ile maksiller sinüs arasında bir açıklık oluşturacak şekilde genişler. Bunun sonucunda enfeksiyon, sinüzit ve yara iyileşmesinde gecikme gibi çeşitli sorunlar meydana gelebilir. Salgado-Peralvo ve ark., OAC'nin kapatılmasında yalnızca PRF kullanımını değerlendirmiş ve OAC çapının 5 mm'ye kadar olduğu olgularda %100 başarı oranı elde edildiğini göstermiştir. Bu bulgu oldukça önemlidir; çünkü PRF, genellikle daha invaziv cerrahi tekniklerle onarım gerektiren ve olası enfeksiyon veya diğer komplikasyonların yönetimini zorunlu kılan bir komplikasyon türü için etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır (Salgado-Peralvo ve ark. 2022).

Diş çekimini takiben meydana gelen alveolar kemik rezorpsiyonu, kemik hücreleri ile büyüme faktörleri arasındaki etkileşimi içeren karmaşık biyolojik bir süreçtir. Diş kökünün ortadan kalkmasıyla birlikte, normal şartlarda kemik yeniden şekillenmesini (remodelling) uyaran fizyolojik mekanik uyarılar kaybolmakta ve özellikle çekimden sonraki ilk aylarda alveolar kemikte hacim kaybı meydana gelmektedir. Alveolar kemikte oluşan bu rezorpsiyonun önemli klinik sonuçları bulunmaktadır. Öncelikle kemik hacmindeki azalma, yeterli kemik desteği gerektiren dental implant uygulamalarını güçleştirebilmektedir (Pantaleo ve ark. 2022). Ayrıca kemik kaybı, ilgili bölgede yüz konturunun değişmesine ve estetik problemlerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle diş çekimi sonrasında alveolar kemik kaybını önlemek veya azaltmak amacıyla çeşitli cerrahi ve rejeneratif yöntemler geliştirilmiştir (Pistilli ve ark. 2020; Caggiano ve ark. 2022).

PRP ve PRF uygulamalarının çekim sonrası alveolar kemik rezorpsiyonunu azaltmadaki etkinliği konusunda literatürde farklı sonuçlar bildirilmektedir. Moraschini ve arkadaşları, trombosit konsantrasyonlarının çekim soketlerinde yumuşak doku iyileşmesini ve epitelizeasyonu hızlandığını, bunun yanında postoperatif ağrı ve hasta rahatsızlığını azalttığını bildirmiştir. Ayrıca bu materyallerin yumuşak doku cerrahileri sonrasında keratinize dişeti miktarını artırdığı ve inflamasyonu azalttığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, aynı çalışmada trombosit konsantrasyonlarının kemik rejenerasyonu üzerine belirgin bir etkisi gösterilememiştir (Moraschini ve Barboza, 2015). Benzer şekilde Lin ve

arkadaşları, alveol koruma amacıyla tek başına PRF kullanımının, doğal iyileşmeye kıyasla kemik hacmi, kemik yoğunluğu ve osteoblastik aktivite açısından anlamlı ek bir avantaj sağlamadığını bildirmiştir (Lin ve ark. 2019). Buna karşın, Pan ve arkadaşları ile Dragonas ve ark.'nın derlemelerinde, PRF kullanımının diş çekimi sonrasında mezial kemik yüksekliğindeki değişimi azalttığı, kemik rezorpsiyonunu sınırladığı ve yeni kemik oluşumunu desteklediği belirtilmiştir (Dragonas ve ark. 2019; Pan ve ark. 2019). Ayrıca Al-Maawi ve ark. olguların yaklaşık %85'inde PRF uygulanan grupta, spontan yara iyileşmesine göre daha iyi alveolar dolum elde edildiğini bildirmiştir (Al-Maawi ve ark. 2021). Niu ve ark. göre ise PRF, alveolar kret genişliği ve yüksekliğinin korunması açısından PRP'ye göre daha olumlu sonuçlar sağlayabilmektedir (Niu ve ark. 2018). Anitua ve ark., diş çekim soketine PRP veya PRF uygulanmasının özellikle çekimden sonraki ilk 2-3 aylık dönemde yatay ve dikey kemik kaybını azalttığını göstermiştir. Ancak araştırmacılar, iyileşme süresinin daha uzun tutulmasının ek bir yarar sağlamayabileceğini de vurgulamışlardır (Anitua 2022). Öte yandan Caponio ve ark., alveolar kret korunmasında hem L-PRF hem de saf trombosit konsantrelerinin spontan iyileşmeye kıyasla yeni kemik oluşumunu artırdığını bildirmiştir (Caponio ve ark. 2017). Del Fabbro ve ark. da PRF veya PRP ile doldurulan çekim soketlerinde oluşan yeni kemiğin kalitesinin daha yüksek olduğunu ve mineral yoğunluğunun doğal kan pıhtısı ile iyileşen soketlere göre anlamlı derecede fazla olduğunu göstermiştir (Del Fabbro ve ark. 2017).

İmplantolojide ise implant stabilitesi, osseointegre implantlarda klinik başarının elde edilmesinde temel belirleyicilerden biri olarak kabul edilmektedir. Yapılan derlemelerde, PRF'nin osseointegre implantların stabilitesi üzerindeki etkisini inceleyen yalnızca iki çalışma belirlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, PRF ve onun bir alt tipi olan L-PRF'nin uygulanması, implant çevresinde yeni kemik oluşumunu desteklemektedir. Bu etkinin, PRF içerisinde bulunan büyüme faktörlerinin rejeneratif özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Söz konusu büyüme faktörleri, iyileşme sürecini ve yeni damar oluşumunu uyarak doku rejenerasyonuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca PRF'nin, implantın yükleme süresini kısaltarak sekonder implant stabilitesini artırabileceği, bunun da daha iyi klinik sonuçlar ve daha yüksek hasta memnuniyeti ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Accera ve ark. 2025).

Çene kemiklerinde osteonekroz, yalnızca bifosfonat kullanımına bağlı olarak değil, aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri ve antiresorptif ilaçlar gibi çeşitli farmakolojik ajanların kullanımına bağlı olarak da ortaya çıkabilen ciddi bir komplikasyondur. Bu durum, özellikle diş çekimi veya dental implant uygulamaları gibi cerrahi girişim gerektiren hastalarda

osteonekrozun önlenmesi ve tedavisine yönelik yaklaşımların daha iyi anlaşılmasına olan ihtiyacı artırmıştır. Bu amaçla, otolog trombosit konsantreleri olan PRF ve PRP, hem osteonekroz gelişme riski bulunan hastalarda koruyucu bir yöntem olarak hem de mevcut osteonekroz olgularının tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmıştır. Bununla birlikte, günümüzde bu biyomateryallerin kullanımına ilişkin kesinleşmiş klinik kılavuzlar bulunmamakta ve etkinliklerine yönelik bilimsel kanıtlar giderek artmakla birlikte hâlen değerlendirilmektedir. Tedavi yaklaşımı, osteonekroz gelişme riskini azaltmaya yönelik koruyucu uygulamalar ile ilerlemiş osteonekroz olgularının tedavisi arasında farklılık gösterebilmektedir. Rusilas ve ark., PRP veya PRF kullanımının cerrahi yara alanında daha hızlı yara kapanması sağladığını ve özellikle ilk ay sonunda iyileşme sürecinin belirgin olarak hızlandığını bildirmiştir. Ayrıca bu uygulamaların cerrahi bölgedeki enfeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir. PRF uygulanan hastalarda yeniden cerrahi müdahale gereksiniminin daha düşük olduğu, bunun yanında ağrı ve hasta konforu açısından daha olumlu sonuçlar elde edildiği de rapor edilmiştir (Rusilas ve ark. 2020). Bu bulgular, Ghanaati ve ark.'nın çalışmasıyla da desteklenmektedir. Araştırmacılar, PRF'nin kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2) ile birlikte uygulanması durumunda yara iyileşmesinin ve rejeneratif sonuçların daha da iyileştiğini göstermişlerdir (Ghanaati ve ark. 2014).

Kaynakça

- Acerra A, Caggiano M, Andrea Chiacchio, Bruno Scognamiglio, Francesco D'Ambrosio. (2025). PRF and PRP in Dentistry: An Umbrella Review *J Clin Med*, 6,14(9),3224.
- Alijotas-Reig, J., Fernández-Figueras, M.T. & Puig, L. (2013). Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum*, 43(2), 241-258.
- Alkan, A. & Esen, E. (2006). Diş hekimliğinde Trombositten Zengin Plazma. *Gazi Üniversitesi Diş Hek Fak Derg*, 23(2), 137-142.
- Al-Maawi, S., Becker, K., Schwarz, F., Sader, R., Ghanaati, S. (2021). Efficacy of Platelet-Rich Fibrin in Promoting the Healing of Extraction Sockets: A Systematic Review. *Int. J. Implant. Dent*, 7, 117.
- Anand, U. & Mehta, D.S. (2012). Evaluation of immediately loaded dental implants bioactivated with platelet-rich plasma placed in the mandibular posterior region: A clinico-radiographic study. *J Indian Soc Periodontol*, 16(1), 89-95.
- Anitua, E., Orive, G., Pla, R., Roman, P., Serrano, V. & Andia, I. (2009). The effect of PRGF on bone regeneration and on titanium implant osseointegration in goats: a histologic and histomorphometric study. *J Biomed Mater Res*, 91(1), 158-165.
- Anitua, E., Pelacho, B., Prado, R., Aguirre, J.J., Sánchez, M., Padilla, S., Aranguren, X.L., Abizanda, G., Collantes, M., Hernandez, M., Perez-Ruiz, A., Peñuelas, I., Orive, G. & Prosper, F. (2015). Infiltration of plasma rich in growth factors enhances in vivo angiogenesis and improves reperfusion and tissue remodeling after severe hind limb ischemia. *J Control Release*, 202, 31-39.
- Anitua, E., Allende, M., Alkhraisat, M.H. (2022). Unravelling Alveolar Bone Regeneration Ability of Platelet-Rich Plasma: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Bioengineering*, 9, 506.
- Balcı, H. & Toker, H. (2012). Trombositten Zengin Fibrin: Özellikleri ve Diş Hekimliğinde kullanımı. *Gazi Üniversitesi Diş Hek Fak Derg*, 29(3), 183-192.
- Bettega, G. & Schir, E. (2012). Contribution of platelet concentrates to oral and maxillo-facial surgery. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 113, 205-211.
- Bielecka, A.C., Bielecki, T., Gazdzik, T.S., Cieslik, T. & Szczepanski, T. (2008). Improved Treatment of Mandibular Odontogenic Cysts with Platelet-Rich Gel. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105, 423-429.

- Borie, E., Olivi, D.G., Orsi, I.A., Garlet, K., Weber, B., Beltran, V. & Fuentes, R. (2015). Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. *Int J Clin Exp Med*, 8(5), 7922-7929.
- Brown, P.T., Handorf, A.M., Jeon, W.B. & Li, W.J. (2013). Stem cell-based tissue engineering approaches for musculoskeletal regeneration. *Curr Pharm Des*, 19, 3429-3445.
- Caggiano, M., D'Ambrosio, F., Giordano, F., Acerra, A., Sammartino, P., Iandolo, A. (2022). The "Sling" Technique for Horizontal Guided Bone Regeneration: A Retrospective Case Series. *Appl. Sci*, 12, 5889.
- Campana, M.D., Aliberti, A., Acerra, A., Sammartino, P., Dolce, P., Sammartino, G., Gasparro, R. (2023). The Effectiveness and Safety of Autologous Platelet Concentrates as Hemostatic Agents after Tooth Extraction in Patients on Anticoagulant Therapy: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *J. Clin. Med*, 12, 5342.
- Caponio, V.C.A., Baca-González, L., González-Serrano, J., Torres, J., López-Pintor, R.M. (2023). Effect of the Use of Platelet Concentrates on New Bone Formation in Alveolar Ridge Preservation: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis. *Clin. Oral Investig*, 27, 4131–4146.
- Cervelli, V., Palla, L., Pascali, M., Angelis, B.D., Curcio, B.C. & Gentile, P. (2009). Autologous platelet-rich plasma mixed with purified fat graft in aesthetic plastic surgery. *Aesthetic Plastic Surgery*, 33, 716-721.
- Chen, T.L., Lu, H.J., Liu, G.Q., Tang, D.H., Zhang, X.H., Pan, Z.L., Wang, S.F. & Zhang Q.F. (2014). Effect of autologous platelet-rich plasma in combination with bovine porous bone mineral and 17 bio-guide membrane on bone regeneration in mandible bicortical bony defects. *J Craniofac Surg.*, 25(1), 215-223.
- Choi, B.H., Zhu, S.J., Kim, B.Y., Huh, J.Y., Lee, S.H. & Jung, J. H. (2005). Effect of Platelet-Rich Plasma (PRP) Concentration on the Viability and Proliferation of Alveolar Bone Cells: An In-Vitro Study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 34, 420-424.
- Choukroun, J. (2014). Advanced PRF&i-PRF: platelet concentrates or blood concentrates?. *J Periodont Med Clin Practice*, 1, 3.
- Choukroun, J., Aalam, A.A. & Miron, R.J. (2017). Platelet rich fibrin "PRF" and regenerative medicine: 'The low-speed concept'. *MSCs and Innovative Biomaterials in Dentistry, Stem Cell Biology and Regenerative Med*, 21-42.
- Choukroun, J., Adda, F., Schoeffler, C. & Vervelle, A. (2001). Une opportunité en paro-implantologie: Le PRF. *Implantodontie*, 42, 55-62.

- Del Corso, M., Vervelle, A., Simonpieri, A., Jimbo, R., Inchingolo, F., Sammartino, G. & Dohan Ehrenfest, D.M. (2012). Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 1: Periodontal and dentoalveolar surgery. *Curr Pharm Biotechnol*, 13, 1207-1230. 18
- Del Fabbro, M., Bucchi, C., Lolato, A., Corbella, S., Testori, T., Taschieri, S. (2017). Healing of Postextraction Sockets Preserved With Autologous Platelet Concentrates. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Oral Maxillofac. Surg*, 75, 1601–1615.
- Dohan Ehrenfest, D.M., Sammartino, G., Shibli, J.A., Wang, H.L., Zou, D.R. & Bernard, J.P. (2013). Guidelines for The Publication of Articles Related to Platelet Concentrates (Platelet-Rich Plasma- PRP, or Platelet-Rich Fibrin - PRF): The International Classification of The POSEIDO. *Periodontol, Oral Surg, Esthetic & Implant Dent Open J*, 1(1), 17-27.
- Dohan Ehrenfest, D.M., Del Corso, M., Diss, A., Mouhyi, J. & Charrier, J.B. (2010). Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol*, 81(4), 546-555.
- Dohan, D.M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S.L., Dohan, A.J.J., Mouhyi, J. & Gogly B. (2006). Platelet-Rich Fibrin (PRF): A Second-Generation Platelet Concentrate. Part I: Technological Concepts and Evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 101, e37-e44.
- Dohan, D.M., Rasmusson, L. & Albrektsson, T. (2009). Classification of Platelet Concentrates: From Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP) to Leucocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L- PRF). *Trends in Biotechnol*, 27(3), 158-167. 19
- Dragonas, P., Katsaros, T., Avila-Ortiz, G., Chambrone, L., Schiavo, J.H., Palaiologou, A. (2019). Effects of Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) in Different Intraoral Bone Grafting Procedures: A Systematic Review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 48, 250–262.
- Elgazzar, R.F., Mutabagani, M.A., Abdelaal, S.E. & Sadakah, A.A. (2008). Platelet Rich Plasma May Enhance Peripheral Nerve Regeneration After Cyanoacrylate Reanastomosis: A Controlled Blind Study on Rats. *Int J Oral and Maxillofac Surg*, 37, 748-755.
- Filho, E.L.C., Franco, J.M.P.L., Ribeiro, T.R., de Barros Silva, P.G., Costa, F.W.G. (2021). Does Platelet-Rich Fibrin Prevent Hemorrhagic Complications After Dental Extractions in Patients Using Oral Anticoagulant Therapy? *J. Oral Maxillofac. Surg*, 79, 2215–2226.
- Forni, F., Marzagalli, M., Tesei, P. & Grassi, A. (2013). Platelet gel: applications in dental regenerative surgery. *Blood Transfus*, 11(1), 102-107.

- Fujioka-Kobayashi, M., Miron, R. J., Hernandez, M., Kandam, U., Zhang, Y. & Choukroun, J. (2016). Optimized platelet rich fibrin with the low speed concept: Growth factor release, biocompatibility and cellular response. *J Periodontol*, 88(1), 112-121
- Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., Landes, C., Sader, R., Kirkpatrick, C. & Choukroun, J. (2014). Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol*, 40, 679–689.
- Ghasemzadeh, M., & Hosseini, E. (2015). Intravascular leukocyte migration through platelet thrombi: directing leukocytes to sites of vascular injury. *Thromb Haemost*, 113(6), 1224-1235.
- Honda, H., Tamai, N., Naka, N., Yoshikawa, H. & Myoui, A. (2013). Bone tissue engineering with bone marrow-derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in *Rattus norvegicus* calvaria defect model. *J Artif Organs*, 16, 305-315.
- Kawazoe, T. & Kim, H.H. (2012). Tissue augmentation by white blood cell-containing platelet-rich plasma. *Cell Transplant*, 21(2–3), 601-607.
- Kazakos, K., Lyras, D.N., Verettas, D., Tilkeridis, K. & Tryfonidis, M. (2009). The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds injury. *Int J Care Injured*, 40, 801-805.
- Keçeli, H.G., Sengun, D., Berberoğlu, A. & Karabulut, E. (2008). Use of platelet gel with connective tissue grafts for root coverage: a randomized-controlled trial, *J Clin Periodontol*, 35, 255-262.
- Kingsley, C.S. (1954). Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma. *Nature*. 173(4407), 723-724.
- Knighton, D.R., Ciresi, K.F., Fiegel, V.D., Austin, L.L. & Butler, E.L. (1986). Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann. Surg.*, 204(3), 322-330.
- Kobayashi, E., Flückiger, L., Fujioka-Kobayashi, M., Sawada, K., Sculean, A., Schaller, B. & Miron R.J. (2016). Comparative Release of Growth Factors from PRP, PRF and advanced-PRF. *Clin Oral Invest.*, 20(9), 2353-60
- Koçyiğit, İ.D., Tunalı, M., Özdemir, H., Kartal, Y. & Süer, B.T. (2012). İkinci nesil trombosit konsantrasyonunun klinik uygulamaları. *Cumhuriyet Dental Journal*. 15(3), 279-287.
- Lane, S.W., Williams, D.A. & Watt, F.M. (2014). Modulating the stem cell niche for tissue regeneration. *Nat Biotechnol*, 32, 795-803.

- Lin, C.-Y., Chen, Z., Pan, W.-L., Wang, H.-L. (2019). Effect of Platelet-Rich Fibrin on Ridge Preservation in Perspective of Bone Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 34, 845–854.
- Lynch, S.E., Marx, R.E., Nevins, M. & Wisner-Lynch, L.A. (2008). Tissue engineering: applications in oral and maxillofacial surgery and periodontics. *2nd ed. Quintessence Publishing Co. Inc.*, 47(5), 426-427.
- Marx, R.E., Carlson, E.R., Eichstaedt, R.M., Schimmele, S.R., Strauss, J.E. & Georgeff, K.R. (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endo*, 85(6), 638-646.
- Moraschini, V., Barboza, E.S.P. (2015). Effect of Autologous Platelet Concentrates for Alveolar Socket Preservation: A Systematic Review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, 44, 632–641.
- Mourão, C.F.A.B., Valiense, H., Melo, E.R., Mourão, N.B.M.F. & Maia, M.D.C. (2015). Obtention of Injectable Platelets Rich-Fibrin (i-PRF) and its Polymerization with Bone Graft: Technical Note. *Rev. Col. Bras. Cir*, 42(6), 421-423.
- Niu, W., Wang, P., Ge, S., Ji, P. (2018). Effects of Platelet Concentrates Used in Alveolar Ridge Preservation: A Systematic Review. *Implant. Dent*, 27, 498.
- O’Connell, S.M. (2007). Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103(5), 587-593.
- Ogundipe, O.K., Ugboko, V.I. & Owotade, F.J. (2011). Can Autologous Platelet-Rich Plasma Gel Enhance Healing After Surgical Extraction of Mandibular Third Molars?. *J Oral Maxillofac Surg*, 69, 2305-2310.
- Özdemir, B. & Ökte, E. (2007). Trombositten Zengin Plazma ve Diş hekimliğindeki Yeri. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD.*, 2(3), 169-177.
- Pallua, N., Wolter, T. & Markowicz, M. (2010). Platelet-Rich Plasma in Burns. *Burns*, 36, 4-8.
- Pan, J., Xu, Q., Hou, J., Wu, Y., Liu, Y., Li, R., Pan, Y., Zhang, D. (2019). Effect of Platelet-Rich Fibrin on Alveolar Ridge Preservation: A Systematic Review. *J. Am. Dent. Assoc*, 150, 766–778.
- Papli, R. & Chen, S. (2007). Surgical treatment of infrabony defects with autologous platelet concentrate or bioabsorbable barrier membrane: A prospective case series. *J Periodontol*, 78, 185-193.

- Pantaleo, G., Acerra, A., Giordano, F., D'Ambrosio, F., Langone, M., Caggiano, M. (2022). Immediate Loading of Fixed Prostheses in Fully Edentulous Jaws: A 7-Year Follow-Up from a Single-Cohort Retrospective Study. *Appl. Sci*, 12, 12427.
- Pistilli, R., Simion, M., Barausse, C., Gasparro, R., Pistilli, V., Bellini, P., Felice, P. (2020). Guided Bone Regeneration with Nonresorbable Membranes in the Rehabilitation of Partially Edentulous Atrophic Arches: A Retrospective Study on 122 Implants with a 3- to 7-Year Follow-Up. *Int. J. Periodontics Restor. Dent*, 40, 685–692.
- Plachokova, A.S., Nikolidakis, D., Mulder, J., Jansen, J.A. & Creugers, N.H. (2008). Effect of platelet rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systemic review. *Clin Oral Impl. Res*, 19, 539-545.
- Prakash, S. & Thakur, A. (2011). Platelet concentrates: past, present and future. *J Maxillofac Oral Surg*, 10, 45-49.
- Raja, V.S. & Naudi, E.M. (2008). Platelet-Rich Fibrin: Evolution of a Second-Generation Platelet Concentrate. *Indian Journal of Dental Research*. 19(1), 42-46.
- Rodella, L.F. & Bonazza, V. (2015). Platelet Preparations in Dentistry: How? Why? Where? When?. *World J Stomatol*, 4(2), 39-55.
- Rodella, L.F., Favero, G., Boninsegna, R., Buffoli, B., Labanca, M., Scari, G., Sacco, L., Batani, T. & Rezzani, R. (2011). Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc Res Tech*, 74, 772-777.
- Rusilas, H., Balciunaite, A., Žilinskas, J. (2020). Autologous Platelet Concentrates in Treatment of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw. *Stomatol*, 22, 23–27.
- Rutkowski, J.L., Fennell, J.W., Kern, J.C., Madison, D.E. & Johnson, D.A. (2007). Inhibition of Alveolar Osteitis in Mandibular Tooth Extraction Sites Using Platelet-Rich Plasma. *J Oral Implantol*, 33(3), 116-121.
- Salgado-Peralvo, A.O., Mateos-Moreno, M.V., Uribarri, A., Kewalramani, N., Peña-Cardelles, J.F., Velasco-Ortega, E. (2022). Treatment of Oroantral Communication with Platelet- Rich Fibrin: A Systematic Review. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg*, 123, e367–e375.
- Saluja, H., Dehane, V. & Mahindra, U. (2011). Platelet-rich fibrin: a second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. *Ann Maxillofac Surg*, 1(1), 53-57.
- Soltan, M., Rohrer, M.D. & Prasad, H.S. (2012). Monocytes: super cells for bone regeneration. *Implant Dent*, 21(1), 13-20.

- Swennen, G.R. J., Schutyser, F., Mueller, M.C., Kramer, F.J., Eulzer, C. & Schliephake, H. (2005). Effect of Platelet-Rich-Plasma on Cranial Distraction Osteogenesis in Sheep: Preliminary Clinical and Radiographic Results. *Int J Oral and Maxillofac Surg*, 34, 294- 304.
- Taşkaldıran, A., Koçyiğit, İ.D., Tüz, H., Tekin, U. & Atıl, F. (2011). Trombositten zengin plazma ve trombositten zengin fibrinin ağız, çene ve yüz cerrahisinde kullanım alanı. *ADO Klinik Bilimler Derg*, 5(3), 947-957.
- Whitman, D.H., Berry, R.L. & Green, D.M. (1997). Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg*, 55(11), 1294-1312.
- Wiltfang, J., Schlegel, K.A., Schultze-Mosgau, S., Nkenke, E., Zimmermann, R. & Kessler, P. (2003). Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta- TCP): Does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res*, 14, 213-218.
- Xiang, X., Shi, P., Zhang, P., Shen, J., Kang, J. (2019). Impact of Platelet-Rich Fibrin on Mandibular Third Molar Surgery Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Oral Health*, 19, 163



BÖLÜM 41

Bıldırcın Sperması Özellikleri ve Suni Tohumlama

Mehmet Emin Alabıçak¹ & Gökhan Koçak²

1. Giriş

Kanatlı yetiştiriciliğinde genetik ilerlemenin hızlandırılması, damızlık materyalin etkin kullanılması ve üreme performansının artırılması amacıyla çeşitli yardımcı üreme tekniklerinden yararlanılmaktadır. Bu teknikler arasında yer alan suni tohumlama, özellikle üstün genetik özelliklere sahip erkek damızlıkların daha geniş popülasyonlarda kullanılmasına olanak sağlaması nedeniyle önemli bir biyoteknolojik uygulama olarak kabul edilmektedir. Tavuk, hindi ve ördek gibi kanatlı türlerinde uzun yıllardır başarıyla kullanılan bu yöntem, son yıllarda bıldırcın yetiştiriciliğinde de giderek daha fazla ilgi görmektedir (Etches, 1996).

Bıldırcınlar; hızlı büyüme özellikleri, kısa generasyon süreleri, erken eşeyssel olgunluğa ulaşmaları ve yüksek yumurta verimleri nedeniyle hem ticari üretimde hem de bilimsel araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle Japon bıldırcını (*Coturnix japonica*), laboratuvar koşullarına kolay uyum sağlaması ve kısa sürede çok sayıda döl verebilmesi nedeniyle kanatlı biyolojisi, genetik ve reproduksiyon alanlarında önemli bir model tür olarak değerlendirilmektedir (Minvielle, 2004).

Erkek damızlıklarda fertilite kapasitesinin belirlenmesinde sperma kalitesinin değerlendirilmesi temel kriterlerden biridir. Sperma hacmi, spermatozoon konsantrasyonu, motilite, canlılık oranı ve morfolojik bütünlük gibi parametreler döllenme başarısını doğrudan etkileyebilmektedir. Bununla birlikte yaş, beslenme düzeyi, çevresel sıcaklık, ışıklandırma programı ve yetiştirme koşulları gibi birçok faktör de semen kalitesi üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Bakst ve ark., 1994).

Kanatlı reproduksiyonu alanında son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar, yalnızca sperma kalitesinin değerlendirilmesine değil, aynı zamanda spermanın kısa ve uzun süreli muhafazası, kriyoprezervasyon teknikleri ve fertilitenin moleküler düzeyde açıklanmasına da odaklanmaktadır. Bu gelişmeler sayesinde

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Iğdır Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Zootekni Anabilim Dalı, Iğdır, Türkiye, ORCID: 0009-0004-0798-7562

² Dr., Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Iğdır, Türkiye, ORCID: 0000-0003-1917-9090

damızlık yönetiminde daha etkin uygulamalar geliştirilebilmekte ve genetik kaynakların korunmasına yönelik çalışmalar desteklenmektedir.

Sperma kalitesinin doğru değerlendirilmesi ve uygun üreme biyoteknolojilerinin kullanılması, bıldırcın yetiştiriciliğinde fertilite başarısının artırılmasında temel unsurlar arasında yer almaktadır. Bu nedenle bölümün devamında bıldırcın spermasının özellikleri, değerlendirme yöntemleri, saklama teknikleri ve suni tohumlama uygulamaları ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

2. Bıldırcın Erkek Üreme Sistemi

Bıldırcınlarda erkek üreme sistemi, memeli türlerinden farklı anatomik ve fizyolojik özellikler göstermektedir. Kanatlılarda testisler abdominal boşluk içerisinde yer almakta ve üreme aktivitesinin arttığı dönemlerde belirgin şekilde büyüyebilmektedir. Sol ve sağ testis genellikle fasulye şeklinde olup böbreklerin kranial kısmında konumlanmıştır. Testislerde üretilen spermatozoonlar ductus deferens aracılığıyla taşınarak kloakaya ulaşmaktadır (Lake, 1981).

Kanatlı türlerinde yardımcı eşey bezlerinin bulunmaması, semen kompozisyonunu memelilerden ayıran en önemli özelliklerden biridir. Bu nedenle seminal plazmanın büyük bölümü ductus deferens kaynaklı sekresyonlardan oluşmaktadır. Yardımcı eşey bezlerinin yokluğuna rağmen semen içerisinde oldukça yüksek yoğunlukta spermatozoon bulunabilmekte, buna karşılık semen hacmi genellikle düşük düzeylerde kalmaktadır (Parker ve McDaniel, 2009).

Bıldırcınlarda testiküler aktivite çevresel faktörlerden, özellikle de fotoperiyottan önemli ölçüde etkilenmektedir. Gün ışığı süresinin artması hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini uyarak gonadotropin salgısını artırmakta ve spermatogenezi desteklemektedir. Bu nedenle damızlık sürülerde uygun ışıklandırma programlarının uygulanması, semen kalitesinin ve fertilite performansının korunmasında önemli bir yönetim uygulaması olarak görülmektedir (Sharp, 2005).

Üreme sisteminin anatomik yapısı ve fizyolojik işleyişi, spermanın miktarı ve kalitesi üzerinde doğrudan etkili olmaktadır. Bu nedenle bıldırcın spermasının yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin değerlendirilmesi, erkek damızlıkların üreme kapasitesinin belirlenmesinde temel aşamalardan birini oluşturmaktadır.

3. Bıldırcın Spermasının Özellikleri

3.1 Morfolojik Özellikler

Bıldırcın spermatozoonları filiform yapıda olup baş, orta parça ve kuyruk bölümlerinden oluşmaktadır. Kanatlı spermatozoonları genel olarak memeli spermatozoonlarına kıyasla daha uzun ve daha ince bir morfolojiye sahiptir. Japon bıldırcınında sperm uzunluğunun yaklaşık 70–90 µm arasında değiştiği bildirilmektedir (Clulow ve Jones, 1982). Bu yapısal özelliklerin,

spermatozoonların dişi üreme kanalındaki hareket kabiliyeti ve depolama tübüllerindeki yaşam süreleri ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Sperm baş bölgesinde bulunan akrozom, fertilizasyon sürecinde kritik rol üstlenmektedir. Ovumun çevresindeki bariyerlerin aşılabilmesi için gerekli enzimatik faaliyetler akrozomal yapı tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle akrozomal bütünlüğün korunması, spermatozoonların fertilizasyon yeteneğinin devamı açısından büyük önem taşımaktadır. Akrozomal hasarın arttığı durumlarda dölleme oranlarında belirgin düşüşler görülebilmektedir (Bakst, 2011).

3.2 Fizyolojik Özellikler

Bıldırcın sperması yüksek metabolik aktiviteye sahip hücrelerden oluşmaktadır. Spermatozoonların hareket kabiliyetinin sürdürülebilmesi için gerekli enerjinin önemli bölümü mitokondriyal oksidatif fosforilasyon yoluyla sağlanmaktadır. Bu durum spermanın canlılığını koruyabilmesi açısından avantaj sağlamakla birlikte, depolama sırasında metabolik stres ve oksidatif hasara karşı duyarlılığı da artırabilmektedir.

Semen pH'sı ve osmolaritesi sperm fonksiyonlarının devamlılığı açısından önemli parametreler arasında yer almaktadır. Bıldırcın semeninin genellikle hafif alkali karakter gösterdiği ve pH değerinin yaklaşık 7,0–7,6 arasında değişebildiği bildirilmektedir (Sexton, 1977). Uygun olmayan pH koşulları sperm motilitesinde azalmaya, membran bütünlüğünde bozulmalara ve sonuç olarak fertilite performansında düşüşe neden olabilmektedir.

3.3 Biyokimyasal Özellikler

Bıldırcın seminal plazması; proteinler, lipitler, enzimler ve çeşitli mineral maddeler bakımından zengin bir biyolojik sıvıdır. Seminal plazmada bulunan birçok bileşen sperm hücrelerinin metabolik faaliyetlerinin sürdürülmesine ve çevresel stres faktörlerine karşı korunmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle glutasyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimler, reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu hücresel hasarın sınırlandırılmasında önemli görevler üstlenmektedir (Surai, 2002).

Kanatlı spermatozoonlarının hücre membranları yüksek oranda çoklu doymamış yağ asidi içermektedir. Bu özellik sperm hücrelerinin membran akışkanlığı açısından avantaj sağlamakla birlikte lipid peroksidasyonuna karşı duyarlılığı artırmaktadır. Bu nedenle özellikle spermanın depolanması ve kriyoprezervasyonu sırasında oksidatif stres önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, antioksidan desteklerin sperm canlılığı, motilitesi ve membran bütünlüğünün korunmasına olumlu katkılar sağlayabileceğini ortaya koymaktadır.

4. Spermanın Toplanması

Bıldırcınlarda semen elde edilmesinde en yaygın kullanılan yöntem abdominal masaj tekniğidir. Bu yöntem ilk olarak kanatlı türlerinde tanımlanmış olup günümüzde pratik uygulanabilirliği, düşük maliyeti ve hayvan refahı açısından sağladığı avantajlar nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Burrows ve Quinn, 1937).

Abdominal masaj yönteminde erkek bıldırcın uygun şekilde tutulduktan sonra sırt, karın ve kloaka çevresine hafif ve ritmik hareketlerle masaj uygulanmaktadır. Uyarı sonucunda ejakülat kloakal açıklıkta toplanmakta ve steril kapiller tüp veya mikro tüplere alınmaktadır. İşlem sırasında dışkı ve idrar kontaminasyonunun önlenmesi, elde edilen semen örneğinin kalitesinin korunması açısından önem taşımaktadır.

Bıldırcınlarda elektroejakülasyon yöntemi bazı araştırmalarda kullanılmış olmakla birlikte, hayvanın küçük vücut yapısı ve uygulama zorlukları nedeniyle rutin semen toplama amacıyla yaygın kabul görmemektedir. Bu nedenle abdominal masaj tekniği hem araştırma çalışmalarında hem de uygulamalı yetiştiricilik faaliyetlerinde temel yöntem olarak tercih edilmektedir.

Toplanan semen örneklerinde hacim genellikle 10–30 μL arasında değişmekte, buna karşın spermatozoon konsantrasyonu oldukça yüksek değerlere ulaşabilmektedir (Wishart, 1989). Ancak semen hacmi ve sperm yoğunluğu; yaş, genetik yapı, bakım-besleme koşulları, çevresel faktörler ve semen alma sıklığı gibi çeşitli değişkenlerden etkilenebilmektedir. Bu nedenle semen alma işlemlerinin standart bir yöntemle yürütülmesi, farklı uygulamalar arasında karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmesini kolaylaştırmaktadır.

5. Sperma Kalitesinin Değerlendirilmesi

Sperma kalitesinin değerlendirilmesi, erkek damızlıkların üreme performansının belirlenmesinde ve suni tohumlama programlarının başarısının artırılmasında temel aşamalardan biridir. Semen örneklerinde gerçekleştirilen makroskobik ve mikroskobik değerlendirmeler sayesinde spermatozoonların fertilizasyon kapasitesi hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Bununla birlikte tek bir parametrenin değerlendirilmesi çoğu zaman yeterli olmamakta, güvenilir sonuçlar için farklı analiz yöntemlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir.

5.1 Makroskobik Muayene

Makroskobik değerlendirmede semen hacmi, renk, kıvam ve kontaminasyon durumu incelenmektedir. Normal koşullarda bıldırcın semeni süt beyazı görünümde ve homojen yapıda olmaktadır. Kan, dışkı veya yabancı materyal kontaminasyonu semen kalitesini olumsuz etkileyebileceği gibi analiz sonuçlarının doğruluğunu da azaltabilmektedir. Bu nedenle semen örneklerinin

alınması ve değerlendirilmesi sırasında kontaminasyon riskini azaltacak hijyen önlemlerinin uygulanması gerekmektedir.

5.2 Mikroskopik Muayene

5.2.1 Motilite

Sperm motilitesi, fertilite ile en yakından ilişkili parametrelerden biri olarak kabul edilmektedir. Hareketli spermatozoon oranının yüksek olması, sperm hücrelerinin dişi üreme kanalında ilerleyebilme ve ovuma ulaşabilme yeteneğini artırmaktadır. Motilite değerlendirmesi subjektif mikroskopik yöntemlerle yapılabilmeyle birlikte günümüzde bilgisayar destekli semen analiz sistemlerinin (CASA) kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu sistemler sperm hareketlerinin daha objektif ve tekrarlanabilir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Froman ve Feltmann, 1998).

5.2.2 Canlılık Oranı

Canlılık değerlendirmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri eozin-nigrosin boyama tekniğidir. Bu yöntemde membran bütünlüğünü koruyan canlı spermatozoonlar boyayı almazken, membranı hasar görmüş ölü hücreler boyanarak ayırt edilebilmektedir. Canlılık oranının yüksek olması, spermanın depolama ve fertilizasyon sürecindeki başarısı açısından önemli kabul edilmektedir.

5.2.3 Morfolojik Anomaliler

Spermatozoonlarda görülen baş, orta parça ve kuyruk anomalileri fertilite performansını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Özellikle çift kuyruk, kıvrılmış kuyruk, kopuk baş veya akrozomal bozukluklar gibi yapısal anomalilerin artışı dölleme oranlarında düşüşe neden olabilmektedir. Bu nedenle morfolojik değerlendirme damızlık seçiminde dikkate alınması gereken önemli kriterlerden biridir.

5.2.4 Konsantrasyon

Sperm konsantrasyonu, birim hacimde bulunan spermatozoon sayısını ifade etmektedir ve semen kalitesinin temel göstergelerinden biridir. Konsantrasyon hemositometre, fotometrik yöntemler veya gelişmiş analiz sistemleri kullanılarak belirlenebilmektedir. Sperm konsantrasyonunun doğru belirlenmesi hem inseminasyon dozunun planlanması hem de damızlık erkeklerin üreme performansının değerlendirilmesi açısından gereklidir.

Makroskopik ve mikroskopik değerlendirmelerden elde edilen verilerin birlikte yorumlanması, semen kalitesinin daha doğru şekilde belirlenmesine katkı sağlamaktadır. Son yıllarda akış sitometrisi, DNA bütünlüğü analizleri ve bilgisayar destekli görüntüleme sistemleri gibi ileri değerlendirme yöntemlerinin kullanımı da giderek yaygınlaşmaktadır.

6. Spermanın Saklanması ve Sulandırıcılar

Bıldırcın spermasının kısa süreli veya uzun süreli muhafazası, suni tohumlama programlarının etkin şekilde yürütülebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak kanatlı spermatozoonları, hücre membranlarının yapısal özellikleri nedeniyle depolama koşullarındaki değişimlere oldukça duyarlıdır. Özellikle sıcaklık değişimleri, ozmotik stres ve oksidatif hasar sperm canlılığının azalmasına ve fertilite performansının düşmesine neden olabilmektedir.

Spermanın depolanması sırasında meydana gelebilecek olumsuz etkileri azaltmak amacıyla çeşitli sperma sulandırıcıları kullanılmaktadır. Sulandırıcıların temel amacı spermatozoonların metabolik faaliyetlerini desteklemek, hücre membranını korumak ve depolama süresince canlılığın sürdürülmesine katkı sağlamaktır. Bu amaçla sulandırıcılara enerji kaynağı olarak glukoz veya fruktoz gibi karbonhidratlar, pH dengesini korumak için tampon sistemleri ve mikrobiyal gelişimi sınırlandırmak amacıyla antibiyotikler eklenebilmektedir (Bakst ve Cecil, 1997).

Kanatlı spermatozoonlarının yüksek oranda çoklu doymamış yağ asidi içeren membran yapısına sahip olması, lipid peroksidasyonuna karşı duyarlılığı artırmaktadır. Bu nedenle son yıllarda sulandırıcılara E vitamini, selenyum, melatonin ve çeşitli bitkisel antioksidanların ilave edilmesine yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır. Yapılan araştırmalar, uygun antioksidan desteğinin sperm motilitesinin ve membran bütünlüğünün korunmasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir (Surai, 2002).

Bıldırcın genetik kaynaklarının uzun süreli korunmasında kriyoprezervasyon uygulamaları önemli bir yere sahiptir. Bununla birlikte donma ve çözündürme işlemleri sırasında meydana gelen buz kristali oluşumu, ozmotik değişimler ve oksidatif stres sperm hücrelerinde ciddi yapısal hasarlara neden olabilmektedir. Bu olumsuzlukların azaltılması amacıyla dimetil sülfoksit (DMSO), gliserol ve dimetilasetamid gibi çeşitli kriyoprotektan maddeler kullanılmaktadır (Long, 2006).

Günümüzde kriyoprezervasyon protokollerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmekte olup, özellikle sperm canlılığı ve fertilite oranlarının artırılmasına odaklanılmaktadır. Bu çalışmaların sonuçlarının ticari yetiştiricilik uygulamaları ile genetik kaynakların korunmasına yönelik çalışmalarda kullanılabileceği düşünülmektedir.

7. Bıldırcılarda Suni Tohumlama

7.1 Suni Tohumlamanın Önemi

Suni tohumlama, üstün genetik özelliklere sahip erkek damızlıkların daha geniş dişi popülasyonlarında kullanılmasına olanak sağlayan önemli bir üreme biyoteknolojisidir. Kanatlı yetiştiriciliğinde bu yöntem yalnızca genetik

ilerlemenin hızlandırılmasına değil, aynı zamanda damızlık yönetiminin iyileştirilmesine ve çiftleşme yoluyla bulaşabilecek bazı enfeksiyonların kontrol altına alınmasına da katkı sağlamaktadır.

Bıldırcın yetiştiriciliğinde doğal çiftleşme çoğu zaman yeterli fertilitite sağlayabilmekle birlikte, damızlık yoğunluğunun arttığı sürülerde agresif davranışlar, yaralanmalar ve çiftleşme başarısında düzensizlikler görülebilmektedir. Bu nedenle suni tohumlama uygulamaları özellikle damızlık sürülerde kontrollü üretim programlarının yürütülmesinde önemli avantajlar sunmaktadır.

7.2 Tohumlama Tekniği

Bıldırcınlarda suni tohumlama işlemi genellikle ince uçlu pipetler veya özel inseminasyon ekipmanları kullanılarak gerçekleştirilmektedir. İşlem sırasında dişi hayvan uygun şekilde tutulmakta, kloaka hafifçe açılarak semen ovidukt girişine dikkatli şekilde bırakılmaktadır. Uygulama sırasında travmaya neden olunmaması ve hijyen kurallarına uyulması fertilitite başarısı açısından önem taşımaktadır.

Tohumlama dozunun belirlenmesi, başarılı bir suni tohumlama programının temel unsurlarından biridir. Yetersiz sperm sayısı döllenme oranlarını azaltırken gereğinden fazla semen kullanımı ekonomik açıdan verimsizliğe yol açabilmektedir. Bıldırcınlarda uygulanacak inseminasyon dozları sürü özelliklerine ve semen kalitesine bağlı olarak değişebilmektedir. Uygun dozun belirlenmesi fertilitite başarısı açısından önemlidir (Bakst ve Cecil, 1997).

7.3 Tohumlama Sıklığı

Kanatlı dişilerinde bulunan sperm depolama tübülleri, spermatozoonların belirli bir süre canlılığını korumasına olanak sağlamaktadır. Bu sayede tek bir tohumlama sonrasında belirli bir süre fertil yumurta elde edilebilmektedir. Bununla birlikte sperm depolarının zamanla boşalması nedeniyle fertilitite oranlarının sürdürülebilmesi amacıyla düzenli aralıklarla yeniden tohumlama yapılması önerilmektedir. Bıldırcınlarda uygulanan üretim sistemine, damızlık yaşına ve semen kalitesine bağlı olarak tohumlama aralıkları değişebilmekle birlikte, 3–7 günlük aralıklarla yapılan uygulamaların fertilitenin korunmasında etkili olduğu bildirilmektedir (Matsuzaki ve ark., 2024; Yoshimura ve ark., 2025).

Literatürde bıldırcınlarda uygulanan suni tohumlama çalışmalarında yüksek fertilitite oranlarının elde edilebildiği bildirilmektedir (Matsuzaki ve ark., 2024; Yoshimura ve ark., 2025). Bu durum, uygun yönetim uygulamaları ve kaliteli semen kullanımı ile suni tohumlamanın bıldırcın yetiştiriciliğinde etkili bir üreme yöntemi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

8. Fertilitiyi Etkileyen Faktörler

Fertilite, erkek ve dişi damızlıklara ait genetik özelliklerin yanı sıra çevresel koşullar, bakım-besleme uygulamaları ve sürü yönetimi gibi çok sayıda faktörün etkileşimi sonucunda şekillenen kompleks bir özelliktir. Bildircinlarda yüksek fertilite oranlarının sürdürülebilmesi için sperma kalitesini etkileyen faktörlerin bilinmesi ve uygun yönetim uygulamalarının hayata geçirilmesi gerekmektedir.

8.1 Yaş

Damızlık erkeklerin yaşı, semen kalitesini etkileyen temel faktörlerden biridir. Genç ve cinsel olgunluğa yeni ulaşmış erkeklerde spermatogenetik aktivite hızla artmakta, belirli bir yaş döneminde en yüksek semen kalitesine ulaşılmaktadır. İleri yaşlarda ise sperm motilitesi, canlılık oranı ve fertilizasyon kapasitesinde azalmalar görülebilmektedir. Bu nedenle damızlık sürülerde yaş dağılımının göz önünde bulundurulması, üreme performansının devamlılığı açısından yararlı olmaktadır.

8.2 Beslenme

Beslenme düzeyi ve rasyon bileşimi, sperm üretimi ve semen kalitesi üzerinde doğrudan etkili olmaktadır. Özellikle yeterli düzeyde protein, esansiyel amino asit, vitamin ve mineral alımı spermatogenezin sağlıklı şekilde devamı için gereklidir. E vitamini ve selenyum gibi antioksidan özellik gösteren besin maddelerinin sperm hücrelerini oksidatif strese karşı koruyarak membran bütünlüğünün sürdürülmesine katkı sağladığı bildirilmektedir (Surai, 2002). Bunun yanında yetersiz veya dengesiz besleme uygulamaları fertilite performansında düşüşlere neden olabilmektedir.

8.3 Çevresel Sıcaklık

Kanatlı türlerinde yüksek çevre sıcaklığı önemli bir stres faktörü olarak kabul edilmektedir. Isı stresi yem tüketiminin azalmasına, hormonal dengenin bozulmasına ve testiküler fonksiyonların olumsuz etkilenmesine yol açabilmektedir. Bu durum sperm motilitesinde azalma, canlılık oranında düşüş ve morfolojik anomali oranlarında artış şeklinde kendini gösterebilmektedir. Özellikle yaz aylarında uygun havalandırma ve çevre kontrol sistemlerinin kullanılması fertilite performansının korunması açısından önemlidir.

8.4 Genetik Faktörler

Genetik yapı, semen özellikleri ve fertilite performansı üzerinde belirleyici rol oynayan faktörlerden biridir. Farklı bildircin hatları arasında sperm yoğunluğu, motilite, canlılık oranı ve dölleme başarısı bakımından farklılıklar görülebilmektedir. Bu nedenle seleksiyon programlarında yalnızca büyüme ve verim özelliklerinin değil, üreme performansına ilişkin kriterlerin de dikkate alınması gerekmektedir. Uygun damızlık seçimi ile yüksek fertilite kapasitesine sahip hatların geliştirilmesi mümkün olabilmektedir.

Fertilite performansının sürdürülebilir şekilde artırılabilmesi için yaş, beslenme, çevresel koşullar ve genetik faktörlerin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu faktörlerden herhangi birindeki olumsuzluk, semen kalitesinin ve üreme başarısının azalmasına neden olabilmektedir.

9. Güncel Araştırmalar ve Gelecek Perspektifleri

Son yıllarda kanatlı reprodüksiyonu alanında gerçekleştirilen çalışmalar, sperma kalitesinin yalnızca klasik yöntemlerle değerlendirilmesinin ötesine geçerek hücresel ve moleküler düzeyde incelenmesine odaklanmıştır. Özellikle sperm fonksiyonlarının daha ayrıntılı şekilde ortaya konulabilmesi amacıyla gelişmiş görüntüleme sistemleri, moleküler biyoloji teknikleri ve biyoinformatik yaklaşımlar yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Bilgisayar destekli semen analiz sistemleri (CASA), sperm hareketlerinin objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlamakta ve motilite analizlerinde gözlemci kaynaklı farklılıkları azaltmaktadır. Bunun yanında akış sitometrisi uygulamaları sayesinde sperm canlılığı, membran bütünlüğü, mitokondriyal aktivite ve akrozomal yapı daha ayrıntılı biçimde incelenebilmektedir. Bu teknolojiler sayesinde fertilite potansiyeli daha ayrıntılı ve objektif biçimde değerlendirilebilmektedir.

Güncel araştırmalarda üzerinde durulan bir diğer konu ise sperm DNA bütünlüğünün değerlendirilmesidir. Klasik semen parametreleri normal görünmesine rağmen DNA hasarı bulunan spermatozoonların fertilizasyon başarısını ve embriyonik gelişimi olumsuz etkileyebileceği bildirilmektedir. Bu nedenle DNA fragmentasyon analizlerinin gelecekte damızlık değerlendirme programlarında daha fazla yer bulması beklenmektedir.

Kriyoprezervasyon alanında yürütülen çalışmalar da önemini korumaktadır. Özellikle yeni nesil kriyoprotektan maddeler, antioksidan katkılar ve farklı dondurma protokolleri kullanılarak çözündürme sonrası sperm canlılığının artırılması hedeflenmektedir. Bu çalışmalar yalnızca ticari üretim açısından değil, aynı zamanda genetik çeşitliliğin korunması ve gen bankalarının oluşturulması bakımından da büyük önem taşımaktadır.

Gelecekte genomik seleksiyon uygulamaları, moleküler belirteçlerin kullanımı ve yapay zekâ destekli semen analiz sistemlerinin gelişmesiyle birlikte damızlık seçiminde daha hassas değerlendirmeler yapılabileceği öngörülmektedir. Bu gelişmelerin, bıldırcın yetiştiriciliğinde üreme performansının iyileştirilmesine ve biyoteknolojik uygulamaların yaygınlaşmasına yardımcı olması beklenmektedir.

10. Sonuç

Bıldırcınlarda üreme performansının sürdürülebilir şekilde artırılabilmesi, erkek damızlıkların fertilite kapasitesinin doğru değerlendirilmesi ve sperma

kalitesinin etkin biçimde yönetilmesi ile yakından ilişkilidir. Spermanın morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerinin bilinmesi; semen toplama, değerlendirme, saklama ve suni tohumlama uygulamalarının başarısını doğrudan etkilemektedir.

Kanatlı türlerinde semen hacminin düşük olmasına karşın spermatozoon yoğunluğunun oldukça yüksek olması, sınırlı miktardaki ejakülat ile çok sayıda dişinin tohumlanabilmesine olanak sağlamaktadır. Bu durum özellikle bıldırcın yetiştiriciliğinde üstün genetik özelliklere sahip erkek damızlıkların daha etkin kullanılmasına katkı sunmaktadır. Bununla birlikte yaş, beslenme düzeyi, çevresel sıcaklık, ışıklandırma programları ve genetik yapı gibi birçok faktör semen kalitesini ve fertilitite performansını etkileyebilmektedir. Bu nedenle damızlık sürülerde yüksek üreme performansının sürdürülebilmesi için çevresel ve biyolojik faktörlerin birlikte ele alınması gerekmektedir.

Spermanın muhafazası ve kriyoprezervasyonu alanında son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmakla birlikte, çözündürme sonrası sperm canlılığı ve fertilitite oranlarının korunması hâlen önemli araştırma konularından biri olmayı sürdürmektedir. Özellikle oksidatif stresin kontrol altına alınmasına yönelik antioksidan uygulamaları ve yeni nesil kriyoprotektanların geliştirilmesi bu alandaki çalışmalara yön vermektedir.

Günümüzde bilgisayar destekli semen analiz sistemleri, akış sitometrisi ve moleküler değerlendirme yöntemleri sayesinde sperma kalitesinin daha ayrıntılı ve objektif şekilde incelenmesi mümkün hâle gelmiştir. Gelecekte genomik seleksiyon uygulamaları, sperm DNA bütünlüğüne yönelik analizler ve yapay zekâ destekli değerlendirme sistemlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte damızlık seçiminde daha hassas ve güvenilir yaklaşımların geliştirilmesi beklenmektedir.

Sonuç olarak bıldırcın sperması ve suni tohumlama uygulamalarına ilişkin bilgi birikiminin artırılması hem üretim verimliliğinin yükseltilmesine hem de genetik kaynakların korunmasına yönelik çalışmalara bilimsel altyapı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Bakst, M. R. (2011). Role of the oviduct in maintaining sustained fertility in hens. *Journal of Animal Science*, 89(4), 1323–1329.
- Bakst, M. R., & Cecil, H. C. (1997). Techniques for Semen Evaluation, Semen Storage, and Fertility Determination.
- Bakst, M. R., Wishart, G., & Brillard, J. P. (1994). Oviductal sperm selection, transport, and storage in poultry. *Poultry Science Reviews*, 5, 117–143.
- Burrows, W. H., & Quinn, J. P. (1937). The collection of spermatozoa from the domestic fowl and turkey. *Poultry Science*, 16, 19–24.
- Clulow, J., & Jones, R. C. (1982). Production, transport, maturation, storage and survival of spermatozoa in the male Japanese quail. *Journal of Reproduction and Fertility*, 64, 259–266.
- Etches, R. J. (1996). *Reproduction in Poultry*.
- Froman, D. P., & Feltmann, A. J. (1998). Sperm mobility: A primary determinant of fertility in the domestic fowl. *Biology of Reproduction*, 58, 379–384.
- Lake, P. E. (1981). Male genital organs. In A. S. King & J. McLelland (Eds.), *Form and Function in Birds*. Academic Press.
- Long, J. A. (2006). Avian semen cryopreservation: What are the biological challenges? *Poultry Science*, 85, 232–236.
- Matsuzaki, M., Sasanami, T., Mizushima, S., Hiyama, G., & Tsutsui, K. (2024). Sperm replacement in sperm-storage tubules causes last-male sperm precedence in Japanese quail. *British Poultry Science*, 65(2), 278–286.
- Minvielle, F. (2004). The future of Japanese quail for research and production. *World's Poultry Science Journal*, 60, 500–507.
- Parker, H. M., & McDaniel, C. D. (2009). The immediate impact of semen diluent and rate of dilution on the sperm quality index, ATP utilization, gas exchange and ionic balance of broiler breeder sperm. *Poultry Science*, 88, 2043–2050.
- Sexton, T. J. (1977). A new poultry semen extender. I. Effect of extension on the fertility of chicken semen. *Poultry Science*, 56, 1443–1446.
- Sharp, P. J. (2005). Photoperiodic regulation of seasonal breeding in birds. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1040, 189–199.
- Surai, P. F. (2002). *Natural Antioxidants in Avian Nutrition and Reproduction*. Nottingham University Press.

- Wishart, G. J. (1989). Physiological aspects of sperm metabolism in avian species. *Poultry Science Reviews*, 1, 265–287.
- Yoshimura, Y., Nii, T., & Isobe, N. (2025). Unique Physiological Mechanisms of Sperm Storage and Prolonged Sperm Survival in Hen Oviducts: A Review. *The Journal of Poultry Science*, 62, jpsa.2025031.



BÖLÜM 42

ÇOCUKLARDA UYKU TERÖRÜ: KLİNİK ÖZELLİKLER, TANI ve YÖNETİM

Seçil Cezaroğlu¹

1. GİRİŞ

Uyku, canlının çevreyle iletişiminin farklı şiddetteki uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde, kısmi, geçici ve periyodik şekilde kaybolması olarak tanımlanmaktadır (Tekeoğlu, 2024).

Uykunun iki karakteristik evresi vardır: Hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku (NREM) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku (REM). NREM uyku, insanlarda elektroensefalografik paternlerine göre 4 evreye ayrılır. NREM-I ve II hafif uyku olarak ifade edilirken NREM-III ve IV derin uyku olarak isimlendirilmektedir. NREM uyku evre III-IV gecenin ilk üçte biri sırasında daha baskınken; gecenin son yarısında ise REM uyku daha baskın olmaktadır. Gece boyunca uyku evrelerinin düzenli bir şekilde birbirini takip etmesi uyku siklusu olarak ifade edilmektedir (İbrahim Hakkı ve Bican, 2007).

Parasomni terimi, uykuya eşlik eden istenmeyen rahatsız edici olaylar anlamına gelmektedir. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırmasına (ICSD 3)'e göre parasomniler NREM ve REM ilişkili olarak sınıflandırılmıştır.

ICSD-3 Uyku Bozuklukları Sınıflamasına Göre Parasomniler (Genç ve Dikmen, 2017):

A. NREM ilişkili parasomniler

1. Arousal bozuklukları
2. Konfüzyonel arousallar
3. Uykuda yürüme
4. Uyku terörü
5. Uyku ilişkili yeme bozuklukları

B. REM ile ilişkili parasomniler

1. REM uykusu davranış bozukluğu

¹ Uzman Doktor, Karaman Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0005-2098-5585

2. Tekrarlayıcı izole uyku paralizi

3. Kabus bozuklukları

C. Diğer parasomniler

1. Exploding head sendromu

2. Uyku ilişkili hallüsinasyonlar

3. Uyku enürezis

4. Medikal durumlara bağlı parasomniler

5. İlaç veya madde kullanımına bağlı parasomniler

6. Spesifiye edilemeyen parasomniler

Uyku terörü, NREM parasomniler arasında yer alan, çocukluk çağında sıklıkla görülen, otonom belirtilerde artışın eşlik ettiği, ani korku atakları ile karakterize bir uyku bozukluğudur (Mundt ve ark., 2023). Alışılmadık fiziksel ve sözel davranışlarla karakterize olması nedeniyle parasomni olarak kabul edilmektedir. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırmasına göre NREM parasomniler grubunda yer almaktadır (American Academy of Sleep Medicine, 2023). Genellikle 4-12 yaş arasında görülür, 5-7 yaş aralığında pik yapar ve ergenlikle birlikte geriler (Leung, Leung, Wong ve Hon, 2020; Pedük ve Per, 2020).

Genellikle gece uykusunun ilk üçte birinde, uykuya daldıktan yaklaşık 1.5-2 saat sonra (NREM döneminde) görülmektedir (Pedük ve Per, 2020). Ani korku, çılgılık atma, ani ve kendine zarar verici hareketler ile otonom aktivasyonla seyreden bir klinik tablo gelişmektedir (Avidan ve Kaplish, 2010). Çalışmalar, bu durumun genellikle benign seyirli olduğunu, ancak uyku yoksunluğu, stres ve eşlik eden uyku bozukluklarının atak sıklığını artırabileceğini göstermektedir (Castelnovo, Lopez, Proserpio, Nobili ve Dauvilliers, 2018).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Parasomniler, herhangi bir nörolojik duruma özel olmamakla beraber genelde epilepsi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve gelişimsel koordinasyon bozukluğu olan çocuklarda kontrol gruplara göre daha yaygın rapor edilmiştir (Vélez-Galarraga, Guillen-Grima, Crespo-Eguílaz ve Sánchez-Carpintero, 2016).

Uyku terörü çocukluk çağında sık görülen bir parasomni olmakla birlikte yaygınlığı konusunda farklı çalışmalar vardır. Bir ila 12 yaş arasındaki çocukların %1 ila %6,5'inde görüldüğü tahmin edilmektedir, ancak %14 veya daha yüksek bir prevalans da bildirilmiştir (Agargun ve ark., 2004; Avidan ve Kaplish, 2010; Mason ve Pack, 2005).

Yetişkin yaş grubunda her iki cinsiyet de eşit derecede etkilenmekteyken; pediatrik yaş grubunda, erkek cinsiyette kızlara göre daha sık görülmektedir (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013).

Aile öyküsünün önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Petit ve ark., 2015). Birinci derece akrabalar arasında görülme riski, ailelerinde hastalık olmayanlara göre, on kat daha fazladır (Tuncel ve Orhan, 2009).

Uyku terörü, otizm spektrum bozukluğu ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nörogelişimsel bozukluklarla daha sık ilişkilendirilmektedir (Gau ve Soong, 1999).

3. PATOFİZYOLOJİ

Sık görülmelerine rağmen patofizyolojisi ve tetikleyen faktörler çok iyi bilinmemektedir. Gelişimsel, çevresel, psikolojik ve genetik faktörler uyku terörünün potansiyel nedenleri olarak tanımlanmıştır. Genellikle derin uyku evresinden parsiyel uyanma sonucu ortaya çıkan “uyanıklık-uyku disosiasyonu” ile açıklanmaktadır. Bu süreçte kortikal uyanma yetersiz kalırken subkortikal motor sistem aktivasyonu devam etmektedir (Mundt ve ark., 2023).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Tipik uyku terörü atağı ani çığlık veya ağlama ile başlar ve yoğun korku davranışı ile seyreder (Mundt ve ark., 2023). Çocuklar genelde yatağa oturmuş, dış uyaranlara yanıtız durumda ve uyanırlarsa da dezoryante ve konfüze durumdadır (Turan, Gündüz, Polat ve Tural, 2015). Konuşma genellikle anlaşılmaz ve tek hecelidir (Castelnovo ve ark., 2018). Taşikardi, terleme ve hiperventilasyon gibi otonom belirtiler eşlik eder (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013).

Anne-babanın sakinleştirme çabası işe yaramaz, ailesini bu sürede tanımaz, yataktan atlayıp gitmek isteyebilir, tekrar uykuya dalışı kısa sürede olur, sabah uyanıldığında ise olanları hatırlamazlar, olanların farkında değildirler. Gündüz uykusunda görülmemektedir (Petit ve ark., 2015).

Epizodlar birkaç dakikadan 15-20 dakikaya kadar sürebilir ve sonrasında tam bir uyanıklık hali oluşmaksızın çocuk tekrar uykuya döner (Pedük ve Per, 2020). Her gece aynı saatte olabilir. Olay sonrası tam amnezi vardır (Mundt ve ark., 2023).

5. TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Uyku terörünü presipite eden başlıca durumlar; çocuğun uyku ortamı, fiziksel stres (uyku sırasında ani ve yüksek ses), mesanenin dolu olması, enfeksiyon varlığı, ateş, astım, gastro özofagial reflü, uykusuzluk, santral sinir sistemini baskılayan ilaçlar, psikolojik faktörler şeklinde belirtilmektedir. Çocuklarda uyku terörü ile ayrılık kaygısı ve duygusal problemler arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (Laganière ve ark., 2022).

6. TANI

Uyku terörü tanısı klinik öyküye dayanır ve çoğu olguda ileri tetkik gerekmez (Mundt ve ark., 2023). NREM uykuda ortaya çıkma, ani ajitasyon, amnezi ve çocukluk çağında başlangıç tanı için yeterli klinik bilgilerdir. Bununla birlikte ebeveynler tarafından kaydedilen tipik bir olayın video kaydı hekim için çok yardımcı olabilir. Uyku günlüğü yararlı bir araçtır. Gelişimsel ve nörolojik anormallikleri aramak için tam bir fizik muayene yapılmalıdır.

Video-polisomnografi; uyku terörü başlangıç yaşı, süresi veya spesifik davranışlar açısından atipikse, haftada 2 kereden fazla meydana geliyorsa, epilepsi şüphesi mevcutsa veya önceki bir değerlendirme sonuçsuz kalmışsa düşünülmelidir (Kushida ve ark., 2005). Polisomnografide yavaş dalga uykudan ani uyanma ile klinik tablonun başlaması tipiktir.

7. AYIRICI TANI

Uyku terörünün ayırıcı tanısında başlıca kabus bozukluğu, REM uykusu davranış bozukluğu, epileptik nöbetler, panik atak ve gastroözefagial reflü hastalığı yer almaktadır.

7.1 Kabus bozukluğu: Uyku terörü tanısının ayırıcı tanısında kabus bozukluğu düşünülmeli ve öykü alınırken dikkatli olunmalıdır. Kabus bozukluğu; daha çok gecenin ilerleyen saatlerinde (uykunun REM döneminde) olması, motor aktivitenin az olması, kişinin uyandığında konfüze olmaması ve kabuslarını ayrıntılı olarak hatırlaması ile uyku terörü olgularından ayrılır.

7.2 REM uykusu davranış bozukluğu: REM uykusunda olması gereken atoninin olmaması ile ortaya çıkan artmış motor eylemlerdir. Sıklıkla ileri yaşta görülen, REM uykusu boyunca, kişinin genel kişilik özellikleri ile uyumsuz şiddet davranışları (vurma, bağırma, küfretme gibi) sergilemesi ile karakterize bir bozukluktur. Uykudan uyanıklığa geçiş çok hızlı olur, kişi o sırada gördüğü rüyayı hatırlar ve konfüzyon görülmez (Petit ve ark., 2015).

7.3 Epileptik nöbetler: Stereotipik kısa ataklar ve EEG değişiklikleri görülmektedir. Uyku bozukluğu olan çocuklarda epileptik nöbetlerin dışlanması gereksiz antiepileptik kullanımının önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

7.4 Panik atak: Genellikle uyanıklıkta ortaya çıkar ve bilinç tamdır (Mundt ve ark., 2023).

7.5 Gastroözofageal reflü hastalığı: Uykudan ani uyanma, sinirlilik, aşırı ağlama, opistotonus ataklarıyla ortaya çıkabilir (Leung ve Hon, 2019). Gastroözofageal reflü hastalığı ile uyku terörünü ayırt etmede hastalığın gündüz semptomlarının da olması önemlidir.

8. TEDAVİ VE YÖNETİM

Birinci basamak tedavi davranışsal ve çevresel düzenlemelerdir. Aile eğitimi, düzenli uyku saatleri ve uyku hijyeninin sağlanması temel yaklaşımdır. Uyku yoksunluğunun önlenmesi atak sıklığını azaltmakta faydalıdır. Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi, çocuklarda ve ergenlerde optimal sağlığı desteklemek için 4 ila 12 aylık bebeklere günlük 12-16 saat; 1 ila 2 yaşındaki çocuklara 11-14 saat; 3 ila 5 yaşındaki çocuklara 10-13 saat; 6 ila 12 yaşındaki çocuklara 9-12 saat ve 13 ila 18 yaşındaki ergenlere 8-10 saat düzenli uyku almalarını önermektedir (Paruthi ve ark., 2016).

Uyku terörünün benign ve geçici olduğu aileye anlatılarak, anne-babanın kaygı düzeyi azaltılmalı ve aile bu süreçte alınabilecek tedbirler konusunda bilgilendirilmelidir (Aytekin, 2022).

Çevre düzenlemesinde; çocuğun atak sırasında kendisine zarar vermesini önlemek için yatak odası güvenliği sağlanmalıdır. Dışa açılan kapı ve pencereler kilitlenmeli, çocuk dışarı çıktığında çalan bir alarm gibi aileyi uyarıcı sistemler kurulmalı, tetikleyici faktörlerden uzak durulmalıdır. Çocuk zorla uyandırılmaya çalışılmamalı, sakin, yumuşak ve teskin edici şekilde konuşularak uykuya tekrar dönmesine yardımcı olunmalıdır.

8.2 Planlı uyanma

Planlı uyanma yöntemi özellikle düzenli saatlerde ortaya çıkan gece teröründe etkilidir ve ataktan 15–30 dakika önce çocuğun kısa süreli uyandırılmasını içerir (Petit ve ark., 2015).

8.3 Farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedavi ağır ve yaralanma riski olan olgularda, şiddet davranışları aileye ciddi rahatsızlık verdiğinde tercih edilmektedir. Bu ajanlardan benzodiazepinlerin, NREM uykusunun yavaş dalga uykusu olarak bilinen evre 3 ve 4'ü baskıladığı bilinmektedir (Stahl, 2008). Uyku terörünün de uykunun bu evresinde oluşması nedeniyle tedavide benzodiazepin kullanımının yeri belirtilmiştir (Avidan ve Kaplish, 2010). Ancak benzodiazepin kullanımı ile bağımlılık gelişme riskinin mevcut olması ve ilacın özellikle ani kesilmesi sonrasında belirtilerin daha şiddetli olarak yeniden ortaya çıkma riski bulunduğundan, benzodiazepin kullanımı ile ilgili tereddütler mevcuttur (Szucs ve Janszky, 2005). Bu nedenle tedavide rutin kullanımı önerilmemektedir.

Melatoninin de uyku terörü ataklarının seçilmiş olgularda kullanılabileceği belirtilmiştir (Bruni, Ferri, Miano ve Verrillo, 2004; Özcan ve Dönmez, 2014).

8. PROGNOZ

Uyku terörü çoğu olguda; özellikle erken çocukluk döneminde başlamışsa, ergenlik döneminde spontan olarak geriler (Petit ve ark., 2015). Ancak başlangıç

ergenlik döneminde veya daha sonra olursa, bozukluk yetişkinliğe kadar devam edebilir (Van Horn ve Street, 2019).

Erken çocukluk döneminde uyku terörü yaşayan çocukların üçte birinde daha sonraki çocukluk döneminde uyurgezerlik geliştiği belirtilmekle birlikte (Petit ve ark., 2015); uyku terörü ve uyurgezerliği olan ergenlerde de anksiyete, panik bozukluk, sosyal fobi ve intihar düşüncelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Petit, Touchette, Tremblay, Boivin ve Montplaisir, 2007).

9. SONUÇ

Çocuklarda uyku terörü her ne kadar çoğunlukla benign seyirli olsa da ayırıcı tanısının dikkatle yapılması, altta yatan tetikleyici faktörlerin belirlenmesi ve ailelerin uygun şekilde bilgilendirilmesi; gereksiz girişimlerin önlenmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve gerekli olgularda etkin yönetimin sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Agargun, M. Y., Cilli, A. S., Sener, S., Bilici, M., Ozer, O. A., Selvi, Y., & Karacan, E. (2004). The prevalence of parasomnias in preadolescent school-aged children: A Turkish sample. *Sleep*, 27(4), 701-705.
- American Academy of Sleep Medicine. (2001). *The international classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual*. Rochester, MN: American Academy of Sleep Medicine.
- American Academy of Sleep Medicine. (2023). *International classification of sleep disorders* (3rd ed., text rev.). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Amerikan Psikiyatri Birliği. (2013). *Ruhsal bozuklukların tanısai ve sayımsal el kitabı* (5. baskı) (E. Koroğlu, Çev.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği.
- Avidan, A. Y., & Kaplish, N. (2010). The parasomnias: Epidemiology, clinical features, and diagnostic approach. *Clinics in Chest Medicine*, 31(2), 353-370.
- Aytekin, Ç. (2022). Çocuk gelişimci annelerin çocuk yetiştirme deneyimlerinin incelenmesi: Nitel bir çalışma. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Journal*, 9(2), 403-437.
- Bruni, O., Ferri, R., Miano, S., & Verrillo, E. (2004). L -5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *European Journal of Pediatrics*, 163(7), 402-407.
- Castelnovo, A., Lopez, R., Proserpio, P., Nobili, L., & Dauvilliers, Y. (2018). NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation. *Nature Reviews Neurology*, 14(8), 470-481.
- Gau, S. F., & Soong, W. T. (1999). Psychiatric comorbidity of adolescents with sleep terrors or sleepwalking: A case-control study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 33(5), 734-739.
- Genç, S., & Dikmen, N. (2017). Yeni uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3): ICSD-3 ile uykuda solunum bozuklukları sınıflamasındaki değişiklikler. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 8(31), 23-31.
- İbrahim Hakkı, B. O. R. A., & Bican, A. (2007). Santral uyku apnesi sendromu ve diğer uyku bozuklukları. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 3(23), 15-27.
- Kushida, C. A., Littner, M. R., Morgenthaler, T., Alessi, C. A., Bailey, D., Coleman, J., . . . Wise, M. (2005). Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An update for 2005. *Sleep*, 28(4), 499-523.
- Laganière, C., Gaudreau, H., Pokhvisneva, I., Kenny, S., Bouvette-Turcot, A. A., Meaney, M., & Pennestri, M. H. (2022). Sleep terrors and associated

- emotional-behavioral problems in early childhood. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 18(9), 2253-2260.
- Leung, A. K., & Hon, K. L. (2019). Gastroesophageal reflux in children: An updated review. *Drugs in Context*, 8, 212591.
- Leung, A. K., Leung, A. A., Wong, A. H., & Hon, K. L. (2020). Sleep terrors: An updated review. *Current Pediatric Reviews*, 16(3), 176-182.
- Mason, T. B., & Pack, A. I. (2005). Sleep terrors in childhood. *The Journal of Pediatrics*, 147(3), 388-392.
- Mundt, J. M., Schuiling, M. D., Warlick, C., Dietch, J. R., Wescott, A. B., Hagenaaars, M., . . . Baron, K. G. (2023). Behavioral and psychological treatments for NREM parasomnias: A systematic review. *Sleep Medicine*, 111, 36-53.
- Özcan, Ö., & Dönmez, Y. E. (2014). Melatonin treatment for childhood sleep terror. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(9), 528-529.
- Paruthi, S., Brooks, L. J., D'Ambrosio, C., Hall, W. A., Kotagal, S., Lloyd, R. M., . . . Wise, M. S. (2016). Recommended amount of sleep for pediatric populations: A consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12(6), 785-786.
- Pedük, Y., & Per, H. (2020). NREM parasomniler. H. Per & E. Arhan (Ed.), *Çocuklarda Uyku Sağlığı ve Bozuklukları* içinde (s. 17-21). Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Petit, D., Pennestri, M. H., Paquet, J., Desautels, A., Zadra, A., Vitaro, F., . . . Montplaisir, J. (2015). Childhood sleepwalking and sleep terrors: A longitudinal study of prevalence and familial aggregation. *JAMA Pediatrics*, 169(7), 653-658.
- Petit, D., Touchette, E., Tremblay, R. E., Boivin, M., & Montplaisir, J. (2007). Dyssomnias and parasomnias in early childhood. *Pediatrics*, 119(5), e1016-e1025.
- Provini, F., Tinuper, P., Bisulli, F., & Lugaresi, E. (2011). Arousal disorders. *Sleep Medicine*, 12, S22-S26.
- Stahl, S. M. (2008). Circuits in psychopharmacology. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* içinde (s. 195-222). Cambridge: Cambridge University Press.
- Szucs, A., & Janszky, J. (2005). Treatment of sleep disorders. *Orvosi Hetilap*, 146(14), 659-664.
- Tekeoğlu, U. (2024). Çocuk ve ergenlerde uyku ve uyanıklık bozuklukları. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 7(1), 21-33.
- Tuncel, D., & Orhan, F. Ö. (2009). Parasomniler: Tanı, sınıflama ve klinik özellikleri. *Psikiyatriye Güncel Yaklaşımlar*, 1(3), 280-297.

- Turan, H. S., Gündüz, N., Polat, A., & Tural, Ü. (2015). İki olgu özelinde uyku terörü ve tedavi yaklaşımı. *Konuralp Tıp Dergisi*, 7(3), 211-214.
- Van Horn, N. L., & Street, M. (2019). *Night terrors*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.
- Vélez-Galarraga, R., Guillen-Grima, F., Crespo-Eguílaz, N., & Sánchez-Carpintero, R. (2016). Prevalence of sleep disorders and their relationship with core symptoms of inattention and hyperactivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Journal of Paediatric Neurology*, 20(6), 925-937.



BÖLÜM 43

Çocuk Diş Hekimliğinde Deep Learning Uygulamaları: Tanı, Tedavi Planlaması ve Gelecek Perspektifleri

Merve Güngör¹ & Buket Ayna²

GİRİŞ

Çocuk diş hekimliğinde tanı ve tedavi planlaması, büyüme-gelişim sürecine bağlı anatomik değişkenlikler, karma dentisyonun karmaşık yapısı, çocuk hastaların kooperasyon güçlükleri ve radyografik değerlendirmede deneyime bağlı farklılıklar nedeniyle erişkin diş hekimliğinden ayrılan özgün zorluklar içermektedir. Son yıllarda yapay zekâ ve özellikle deep learning tabanlı görüntü analiz sistemleri, pedodontik tanıda objektif, hızlı ve tekrarlanabilir değerlendirme sağlayabilecek yardımcı araçlar olarak öne çıkmaktadır. Güncel literatür, deep learning modellerinin çürük tespiti, dental yaş tahmini, diş numaralandırma, diş germelerinin saptanması, mesiodens/süpernümerer diş tanısı ve diğer dental anomalilerin belirlenmesinde umut verici sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, pediatrik veri setlerinin sınırlı olması, farklı radyografi cihazları arasındaki görüntü farklılıkları ve modellerin klinik uygulanabilirliği hâlen dikkatle değerlendirilmesi gereken başlıca sınırlılıklardır (Karamüftüoğlu et al., 2026).

Deep Learning'in Temel Kavramları

Deep Learning, çok katmanlı yapay sinir ağları aracılığıyla büyük veri kümelerinden otomatik özellik çıkarımı yapabilen gelişmiş bir makine öğrenmesi yaklaşımıdır. Özellikle görüntü analizi gerektiren tıbbi alanlarda yüksek doğruluk oranları nedeniyle giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde ise radyografik görüntülerin değerlendirilmesi, lezyon tespiti, segmentasyon ve sınıflandırma işlemlerinde önemli bir dönüşüm sağlamaktadır (Khattak et al., 2025).

Pedodontide kullanılan deep learning modellerinin büyük çoğunluğu konvolüsyonel sinir ağları (CNN) temellidir. CNN mimarileri, görüntülerdeki

¹ Uzm.Dt., Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Diyarbakır/Türkiye, Orcid: 0009-0001-5477-4517

² Prof.Dr., Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, Diyarbakır/Türkiye, Orcid: 0000-0003-1963-8568

kenar, yoğunluk, kontur ve anatomik varyasyonları otomatik olarak öğrenerek sınıflandırma ve segmentasyon işlemleri gerçekleştirmektedir. Bu modeller özellikle panoramik radyografiler gibi kompleks görüntülerde insan gözünden kaçabilecek ayrıntıların belirlenmesinde etkili olmaktadır (Mohammad-Rahimi et al., 2022).

Son yıllarda özellikle YOLO (You Only Look Once) tabanlı modeller dental görüntüleme çalışmalarında dikkat çekmektedir. YOLO algoritmaları gerçek zamanlı nesne tespiti yapabilmekte ve aynı anda birden fazla anatomik yapıyı tanımlayabilmektedir. YOLOv5 ve YOLOv8 modelleri; diş segmentasyonu, diş numaralandırma, süpernümerer diş tespiti ve çürük tanısı gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Beser et al., 2024).

Pedodontik görüntüleme çalışmalarında ayrıca U-Net, Mask R-CNN, Faster R-CNN ve ResNet gibi modeller de kullanılmaktadır. Bu modeller özellikle segmentasyon ve lezyon sınırlarının belirlenmesinde yüksek performans göstermektedir. Sistemik derlemeler, Mask R-CNN ve Faster R-CNN tabanlı modellerin dental çürük tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşabildiğini göstermektedir (Lam et al., 2026).

Deep learning modellerinin eğitilmesinde “training”, “validation” ve “test” veri setleri kullanılmaktadır. Eğitim veri seti modelin öğrenmesini sağlarken, validation veri seti aşırı öğrenmeyi (overfitting) önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Test veri seti ise modelin daha önce görmediği görüntüler üzerindeki gerçek performansını değerlendirmektedir. Özellikle pedodontik görüntülerde yaşa bağlı anatomik değişiklikler ve karma dentisyon varyasyonları nedeniyle veri seti çeşitliliği model başarısı açısından kritik önem taşımaktadır. Deep learning çalışmalarında performans değerlendirmesi için doğruluk (accuracy), duyarlılık (sensitivity), özgüllük (specificity), F1-skoru, precision, recall ve AUC gibi istatistiksel ölçütler kullanılmaktadır. Segmentasyon çalışmalarında ise Intersection over Union (IoU) ve Dice coefficient gibi metrikler ön plana çıkmaktadır. Özellikle dental radyografi çalışmalarında yüksek doğruluk oranlarına rağmen klinik uygulanabilirlik açısından dış validasyon çalışmaları hâlen sınırlıdır (Bonfanti-Gris et al., 2025).

Pedodontide Görüntüleme Temelli Deep Learning Uygulamaları

Pedodontide radyografik değerlendirme; karma dentisyon dönemi, gelişimsel varyasyonlar, kooperasyon problemleri ve anatomik üst üste binmeler nedeniyle erişkin diş hekimliğine göre daha karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle deep learning sistemleri özellikle panoramik radyografilerin değerlendirilmesinde yardımcı tanı araçları olarak önem kazanmaktadır (Rajinikanth et al., 2024).

Panoramik radyografiler pedodontide en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir çünkü düşük radyasyon dozu ile tüm dentisyonun değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ancak panoramik görüntülerde

distorsiyon, süperpozisyon ve düşük çözünürlük gibi sorunlar tanısız zorluk yaratabilmektedir. Deep learning modelleri bu problemlerin azaltılmasına yardımcı olmakta ve otomatik tanı süreçlerini desteklemektedir (Asif & Khan, 2026).

YOLOv5 tabanlı bir çalışmada karma dentisyon dönemindeki çocuklara ait panoramik radyografilerde süt dişleri ve daimi dişlerin otomatik tespiti, segmentasyonu ve numaralandırılması değerlendirilmiş; modelin yüksek doğruluk oranlarına ulaştığı bildirilmiştir. Araştırmacılar özellikle karma dentisyonadaki anatomik değişkenliğin modele rağmen başarılı şekilde analiz edilebildiğini belirtmiştir (Beser et al., 2024).

Benzer şekilde 2025 yılında yayımlanan sistematik derleme ve meta-analiz çalışması, panoramik radyografilerde deep learning tabanlı diş segmentasyonu ve diş tespiti çalışmalarının giderek arttığını ve modellerin özellikle rutin radyografik taramalarda klinisyenlere yardımcı olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte çalışmalar arasında veri seti heterojenliği ve farklı anotasyon yöntemlerinin önemli bir sınırlılık oluşturduğu vurgulanmıştır (Bonfanti-Gris et al., 2025).

Pedodontik görüntüleme çalışmalarında yalnızca iki boyutlu panoramik radyografiler değil, CBCT görüntüleri de kullanılmaktadır. Özellikle gömülü dişler, süpernümerer dişler ve kraniofasial anomalilerin değerlendirilmesinde üç boyutlu görüntüleme yöntemleri önemli avantaj sağlamaktadır. Ancak CBCT verilerinde anotasyon sürecinin zaman alıcı olması nedeniyle semi-supervised ve federated learning gibi yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir (Wang et al., 2026).

Son yıllarda geliştirilen yeni modeller, yalnızca diş tespiti değil aynı zamanda hastalık segmentasyonu ve lezyon haritalaması da yapabilmektedir. YOLOv26 tabanlı yeni nesil sistemlerin; diş numaralandırma, çürük segmentasyonu ve gömülü diş tespitinde yüksek performans gösterdiği bildirilmiştir. Bu gelişmeler, gelecekte chairside AI destekli tanı sistemlerinin rutin pedodontik muayenenin bir parçası olabileceğini düşündürmektedir (Asif & Khan, 2026).

Çürük Tespitinde Deep Learning

Dental çürükler çocukluk çağında en yaygın görülen kronik hastalıklardan biridir ve erken tanı, minimal invaziv tedavi yaklaşımları açısından kritik önem taşımaktadır. Ancak özellikle erken mine lezyonlarının radyografik olarak saptanması klinisyenler arasında farklılık gösterebilmektedir. Deep learning tabanlı sistemler bu noktada tanısız standardizasyon sağlayabilecek yardımcı araçlar olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda deep learning modelleri bitewing, periapikal ve panoramik radyografiler üzerinde çürük tespiti amacıyla yaygın biçimde kullanılmaya başlanmıştır. Sistematik derlemeler, CNN tabanlı modellerin özellikle arayüz çürüklerinin saptanmasında yüksek doğruluk oranlarına ulaşabildiğini göstermektedir. 2022 yılında Mohammad-Rahimi ve

arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sistematik derlemede, deep learning modellerinin dental görüntüler üzerinde çürük tespitinde umut verici sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Çalışmada özellikle CNN tabanlı sistemlerin klinisyenlerin tanısal doğruluğunu artırabilecek yardımcı araçlar olabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte çalışmalar arasında veri seti standardizasyonunun eksik olduğu ve metodolojik heterojenliğin yüksek olduğu vurgulanmıştır (Mohammad-Rahimi et al., 2022).

2026 yılında yayımlanan bir meta-analiz çalışmasında Faster R-CNN ve Mask R-CNN modellerinin çürük tespit performansları karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar her iki modelin de yüksek tanısal doğruluk sağladığını; özellikle radyografik görüntülerde Mask R-CNN tabanlı segmentasyon sistemlerinin lezyon sınırlarını belirlemede avantaj sağlayabildiğini bildirmiştir (Lam et al., 2026).

Pedodontik popülasyonda gerçekleştirilen güncel çalışmalar, YOLO tabanlı modellerin çocuk panoramik radyografilerinde aproksimal, oklüzal ve bukkal çürüklerin tespitinde başarılı sonuçlar verdiğini göstermektedir. 2026 tarihli bir çalışmada YOLOv8x modelinin farklı deneyim düzeyindeki gözlemcilerle karşılaştırıldığında yüksek performans gösterdiği bildirilmiştir (Biçengil et al., 2026).

Erken çocukluk çağı çürüğü (ECC) üzerine yapılan sistematik derlemeler de AI sistemlerinin yalnızca mevcut lezyonları saptamakla kalmayıp gelecekteki çürük riskini öngörmeye de kullanılabileceğini göstermektedir. Bu sistemlerin özellikle toplum temelli taramalarda ve koruyucu diş hekimliği programlarında önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (Bennett et al., 2025).

Deep learning tabanlı çürük tespit sistemlerinin önemli avantajları arasında hızlı değerlendirme, gözlemciler arası farklılığın azaltılması ve büyük veri setlerinin analiz edilebilmesi yer almaktadır. Bununla birlikte düşük kaliteli radyografiler, farklı görüntüleme cihazları ve sınırlı pediatrik veri setleri hâlen önemli kısıtlılıklar oluşturmaktadır. Ayrıca AI modellerinin klinik kararın yerini almaktan ziyade klinisyene yardımcı karar destek sistemleri olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (Khattak et al., 2025).

Dental Yaş Tayini

Dental yaş tayini, pedodonti, ortodonti ve adli diş hekimliği açısından önemli bir değerlendirme yöntemidir. Çocuk ve adolesan bireylerde kronolojik yaş ile dental gelişim arasındaki ilişkinin belirlenmesi; büyüme-gelişim analizleri, tedavi planlaması ve adli kimliklendirme süreçlerinde kullanılmaktadır. Geleneksel yöntemler büyük ölçüde gözlemci deneyimine bağlı olduğundan son yıllarda deep learning tabanlı otomatik yaş tahmini sistemleri geliştirilmeye başlanmıştır. Panoramik radyografiler dental yaş tayininde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Deep learning modelleri bu radyografiler üzerinde diş

gelişim aşamalarını, kök oluşumunu ve sürme durumlarını otomatik olarak analiz ederek yaş tahmini gerçekleştirebilmektedir. Özellikle CNN tabanlı modellerin manuel yöntemlere yakın doğruluk oranlarına ulaşabildiği bildirilmektedir. 2025 yılında yayımlanan sistematik derleme ve meta-analiz çalışması, deep learning tabanlı dental yaş tahmini modellerinin panoramik radyografiler üzerinde umut verici performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmada modellerin ortalama mutlak hata değerlerinin yaklaşık 1–2 yıl aralığında olduğu belirtilmiş; ancak veri seti farklılıkları ve metodolojik heterojenlik nedeniyle standartizasyon ihtiyacına dikkat çekilmiştir (Khattak et al., 2025).

Dental yaş tahmini çalışmalarında özellikle ResNet, VGGNet ve EfficientNet tabanlı modeller sık kullanılmaktadır. Bu modeller diş gelişim aşamalarını otomatik olarak analiz ederek kronolojik yaş tahmini yapabilmektedir. Güncel çalışmalar, AI destekli sistemlerin geleneksel Demirjian ve Cameriere yöntemlerine alternatif oluşturabileceğini göstermektedir (Şener & Karacan, 2025).

Pedodontik popülasyonda yaşa bağlı anatomik değişikliklerin fazla olması, veri çeşitliliğini kritik hâle getirmektedir. Karma dentisyon dönemi, sürme farklılıkları ve gelişimsel varyasyonlar nedeniyle çocuk popülasyonuna özel veri setlerinin oluşturulması gerektiği vurgulanmaktadır (Bonfanti-Gris et al., 2025).

Süpernümerer Dişler ve Dental Anomalilerde Deep Learning Uygulamaları

Süpernümerer dişler, çocuk diş hekimliğinde en sık karşılaşılan gelişimsel dental anomaliler arasında yer almakta olup sürme gecikmesi, gömülü kalma, ektopik sürme, diastema oluşumu, kök rezorpsiyonu ve ortodontik problemler gibi çeşitli klinik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Özellikle gömülü mesiodenslerin panoramik radyografilerde üst üste binmeler nedeniyle saptanması deneyim gerektiren bir süreçtir. Bu nedenle son yıllarda deep learning tabanlı otomatik tespit sistemleri pediatrik dental anomalilerin değerlendirilmesinde dikkat çekmeye başlamıştır (Rajinikanth et al., 2024).

Geleneksel radyografik değerlendirmelerde gözlemci deneyimi tanısal doğruluğu önemli ölçüde etkilemektedir. Özellikle karma dentisyon döneminde sürmekte olan daimi diş germeleri ile süpernümerer dişlerin ayrımı bazı durumlarda zorlaşabilmektedir. CNN tabanlı sistemler ise görüntülerdeki anatomik örüntüleri otomatik olarak öğrenerek dental anomalilerin saptanmasını kolaylaştırabilmektedir (Khattak et al., 2025).

2025 yılında yayımlanan YOLOv8 tabanlı bir çalışmada panoramik radyografiler üzerinde süpernümerer dişlerin otomatik segmentasyonu ve sınıflandırılması değerlendirilmiştir. Araştırmacılar modelin yüksek doğruluk oranlarına ulaştığını ve özellikle mesiodenslerin belirlenmesinde klinisyene yardımcı olabilecek potansiyel taşıdığını bildirmiştir. Çalışmada ayrıca gömülü

süpernümerer dişlerin lokalizasyonunun AI destekli sistemlerle daha hızlı gerçekleştirilebildiği belirtilmiştir (Uzel et al., 2025).

Pedodontide yalnızca süpernümerer dişler değil; hipodonti, ektopik sürme, odontoma, transpozisyon ve gömülü dişler gibi diğer dental anomaliler için de AI tabanlı sistemler geliştirilmektedir. 2024 tarihli sistematik derleme, deep learning modellerinin dental anomalilerin radyografik değerlendirilmesinde insan gözlemcilerle benzer performans gösterebildiğini bildirmiştir. Bununla birlikte çalışmaların çoğunun tek merkezli olması ve dış validasyon eksikliği önemli sınırlılıklar arasında gösterilmiştir (Hartman et al., 2024).

Özellikle gömülü dişlerin değerlendirilmesinde üç boyutlu görüntüleme yöntemleri ile deep learning entegrasyonu dikkat çekmektedir. CBCT görüntülerinde geliştirilen AI sistemleri, dişlerin çevre anatomik yapılarla ilişkisini değerlendirebilmekte ve cerrahi planlamaya katkı sağlayabilmektedir. Bununla birlikte CBCT verilerinin anotasyon süreci zaman alıcı olduğundan semi-supervised learning ve federated learning gibi yöntemler üzerinde çalışmalar devam etmektedir (Wang et al., 2026).

Süpernümerer dişler üzerine geliştirilecek AI sistemleri yalnızca tanı amacıyla değil; aynı zamanda risk analizi, sürme prognozu ve ortodontik tedavi planlaması açısından da önemli katkılar sağlayabilir. Gelecekte geliştirilecek multimodal AI sistemlerinin radyografik görüntüler ile klinik verileri birlikte değerlendirerek daha kapsamlı karar destek sistemleri oluşturabileceği düşünülmektedir (Rajinikanth et al., 2024).

Diş Tespiti, Diş Numaralandırma ve Karma Dentisyon Analizi

Diş tespiti ve otomatik diş numaralandırma sistemleri, deep learning'in dental görüntüleme alanındaki en hızlı gelişen uygulamalarından biridir. Özellikle çocuk hastalarda karma dentisyon dönemine bağlı anatomik değişiklikler, sürmekte olan diş germeleri ve rezorbe olan süt dişleri nedeniyle manuel değerlendirme zaman alıcı ve gözlemciye bağlı hâle gelebilmektedir. AI destekli sistemler bu süreci standardize ederek klinik iş akışını hızlandırabilmektedir (Beser et al., 2024).

YOLOv4 tabanlı 2024 tarihli bir çalışmada, 5–13 yaş grubundaki çocuklara ait 4821 panoramik radyografi değerlendirilmiştir. Modelin süt dişlerini, daimi dişleri, diş germelerini ve ortodontik braketleri yüksek doğrulukla tanımlayabildiği bildirilmiştir. Araştırmacılar özellikle karma dentisyon dönemindeki anatomik kompleksiteye rağmen modelin başarılı performans gösterdiğini vurgulamıştır (Kaya et al., 2024).

Benzer şekilde YOLOv5 tabanlı başka bir çalışmada süt ve daimi dişlerin otomatik segmentasyonu ve numaralandırılması değerlendirilmiş; modelin klinik olarak kullanılabilecek düzeyde doğruluk oranlarına ulaştığı belirtilmiştir.

Özellikle eksik dişler, sürmemiş dişler ve gömülü dişlerin tespitinde AI sistemlerinin yardımcı olabileceği bildirilmiştir (Beser et al., 2024).

Otomatik diş numaralandırma sistemleri yalnızca radyografik analiz açısından değil; elektronik hasta kayıt sistemleri, ortodontik planlama ve dijital iş akışları açısından da önem taşımaktadır. AI destekli sistemlerin klinik kayıt süreçlerini hızlandırabileceği ve insan kaynaklı veri giriş hatalarını azaltabileceği düşünülmektedir (Rajinikanth et al., 2024).

Karma dentisyon dönemine özgü en önemli sorunlardan biri, sürmekte olan diş germelerinin anatomik sınırlarının net olmamasıdır. Deep learning modelleri, düşük kontrastlı bölgelerde dahi anatomik yapıları ayırt edebilmekte ve manuel segmentasyona kıyasla daha hızlı analiz sağlayabilmektedir. Özellikle U-Net tabanlı segmentasyon sistemleri bu alanda sık kullanılmaktadır (Bonfanti-Gris et al., 2025).

Bununla birlikte diş tespiti ve numaralandırma çalışmalarında veri setlerinin standardizasyonu hâlen önemli bir problemdir. Farklı görüntüleme cihazları, yaş grupları ve anotasyon yöntemleri modeller arasında performans değişkenliğine neden olabilmektedir. Ayrıca çocuk popülasyonunda diş sürme zamanlarının bireysel farklılık göstermesi modellerin genellenebilirliğini zorlaştırmaktadır (Khattak et al., 2025).

Gelecekte geliştirilecek AI sistemlerinin yalnızca dişleri tanımlamakla kalmayıp sürme bozukluklarını, yer darlıklarını ve ortodontik anomalileri de otomatik olarak analiz edebileceği öngörülmektedir. Özellikle pedodonti ve ortodonti entegrasyonunda deep learning destekli dijital iş akışlarının klinik uygulamalarda önemli yer edinmesi beklenmektedir (Bennett et al., 2025).

Klinik Karar Destek Sistemleri ve Risk Analizi

Deep learning tabanlı klinik karar destek sistemleri, yalnızca görüntü analizi yapmakla kalmayıp aynı zamanda hastaya özgü risk analizleri ve tedavi planlamaları da gerçekleştirebilmektedir. Pedodontide bu sistemler özellikle erken çocukluk çağı çürüğü, davranış yönetimi, travma prognozu ve ortodontik risk değerlendirmesi gibi alanlarda dikkat çekmektedir (Khattak et al., 2025).

Erken çocukluk çağı çürüğü multifaktöriyel bir hastalık olduğundan; beslenme alışkanlıkları, oral hijyen, flor maruziyeti, sosyoekonomik durum ve önceki çürük deneyimi gibi çok sayıda değişkenin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Machine learning algoritmaları bu değişkenleri birlikte analiz ederek çocukların gelecekteki çürük riskini tahmin edebilmektedir (Bennett et al., 2025).

Son yıllarda geliştirilen AI sistemleri, yalnızca mevcut çürükleri saptamakla kalmayıp ilerleyici lezyon gelişim riskini de öngörebilmektedir. Bu durum özellikle koruyucu diş hekimliği uygulamalarında önemli avantaj sağlamaktadır.

AI destekli risk analiz sistemlerinin yüksek riskli çocukların erken dönemde belirlenmesine katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Rajinikanth et al., 2024).

Travmatik dental yaralanmaların prognoz tahmini de AI uygulamalarının gelişmekte olduğu alanlardan biridir. Özellikle intrüziv lüksasyon, avülsiyon ve komplike kron kırıkları gibi durumlarda pulpa nekrozu, kök rezorpsiyonu ve ankiloza bağlı komplikasyonların tahmini için AI destekli sistemlerin kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak bu alandaki çalışmalar hâlen sınırlıdır ve geniş veri setlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Khattak et al., 2025).

AI destekli klinik karar sistemleri sedasyon ihtiyacı ve davranış yönetimi açısından da potansiyel taşımaktadır. Çocuk hastaların yaş, anksiyete düzeyi, önceki dental deneyimleri ve davranış skorları gibi parametreler kullanılarak kooperasyon düzeyinin tahmin edilmesi hedeflenmektedir. Bu sistemlerin gelecekte kişiselleştirilmiş pedodontik tedavi planlamasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Rajinikanth et al., 2024).

Bununla birlikte AI tabanlı karar destek sistemlerinin etik boyutu önemli bir tartışma konusudur. Özellikle çocuk hastalara ait verilerin gizliliği, veri paylaşımı, algoritmik yanlılık ve black-box problemi dikkatle değerlendirilmelidir. Klinik kararların tamamen AI sistemlerine bırakılması yerine bu sistemlerin klinisyene yardımcı araçlar olarak kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (Bennett et al., 2025).

Tablo 1. Literatürdeki güncel çalışmalar ve içerikleri

Alan	Örnek çalışma	Model yöntem	Veri tipi	Klinik katkı
Pedodontide genel değerlendirme	AI Karamüftüoğlu ve ark., 2026	Sistematis derleme/met a-analiz	Pedodontik AI çalışmaları	Genel kanıt düzeyini özetler
Çürük tespiti	Asci ve ark., 2024	Deep learning	Çocuk panoramik radyografileri	Çürük segmentasyonu/tanısı
Çürük tespiti	Mohammad-Rahimi ve ark., 2022	Sistematis derleme	Dental görüntüler	DL'nin çürük tanısında karar destek potansiyeli
Dental yaş tayini	Rokhshad ve ark., 2025	Sistematis derleme/met a-analiz	Panoramik radyografi	Yaş tahmini için klinik/forensik destek
Süpernümerer diş	Uzel ve ark., 2025	YOLOv8	Panoramik radyografi	Süpernümerer diş sınıflandırma/segmentasyon
Dental anomaliler	Hartman ve ark., 2024	Sistematis derleme	Pediyatrik dental anomaliler	AI-insan performans karşılaştırması

Alan	Örnek çalışma	Model yöntem	/ Veri tipi	Klinik katkı
Diş germeleri	Kaya ve ark., 2022	Deep learning	Pediyatrik panoramik radyografi	Daimi diş germelerinin otomatik tespiti
Otomatik charting	Kaya ve ark., 2024	YOLOv4	5–13 yaş panoramik radyografi	Primer diş/daimi germ/braket tespiti
Karma dentisyon	Beser ve ark., 2024	YOLOv5	Karma dentisyon panoramikleri	Diş tespiti, segmentasyon, numaralandırma
Diş tespiti/segmentasyon	Bonfanti-Gris ve ark., 2025	Sistematik derleme/meta-analiz	Panoramik radyografi	Diş segmentasyonu için genel kanıt

SONUÇ

Deep learning, çocuk diş hekimliğinde tanısal doğruluğu artırma, klinik iş akışını hızlandırma ve özellikle radyografik değerlendirmelerde ikinci bir göz işlevi görme potansiyeline sahiptir. Mevcut kanıtlar, bu teknolojinin çürük tespiti, dental yaş tahmini, diş germelerinin belirlenmesi, diş numaralandırma ve süpernümerer dişler gibi dental anomalilerin saptanmasında giderek daha güçlü bir yer edindiğini göstermektedir. Ancak bu sistemlerin rutin klinik kullanıma geçebilmesi için geniş, çok merkezli, pediatrik popülasyonu temsil eden veri setleriyle eğitilmeleri; diş validasyonlarının yapılması; model kararlarının açıklanabilir hâle getirilmesi ve etik/veri güvenliği standartlarının net biçimde tanımlanması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Karamüftüoğlu, N., Üçpunar, B. Y., Birben, İ., Altundağ, A. E., Mullaoglu, K. Ö., & Bal, C. (2026). Artificial Intelligence in Pediatric Dentistry: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children*, 13(1), 152.
2. Khattak, O., Hashem, A. S., Alqarni, M. S., Almufarrij, R. A. S., Siddiqui, A. Y., Anis, R., ... & Agarwal, A. (2025, June). Deep learning applications in dental image-based diagnostics: A systematic review. In *Healthcare* (Vol. 13, No. 12, p. 1466). MDPI.
3. Mohammad-Rahimi, H., Motamedian, S. R., Rohban, M. H., Krois, J., Uribe, S. E., Mahmoudinia, E., ... & Schwendicke, F. (2022). Deep learning for caries detection: a systematic review. *Journal of dentistry*, 122, 104115.
4. Beser, B., Reis, T., Berber, M. N., Topaloglu, E., Gungor, E., Kılıc, M. C., ... & Bayrakdar, I. S. (2024). YOLO-V5 based deep learning approach for tooth detection and segmentation on pediatric panoramic radiographs in mixed dentition. *BMC medical imaging*, 24(1), 172.
5. Lam, Q. T., Le, M. H. N., Fan, F. Y., Le, N. Q. K., & Lee, I. T. (2026). Deep Learning-Based Dental Caries Diagnosis: A Modality-Stratified Systematic Review and Meta-Analysis of Faster R-CNN and Mask R-CNN. *Diagnostics*, 16(5), 731.
6. Bonfanti-Gris, M., Herrera, A., Salido Rodríguez-Manzaneque, M. P., Martínez-Rus, F., & Pradies, G. (2025). Deep learning for tooth detection and segmentation in panoramic radiographs: a systematic review and meta-analysis. *BMC oral health*, 25(1), 1280.
7. Rajinikanth, S. B., Rajkumar, D. S. R., Rajinikanth, A., & Anandhapandian, P. A. (2024). An overview of artificial intelligence based automated diagnosis in paediatric dentistry. *Frontiers in Oral Health*, 5, 1482334.
8. Asif, K. A., & Khan, R. A. (2026). Dental Panoramic Radiograph Analysis Using YOLO26 From Tooth Detection to Disease Diagnosis. *arXiv preprint arXiv:2604.16231*.
9. Wang, Y., Li, Z., Wu, C., Liu, J., Zhang, Y., Ni, J., Luo, Q., Chen, J., Zhang, H., Liu, J., Han, C., Fu, K., Ji, C., Cai, X., Hao, J., Zheng, Z., Xu, S., Chen, J., Yu, X., Zhang, Q., ... Zhou, H. (2026). MICCAI STS 2024 challenge: Semi-supervised instance-level tooth segmentation in panoramic X-ray and CBCT images. *Medical image analysis*, 110, 103986.
10. Mohammad-Rahimi, H., Motamedian, S. R., Rohban, M. H., Krois, J., Uribe, S. E., Mahmoudinia, E., Rokhshad, R., Nadimi, M., & Schwendicke, F. (2022). Deep learning for caries detection: A systematic review. *Journal of dentistry*, 122, 104115.

11. Biçengil, K., Kurt, A., Naralan, M. E., & Okumuş, İ. (2026). Deep Learning-Based Dental Caries Diagnosis on Panoramic Radiographies: Performance of YOLOv8 Versus Human Observers. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 16(8), 1150.
12. Bennett, L., Tiplady, L., & Taylor, G. (2025). Can AI find the cavities in caries prediction and diagnosis?. *Evidence-based dentistry*, 26(3), 139–140.
13. Şener, M. C., & Karacan, H. (2025). Deep learning technologies in dental practice: Current applications and research trends. *Politeknik Dergisi*, (Advanced Online Publication), 1-1.
14. Uzel, İ., Ghabchi, B., & Çoğulu, D. (2025). Deep learning-based automated detection of supernumerary teeth in pediatric panoramic radiographs. *Plos one*, 20(11), e0335845.
15. Hartman, H., Nurdin, D., Akbar, S., Cahyanto, A., & Setiawan, A. S. (2024). Exploring the potential of artificial intelligence in paediatric dentistry: A systematic review on deep learning algorithms for dental anomaly detection. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 34(5), 639-652.
16. Kaya, E., Güneç, H. G., Ürkmez, E. Ş., Aydın, K. C., & Fehmi, H. (2024). Deep learning for diagnostic charting on pediatric panoramic radiographs. *International Journal of Computerized Dentistry*, 27(3).



BÖLÜM 44

Protetik Diş Tedavisinde 3D Yazdırma Teknolojilerinin Güncel Kullanım Alanları ve Klinik Gelişmeler

Münevver Elif Başyazıcı¹ & Türker Akar² & Evrem Gülnahar³

1. Giriş

Dijital teknolojilerdeki gelişmeler, diş hekimliğinde kullanılan tanı ve tedavi yöntemlerinde önemli değişimlere yol açmıştır. Bu değişimden en fazla etkilenen alanlardan biri protetik diş hekimliğidir. Son yıllarda üç boyutlu (3D) yazdırma teknolojileri, protetik diş tedavisinde giderek daha yaygın kullanılmaya başlanmış ve klinik ile laboratuvar uygulamalarında önemli bir yer edinmiştir (Jeong et al., 2024). Üç boyutlu yazdırma, dijital ortamda tasarlanan bir modelin fiziksel bir nesneye dönüştürülmesini sağlayan eklemeli üretim teknolojilerinden biridir (Chander & Gopi, 2024; Tian et al., 2021). Bu teknoloji; yüksek hassasiyetli üretim olanağı sunması, karmaşık yapıya sahip restorasyonların elde edilmesine imkân tanınması ve kişiye özel yapıların hazırlanabilmesi nedeniyle diş hekimliğinde önemli bir kullanım alanı bulmuştur (Beefathimathul, 2025). Günümüzde 3D yazdırma teknolojileri; implantoloji, protetik diş tedavisi, ortodonti, endodonti, periodontoloji ve ağız, diş ve çene cerrahisi gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Tian et al., 2021). Özellikle model üretimi, cerrahi rehber hazırlanması, geçici restorasyonlar, kron-köprü uygulamaları ve bazı protez bileşenlerinin üretimi de kullanım alanları arasındadır (Beefathimathul, 2025; Jeong et al., 2024). Bu bölümde, protetik diş hekimliğinde kullanılan 3D yazdırma teknolojileri, dijital iş akışı, güncel kullanım alanları, avantajları, sınırlılıkları ve gelecekteki gelişim potansiyeli ele alınacaktır.

¹ Arş. Gör., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye, ORCID: 0009-0001-7049-171X

² Doç. Dr., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye, ORCID: 0000-0003-2035-8686

³ Dr. Öğr. Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye, ORCID:0000-0002-9778-8134

2. 3D Yazdırmanın Temel Prensipleri ve Dijital İş Akışı

2.1 3D Yazdırmanın Temel Prensipleri

Üç boyutlu (3D) yazdırma, dijital ortamda oluşturulan bir modelin katmanlar hâlinde fiziksel bir nesneye dönüştürüldüğü eklemeli üretim teknolojisi (Jeong et al., 2024). Geleneksel yöntemlerde üretim yoğunlukla bir materyal bloğunun aşındırılmasıyla ilerlerken, 3D yazdırmada yapı, tasarıma uygun olarak katmanların birbiri üzerine eklenmesiyle elde edilir. Bu yaklaşım, karmaşık restorasyonların hazırlanmasını kolaylaştırır; materyal kaybını azaltır ve hastaya özel restorasyonların dijital planlamaya uygun biçimde üretilmesine katkı sağlar (Tian et al., 2021).

Diş hekimliğinde 3D yazdırma, dijital verinin fiziksel modele dönüştürülmesini sağlayarak hem laboratuvar hem de klinik iş akışlarının dijitalleşmesine katkı sunmaktadır. Özellikle konvansiyonel yöntemlerle üretimi güç olan anatomik detayların daha kontrollü biçimde elde edilebilmesi, bu teknolojinin protetik diş tedavisinde önem kazanmasında belirleyici olmuştur (Atak Ay & Türker, 2024).

2.2 Dijital İş Akışı

3D yazdırmada dijital iş akışı, ilk olarak klinikten ya da laboratuvardan alınan verinin dijital ortama aktarılmasıyla başlar. Bu veri kimi zaman intraoral tarayıcıdan, kimi zaman masaüstü tarayıcıdan, bazı durumlarda ise CBCT gibi görüntüleme yöntemlerinden elde edilir. Burada önemli olan yalnızca veriyi almak değildir; alınan verinin tasarım ve üretim sürecini doğru yönlendirecek kalitede olmasıdır. Çünkü dijital iş akışının sonraki basamakları, büyük ölçüde bu ilk verinin doğruluğuna bağlıdır. Elde edilen veriler CAD yazılımlarına aktarılır ve üretilcek restorasyon, model ya da protez bileşeni bu ortamda planlanır (Alyami, 2024).

Tasarım tamamlandıktan sonra dosya yoğunlukla STL formatında dışa aktarılır ve baskıya hazırlık aşamasına geçilir. Bu aşamada katmanlama işlemi yapılır; baskı yönü, katman kalınlığı, destek yapıları ve üretim parametreleri belirlenir (Atak Ay & Türker, 2024). Bu basamak bazen yalnızca teknik bir hazırlık gibi düşünülse de, aslında elde edilecek ürünün kalitesi üzerinde doğrudan etkilidir. Örneğin baskı yönü ya da katman kalınlığı; üretim süresini, boyutsal doğruluğu, marjinal uyumu ve yüzey kalitesini değiştirebilir (Jun et al., 2025; Tian et al., 2021).

Baskı tamamlandıktan sonra süreç bitmiş sayılmaz. Desteklerin uzaklaştırılması, temizlik, post-polimerizasyon ve gerekli yüzey düzenlemeleri de üretimin bir parçasıdır (Chen & Wei, 2022; Jeong et al., 2024). Özellikle rezin

esaslı materyallerde bu son işlemler ihmal edildiğinde, ürünün mekanik özellikleri, boyutsal stabilitesi ve klinikte kullanılabilirliği olumsuz etkilenebilir (Jun et al., 2025). Bu nedenle 3D yazdırmada başarıyı yalnızca yazıcının kalitesine bağlamak yeterli değildir; veri toplama, tasarım, baskıya hazırlık ve sonlandırma basamaklarının birlikte doğru yönetilmesi gerekir.

Bu açıdan bakıldığında 3D yazdırma, tek başına bir baskı işlemi değil, baştan sona planlanması gereken bir dijital üretim sürecidir. Klinik ve laboratuvarın aynı dijital veri üzerinden ilerlemesi, protetik diş hekimliğinde daha hızlı, kişiye özel ve gerektiğinde yeniden üretilebilir restorasyonların hazırlanmasına katkı sağlar (Alyami, 2024; Chander & Gopi, 2024).

3. Protetik Diş Hekimliğinde Kullanılan 3D Yazdırma Teknolojileri

Protetik diş hekimliğinde kullanılan 3D yazdırma teknolojileri, çalışma prensipleri ve kullanılan materyallere göre farklı gruplara ayrılır (Tian et al., 2021). Bu teknolojiler genel olarak fotopolimerizasyon temelli sistemler, ekstrüzyon temelli sistemler, toz yatak temelli sistemler ve materyal püskürtme temelli sistemler olarak sınıflandırılır (Jeong et al., 2024).

Bu sınıflama yalnızca teknik bir ayrım değildir. Klinik uygulamada hangi yöntemin seçileceğini de etkiler. Her sistemin üretim doğruluğu, yüzey kalitesi, baskı süresi, materyal uyumu ve maliyeti farklıdır. Teknoloji seçimi yapılırken yalnızca cihazın özelliklerine değil, üretilecek restorasyonun gereksinimlerine de bakmak gerekir (Chander & Gopi, 2024).

3.1. Fotopolimerizasyon Temelli Teknolojiler

Fotopolimerizasyon temelli sistemlerde ışığa duyarlı sıvı reçine kullanılır. Reçine, belirli bir ışık kaynağıyla katmanlar hâlinde sertleşir (Tian et al., 2021). Bu grupta en sık kullanılan yöntemler stereolitografi (SLA), dijital ışık işleme (DLP) ve LCD tabanlı sistemlerdir (Jeong et al., 2024).

Bu teknolojiler, yüksek doğruluk ve iyi yüzey kalitesi gerektiren dental uygulamalarda öne çıkar. Protetik diş hekimliğinde de sık kullanılmalarının temelinde bu özellikler yer alır. Dental model, geçici restorasyon ya da cerrahi rehber gibi uygulamalarda küçük boyutsal hatalar bile klinik uyumu etkileyebilir.

3.1.1. Stereolitografi (SLA)

Stereolitografi (SLA), lazer ışını ile sıvı reçineyi seçici olarak sertleştiren bir tekniktir (Tian et al., 2021). Bu yöntemde üretim katman katman ilerler. Boyutsal doğruluk ve yüzey kalitesi açısından başarılı sonuçlar verdiği için dental modeller, cerrahi rehberler, geçici restorasyonlar ve bazı protetik bileşenlerin üretiminde kullanılır (Atak Ay & Türker, 2024).

SLA'nın protetik uygulamalardaki güçlü yönlerinden biri, detaylı yüzeylerde hassas sonuçlar verebilmesidir. Ancak baskı tamamlandıktan sonra süreç bitmez. Destek yapıların uzaklaştırılması, temizleme ve ek polimerizasyon işlemleri gerekir (Jeong et al., 2024). Bu basamaklar hem zaman alır hem de dikkat ister. Baskı sonrası işlemler aksatıldığında klinik sonuç olumsuz etkilenebilir.

3.1.2. Dijital Işık İşleme (DLP) ve LCD Tabanlı Sistemler

Dijital ışık işleme (DLP) sistemlerinde her katman projeksiyon ışığıyla tek seferde sertleştirilir. LCD tabanlı sistemlerde ise ışık, maskeleme ekranı üzerinden reçineye ulaşır (Tian et al., 2021). Bu sistemler çalışma prensibi açısından SLA'ya benzer. Üretim hızı ve cihaz maliyeti açısından ise bazı pratik avantajlar sunabilir.

DLP ve LCD tabanlı sistemler dental model, oklüzal splint, geçici restorasyon ve protez kaidesi üretiminde sık kullanılır (Jeong et al., 2024; Jun et al., 2025). Bu teknolojilerin yaygınlaşmasında yalnızca hassas üretim yapabilmeleri etkili değildir. Daha ulaşılabilir cihaz seçenekleri sunmaları da önemli bir etkidir.

3.2. Ekstrüzyon Temelli Teknolojiler

Ekstrüzyon temelli sistemlerin diş hekimliğindeki en bilinen örneği fused deposition modeling (FDM) teknolojisidir. Bu yöntem, fotopolimerizasyon temelli sistemlere göre daha basit bir üretim mantığına sahiptir. Maliyeti de genellikle daha düşüktür. Bu özellikleriyle FDM, 3D yazdırma teknolojileri içinde daha ulaşılabilir yöntemlerden biri olarak görülür (Tian et al., 2021).

3.2.1. Fused Deposition Modeling (FDM)

FDM yönteminde termoplastik filament ısı ile yumuşatılır. Daha sonra yazdırma ucu aracılığıyla katmanlar hâlinde yüzeye aktarılır (Tian et al., 2021). Düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı nedeniyle eğitim, ön modelleme ve yardımcı laboratuvar uygulamalarında avantaj sağlar.

Ancak protetik diş hekimliğinde yalnızca üretimin yapılabilmesi yeterli değildir. Yüzey kalitesi, hassasiyet ve klinik uyum da önemlidir. FDM bu noktada fotopolimerizasyon temelli sistemlerin gerisinde kalabilir. Yüzey pürüzlülüğü daha fazladır ve detay çözünürlüğü daha sınırlıdır.

Bu yüzden FDM, yüksek hassasiyet gerektiren restorasyonlarda ilk seçenek değildir. Protetik diş hekimliğinde daha çok anatomik model, kişisel kaşık, döküm öncesi mum örnekleri ve bazı yardımcı laboratuvar uygulamalarında kullanılır (Atak Ay & Türker, 2024; Jun et al., 2025). Doğrudan klinik restorasyon üretiminden çok destekleyici laboratuvar basamaklarında daha uygun bir kullanım alanı bulur.

3.3. Toz Yatak Temelli Teknolojiler

Toz yatak temelli sistemlerde üretim, materyal partiküllerinin lazer veya benzeri enerji kaynaklarıyla birleştirilmesiyle gerçekleşir (Tian et al., 2021). Bu grupta selective laser sintering (SLS), selective laser melting (SLM) ve direct metal laser sintering (DMLS) gibi yöntemler yer alır (Jeong et al., 2024).

Bu teknolojiler özellikle metal ve yüksek dayanım gerektiren materyallerle çalışmaya imkân sağlar. Protetik diş hekimliğinde ayrı bir yere sahip olmaları da buradan kaynaklanır. Metal altyapılar ve hareketli bölümlü protez iskeletleri gibi dayanıklılık gerektiren yapılarda tercih edilebilir.

3.3.1. SLS / SLM / DMLS

SLS, SLM ve DMLS sistemleri; metal altyapılar, kron-köprü altyapıları, hareketli bölümlü protez iskeletleri ve bazı dayanıklı protetik bileşenlerin üretiminde kullanılabilir (Atak Ay & Türker, 2024; Jeong et al., 2024). Özellikle metal yapıların dijital tasarım üzerinden üretilmesi önemli bir avantajdır. Bu durum, hareketli bölümlü protez iskeletlerinin dijital iş akışına dâhil edilmesini de daha ilgi çekici hâle getirmiştir (Alqutaibi et al., 2025).

Buna rağmen bu sistemler her laboratuvar için kolay ulaşılabilir değildir. Cihaz maliyeti yüksektir. Üretim süreci daha karmaşık ilerler. Ayrıca baskı sonrasında ek düzenlemeler gerekebilir (Jun et al., 2025). Bu sınırlılıklar nedeniyle toz yatak temelli sistemler, daha çok donanımı yeterli laboratuvarlarda ve belirli endikasyonlarda tercih edilir.

3.4. Materyal Püskürtme Temelli Teknolojiler

Materyal püskürtme temelli sistemlerde fotopolimer damlacıkları yüzeye püskürtülür. Ardından ışıkla sertleştirilir. Bu grubun en bilinen örneklerinden biri material jetting veya PolyJet teknolojisidir (Jeong et al., 2024).

Bu sistemler yüzey kalitesi ve detay çözünürlüğü açısından başarılı sonuçlar verebilir. Hassas dental model üretiminde avantaj sağlar (Tian et al., 2021). Ayrıca farklı materyallerin aynı üretim sürecinde birlikte kullanılabilmesi de dikkat çekici bir özelliktir (Jun et al., 2025).

Ancak bu teknolojilerin maliyeti yüksektir. Hem cihaz hem de materyal giderleri rutin kullanımı sınırlandırabilir (Jeong et al., 2024). Bu yüzden materyal püskürtme temelli sistemler günlük kullanımda daha sınırlı kalır. Buna karşın yüksek doğruluk ve ayrıntı gerektiren özel uygulamalarda değerli bir alternatif sunar (Jun et al., 2025).

4. Protetik Diş Tedavisinde Kullanılan 3D Yazdırma Materyalleri

Protetik diş hekimliğinde 3D yazdırma teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte, yazdırılabilir dental materyallerin çeşitliliği ve klinik kullanım alanları artmıştır (Jeong et al., 2024). Dental 3D yazdırma materyalleri genel olarak polimer bazlı materyaller, metal bazlı materyaller ve seramik materyaller olarak sınıflandırılır (Alyami, 2024; Jeong et al., 2024). Güncel protetik uygulamalarda en geniş kullanım alanı polimer bazlı materyallere aittir. Metal bazlı materyaller daha çok dayanıklılık gerektiren yapılarda tercih edilirken, seramik materyaller henüz daha sınırlı ve özel endikasyonlarda değerlendirilmektedir (Alyami, 2024).

4.1 Polimer Bazlı Materyaller

Polimer bazlı materyaller, dental 3D yazdırmada en yaygın kullanılan materyal grubudur. Bunun nedeni yalnızca kolay ulaşılabilir olmaları değildir. Bu materyaller farklı fiziksel ve mekanik özellikler sunar. Maliyetleri görece daha düşüktür. Ayrıca birçok 3D yazdırma sistemiyle uyumludur (Alyami, 2024). Bu grup oldukça geniştir. Fotopolimer rezinler, PMMA türevi materyaller, protez kaide rezinleri, geçici restorasyon materyalleri ve polietetereterketon (PEEK) gibi yüksek performanslı polimerler bu başlık altında yer alır (Majeed et al., 2024). Polilaktik asit (PLA) gibi termoplastikler de kullanılabilir. Ancak bunlar protetik tedavide daha sınırlı bir yere sahiptir. Daha çok prototipleme, eğitim ve geçici yardımcı uygulamalarda tercih edilir (Alyami, 2024).

Fotopolimer rezinler, SLA, DLP ve LCD tabanlı sistemlerde sık kullanılan materyaller arasındadır. Protetik diş hekimliği açısından bu materyallerin en değerli yönü, detaylı yüzeylerin ve hassas yapıların üretimine izin vermesidir. Bu nedenle yüksek baskı doğruluğu ve iyi yüzey kalitesi gerektiren uygulamalarda tercih edilirler (Chen & Wei, 2022; Jeong et al., 2024). Dental modeller, cerrahi rehberler, oklüzal splintler, geçici kron-köprü restorasyonları ve protez kaideleri bu kullanım alanlarına örnek verilebilir (Anadioti, Odaimi, & O'Toole, 2024).

Bununla birlikte, her fotopolimer rezin aynı klinik sonucu vermez. Resin formülasyonu, baskı yönü, katman kalınlığı, yazıcı tipi ve post-polimerizasyon işlemi son ürünün mekanik özelliklerini etkiler (Danila et al., 2025). SLA tabanlı sistemlerde kullanılan bazı geçici restorasyon rezinleri; bükülme dayanımı, sertlik ve kırılma direnci açısından olumlu sonuçlar göstermiştir. Ancak bu sonuçları bütün resin materyallere genellemek doğru olmaz. Materyalin klinik başarısını, üretim parametreleriyle birlikte değerlendirmek gerekir (Danila et al., 2025).

4.2 Metal Bazlı Materyaller

Metal bazlı materyaller, protetik diş hekimliğinde çoğunlukla toz yatak temelli sistemlerle üretilir. Bu grupta en sık kobalt-krom (Co-Cr) alaşımları kullanılır (Alqutaibi et al., 2025; Jeong et al., 2024). Co-Cr alaşımları dayanıklı materyallerdir. Bu özellikleriyle yapısal dayanıklılık gerektiren protez parçaları için uygun bir seçenek sunar (Chen & Wei, 2022; Jeong et al., 2024).

Metal altyapılar, kron-köprü altyapıları ve dayanıklılık beklenen iskeletler metal bazlı materyallerle üretilebilir. Bu materyaller özellikle hareketli bölümlü protez iskeletlerinde önemlidir. Çünkü iskeletlerde hem dayanıklılık hem de uyum gerekir (Alqutaibi et al., 2025).

Metal 3D yazdırma, geleneksel döküm yöntemlerine farklı bir alternatiftir. Dijital tasarım üzerinden üretim yapılması, karmaşık metal yapıların daha planlı hazırlanmasına yardımcı olur. Yine de bu yöntemi her laboratuvar için kolay uygulanabilir görmek doğru değildir. Cihaz maliyeti yüksektir ve teknik bilgi ister. Baskı sonrası düzenlemeler de sürecin önemli bir parçasıdır.

Çalışmalarda, 3D yazdırılmış metal hareketli bölümlü protez iskeletlerinde en sık Co-Cr alaşımlarının kullanıldığı belirtilmiştir. Titanyum alaşımları daha sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Ayrıca bu iskeletlerin klinik uyum, mekanik-fiziksel özellikler ve hasta memnuniyeti açısından konvansiyonel yöntemlerle benzer sonuçlar verebildiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (Alqutaibi et al., 2025).

4.3 Seramik Materyaller

Seramik materyaller 3D yazdırma açısından ilgi çekici bir gruptur; çünkü zirkonya, alumina ve cam seramikler estetik, biyouyumluluk ve aşınma direnci bakımından protetik diş hekimliğinde zaten değerli materyallerdir (Jeong et al., 2024; Fueki et al., 2022). Ancak bu özellikler, seramiklerin 3D yazdırmada kolay kullanılabilmesi anlamına gelmez. Polimer ve metal materyallerle karşılaştırıldığında klinik kullanımlarının daha sınırlı kalmasının temel nedeni de üretim sürecinin daha hassas olmasıdır (Jeong et al., 2024).

Özellikle sinterleme, porozite kontrolü ve soğuma sırasında çatlak oluşma riski, seramik üretiminde sonucu doğrudan etkileyebilir. Bu yüzden 3D yazdırılmış seramikler şu an klinikte rahatça kullanılacak hazır bir seçenekten çok, potansiyeli yüksek ama dikkatli yaklaşılması gereken bir materyal grubudur (Jeong et al., 2024).

4.4 Biyouyumluluk ve Klinik Değerlendirme

3D yazdırmada kullanılan materyallerin klinik değerlendirilmesinde yalnızca mekanik özellikler değil, biyouyumluluk da temel kriterlerden biridir (Prakash et al., 2024). Özellikle rezin bazlı materyallerde artık monomer varlığı, yetersiz polimerizasyon ve yetersiz post-polimerizasyon uygulamaları doku uyumu üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir (Danila et al., 2025; Prakash et al., 2024). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda 3D yazdırılmış dental rezinlerin konvansiyonel dental rezinlerle benzer biyouyumluluk gösterebildiği ve uygun yıkama ile post-polimerizasyon işlemlerinin bu biyolojik uyumu artırabildiği bildirilmiştir (Alyami, 2024). Bu nedenle materyalin üretim protokolüne uygun şekilde işlenmesi ve üretici önerilerine uyulması klinik başarı açısından önemlidir (Danila et al., 2025).

5. Protetik Diş Hekimliğinde 3D Yazdırmanın Başlıca Klinik Kullanım Alanları

5.1 Total Protezlerde Kullanımı

Total protezlerde 3D yazdırma, dijital diş hekimliğinin sık kullanıldığı alanlardan biridir. Bu süreçte ölçü alma, çene ilişkilerinin kaydedilmesi, diş diziminin planlanması ve protez kaidesinin tasarlanıp üretilmesi dijital ortamda ilerler (Anadioti et al., 2020; Freire et al., 2025). 3D yazdırma, total protez yapımını daha planlı ve takip edilebilir bir sürece dönüştürebilir. Çalışmalarda da dijital yöntemlerle hazırlanan total protezlerin hasta memnuniyeti ve klinik kullanım açısından olumlu sonuçlar verebildiği, hatta bazı durumlarda konvansiyonel protezlerle benzer performans gösterebildiği görülmektedir (Alotaibi, 2025; Jafarpour et al., 2024; Khorasani et al., 2025).

Total protez söz konusu olduğunda temel beklenti değişmez: kaide dokulara iyi oturmalı, protez retansiyon ve stabilite sağlamalı, hasta fonksiyon sırasında rahat etmelidir. Bu nedenle yalnızca üretim yönteminin dijital olması tek başına yeterli değildir. Freze ve 3D baskı ile üretilen kaideler karşılaştırıldığında, her yöntemin farklı bölgelerde güçlü tarafları olduğu görülmektedir. Freze kaideler genel iç yüzey ve primer destek alanlarında daha iyi uyum gösterebilirken, 3D baskılı kaideler periferik bölgeler ve posterior palatal seal alanında avantaj sağlayabilmektedir (Charoenphol & Peampring, 2023).

Dijital üretim total protezlerin üretim sürecini kolaylaştırmaktadır ancak iyi bir total protez için klinik değerlendirme ve doğru planlama hâlâ en önemli basamaklardır (Alotaibi, 2025; Freire et al., 2025; Khorasani et al., 2025).

5.2 Hareketli Protezlerde Kullanımı

Hareketli bölümlü protezlerde 3D yazdırma daha çok metal iskelet tasarımı ve üretimiyle gündeme gelmektedir. Bu protezlerde kroşeler, indirekt tutucular ve bağlantı elemanları doğru planlanmadığında protezin stabilitesi, fonksiyonu ve periodontal dokular olumsuz etkilenebilir (Porwal, 2025). Geleneksel yöntemlerle oluşturulan iskeletlerde kullanılan kayıp mum döküm tekniği uzun ve dikkat isteyen bir süreçtir. Mum modelde oluşan küçük bozulmalar bile metal iskeletin uyumunu değiştirebilir. Bu yüzden dijital tasarım ve üretim yöntemleri, hareketli protezlerde daha kontrollü bir üretim süreci sunar (Kim et al., 2024; Alqutaibi et al., 2025).

Dijital ölçü alınması, ana bağlayıcı ve kroşe tasarımlarının bilgisayar ortamında yapılması süreci daha planlı hâle getirir (Fueki et al., 2022). CAD/CAM sistemleri ve 3D yazdırma ile iskelet ve protez bileşenleri daha kısa sürede üretilebilir; materyal kaybı da azalabilir (Alqutaibi et al., 2025; Porwal, 2025). Çalışmalarda dijital yöntemlerle hazırlanan hareketli bölümlü protezlerin uyum, mekanik dayanım ve klinik kabul açısından umut verici sonuçlar verdiği görülmektedir. Yine de bu alan hâlâ gelişmektedir ve uzun dönem klinik veriler açısından dikkatli değerlendirilmelidir (Kim et al., 2024; Porwal, 2025).

3D yazdırmayı hareketli bölümlü protezlerde geleneksel yöntemin doğrudan yerine geçen bir sistem gibi düşünmek doğru olmaz. Daha çok, tasarım ve üretim sürecini kolaylaştıran, hataları azaltmaya yardımcı olan ve klinik-laboratuvar iş akışını daha pratik hâle getiren bir yöntem olarak değerlendirmek daha uygundur (Porwal, 2025).

5.3 Geçici Restorasyonlarda Kullanımı

Geçici restorasyonlarda 3D yazdırma, özellikle hızlı üretim ve dijital tasarımın doğrudan uygulanabilmesi açısından avantaj sağlar. Bu amaçla SLA ve DLP teknolojileri sık tercih edilir; çünkü rezin fotopolimer materyallerle uyumludur ve geçici kron-köprü restorasyonlarının üretimine uygundur (Alharbi et al., 2018). Ancak baskı sonrasında temizlik, desteklerin uzaklaştırılması ve post-polimerizasyon basamaklarının doğru yapılması gerekir (Atak Ay & Türker, 2024).

Yapılan çalışmalarda, 3D yazdırılmış geçici restorasyonların marjinal ve internal uyum açısından klinik olarak kabul edilebilir sonuçlar verebildiği gösterilmiştir (Alharbi et al., 2018). Bunun yanında, bitim çizgisi tasarımı ve üretim sonrası işlemler de sonucu doğrudan etkileyebilir.

5.4 İmplant Destekli Protezlerde Kullanımı

İmplant destekli protetik tedavilerde 3D yazdırma, tedaviyi önceden planlama ve bazı yardımcı parçaları pratik şekilde üretme aşamasında işe yarar. Örneğin cerrahi rehberler, implant üstü geçici restorasyonlar, ölçüye yardımcı parçalar ve bazı laboratuvar bileşenleri bu yöntemle hazırlanabilir (Alyami, 2024; Chen & Wei, 2022; Jeong et al., 2024). Böylece implantın konumu yalnızca cerrahi açıdan değil, yapılacak protez açısından da daha kontrollü değerlendirilebilir. Bu durum cerrahi planlama ile protetik beklentinin birbirine uyumlu ilerlemesi açısından önemlidir. Özellikle cerrahi rehberler ve geçici restorasyonlar, implantın yalnızca kemiğe değil, ileride yapılacak proteze göre de düşünülmesini sağlar. Bu nedenle 3D yazdırma burada tek başına bir üretim yöntemi değil, tedavi planını daha bütüncül hâle getiren bir destek olarak ele alınmalıdır (Jun et al., 2025).

6. 3D Yazdırmanın Avantajları ve Dezavantajları

6.1 3D Yazdırmanın Avantajları

3D yazdırmanın protetik diş hekimliğindeki temel avantajı, kişiye özgü ve tekrarlanabilir restorasyonların hızlı bir üretim süreciyle oluşturulmasıdır. Geleneksel yöntemlerde bazı karmaşık yapıların üretimi daha fazla zaman ve işlem basamağı gerektirirken, 3D yazdırma bu süreci dijital tasarım üzerinden daha yönetilebilir hâle getirir. Ayrıca eklemeli üretim prensibi sayesinde materyal yalnızca ihtiyaç duyulan bölgelerde kullanıldığından, malzeme israfının azaltılmasına da katkı sağlar (Tian et al., 2021; Jun et al., 2025).

Bu teknolojinin en pratik yönlerinden biri, dijital verilerin saklanabilir olmasıdır. Hastaya ait tasarım dosyalarının arşivlenebilmesi, restorasyon veya protez bileşenlerinin gerektiğinde yeniden üretilebilmesini kolaylaştırır. Bu durum özellikle kırılan, kaybolan ya da yenilenmesi gereken protez parçalarında hem klinik hem de laboratuvar açısından önemli bir kolaylık sağlar (Alyami, 2024; Chen & Wei, 2022; Hegedus et al., 2022).

3D yazdırma, üretim sürecinin daha standart ve kontrol edilebilir ilerlemesine de katkı sağlar. Dijital tarama, CAD tasarım ve yazdırma aşamalarının birlikte kullanılması, manuel işlem basamaklarını azaltabilir ve üretim sırasında oluşabilecek hataların daha kolay fark edilmesini sağlayabilir. Bu nedenle bazı protetik uygulamalarda hem zaman yönetimi hem de üretim doğruluğu açısından avantaj sunabilmektedir (Chen & Wei, 2022; Popescu et al., 2025).

Klinik kullanım açısından bakıldığında, 3D yazdırma özellikle geçici restorasyonlar, total protez kaideleri, hareketli protez bileşenleri, tanısal modeller ve cerrahi rehberler gibi alanlarda öne çıkmaktadır. Tüm uygulamalarda hızlı,

tekrarlanabilir ve kişiye özgü üretim yapılabilmesi, yöntemin protetik tedavi sürecindeki değerini artırmaktadır (Beefathimathul, 2025; Jeong et al., 2024; Anadioti et al., 2024).

6.2 3D Yazdırmanın Dezavantajları

Üç boyutlu yazdırma teknolojileri protetik diş hekimliğinde önemli kolaylıklar sağlasa da, bu yöntemleri tamamen sorunsuz kabul etmek doğru değildir. Çünkü elde edilen sonucun başarısı yalnızca yazıcıya bağlı değildir. Kullanılan yöntem, cihaz kalibrasyonuna, baskı yönüne, katman kalınlığına ve seçilen materyale de bağlıdır. Bu değişkenlerden biri bile farklı olduğunda, restorasyonun doğruluğu, marjinal uyumu ve yüzey kalitesi etkilenebilmektedir (Tian et al., 2021; Danila et al., 2025; Jun et al., 2025). Bu nedenle, farklı cihazlar veya farklı üretim protokolleri kullanıldığında her zaman aynı klinik sonuca ulaşmak mümkün olmayabilir (Charoenphol & Peampring, 2023; Jeong et al., 2024).

Bir diğer önemli konu, kullanılan materyallerin uzun dönem klinik performansdır. Özellikle rezin esaslı materyallerde biyouyumluluk, rezidüel monomer varlığı, renk stabilitesi, yüzey pürüzlülüğü ve mekanik dayanım gibi özellikler dikkatle değerlendirilmelidir (Prakash et al., 2024; Majeed et al., 2024). Bu özellikler yalnızca materyalin içeriğine değil; baskı tekniğine ve üretim sonrası uygulanan yıkama, post-polimerizasyon ve yüzey düzeltme işlemlerine de bağlı olarak değişebilmektedir (Danila et al., 2025; Khorasani et al., 2025).

3D yazdırma süreci çoğu zaman baskı işlemiyle tamamlanmaz. Destek yapıların uzaklaştırılması, yıkama, post-polimerizasyon ve yüzey düzenlemeleri gibi ek basamaklar gerekir. Bu işlemler doğru yapılmadığında hem materyal özellikleri hem de klinik uyum olumsuz etkilenebilir. Ayrıca bu ek basamaklar, üretim süresini uzatabilir ve dijital iş akışını beklenenden daha karmaşık hâle getirebilir (Chen & Wei, 2022; Jun et al., 2025).

Bunun yanında, cihaz ve yazılım maliyetleri, bakım gereksinimi ve kullanıcı deneyimi de göz ardı edilmemelidir. 3D yazıcıların klinik rutine başarılı şekilde girebilmesi için yalnızca cihazın bulunması yeterli değildir; sistemi doğru kullanabilecek teknik bilgiye ve standart bir üretim protokolüne de ihtiyaç vardır (Chander & Gopi, 2024; Popescu et al., 2025).

Bu nedenle, 3D yazdırma teknolojilerinden en iyi sonucu alabilmek için endikasyon seçimi, materyal tercihi, baskı parametreleri ve üretim sonrası işlemler birlikte planlanmalıdır. Aksi takdirde teknoloji avantaj sağlamak yerine, klinik ve laboratuvar sürecinde yeni sorunlara yol açabilir (Tian et al., 2021; Chen & Wei, 2022).

7. Sonuç

Üç boyutlu yazdırma teknolojileri, protetik diş hekimliğinde dijital iş akışının önemli bir parçasıdır. Bu teknolojinin en dikkat çekici katkısı, yalnızca üretimi kolaylaştırması değil; hasta bazlı, planlı ve tekrarlanabilir çözümler sunabilmesidir. Özellikle dijital tarama, CAD tasarım ve 3D üretimin birlikte kullanılması, tedavi sürecinin daha kontrollü ilerlemesine katkı sağlamaktadır (Atak Ay & Türker, 2024; Jun et al., 2025).

Bununla birlikte, 3D yazdırmayı her klinik durumda sorunsuz bir standart olarak kabul etmek için henüz erkendir. Baskı parametrelerine bağlı değişkenlik, materyallerin uzun dönem performansı ve yüzey özellikleri gibi konular hâlâ dikkatle değerlendirilmelidir (Prakash et al., 2024). Bu nedenle özellikle uzun dönem kullanımı hedeflenen protetik uygulamalarda daha fazla klinik veriye ihtiyaç vardır (Khorasani et al., 2025).

Genel olarak değerlendirildiğinde, 3D yazdırmanın protetik diş hekimliğinde kullanım alanının önümüzdeki yıllarda daha da genişlemesi beklenmektedir. Ancak bu sürecin güvenli ve sürdürülebilir ilerleyebilmesi için teknolojik gelişmelerin klinik kanıtlar ve standart uygulama protokolleri ile desteklenmesi gerekmektedir (Chander & Gopi, 2024; Chen & Wei, 2022).

KAYNAKLAR

- Alharbi, N., Alharbi, S., Cuijpers, V. M. J. J., Osman, R. B., & Wismeijer, D. (2018). Three-dimensional evaluation of marginal and internal fit of 3D-printed interim restorations fabricated on different finish line designs. *Journal of Prosthodontic Research*, 62(2), 218–226. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2017.09.002>
- Alotaibi, H. N. (2025). Patient satisfaction with CAD/CAM 3D-printed complete dentures: A systematic analysis of clinical studies. *Healthcare*, 13(4), 388. <https://doi.org/10.3390/healthcare13040388>
- Alqutaibi, A. Y., Al-Gabri, R. S., Al-Zaghruri, A. S., Farghal, A. E., Alnazzawi, A. A., & Alghauli, M. A. (2025). Clinical performance, accuracy, and physical-mechanical properties of 3D-printed removable partial denture metal frameworks compared with conventionally and partially digitally produced frameworks: A systematic review. *Journal of Prosthodontic Research*. Advance online publication. https://doi.org/10.2186/jpr.JPR_D_25_00028
- Alyami, M. H. (2024). The applications of 3D printing technology in prosthodontics: A review of the current literature. *Cureus*, 16, e68501. <https://doi.org/10.7759/cureus.68501>
- Anadioti, E., Musharbash, L., Blatz, M. B., Papavasiliou, G., & Kamposiora, P. (2020). 3D printed complete removable dental prostheses: A narrative review. *BMC Oral Health*, 20, 343. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01328-8>
- Anadioti, E., Odaimi, T., & O'Toole, S. (2024). Clinical applications of 3D-printed polymers in dentistry: A scoping review. *The International Journal of Prosthodontics*, 37(3D Printing Supplement), s209–s214.
- Atak Ay, B., & Türker, Ş. B. (2024). Protetik diş hekimliğinde üç boyutlu yazıcılar. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 45, 113–119.
- Beefathimathul, H. (2025). Precision and customization: The role of 3D printing in modern prosthodontics. *European Journal of Dentistry*, 19, 580–586. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1801276>
- Chander, N. G., & Gopi, A. (2024). Trends and future perspectives of 3D printing in prosthodontics. *Medical Journal Armed Forces India*, 80, 399–403.
- Charoenphol, K., & Peampring, C. (2023). Fit accuracy of complete denture base fabricated by CAD/CAM milling and 3D-printing methods. *European Journal of Dentistry*, 17, 889–894. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1757211>
- Chen, Y., & Wei, J. (2022). Application of 3D printing technology in dentistry: A review. *Polymers*, 14, 1513. <https://doi.org/10.3390/polym14081513>
- Danila, A. I., Breban-Schwarzkopf, D., Daescu, E., Olariu, I., & Dinu, S. (2025). Systematic review of the quality of stereolithographic three-dimensionally

- printed materials for provisional dental restorations. *Materials*, 18, 721. <https://doi.org/10.3390/ma18030721>
- Freire, J. O. A., Zavanelli, A. C., Mazaro, J. V. Q., Zavanelli, R. A., de Alexandre, R. S., & dos Santos Neto, O. M. (2025). Advances and challenges in the integration of digital technologies in complete dentures: A narrative literature review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 17, e587–e593. <https://doi.org/10.4317/jced.62598>
- Fueki, K., Inamochi, Y., Wada, J., Arai, Y., Takaichi, A., Murakami, N., Ueno, T., & Wakabayashi, N. (2022). A systematic review of digital removable partial dentures. Part I: Clinical evidence, digital impression, and maxillomandibular relationship record. *Journal of Prosthodontic Research*, 66, 40–52. https://doi.org/10.2186/jpr.JPR_D_20_00116
- Hegedus, T., Kreuter, P., Kismarci-Antalfy, A. A., Demeter, T., Banyai, D., Vegh, A., & Vegh, D. (2022). User experience and sustainability of 3D printing in dentistry. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19, 1921. <https://doi.org/10.3390/ijerph19041921>
- Jafarpour, D., Haricharan, P. B., & de Souza, R. F. (2024). CAD/CAM versus traditional complete dentures: A systematic review and meta-analysis of patient- and clinician-reported outcomes and costs. *Journal of Oral Rehabilitation*, 51, 1911–1924. <https://doi.org/10.1111/joor.13738>
- Jeong, M., Radomski, K., Lopez, D., Liu, J. T., Lee, J. D., & Lee, S. J. (2024). Materials and applications of 3D printing technology in dentistry: An overview. *Dentistry Journal*, 12, 1. <https://doi.org/10.3390/dj12010001>
- Jun, M.-K., Kim, J.-W., & Ku, H.-M. (2025). Three-dimensional printing in dentistry: A scoping review of clinical applications, advantages, and current limitations. *Oral*, 5, 24. <https://doi.org/10.3390/oral5020024>
- Kim, S., Oh, K. C., & Kim, J.-H. (2024). Accuracy of mandibular removable partial denture frameworks fabricated by 3D printing and conventional techniques. *Materials*, 17, 3148. <https://doi.org/10.3390/ma17133148>
- Khorasani, E., Mokhlesi, A., Arzani, S., Ghodsi, S., & Mosaddad, S. A. (2025). Are there clinical differences between 3D-printed and milled complete dentures? A systematic review and meta-analysis. *International Dental Journal*, 75, 464–473. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.11.007>
- Majeed, H. F., Hamad, T. I., & Bairam, L. R. (2024). Enhancing 3D-printed denture base resins: A review of material innovations. *Science Progress*, 107, 1–20. <https://doi.org/10.1177/00368504241263484>
- Popescu, M., Pericleanu, V. S., Burlibaşa, M., Vorovenci, A., Maliţa, M. A., Petri, D.-C., & Burlibaşa, L. (2025). Comparative cost-effectiveness of resin 3D printing protocols in dental prosthodontics: A systematic review. *Prosthesis*, 7, 78. <https://doi.org/10.3390/prosthesis7040078>

- Porwal, A. (2025). A scoping review on accuracy and acceptance of 3D-printed removable partial dentures. *Prosthesis*, 7, 16. <https://doi.org/10.3390/prosthesis7010016>
- Prakash, J., Shenoy, M., Alhasmi, A., Al Saleh, A. A., Shivakumar, S. G. C., & Shivakumar, S. (2024). Biocompatibility of 3D-printed dental resins: A systematic review. *Cureus*, 16, e51721. <https://doi.org/10.7759/cureus.51721>
- Tian, Y., Chen, C., Xu, X., Wang, J., Hou, X., Li, K., & Jiang, H. B. (2021). A review of 3D printing in dentistry: Technologies, affecting factors, and applications. *Scanning*, 2021, Article 9950131. <https://doi.org/10.1155/2021/9950131>



BÖLÜM 45

Biyoaktif Kompozitler, Cam İyonomer Simanlar Ve Kalsiyum Silikat Esaslı Materyallerin Restoratif Diş Hekimliğinde Kullanımı

Görkem Kervancıoğlu¹ & Ebru İrem Teke² &

Derya Gürsel Sürmelioğlu³

1.Giriş: Restoratif diş hekimliğinde biyoaktif materyallere duyulan gereksinim

Restoratif diş hekimliği, günümüzde yalnızca kaybedilen diş dokularının mekanik olarak yerine konulmasına odaklanan bir alan olmaktan çıkmış; biyolojik dokuların korunmasını ve desteklenmesini amaçlayan daha kapsamlı bir yaklaşım benimsemiştir. Minimal invaziv tedavi anlayışının yaygınlaşmasıyla birlikte, sağlam diş dokusunun mümkün olduğunca korunması ve kullanılan materyallerin çevre dokularla biyolojik uyum içerisinde olması ön plana çıkmıştır. Bu gelişime paralel olarak dental materyallerde de önemli değişimler meydana gelmiştir. Geçmişte ağız ortamında çoğunlukla pasif ve inert davranış sergileyen materyaller tercih edilirken, günümüzde çevre dokularla etkileşim kurabilen ve biyolojik süreçleri destekleyebilen materyaller geliştirilmektedir. Modern restoratif materyaller yalnızca fiziksel dayanıklılık sağlamak amacıyla değil, aynı zamanda doku iyileşmesini teşvik etmek, biyolojik yanıtları olumlu yönde düzenlemek ve tedavi başarısını artırmak amacıyla tasarlanmaktadır. Bu yaklaşım, restoratif ve rejeneratif diş tedavilerinde daha uzun ömürlü ve klinik açıdan başarılı sonuçların elde edilmesine katkı sağlamaktadır (Ladino et al., 2021; Mocquot et al., 2020; Melo et al., 2021; Pey, 2024).

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-3742-7748

² Arş. Gör., Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0008-7369-2593

³ Doç. Dr., Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-0236-6001

2.Biyoaktivite kavramı

Diş materyallerinde biyoaktivite kavramı, materyalin biyolojik dokularla etkileşim kurabilmesi ve iyileşme süreçlerini destekleyebilmesi esasına dayanmaktadır. Biyoaktif özellik gösteren materyaller; iyon salınımı gerçekleştirebilme, apatit benzeri mineral tabakaları oluşturabilme ve hücrel yanıtları uyarabilme kapasitesine sahip materyaller olarak değerlendirilmektedir. Bu özellikler sayesinde yalnızca restoratif işlev sağlanmamakta, aynı zamanda çevre dokuların biyolojik olarak desteklenmesi ve tedavi başarısının artırılması hedeflenmektedir. Böylece biyoaktif materyallerin kullanımı, klinik sonuçların daha başarılı ve uzun dönemli olmasına katkı sağlayabilmektedir (Nicholson et al., 2024).

2.1.Biyouyumluluk ve Biyoaktivite Arasındaki Fark

“Biyoaktivite” gösteren malzemeler ile sadece “biyouyumlu” olan malzemeler arasında ayrım yapmak çok önemlidir.

Biyouyumluluk ve biyoaktivite kavramları çoğu zaman bir arada değerlendirilse de, temelde farklı özellikleri ifade etmektedir. Biyouyumlu materyaller; çevre dokular üzerinde toksik etki oluşturmayan, organizma tarafından tolere edilebilen ve genellikle biyolojik ortamda pasif davranış sergileyen materyaller olarak tanımlanmaktadır. Biyoaktif materyaller ise biyouyumlu olmanın ötesinde, çevre dokularla aktif etkileşim kurabilen, iyon salınımı yapabilen, mineralizasyonu destekleyebilen ve doku iyileşme süreçlerine katkı sağlayabilen materyallerdir. Bu nedenle biyoaktivite, biyouyumluluğu içeren ancak onu aşan daha kapsamlı bir biyolojik fonksiyonu ifade etmektedir. Başka bir ifadeyle, her biyoaktif materyal biyouyumlu özellik gösterirken, her biyouyumlu materyal biyoaktif özellik taşımamaktadır. Günümüzde restoratif diş hekimliğinde geliştirilen yeni nesil materyallerde yalnızca doku uyumu sağlanması değil, aynı zamanda remineralizasyonu destekleyen ve biyolojik iyileşme süreçlerini aktive eden fonksiyonel özelliklerin kazandırılması amaçlanmaktadır.

3.Biyoaktif mekanizmalar

2023 FDI Politika Bildirisi, biyoaktif diş malzemelerini tanımlamak için bir çerçeve sunmakta, bunları etki mekanizmalarına (biyolojik, karışık veya kimyasal) göre sınıflandırmakta ve kullanımları için temel kriterleri özetlemektedir. Bu kriterler arasında açık etki mekanizmaları, belgelenmiş biyoaktif etkiler, aktivite süresi, olumsuz yan etkilerin olmaması ve malzemenin birincil restoratif fonksiyonunun korunması yer almaktadır (Schmalz et al., 2023). Ancak, bu kriterlerin farklı malzemelerin değerlendirilmesinde pratik uygulaması daha fazla inceleme gerektirmektedir.

Diş hekimliğinde kullanılan biyoaktif restoratif malzemeler, remineralizasyon ve doku onarımı gibi süreçleri destekleyerek diş dokularıyla faydalı bir şekilde

etkileşime girecek şekilde tasarlanmıştır. Bu malzemelerin biyoaktivitesi çeşitli mekanizmalara bağlanabilir:

3.1.İyon Salınımı ve Mineral Çökmesi:

Biyoaktif dental materyallerin en belirgin özelliklerinden biri, çevre ortamla iyon alışverişine girebilme yetenekleridir. Özellikle 45S5 biyoaktif cam gibi materyaller, kalsiyum, fosfat, sodyum ve çözünür silika iyonlarını çevredeki sıvı ortama hızla salmaktadır (Ladino et al. 2021; Schmalz et al. 2023). Bu iyon salınımı, lokal ortamda iyonik konsantrasyonu artırarak aşırı doygunluk durumunun oluşmasına neden olur. Aşırı doygunluk koşulları altında, materyal yüzeyinde öncelikle amorf kalsiyum-fosfat (ACP) fazı oluşmaktadır. Bu geçici yapı zamanla daha stabil fazlara dönüşmektedir. Nitekim Bakry ve arkadaşları, başlangıçta oluşan bu geçici tabakanın yaklaşık 24 saat içerisinde silika ile zenginleşmiş hidroksiapatit benzeri bir kaplamaya dönüştüğünü göstermiştir (Bakry et al., 2014). Oluşan bu hidroksiapatit tabakasının demineralize mine yüzeyine entegre olarak mikrosertlik değerlerini artırdığı bildirilmektedir.

3.2.Apatit Tabakasının Oluşumu:

Biyoaktif camlar, özellikle 45S5 biyocam, sulu ortamla temas ettiğinde kalsiyum ve fosfat iyonları salarak materyal yüzeyinde amorf kalsiyum-fosfat (ACP) oluşumunu başlatmaktadır. Bu geçici yapı zamanla hidroksiapatit benzeri daha stabil bir tabakaya dönüşmekte ve dentin ile mine yüzeylerinde remineralizasyonu desteklemektedir. Oluşan apatit tabakasının dentin tübüllerini tıkayabildiği, yüzey sertliğini artırabildiği ve biyolojik entegrasyona katkı sağlayabildiği bildirilmektedir. Bununla birlikte bu oluşum; materyalin kimyasal yapısı, iyon salınım kinetiği ve çevresel pH koşulları gibi faktörlerden etkilenmektedir (Bakry et al., 2011, Bakry et al. 2013).

3.3.Kolajen Lifleriyle Etkileşim:

Biyoaktif materyaller, kolajen lifleri arasında mineral birikimini teşvik ederek dentin matriksinin yapısal bütünlüğünü artırabilmektedir. Bu süreç, aynı zamanda kolajenin yıkımında rol oynayan matriks metalloproteinazların (MMP'ler) etkisini azaltmaya katkı sağlayabilir (Ladino et al. 2021). Bununla birlikte, kolajen-mineral etkileşiminin uzun dönem stabilitesi ve restorasyonların dayanıklılığı üzerindeki etkileri henüz tam olarak açıklığa kavuşmamış olup, bu alanda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

3.4.Biyolojik ve Kimyasal Etki Mekanizmaları:

Bazı biyoaktif materyaller, özellikle kalsiyum hidroksit içerenler, hem kimyasal hem de biyolojik etkiler göstermektedir. Bu materyaller, dentin içerisinde bulunan sinyal moleküllerini aktive ederek üçüncül dentin oluşumunu uyarabilmekte ve aynı zamanda mineralleşme için uygun bir kimyasal ortam oluşturmaktadır (Schmalz et al. 2023).

Tersiyer dentin oluşumunda rol oynayan spesifik sinyal mekanizmaları ve bu süreçlerin biyoaktif materyaller tarafından nasıl düzenlendiği ise halen araştırılmakta olan önemli bir konudur.

3.5.Antimikrobiyal Etkiler:

Biyoaktif materyaller, antimikrobiyal ajanlar içerebilmekte veya bakteriyel büyümeyi inhibe eden iyonlar salarak çürük ve diğer enfeksiyonların gelişimini engelleyebilmektedir. Bu özellikleri sayesinde ağız sağlığının korunmasına ve desteklenmesine katkı sağlarlar (Schmalz, et al., 2023).

Bununla birlikte, antimikrobiyal aktivitenin spektrumu, bakteriyel direnç gelişimi potansiyeli ve oral mikrobiyal ekosistem üzerindeki uzun dönem etkileri dikkatle değerlendirilmesi gereken önemli parametrelerdir (Kenawy et al., 2025). Bu mekanizmalar, biyoaktif restoratif materyallerin hem doku iyileşmesini destekleyerek hem de hastalık ilerlemesini sınırlayarak ağız sağlığını nasıl iyileştirebileceğini ortaya koymaktadır. Ancak bu etkilerin her birinin göreceli katkısı ve olası sinerjik etkileşimleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

4. Restoratif Diş Hekimliğinde Kullanılan Biyoaktif Dental Materyallerin Sınıflandırılması

Biyoaktif restoratif materyaller ve biyoaktif camlar, farklı kimyasal bileşimlere, etki mekanizmalarına ve biyoaktivite düzeylerine sahip, giderek genişleyen bir materyal grubunu oluşturmaktadır. Bu çeşitliliğin daha anlaşılır hale getirilmesi ve karşılaştırmaların kolaylaştırılması amacıyla, söz konusu materyaller temel olarak iki ana kritere göre sınıflandırılabilir: kimyasal bileşim ve biyoaktivite derecesi.

4.1. Bileşime Göre Sınıflandırma

Biyoaktif materyaller, temel kimyasal bileşimlerine göre çeşitli gruplar altında sınıflandırılabilir:

4.1.1. Silika içeren biyoaktif camlar

Bu grubun prototipik örneği, esas olarak SiO_2 , Na_2O , CaO ve P_2O_5 bileşenlerinden oluşan Bioglass® 45S5 'tir. Bu camlar, hem sert hem de yumuşak dokularla kimyasal bağ oluşturabilmeleri ve fizyolojik sıvılarla temas ettiklerinde yüzeylerinde hidroksiapatit tabakası geliştirebilmeleri ile bilinmektedir (Hench, 1991).

4.1.2. Silika içermeyen biyoaktif camlar

Yeni nesil bazı formülasyonlar silika içermemekte, bunun yerine biyoaktiviteyi ve mekanik özellikleri düzenlemek amacıyla farklı oksit veya fosfat bileşenleri içermektedir (Brauer, 2015).

Bu grup; sentetik hidroksiapatit, β -trikalsiyum fosfat ve kalsiyum fosfat çimentolarını kapsamaktadır. Söz konusu materyaller, kemik ve diş mineral fazına kimyasal benzerlik göstermeleri ve remineralizasyon süreçlerini desteklemeleri nedeniyle önemli bir yere sahiptir (Dorozhkin, 2010).

4.1.4.Biyoaktif partikül içeren reçine esaslı kompozitler

Bu materyaller, mekanik dayanıklılığı korurken terapötik iyon salınımı sağlamak amacıyla reçine matris içerisine biyoaktif cam veya kalsiyum fosfat partiküllerinin eklenmesiyle geliştirilmiştir (Cuppini et al., 2021).

4.1.5. Giomerler

Giomerler, cam iyonomer esaslı materyaller ile rezin bazlı restoratiflerin olumlu özelliklerini bir araya getirmek amacıyla geliştirilmiş hibrit restoratif materyaller arasında yer almaktadır. “Giomer” terimi, cam iyonomer ve polimer kavramlarının birleşiminden türetilmiştir. Bu materyallerin yapısında, önceden reaksiyona uğratılmış cam iyonomer partikülleri (PRG: prereacted glass ionomer) bulunmaktadır. Söz konusu partiküller, florolüminosilikat cam ile polialkenoik asit arasında gerçekleşen asit-baz reaksiyonu sonucunda oluşmaktadır.

Giomerlerin temel özelliklerinden biri flor iyonu salınımı yapabilmeleridir. Yapılarındaki cam iyonomer matrisi ve PRG partikülleri sayesinde çevre diş dokularına koruyucu etki sağlayan flor salınımı gerçekleşmektedir. Bu materyallerde asit-baz reaksiyonu, rezin monomerleriyle birleşmeden önce tamamlandığından, hem rezin esaslı materyallerin estetik ve mekanik avantajları hem de cam iyonomerlerin biyolojik özellikleri aynı materyalde bir araya getirilebilmektedir. (Ikemura et al., 2008).

Böylece giomerler; ışıkla polimerize olabilen, adeziv sistemler aracılığıyla diş dokularına bağlanabilen ve belirli düzeyde flor salınımı gerçekleştirebilen restoratif materyaller olarak değerlendirilmektedir.

Flor salınımı açısından incelendiğinde, giomerlerin performansının geleneksel cam iyonomer simanlar (GCİS) ve rezin modifiye cam iyonomer simanlardan (RMCİS) daha düşük olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, kompomer materyallere kıyasla daha yüksek flor salınımı ve flor reşarj kapasitesine sahip oldukları belirtilmektedir.

Estetik açıdan giomerler, kompozit rezinlere benzer özellikler göstermektedir. Ancak su emme eğilimleri ve renklenmeye yatkınlıkları kompozit materyallere göre daha fazladır. Ayrıca antimikrobiyal etkinlik bakımından değerlendirildiğinde, giomerlerin özelliklerinin RMCİS ile kompomerler arasında bir seviyede bulunduğu ifade edilmektedir (Bansal & Bansal, 2015). Işıkla sertleşen yapıları nedeniyle bu materyallerin klinik kullanımında adeziv

sistemlerin uygulanması gerekmektedir (Deliperi et al., 2006). Sonuç olarak giomerler, flor salınımı sağlayabilen cam iyonomer yapısı ile kompozit rezinlerin estetik ve fiziksel özelliklerini birleştiren güncel restoratif materyaller arasında önemli bir yer edinmiştir. Bununla birlikte, su absorpsiyonu ve renk stabilitesi gibi bazı sınırlılıkları nedeniyle, klinik kullanım alanlarının dikkatli değerlendirilmesi ve uygun endikasyonlarda tercih edilmeleri önerilmektedir (Gönüloğlu et al., 2015).

Giomerler ve Biyoaktif Kompozitler Arasındaki Farklar

Tablo 1. Giomerler ve Biyoaktif Kompozitlerin Karşılaştırılması

Özellik	Giomer	Biyoaktif Kompozit
Temel Teknoloji	PRG(Prereacted Glass Ionomer) dolgular	Biyoaktif cam / Kalsiyum fosfat partikülleri
Florür Salımı	Belirgin	Değişken
Florür recharge özelliği	Var	Sınırlı
Remineralizasyon Potansiyeli	Orta	Daha yüksek
Estetik Özellikler	İyi	İyi
Ana hedef	Florür salımı + Koruyucu etki	İyon Salımı + Biyomineralizasyon

Giomer materyaller ile biyoaktif kompozitler benzer şekilde iyon salımı özelliği gösterebilseler de, materyallerin temel etki mekanizmaları ve klinik hedefleri birbirinden farklıdır. Giomer sistemlerde ön planda olan özellik florür salımı ve yeniden florür yüklenebilme kapasitesidir. Buna karşılık biyoaktif kompozitlerde hidroksiapatit oluşumu, iyon değişimi ve biyomineralizasyon süreçlerinin desteklenmesi daha belirgin bir amaç olarak öne çıkmaktadır. Giomerler ile biyoaktif kompozitler arasındaki temel farklar Tablo 1 'de özetlenmiştir. Ayrıca biyoaktif kompozitlerde kullanılan iyon salıcı partiküllerin tipi ve oranı materyalin biyolojik davranışını doğrudan etkileyebilmektedir. (Itota, et al., 2004; Naoum et al., 2011; Jones et al., 2013; Ikemura et al., 2008).

4.1.6. Cam İyonomer Simanlar

Geleneksel olarak biyoaktif camlar olarak sınıflandırılmasa da, cam iyonomer simanlar florür ve iyon salınımı yoluyla biyoaktivite göstererek remineralizasyona ve antibakteriyel etkilere katkıda bulunur (Nicholson & Czarnecka, 2008, Elzawawy et al., 2023; Ezzat et al., 2025).

4.2. Biyoaktivite Derecesine Göre Sınıflandırma

Biyoaktivite derecesi, bir malzemenin biyolojik bir tepkiyi tetikleme yeteneğini yansıtır ve tipik olarak şu şekilde kategorize edilir:

4.2.1. Yüksek biyoaktivite

Canlı dokularla hızlı biyolojik etkileşim kurabilen ve yüzeylerinde apatit oluşumunu destekleyen materyaller bu grupta değerlendirilmektedir. Bioglass® 45S5 ile bazı kalsiyum fosfat esaslı simanlar yüksek biyoaktivite gösteren materyallere örnek olarak kabul edilmektedir (Hench et al., 1991).

4.2.2. Orta biyoaktivite

Daha yavaş veya daha az sağlam apatit oluşumunu tetikleyen veya biyoaktivite göstermek için belirli koşullar (örneğin, asidik veya bazik ortamlar) gerektiren malzemeler. Bazı modifiye cam iyonomerler ve yeni biyoaktif kompozitler bu kategoriye girer (Cuppini et al., 2021).

4.2.3. Düşük biyoaktivite

Faydalı iyonlar salan ancak kolayca apatit tabakası oluşturmeyen veya dokuya doğrudan bağlanmayan malzemeler. Bazı cam iyonomer simanlar ve iyon salan rezinler düşük biyoaktiviteli malzemeler olarak kabul edilebilir (Nicholson et al., 2008).

5.Klinik kullanım alanları

Biyoaktif Materyallerin Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

Ağız Bakım Ürünleri	Restoratif Diş Tedavisi	Endodonti	Ortodonti	Oral Maksillofasiyal ve Cerrahi	Periodontoloji ve Dental İmplantlar
Diş Macunları	Dentin hassasiyeti yönetimi	Pulpa örtüleme materyalleri	Dental adezivler	Kemik yenilenme matrisleri	Kemik greftleri
	Bonding ajanları	Dolgu materyalleri	Hava abrazyon materyalleri	Oral maksillofasiyal kemik greftleri	Kaplama materyalleri
		Dezenfektan ajanlar			Titanyum implantlarda kullanım

Şekil 1. Biyoaktif Materyallerin Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

Biyoaktif cam materyaller, günümüzde diş hekimliğinin birçok farklı alanında kullanılmaktadır. Bu materyaller; remineralizasyonun desteklenmesi ve dentin hassasiyetinin azaltılmasına yönelik ağız bakım ürünlerinden periodontolojik uygulamalarda kullanılan kemik greftleri ve implant kaplamalarına kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir. Ayrıca ortodontik adezivlerde, endodontik tedavilerde (pulpa örtüleme, kanal dolgusu ve dezenfeksiyon uygulamaları) ve ağız-maksillofasiyal cerrahide kemik grefti veya doku iskelesi materyali olarak da kullanılabilir. Estetik ve restoratif diş hekimliğinde ise dentin hassasiyetinin giderilmesi ve adeziv sistemlerin geliştirilmesi amacıyla değerlendirilmektedir.

Biyoaktif camların bu geniş kullanım potansiyeli; doku rejenerasyonunu destekleme, antimikrobiyal özellik gösterme ve mekanik stabiliteyi artırma gibi önemli avantajlarından kaynaklanmaktadır (Jafari et al., 2022). Şekil 1’de, biyoaktif camların diş hekimliğindeki çeşitli uygulama alanları şematik olarak gösterilmektedir.

Biyoaktif materyallerin klinik kullanım alanları ve başlıca avantajları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Biyoaktif Materyallerin Klinik Kullanım Alanları ve Başlıca Avantajları

Klinik Durum	Önerilen Biyoaktif Materyal	Temel Avantaj
Derin dentin lezyonları ve vital pulpa tedavileri	Biodentine/ MTA	Tersiyer dentin oluşumunu destekleme
Yüksek çürük riski bulunan hastalar	Cam İyonomer Simanlar	Florür salınımı ve remineralizasyon
Posterior bulk-fiil restorasyonlar	Cention N	İyon salımı ile birlikte mekanik dayanım
Dentin hassasiyeti	Biyoaktif cam içeren materyaller	Dentin tübüllerinin tıkanması
Estetik restorasyonlar	Giomer esaslı materyaller	Estetik + Florür salınımı
Minimal invaziv restorasyonlar	Bioaktif kompozitler	Remineralizasyon potansiyeli

Bu bölümde, biyoaktif materyallerin özellikle cam iyonomer simanlar (GCİS ’ler), reçine esaslı kompozitler ve iyon salan materyaller gibi doğrudan restoratif materyaller üzerindeki etkileri ele alınacaktır.

Cam İyonomer Simanların Biyoaktivitesi

Cam iyonomer simanlar (GCİS ’ler), florür iyonlarını salabilme ve yeniden yüklenebilme özellikleri sayesinde remineralizasyon süreçlerine katkıda bulunabilmektedir. Ayrıca dişin sert dokularıyla kimyasal bağ oluşturabilmeleri, bu materyallerin önemli avantajları arasında yer almaktadır (Moghimi et al., 2022; Ilie et al., 2012)

Cam iyonomer simanlar, iyon salımı ve diş dokularıyla kurabildikleri kimyasal etkileşim sayesinde restoratif diş hekimliğinde geniş kullanım alanına sahip materyaller arasında yer almaktadır. Florür salabilmeleri ve gerektiğinde yeniden florür yüklenebilme özellikleri, bu materyallerin remineralizasyon süreçlerine katkı sağlamasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca mine ve dentin yüzeylerine kimyasal bağlanabilmeleri, marjinal adaptasyonu destekleyen önemli avantajlarından biridir. Bununla birlikte geleneksel cam iyonomer simanların kırılma direnci ve aşınma dayanımı gibi bazı mekanik özelliklerinin sınırlı

olması, özellikle yüksek stres altındaki posterior bölgelerde kullanımını kısıtlayabilmektedir (Nicholson & Czarnecka, 2008).

Klinik açıdan değerlendirildiğinde cam iyonomer simanlar; atraumatik restoratif tedavi (ART) uygulamalarında, servikal lezyon restorasyonlarında, pediatrik diş hekimliğinde ve çürük riski yüksek bireylerde sıklıkla tercih edilmektedir. Nem kontrolünün zor olduğu klinik durumlarda uygulanabilmeleri ve florür salımı sayesinde sekonder çürük gelişimini azaltabilmeleri bu materyallerin önemli avantajları arasında gösterilmektedir. Ayrıca geçici restorasyonlarda, kök yüzeyi çürüklerinde ve minimal invaziv yaklaşımlarda da yaygın kullanım alanı bulmaktadır (Sidhu & Nicholson, 2016).

Son yıllarda cam iyonomer simanların biyolojik ve mekanik özelliklerini geliştirmek amacıyla farklı modifikasyonlar araştırılmıştır. Özellikle biyoaktif cam, hidroksiapatit, kalsiyum fosfat ve çeşitli nanopartiküllerin materyal yapısına eklenmesiyle iyon salımının artırılması, remineralizasyon kapasitesinin güçlendirilmesi ve biyouyumluluğun iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Bununla birlikte bazı katkı maddelerinin materyalin fiziksel dayanımını veya çözünürlük özelliklerini etkileyebileceği de bildirilmektedir. Bu nedenle yeni nesil modifiye cam iyonomer sistemlerinin uzun dönem klinik performanslarının değerlendirilmesine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. (Zandi Karimi et al., 2019; Thongsri et al., 2024). Bununla birlikte, cam iyonomer simanların mekanik özelliklerinin sınırlı olması, özellikle yüksek oklüzal kuvvetlere maruz kalan posterior bölgelerde kullanımını kısıtlayabilmektedir (Moghimi et al., 2022). Bu mekanik sınırlılıklar, aşınma, marjinal bozulma ve restorasyon kırıkları gibi klinik komplikasyonlara katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle, GCİS 'lerin biyoaktivitesinin ve mekanik performansının geliştirilmesi önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir.

Bu amaçla, biyolojik olarak aktif camlar, kalsiyum fosfat ve amorf kalsiyum fosfat gibi biyoseramik partiküller dental materyallere eklenerek çürük önleme ve remineralizasyon kapasitesinin artırılması hedeflenmektedir (Ferracane, 2006). Ancak bu katkı maddelerinden gerçekleşen iyon salınımı, materyal yapısında boşluk oluşumuna neden olarak fiziksel ve mekanik özelliklerde zayıflamaya yol açabilmektedir (Dijkman & Arends, 1992).

5.1. Cam iyonomerlerin biyolojik dokularla etkileşimi

FDI 'nın (Dünya Diş Hekimliği Federasyonu) restoratif dental materyallerin biyoaktivitesine ilişkin güncel politika bildirisi doğrultusunda, cam iyonomerlerin biyolojik dokularla etkileşimine dair bazı temel hususlar ön plana çıkmaktadır (Schmalz et al., 2023).

İyon salınımı: Cam polialkenoat simanının her iki varyantının da nötr koşullar altında sodyum, alüminyum, silikat, fosfat ve florür gibi çeşitli iyonları; asidik

koşullarda ise kalsiyum veya stronsiyum iyonlarını saldığı gösterilmiştir (Nicholson et al., 2021).

pH modifikasyonu: Bu simanlar, başlangıçta tamponlama olarak tanımlanan ve siman matriksindeki zayıf asidin kısmi nötralizasyonuna atfedilen bir süreç aracılığıyla, çevre ortamın pH 'ını değiştirme kapasitesine sahiptir (Klos et al., 2021).

Sağlam bağlanma: Mine ve dentin dokularına mekanik olarak güçlü bir adezyon gösterirler (Uğurlu, 2020)

Kanıtlanmış biyoaktivite: İn vitro koşullar altında biyoaktif özellik sergiledikleri gösterilmiştir (Makanjuola & Deb, 2023).

5.1.2. GCİS 'lerin biyoaktif davranışına dair kanıtlar

Cam iyonomer simanlar, simüle edilmiş vücut sıvısında (SBF) her zaman apatit çökmesi göstermemektedir. Bununla birlikte, in vivo çalışmalarda canlı kemik ve sert dokulara etkili şekilde bağlanabildikleri ve biyoaktif özellikler sergiledikleri bildirilmiştir. Cam iyonomer simanların yapısında bulunan poli(akrilik asit) (PAA), SBF ortamında apatit oluşumunu inhibe edebilmekte ve bu durum biyoaktivite testlerinde yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Nitekim düşük miktarlardaki PAA varlığının dahi apatit çökmesini belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Kamitakahara et al., 2002). Bu nedenle cam iyonomer simanlar, geleneksel SBF temelli biyoaktivite kriterlerini her zaman karşılamasa da; iyon salınımı, mekanik bağlanma kapasitesi ve olumlu hücresel etkileşimler sayesinde biyoaktif özellikler göstermektedir. Söz konusu özellikler, cam iyonomer simanların restoratif diş hekimliğinde biyoaktif materyaller olarak değerlendirilmesini desteklemektedir.

45S5 biyocam ile simüle edilmiş vücut sıvısı (SBF) gibi biyolojik ortamlar arasındaki etkileşim, bu materyallerin apatit oluşumunu nasıl başlattığını ve kemik ile dentin gibi sert dokularla nasıl bütünleştiğini açıklamak açısından önem taşımaktadır. Bu bağlamda biyocamın yapısı ve etkileriyle ilişkili temel noktalar aşağıda özetlenmiştir:

Apatit Oluşum Mekanizması

Bilinen bir biyoaktif cam türü olan 45S5 biyocam, simüle edilmiş vücut sıvısına (SBF) daldırıldığında bir dizi iyon değişim reaksiyonu aracılığıyla apatit oluşumunu teşvik etmektedir. Bu süreçte açığa çıkan kalsiyum ve fosfat iyonları zamanla çökerek, kemik dokusuna benzer bir mineral yapı olan hidroksiapatitin oluşumuna katkı sağlamaktadır (Araujo et al., 2015; Brauer, 2015).

Biyoaktif Cam Tozunun Rolü

45S5 biyocam tozunun cam iyonomer simanlar gibi materyallere ilave edilmesi, SBF ortamında apatit çökmesi için gerekli olan kalsiyum, silika ve

fosfat iyonlarının salınımını artırmaktadır (Araujo et al., 2015). Bu iyon salınımı, materyalin biyoaktivitesini destekleyerek sert dokularla biyolojik etkileşimin güçlenmesine katkıda bulunmaktadır.

Biyoaktif cam içermeyen geleneksel veya reçine modifiye cam iyonomer simanlar, simüle edilmiş vücut sıvısında (SBF) genellikle apatit çökmesine neden olmamaktadır. Bununla birlikte, iyon salınım özellikleri sayesinde sert dokularla güçlü bağlar oluşturabilmeleri nedeniyle in vivo ortamda olumlu etkiler göstermektedirler (Araujo et al., 2015). İn vitro ortamda apatit oluşumu gözlenmemesine rağmen, cam iyonomer simanların dentin, mine ve kemikle güçlü mekanik bağlar oluşturduğu bildirilmiştir. Bu durumun, materyalin iyon salınım kapasitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hücre kültürü çalışmalarında, reçine modifiye cam iyonomer simanların biyoaktif cam tozu içermese dahi hücre adezyonunu ve proliferasyonunu desteklediği gösterilmiştir. Bu bulgular, söz konusu materyallerin hücresel düzeyde biyolojik sistemlerle olumlu etkileşim kurabildiğini ortaya koymaktadır (Baino et al., 2020).

Biyoaktif camların yapısı, biyolojik aktivitelerini artırmak ve bozunma hızlarını kontrol etmek amacıyla stronsiyum (Sr), çinko (Zn) ve bakır (Cu) gibi çeşitli elementlerle modifiye edilebilmektedir. Özellikle stronsiyum ilavesinin hidroksikarbonat apatit birikim hızını artırdığı bildirilmiştir (Kaou et al., 2023)

Biyoaktif camın reaktivitesi büyük ölçüde yüzey alanına bağlıdır. Sol-jel yöntemiyle üretilen ve daha yüksek yüzey alanına sahip biyocamların, daha hızlı iyon değişimi gerçekleştirdiği ve daha yüksek apatit oluşum oranları gösterdiği belirtilmiştir (Baino et al., 2020).

5.1.3. Biyoaktiviteyi artırmaya yönelik modifikasyonlar

Yıllar boyunca cam iyonomer simanların mekanik özelliklerini, biyoaktivitelerini ve biyolojik yanıtlarını geliştirmek amacıyla çeşitli modifikasyonlar araştırılmış; böylece bu materyaller farklı klinik uygulamalarda daha etkili hale getirilmiştir. Bu kapsamda yapılan çalışmalar; incelenen materyaller, araştırma amaçları, biyoaktivite değerlendirmeleri, sonuçlar ve temel bulgular açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, iyon salınımını artırmak, remineralizasyon potansiyelini geliştirmek, antibakteriyel özellikleri güçlendirmek, sitotoksisiteyi azaltmak ve mekanik dayanımı iyileştirmek amacıyla biyoaktif katkı maddeleri, nanopartiküller ve yeni kompozitlerin cam iyonomer siman formülasyonlarına dahil edilmesine yönelik önemli ilerlemeleri ortaya koymaktadır. Bu genel değerlendirme, biyoaktif cam iyonomer simanların gelişen yapısına ışık tutmakta ve restoratif diş hekimliğinde mevcut sınırlamaların aşılmasına ve kullanım alanlarının genişletilmesine yönelik potansiyellerine dair önemli bilgiler sunmaktadır. Cam iyonomer simanların (GİS) mekanik, biyolojik ve biyoaktif özelliklerini geliştirmeye yönelik çeşitli modifikasyonlar literatürde değerlendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada zirconyum ile güçlendirilmiş GİS 'in basma dayanımı, diametral çekme dayanımı ve yüzey

sertliğinde artış sağladığı ve hücresel biyouyumluluğunun iyileştiği bildirilmiştir (de Castilho et al., 2024). Benzer şekilde grafen, hidroksiapatit, çok duvarlı karbon nanotüpler ve biyoaktif cam içeren formülasyonların mekanik özellikleri artırdığı, ancak bazı bileşenlerin sitotoksikite açısından farklı sonuçlar gösterebildiği rapor edilmiştir (Piyush et al., 2024). Flavonoid eklenen GİS 'lerde ise biyouyumluluk ve fiziksel özelliklerin iyileştiği ve hücresel etkileşimlerin olumlu yönde etkilendiği gösterilmiştir (Zandi Karimi et al., 2019). Ayrıca stronsiyum içeren biyoaktif cam modifikasyonlarının remineralizasyonu artırdığı, apatit oluşumunu desteklediği ve antibakteriyel özellikleri güçlendirdiği belirtilmiştir (Thongsri et al., 2024)

Genel olarak bu çalışmalar, cam iyonomer simanların farklı biyoaktif katkılar ile modifiye edilmesinin mekanik dayanım, iyon salınımı, remineralizasyon kapasitesi ve biyouyumluluk açısından iyileşme sağladığını ve restoratif diş hekimliğinde kullanım potansiyelini artırdığını göstermektedir (Kuru et al., 2024).

5.2. Dental Kompozit Rezin

Diş kompozit rezini, özelliklerinin geliştirilmesine yönelik çok sayıda katkı maddesi ile modifiye edilmesi nedeniyle önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır (Ezzat et al., 2025). Monokalsiyum fosfat, dikalsiyum fosfat, trikalsiyum fosfat, hidroksiapatit (HA) ve amorf kalsiyum fosfat (ACP) gibi çeşitli kalsiyum fosfat bileşikler, deneysel kompozit materyallerde iyon salıcı dolgu maddeleri olarak kullanılmaktadır. Bu bileşikler arasında ACP, diş ve kemiklerin doğal mineralizasyon sürecinde önemli rol oynayan hidroksiapatitin doğrudan öncüsü olması nedeniyle özel bir öneme sahiptir. ACP bazlı kompozitlerin performansı genellikle sulu ortamda salınan kalsiyum ve fosfat iyonlarının konsantrasyonunun ölçülmesiyle değerlendirilmektedir. ACP içeren kompozitlerin, hidroksiapatit ile aşırı doymuş kalsiyum/fosfat çözeltileri oluşturabilmeleri sayesinde diş sert dokularında remineralizasyon sağlayabildiği bildirilmektedir (Lee et al., 2007). ACP içeren kompozitlerin remineralizasyon potansiyeli yalnızca kimyasal verilerle değil; in vitro (Weir et al., 2012), in situ (Melo et al., 2021) ve in vivo (Li et al., 2014) çalışmalarla da doğrulanmıştır.

45S5 Bioglass ve Biomin gibi biyoaktif camlar ise başlıca SiO_2 , CaO , Na_2O ve P_2O_5 bileşenlerinden oluşan çözünür materyallerdir. Bu materyallerin çözünürlük ve biyoaktivite özellikleri, sahip oldukları özgün kimyasal bileşimlere bağlı olarak değişmekte ve farklı klinik uygulamalara uyarlanabilmelerine olanak sağlamaktadır (Jones, 2013). Tarihsel olarak biyoaktif camlar, hidroksiapatit oluşumunu teşvik ederek osseointegrasyonu artırma yetenekleri nedeniyle özellikle ortopedik implant yüzey kaplamalarında kullanılmıştır (Hench, 2006).

Deneysel diş kompozitlerinde ise biyoaktif camlar, remineralizasyon sağlayan iyon kaynakları olarak değerlendirilmektedir. Su ile temas ettiklerinde

iyon değişimi, çözünme ve yeniden çökelme reaksiyonları gerçekleşmekte; bu süreç sonunda hidroksiapatit oluşumu meydana gelmektedir (Jones, 2013).

Bu etkinin ortaya çıkabilmesi için kompozit yapısının suyun biyoaktif cam partiküllerine ulaşmasına izin vermesi, yeterli iyon salınımını sağlaması ve silan kaplı biyoaktif cam partiküllerinden kaçınılması gerekmektedir. Ayrıca rezin matrisinin hidrofilik özelliklerinin optimize edilmesi de önem taşımaktadır (Tarle & Par, 2018).

Kompozit rezinlerin modifikasyonları son zamanlarda araştırmaların odak noktası olmuştur.

Diş kompozit rezinlerinin mekanik, biyolojik ve biyoaktif özelliklerini geliştirmeye yönelik yapılan çalışmalarda farklı katkı maddeleri ve nanopartikül sistemleri değerlendirilmiştir. Urchin-like hydroxyapatite (FUHA) içeren deneysel rezin sistemlerinin dentin remineralizasyonunu desteklediği, hücresel biyoyumluluk sağladığı ve iyi klinik işlenebilirlik gösterdiğı bildirilmiştir (Zhang et al., 2024).

Benzer şekilde fiber takviyeli ve biyoaktif cam içeren Bio-SFRC sistemlerinin iyon salınımı sağlayarak mineralizasyonu artırdığı ve hücre canlılığını desteklediği gösterilmiştir (Garoushi et al., 2018).

Yüksek viskoziteli bulk-fill rezin kompozitlerin biyoyumluluk, hücre canlılığı ve remineralizasyon özellikleri açısından olumlu performans sergilediği ve marjinal adaptasyonun referans materyallere benzer veya daha iyi olduğu rapor edilmiştir (Obeid et al., 2024). Biyoaktif cam içeren deneysel kompozitlerin hidroksiapatit tabakası oluşumunu teşvik ettiği, antibakteriyel etki gösterdiğı ve iyon salınımı ile doku mineralizasyonunu desteklediği belirtilmiştir (Mohn et al., 2024).

Ayrıca niyobyum oksihidroksit içeren kompozitlerin yüksek biyoyumluluk, artırılmış mekanik dayanım ve remineralizasyon potansiyeli sağladığı; Giomer teknolojisine sahip rezinlerin ise iyon salınımı yoluyla mineralizasyonu destekleyerek çevre dokuların korunmasına katkı sunduğu ifade edilmiştir (Seifi et al., 2024). Biyoaktif cam katkılı deneysel sealant ve kompozit sistemlerin hidroksiapatit oluşumu, antibakteriyel aktivite ve marjinal sızdırmazlık açısından olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Marovic et al., 2024).

Bakır doplu mezoporoz biyoaktif nanopartiküllerin antibakteriyel etki, iyon salınımı ve remineralizasyon kapasitesi sağladığı; aynı zamanda polimerizasyon sırasında mekanik özellikleri olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (Khan et al., 2024). Benzer şekilde Biomin F gibi biyoaktif cam içeren sistemlerin yüzey özelliklerini iyileştirdiği, su temas açısını değiştirdiği ve biyolojik performansı artırdığı rapor edilmiştir (Ai et al., 2024).

Genel olarak bu çalışmalar, biyoaktif cam, hidroksiapatit türevleri, nanopartiküller ve hibrit sistemlerin diş kompozit rezinlerinin mekanik dayanımını, biyoyumluluğunu ve remineralizasyon kapasitesini artırarak restoratif ve koruyucu diş hekimliğinde kullanım potansiyelini genişlettiğini göstermektedir.

5.3. Kalsiyum Silikat Esaslı Materyaller

Kalsiyum silikat esaslı materyaller, biyomineralizasyonu desteklemeleri, yüksek biyoyumluluk göstermeleri ve sert doku oluşumunu uyarabilmeleri nedeniyle restoratif diş hekimliğinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu materyaller özellikle derin dentin lezyonlarında, vital pulpa tedavilerinde ve pulpa örtüleme uygulamalarında kullanılmaktadır. Kalsiyum iyonu salımı ve alkalın ortam oluşturabilmeleri sayesinde dentin oluşumunu destekledikleri ve pulpal iyileşmeye katkıda bulundukları bildirilmektedir. (Camilleri, 2014; Camilleri 2015).

5.3.1. Biodentine

Biodentine, trikalsiyum silikat esaslı biyoseramik bir materyal olup dentin substitt olarak geliştirilmiştir. Biyoyumluluğunun yüksek olması, dentine benzer mekanik özellikler göstermesi ve biyomineralizasyonu desteklemesi nedeniyle restoratif uygulamalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. Materyalin oluşturduğu alkalın ortamın mineralizasyonu desteklediği ve tersiyer dentin oluşumunu uyarabildiği bildirilmektedir. Özellikle direkt ve indirekt pulpa örtüleme işlemlerinde, derin kavitelerde ve dentine yakın restorasyonlarda başarılı klinik sonuçlar gösterdiği belirtilmektedir (Camilleri, 2014; Nowicka et al., 2013).

Biodentine 'in dentin yüzeyine iyi adapte olabildiği ve uygun marjinal sızdırmazlık sağlayabildiği bildirilmektedir. Bununla birlikte uzun sertleşme süresi ve yüzey dayanımı ile ilgili bazı sınırlamaları olduğu da ifade edilmektedir.

5.3.2. Mineral Trioksit Agregat (MTA)

Mineral trioksit agregat (MTA), kalsiyum silikat bazlı materyaller arasında biyolojik özellikleri en iyi araştırılmış materyallerden biridir. Yüksek alkalinite oluşturabilmesi ve kalsiyum iyonu salabilmesi sayesinde biyolojik iyileşmeyi desteklediği bildirilmektedir. Ayrıca sert doku oluşumunu teşvik ettiği, hüresel yanıtı olumlu yönde etkilediği ve biyoyumlu özellik gösterdiği belirtilmektedir (Torabinejad & Parirokh, 2010).

MTA; direkt pulpa örtüleme, perforasyon onarımı ve retrograd dolgu gibi uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte uzun sertleşme süresi, uygulama zorluğu, renklenme potansiyeli ve yüksek maliyet gibi bazı dezavantajları bulunmaktadır.

5.3.3. TheraCal LC

TheraCal LC, rezin modifiye kalsiyum silikat içeren ışıkla sertleşebilen bir liner materyalidir. Kalsiyum iyonu salabilmesi ve klinik olarak kolay uygulanabilmesi nedeniyle özellikle kavite liner uygulamalarında tercih edilmektedir. Işıkla polimerize olabilmesi sayesinde uygulama süresini kısaltmakta ve kullanım kolaylığı sağlamaktadır (Hebling et al., 2019).

TheraCal LC nin dentin oluşumunu destekleyebildiği ve biyolojik aktivite gösterebildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte rezin içeriği nedeniyle klasik kalsiyum silikat materyallerine kıyasla biyouyumluluğunun daha sınırlı olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca iyon salım kapasitesinin MTA ve Biodentine 'e göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (Camilleri, 2015).

5.4. İyon Salgılayan Direkt Restoratif Malzemeler

Florür ve kalsiyum gibi terapötik iyonları salabilen direkt restoratif materyaller, diş hekimliğinde önemli bir gelişmeyi temsil etmektedir. Bu materyaller, mekanik dayanıklılık ile biyoaktiviteyi bir araya getirerek geleneksel kompozit rezinler ile cam iyonomer simanlar (CİS) arasındaki boşluğu doldurmayı amaçlamaktadır. Son yıllarda bu alanda iki önemli materyal öne çıkmıştır: Ivoclar Vivadent (Schaan, Lihtenştayn) tarafından geliştirilen Cention N (CN) ve Pulpdent (Massachusetts, ABD) tarafından üretilen ACTIVA™ Biyoaktif Restoratif (ACT).

5.4.1. ACTIVA™ Biyoaktif Restoratif (ACT)

Üretici firma ACT 'yi, geleneksel cam iyonomer simanlardan daha yüksek florür salımı gerçekleştirdiği iddia edilen bir "biyoaktif kompozit" olarak tanımlamaktadır (Croll et al., 2015). Ancak bu iddia literatürde tartışmalıdır (Garoushi et al., 2018).

Bazı araştırmacılar ACT' yi, az miktarda su içeren modifiye bir poliasit yapısı ve benzer kimyasal sertleşme mekanizması nedeniyle, reçine modifiye cam iyonomer simanların (RMCİS) güçlendirilmiş bir formu olarak değerlendirmektedir (Pameijer et al., 2015).

Buna ek olarak ACT, tescilli bir biyoaktif polimer matrisi ve özel biyoaktif dolgu partikülleri içermektedir (Garoushi et al., 2018).

Materyal; diş dokularına kimyasal bağlanma ve mikrosızıntının azaltılması gibi cam iyonomerlerin avantajlarını, daha esnek ve kırılmaya dirençli bir reçine matrisi ile birleştirmeyi hedefleyen estetik bir restoratif materyal olarak sunulmaktadır. Ayrıca ACT 'nin kalsiyum, fosfat ve florür iyonlarını salabildiği ve bu sayede remineralizasyon sürecine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte, iyon salımına rağmen gerçek anlamda belirgin bir biyoaktivitenin varlığı henüz kesin olarak kanıtlanmış değildir.

5.4.2. Cention N (CN)

Cention N (CN), üretici firma tarafından “alkasit” olarak sınıflandırılan ve kendinden yapışma özelliği gösterebilen reçine bazlı bir kompozit rezin türevidir. Materyal üç farklı dolgu bileşeni içerir: inert baryum alüminosilikat cam, kalsiyum baryum alüminoflorosilikat cam ve aktif kalsiyum florosilikat cam fazı (Hotchandani et al., 2023).

Yapılan çalışmalar, hem ACT hem de CN ’nin florür (F^-) ve kalsiyum (Ca^{2+}) iyonları salabildiğini göstermektedir (Ruengrunksom et al., 2020). Bununla birlikte, bu iyon salımının klinik anlamda biyoaktiviteyi tam olarak doğruladığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Örneğin Garoushi ve arkadaşları, ACT ’nin orta düzeyde kalsiyum salmasına rağmen belirgin bir mineralizasyon potansiyeli göstermediğini bildirmiştir (Garoushi et al., 2018).

Buna karşılık Tiskaya ve arkadaşları, CN ’nin daha yüksek miktarda Ca^{2+} ve F^- saldıgını ve yüzeyinde “apatit benzeri” faz oluşumuna yol açabildiğini göstermiştir (Tiskaya et al., 2019). Ancak bu bulguların doğrulanması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Her iki materyal de özellikle bulk-fill restorasyonlar için kullanılmaktadır. Bu tür materyallerde polimerizasyon derinliği (depth of cure) kritik öneme sahiptir; yetersiz polimerizasyon marjinal sızıntı, sekonder çürük, pulpal irritasyon ve restorasyon başarısızlığı gibi klinik komplikasyonlara yol açabilmektedir (AlQahtani et al., 2015). İyon salan malzemelerin doğası gereği kırılma ve çatlamaya yatkın olduğu göz önüne alındığında, kırılma tokluğunun (KIC) ölçülmesi, bunların mukavemetini değerlendirmek için uygun bir yöntemdir (Ban & Anusavice, 1990). Bu özellik aynı zamanda reçine kompozitlerin klinik kırılmasıyla da bağlantılıdır ve bu da direkt restorasyonların uzun vadeli başarısı için önemli bir parametre haline getirir (Heintze et al., 2017).

Dahası, su içinde bekletme gibi bozunma yöntemleriyle dayanıklılığın değerlendirilmesi esastır (Rosentritt et al., 2016). Özellikle büyük restorasyonlarda veya brüksizm veya diş sıkma alışkanlığı olan hastalarda aşınma direncinin değerlendirilmesi de önemlidir (Ferracane, 2006).

Önemli olarak, bir günlük su depolamasından sonra ACT en yüksek kırılma tokluğunu sergiledi; ancak 30 gün sonra hem ACT hem de CN, geleneksel reçine bazlı kompozitlere (RBC 'ler) benzer performans gösterdi. Su depolaması, hem ACT hem de CN ’nin kırılma tokluğunu önemli ölçüde azalttı, bu da potansiyel kararsızlık ve hidrolitik bozulma riskini gösteriyor ve her iki malzeme de geleneksel RBC 'lere veya RMCİS 'lere kıyasla belirgin şekilde daha fazla aşınma yaşadı (Daabash et al., 2022).

CN ve ACT arasındaki karşılaştırma Tablo 4 'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Cention N (CN) ve ACTIVA™ Biyoaktif Restoratif (ACT) karşılaştırması

Özellik	Cention N (CN)	ACTIVA™ Biyoaktif Restoratif (ACT)
Sınıf	Alkasit (rezin kompozit türevi)	Biyoaktif kompozit / RMCİS benzeri
Sertleşme	Dual/opsiyonel kendiliğinden sertleşme	Kimyasal + ışıkla polimerizasyon
Bileşim	Çoklu cam dolgu fazları içeren rezin matris	Modifiye poliasit + biyoaktif dolgu
İyon salımı	Yüksek F ⁻ ve Ca ²⁺	Orta düzey F ⁻ ve Ca ²⁺
Biyoaktivite	Apatit benzeri oluşum potansiyeli	Mineralizasyon kanıtı sınırlı
Mekanik yapı	Görece kırılğan	Orta düzey dayanıklılık
Klinik kullanım	Posterior bulk-fill restorasyonlar	Orta çürük riski vakalar
Üretici iddiası	Uzun süreli iyon salımı ve remineralizasyon	Yüksek florür salımı ve biyoaktivite

6.Zorluklar ve Gelecek Perspektifleri

Biyoaktif restoratif materyaller; remineralizasyonu destekleme, iyon salımı gerçekleştirme ve biyolojik iyileşmeye katkı sağlama gibi önemli avantajlar sunmalarına rağmen bazı sınırlılıklara da sahiptir. Özellikle yüksek oklüzal kuvvetlere maruz kalan bölgelerde, bazı biyoaktif materyallerin geleneksel restoratif materyallere kıyasla daha düşük mekanik dayanım gösterebildiği belirtilmektedir. Ayrıca iyon salımı ile ilişkili çözünme süreçlerinin zaman içerisinde materyalin fiziksel özelliklerini etkileyebileceği ve aşınma direncinde azalmaya yol açabileceği ifade edilmektedir (Schmalz et al., 2023; Mekanjuola & Deb, 2023).

Bunun yanında mevcut çalışmaların büyük bir kısmı laboratuvar ortamında gerçekleştirilmiş olup, uzun dönem klinik veriler halen sınırlıdır. Biyoaktif materyallerin klinik başarısı, dayanıklılığı ve biyolojik etkilerinin daha net ortaya konabilmesi için uzun süreli klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca biyoaktivitenin değerlendirilmesine yönelik standart yöntemlerin tam olarak oluşturulamamış olması, farklı çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırma yapılmasını zorlaştırmaktadır (Mocquot et al., 2020).

Gelecekte geliştirilecek yeni nesil biyoaktif materyallerde kontrollü iyon salımı, gelişmiş mekanik özellikler, antibakteriyel aktivite ve biyomimetik davranış gibi özelliklerin ön plana çıkması beklenmektedir. Özellikle nanopartikül teknolojileri, akıllı materyal sistemleri ve çevresel değişimlere duyarlı biyomateriyallerin restoratif diş hekimliğinde önemli araştırma alanları arasında yer almaya devam edeceği düşünülmektedir (Kaou et al., 2023; Ezzat et al., 2025).

7.Sonuç

Biyoaktif restoratif materyaller, restoratif diş hekimliğinde yalnızca doku kaybını gidermeyi hedefleyen geleneksel yaklaşımların ötesine geçerek biyolojik iyileşmeyi destekleyen yeni bir yaklaşımın gelişmesine katkı sağlamıştır. Cam iyonomer simanlar, biyoaktif kompozitler, giomer sistemler ve kalsiyum silikat esaslı materyaller; iyon salımı, remineralizasyon desteği, biyomineralizasyon potansiyeli ve biyolojik dokularla etkileşim gösterebilmeleri sayesinde günümüzde giderek daha fazla klinik kullanım alanı bulmaktadır.

Özellikle florür, kalsiyum ve fosfat iyonu salabilen materyallerin sekonder çürük riskinin azaltılmasına katkı sağlayabileceği, dentin remineralizasyonunu destekleyebileceği ve bazı durumlarda sert doku oluşumunu uyarabileceği bildirilmektedir. Bununla birlikte bu materyallerin biyolojik avantajlarına rağmen mekanik dayanım, aşınma direnci, uzun dönem stabilite ve klinik performans açısından halen bazı sınırlılıklar taşıdığı görülmektedir. Ayrıca mevcut çalışmaların önemli bir kısmının laboratuvar ortamında gerçekleştirilmiş olması nedeniyle, klinik etkinliklerinin uzun dönem sonuçlarla desteklenmesine ihtiyaç bulunmaktadır (Schmalz et al., 2023; Mekanjuola & Deb, 2023).

Günümüzde restoratif materyal araştırmaları; kontrollü iyon salımı gerçekleştirebilen, antibakteriyel özellik gösterebilen, biyomimetik davranış sergileyen ve çevresel değişimlere yanıt verebilen akıllı materyal sistemlerine yönelmektedir. Nanoteknoloji, biyoseramik sistemler ve yeni nesil hibrit materyallerin geliştirilmesiyle birlikte gelecekte daha güçlü biyolojik özelliklere sahip restoratif materyallerin klinik uygulamalarda daha yaygın şekilde kullanılacağı düşünülmektedir (Kaou et al., 2023; Pey, 2024).

8. Kaynaklar

- Ai, X., Liu, Z., Wang, T., Xie, Q., & Xie, W. (2024). POSS hybrid bioactive glass dental composite resin materials: Synthesis and analysis. *Journal of Dentistry*, 142, 104860.
- AlQahtani, M. Q., Michaud, P. L., Sullivan, B., Labrie, D., AlShaafi, M. M., & Price, R. B. (2015). Effect of high irradiance on depth of cure of resin-based composites. *Operative Dentistry*, 40(6), 662–670.
- Araujo, M., Miola, M., Venturello, A., Baldi, G., Perez, J., & Vernè, E. (2015). Enhanced apatite precipitation on a biopolymer-coated bioactive glass. *Biomedical Glasses*, 1(1). <https://doi.org/10.1515/bglass-2015-0011>
- Baino, F., & Yamaguchi, S. (2020). The use of simulated body fluid (SBF) for assessing materials bioactivity in the context of tissue engineering: Review and challenges. *Biomimetics*, 5(4), 57.
- Bakry, A. S., Marghalani, H. Y., Amin, O. A., & Tagami, J. (2014). The effect of a bioglass paste on enamel exposed to erosive challenge. *Journal of Dentistry*, 42(11), 1458–1463.
- Bakry, A. S., Takahashi, H., Otsuki, M., & Tagami, J. (2013). The durability of phosphoric acid promoted bioglass-dentin interaction layer. *Dental Materials*, 29(4), 357–364.
- Bakry, A. S., Takahashi, H., Otsuki, M., Sadr, A., Yamashita, K., & Tagami, J. (2011). CO₂ laser improves 45S5 bioglass interaction with dentin. *Journal of Dental Research*, 90(2), 246–250.
- Ban, S., & Anusavice, K. J. (1990). Influence of test method on failure stress of brittle dental materials. *Journal of Dental Research*, 69, 1791–1799.
- Bansal, R., & Bansal, T. (2015). A comparative evaluation of the amount of fluoride release and re-release after recharging from aesthetic restorative materials: An in vitro study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(8), ZC11–ZC14.
- Brauer, D. S. (2015). Bioactive glasses—Structure and properties. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(14), 4160–4181.
- Camilleri, J. (2014). Investigation of Biodentine as dentine replacement material. *Journal of Dentistry*, 42(7), 940–949.
- Camilleri, J. (2015). Bioactive materials in restorative dentistry and endodontics. *International Endodontic Journal*, 48(10), 898–912.
- Croll, T. P., Berg, J. H., & Donly, K. J. (2015). Dental repair material: A resin-modified glass-ionomer bioactive ionic resin-based composite. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 36, 60–65.

- Cuppini, M., Garcia, I., de Souza, V., Zatta, K., Visioli, F., Leitune, V., et al. (2021). Ionic liquid-loaded microcapsules doped into dental resin infiltrants. *Bioactive Materials*, 6, 2667–2675.
- Daabash, R., Alshabib, A., Alqahtani, M. Q., Price, R. B., Silikas, N., & Alshaafi, M. M. (2022). Ion releasing direct restorative materials: Key mechanical properties and wear. *Dental Materials*, 38(12), 1866–1877.
- de Castilho, A. R. F., Rosalen, P. L., Oliveira, M. Y., Burga-Sánchez, J., Duarte, S., Murata, R. M., & Rontani, R. M. P. (2024). Bioactive compounds enhance the biocompatibility and the physical properties of a glass ionomer cement. *Journal of Functional Biomaterials*, 15(11), 332.
- Deliperi, S., Bardwell, D. N., Wegley, C., & Congiu, M. D. (2006). Clinical evaluation of giomers and compomers in Class V noncarious cervical lesions. *Quintessence International*, 37(10), 775–788.
- Dijkman, G. E., & Arends, J. (1992). Secondary caries in situ around fluoride-releasing light-curing composites: A quantitative model investigation on four materials with a fluoride content between 0 and 26 vol%. *Caries Research*, 26(5), 351–357.
- Dorozhkin, S. V. (2010). Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials*, 31(7), 1465–1485.
- Elzawawy, N., El-Safy, S., Kenawy, E.-R., Salem, S., Ali, S., & Mahmoud, Y. (2023). Exploring the biomedical potential of a novel modified glass ionomer cement against the pandrug-resistant oral pathogen *Candida albicans* SYN-01. *Journal of Oral Microbiology*, 15, 2195741.
- Ezzat, D., Azab, A., Kamel, I. S., Abdelmonem, M., Ibrahim, M. A., Ayad, A., et al. (2025). Phytomedicine and green nanotechnology: Enhancing glass ionomer cements for sustainable dental restorations: A comprehensive review. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 14(1), 48.
- Ferracane, J. L. (2006). Is the wear of dental composites still a clinical concern? Is there still a need for in vitro wear simulating devices? *Dental Materials*, 22(8), 689–692.
- Garoushi, S., Vallittu, P. K., & Lassila, L. (2018). Characterization of fluoride releasing restorative dental materials. *Dental Materials Journal*, 37, 293–300.
- Gönülol, N., Özer, S., & Şen Tunç, E. (2015). Water sorption, solubility, color stability and microhardness of giomer restoratives. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 27(5), 300–306.
- Heintze, S. D., Ilie, N., Hickel, R., Reis, A., Loguercio, A., & Rousson, V. (2017). Laboratory mechanical parameters of composite resins and their relation to

- fractures and wear in clinical trials—A systematic review. *Dental Materials*, 33(3), e101–e114.
- Hebling, J., Riquelme, M. V., & Costa, C. A. S. (2019). Biocompatibility of resin-based calcium silicate materials. *Dental Materials*, 35(5), 685–699.
- Hench, L. L. (1991). Bioceramics: From concept to clinic. *Journal of the American Ceramic Society*, 74(7), 1487–1510.
- Hench, L. L. (2006). The story of Bioglass®. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 17(11), 967–978.
- Hotchandani, D., Sajjanar, D., Lakshmi, Y., Peri, V., Banik, A., & Duggal, S. (2023). Cention-N: A comprehensive review. *European Chemical Bulletin*, 12, 5528–5636.
- Ikemura, K., Tay, F. R., Endo, T., & Pashley, D. H. (2008a). A review of chemical-approach and ultramorphological studies on the development of giomer technology. *Operative Dentistry*, 33(3), 315–325.
- Ikemura, K., Tay, F. R., Endo, T., & Pashley, D. H. (2008b). A review of chemical-approach and ultramorphological studies on the development of fluoride-releasing dental adhesive systems. *Dental Materials Journal*, 27(3), 315–339.
- Ilie, N., Hickel, R., Valceanu, A. S., & Huth, K. C. (2012). Fracture toughness of dental restorative materials. *Clinical Oral Investigations*, 16(2), 489–498.
- Itota, T., Carrick, T. E., Yoshiyama, M., & McCabe, J. F. (2004). Fluoride release and recharge in giomer, compomer and resin composite. *Dental Materials*, 20(9), 789–795.
- Jafari, N., Habashi, M. S., Hashemi, A., Shirazi, R., Tanideh, N., & Tamadon, A. (2022). Application of bioactive glasses in various dental fields. *Biomaterials Research*, 26(1), 31.
- Jones, J. R. (2013). Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. *Acta Biomaterialia*, 9(1), 4457–4486.
- Kamitakahara, M., Kawashita, M., Kokubo, T., & Nakamura, T. (2002). Effect of polyacrylic acid on the apatite formation of a bioactive ceramic in simulated body fluid: Fundamental examination of the possibility of obtaining bioactive glass-ionomer cements for orthopaedic use. *Biomaterials*, 22(23), 3191–3196.
- Kaou, M. H., Furkó, M., Balázs, K., & Balázs, C. (2023). Advanced bioactive glasses: The newest achievements and breakthroughs in the area. *Nanomaterials*, 13(16), 2287.
- Kenawy, E.-R., Kamoun, E. A., Ghaly, Z. S., Shokr, A.-B. M., El-Moslami, S. H., & Abou-Elyazed, A. S. (2025). Copper and fluorine-MOFs loaded-electrospun

PVA/gelatin nanofibers for enhancing the antimicrobial activity of topical wound dressings: MOFs synthesis and spinning conditions optimization. *Materials Chemistry and Physics*, 332, 130303.

- Khan, A. A., Al-Khureif, A. A., Al-Mutairi, M., Al-Majed, I., & Aftab, S. (2024). Physical and mechanical characterizations of experimental pit and fissure sealants based on bioactive glasses. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 48, 69–77.
- Kłos, J., Nicholson, J. W., & Czarnecka, B. (2021). Glass-ionomer dental cements as novel solid-state buffers. *Journal of Materials Research and Technology*, 15, 3570–3574.
- Kuru, E., Eronat, N., Türkün, M., & Coğulu, D. (2024). Comparison of remineralization ability of tricalcium silicate and glass ionomer cement on residual dentin: An in vitro study. *BMC Oral Health*, 24, 732.
- Ladino, L., Bernal, A., Calderón, D., & Cortés, D. (2021). Bioactive materials in restorative dentistry: A literature review. *SVOA Dentistry*.
- Lee, S. Y., Regnault, W. F., Antonucci, J. M., & Skrtic, D. (2007). Effect of particle size of an amorphous calcium phosphate filler on the mechanical strength and ion release of polymeric composites. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 80(1), 11–17.
- Li, F., Wang, P., Weir, M. D., Fouad, A. F., & Xu, H. H. (2014). Evaluation of antibacterial and remineralizing nanocomposite and adhesive in rat tooth cavity model. *Acta Biomaterialia*, 10(7), 2804–2813.
- Makanjuola, J., & Deb, S. (2023). Chemically activated glass-ionomer cements as bioactive materials in dentistry: A review. *Prosthesis*, 5(1), 327–345.
- Melo, M. A., Collares, F., & Sauro, S. (2021). Editorial: Developing bioactive materials for dental applications. *Frontiers in Materials*, 8, 1–3.
- Melo, M. A., Cheng, L., Zhang, K., Weir, M. D., Rodrigues, L. K., & Xu, H. H. (2013). Novel dental adhesives containing nanoparticles of silver and amorphous calcium phosphate. *Dental Materials*, 29(2), 199–210.
- Mickenausch, S., Yengopal, V., & Leal, R. (2009). Glass ionomer cement in dentistry: An overview. *Journal of Minimally Invasive Dentistry*, 2(3), 137–145.
- Mocquot, C., Attik, N., Pradelle-Plasse, N., Grosogeat, B., & Colon, P. (2020). Bioactivity assessment of bioactive glasses for dental applications: A critical review. *Dental Materials*, 36(9), 1116–1143.
- Mocquot, C., Attik, N., Pradelle-Plasse, N., Grosogeat, B., & Colon, P. (2024). Advances in bioactive dental materials and restorative applications. *Dental Materials Journal*, 43(2), 115–128.

- Moghim, M., Jafarpour, D., Ferooz, R., & Bagheri, R. (2022). Protective effect of a nanofilled resin-based coating on wear resistance of glass ionomer cement restorative materials. *BMC Oral Health*, 22, 317.
- Mohn, N., Par, M., Gubler, A., & Tauböck, T. T. (2024). Marginal integrity of prototype bioactive glass-doped resin composites in class II cavities. *Clinical Oral Investigations*, 28, 430.
- Naoum, S., Ellakwa, A., Martin, F. E., & Swain, M. (2011). Fluoride release, recharge and mechanical property stability of various fluoride-containing resin composites. *Operative Dentistry*, 36(4), 422–432.
- Nicholson, J. W., & Czarnecka, B. (2008). The biocompatibility of resin-modified glass-ionomer cements for dentistry. *Dental Materials*, 24(12), 1702–1708.
- Nicholson, J. W., Coleman, N. J., & Sidhu, S. K. (2021). Kinetics of ion release from a conventional glass-ionomer cement. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 32(4), 30.
- Nicholson, J. W., Sidhu, S., & Czarnecka, B. (2024). Can glass polyalkenoate (glass-ionomer) dental cements be considered bioactive? A review. *Heliyon*, 10, e25239.
- Nowicka, A., Lipski, M., Parafiniuk, M., Sporniak-Tutak, K., Lichota, D., Kosierkiewicz, A., & Buczkowska-Radlińska, J. (2013). Response of human dental pulp capped with Biodentine and mineral trioxide aggregate. *Journal of Endodontics*, 39(6), 743–747.
- Obeid, A. T., Nascimento, T. R. L., Agassi, A. C., Almeida, A. Z. F., Guedes, A., Alves, J. M., et al. (2024). Niobium oxyhydroxide as a bioactive agent and reinforcement to a high-viscosity bulk-fill resin composite. *Journal of Applied Oral Science*, 32, e20230278.
- Pameijer, C., Garcia-Godoy, F., Morrow, B., & Jefferies, S. (2015). Flexural strength and flexural fatigue properties of resin-modified glass ionomers. *Journal of Clinical Dentistry*, 26, 23–27.
- Pey, A. (2024). Recent advances in bioactive dental materials: A paradigm shift in restorative dentistry. *Dental*, 6, 15.
- Piyush, G., Kalyan, S. S., Aparna, U. P., Khyati, G., & Basawaraj, B. (2024). Effects of novel additives on the mechanical and biological properties of glass ionomer cement: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 27(5), 503–507.
- Rosentritt, M., Behr, M., & Preis, V. (2016). A critical evaluation of fatigue studies for restorative materials in dentistry. *Current Oral Health Reports*, 3(3), 221–228.

- Ruengrungsom, C., Burrow, M. F., Parashos, P., & Palamara, J. E. A. (2020). Evaluation of F, Ca, and P release and microhardness of ion-leaching restorative materials. *Journal of Dentistry*, 102, 103474.
- Schmalz, G., Hickel, R., Price, R. B., & Platt, J. A. (2023). Bioactivity of dental restorative materials: FDI policy statement. *International Dental Journal*, 73(1), 21–27.
- Seifi, M., Eskandarloo, F., Amdjadi, P., & Farmany, A. (2024). Investigation of mechanical properties, remineralization, antibacterial effect, and cellular toxicity of composite orthodontic adhesive combined with silver-containing nanostructured bioactive glass. *BMC Oral Health*, 24, 650.
- Sidhu, S. K., & Nicholson, J. W. (2016). A review of glass-ionomer cements for clinical dentistry. *Journal of Functional Biomaterials*, 7(3), 16.
- Tarle, Z., & Par, M. (2018). Bioactive dental composite materials. *Journal of Dentistry*, 142, 104860.
- Thongsri, O., Thaitalay, P., Srisuwan, S., Khopchai, S., Suksaweang, S., Rojviriyaya, C., et al. (2024). Enhanced remineralisation ability and antibacterial properties of sol-gel glass ionomer cement modified by fluoride-containing strontium-based bioactive glass or fluorapatite. *Dental Materials*, 40(4), 716–727.
- Tiskaya, M., Al-Eesa, N. A., Wong, F. S. L., & Hill, R. G. (2019). Characterization of the bioactivity of two commercial composites. *Dental Materials*, 35(12), 1757–1768.
- Torabinejad, M., & Parirokh, M. (2010). Mineral trioxide aggregate: A comprehensive literature review—Part II. *Journal of Endodontics*, 36(2), 190–202.
- Uğurlu, M. (2020). Bonding of a resin-modified glass ionomer cement to dentin using universal adhesives. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 45(3), e36.
- Weir, M. D., Chow, L. C., & Xu, H. H. (2012). Remineralization of demineralized enamel via calcium phosphate nanocomposite. *Journal of Dental Research*, 91(10), 979–984.
- Zandi Karimi, A., Rezabeigi, E., & Drew, R. A. L. (2019). Glass ionomer cements with enhanced mechanical and remineralizing properties containing 45S5 bioglass-ceramic particles. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 97, 396–405.
- Zhang, S., Wang, X., Yin, S., Wang, J., Chen, H., & Jiang, X. (2024). Urchin-like multiscale structured fluorinated hydroxyapatite as versatile filler for caries restoration dental resin composites. *Bioactive Materials*, 35, 477–494.



BÖLÜM 46

Nikotinamid Mononükleotid (NMN): Kimyasal Yapısı, Metabolizması, Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı ve Mevzuatsal Değerlendirme

Fatma Paçal¹ & Handan Mert² & İnci Söğütü³

Giriş

Takviye edici gıdalar; normal beslenmeyi desteklemek amacıyla vitamin, mineral, aminoasit, bitkisel bileşenler ve biyolojik aktif maddeler içeren ürünler olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda sağlıklı yaşlanma, yaşam kalitesinin artırılması ve yaşa bağlı metabolik değişimlerin önlenmesine yönelik ilginin artmasıyla birlikte yaşlanma karşıtı potansiyeli bulunan takviye edici gıdaların kullanımı da belirgin şekilde yaygınlaşmıştır. Bu kapsamda dikkat çeken bileşenlerden biri de nikotinamid mononükleotid (NMN)'dir. NMN, hücrel enerji metabolizmasında temel rol oynayan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) biyosentezinde yer alan önemli bir ara metabolit olması nedeniyle son yıllarda bilimsel ve ticari açıdan yoğun ilgi görmektedir (Imai ve Guarente, 2014).

Yaşlanma süreci; mitokondriyal fonksiyon kaybı, oksidatif stres artışı, genomik instabilite ve hücrel enerji metabolizmasındaki bozulmalar ile ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) düzeylerindeki azalmanın yaşlanmanın temel biyolojik belirteçlerinden biri olduğu gösterilmiş ve NAD⁺ prekürsörlerine yönelik ilgi artmıştır (Covarrubias ve ark., 2021).NMN'nin oral takviye formunda kullanımı son yıllarda küresel ölçekte artış göstermiştir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar; NMN'nin insülin duyarlılığı, mitokondriyal fonksiyon, fiziksel performans ve oksidatif stres üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur (Mills ve ark., 2016). İnsan çalışmalarında ise metabolik parametreler ve kas fonksiyonları üzerine umut verici sonuçlar bildirilmekle birlikte uzun dönem güvenlik ve etkinlik verilerinin sınırlı olduğu belirtilmektedir (Yoshino ve ark., 2021).

¹ Van İl Sağlık Müdürlüğü, Tuşba İlçe Sağlık Müdürlüğü
Orcid: 0009-0007-0414-6364

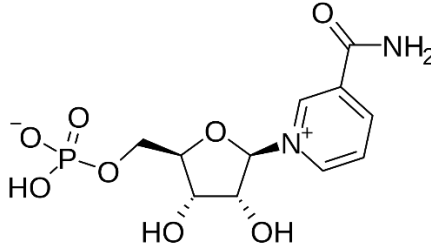
² Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Hekimliği
Temel Bilimler Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-9827-7996

³ Doç. Dr., Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, Gıda Kodeks
ve Yem Mevzuat Dairesi, Orcid: 0000-0002-9957-4738

Bu bölümde NMN'nin kimyasal yapısı, metabolizması, takviye edici gıdalardaki kullanımı, güvenlik profili ve ulusal/uluslararası mevzuattaki yeri güncel literatür eşliğinde değerlendirilecektir.

1. NMN'nin Kimyasal Yapısı ve Özellikleri

NMN, nikotinamid türevi bir nükleotiddir. Doğal biyolojik sistemlerde bulunan form β -NMN olarak tanımlanmakta ve ticari takviye preparatlarında da çoğunlukla bu form kullanılmaktadır. Molekül formülü $C_{11}H_{15}N_2O_8P$ (Şekil 1), molekül ağırlığı ise yaklaşık 334.22 g/mol'dür (PubChem, 2024).



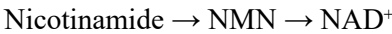
Şekil 1. β -NMN nin kimyasal formülü

NMN suda yüksek çözünürlüğe sahip higroskopik bir bileşiktir. Isı, nem ve ışığa karşı belirli düzeyde hassasiyet göstermesi nedeniyle takviye formülasyonlarında stabilizasyon teknikleri kullanılmaktadır (Jing ve ark., 2022).

NMN doğal olarak bazı besinlerde düşük miktarlarda bulunmaktadır. Edamame, brokoli, avokado, lahana ve süt ürünlerinde eser miktarda NMN tespit edilmiştir (Mills ve ark., 2016). Bununla birlikte besinlerle alınan miktarların biyolojik etkiler oluşturacak düzeyde olmadığı düşünülmektedir.

2. NMN Metabolizması ve NAD⁺ Biyosentezindeki Rolü

NMN, NAD⁺ sentezinde “salvage pathway” olarak adlandırılan geri dönüşüm yolunun görev alır. Nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT) enzimi aracılığıyla nikotinamiden NMN sentezlenmekte, ardından nikotinamid mononükleotid adeniltransferaz (NMNAT) enzimi ile NAD⁺ oluşmaktadır (Imai ve Yoshino, 2013).



Yaşlanma ile birlikte dokulardaki NAD⁺ düzeylerinde azalma meydana geldiği ve bunun enerji metabolizması üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu bildirilmiştir (Covarrubias ve ark., 2021). NMN takviyesinin NAD⁺ düzeylerini artırarak bu azalmayı kısmen telafi edebileceği düşünülmektedir.

Hayvan çalışmalarında oral NMN uygulamasının karaciğer, kas ve beyin dokularında NAD⁺ düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (Mills ve ark., 2016). NMN'nin bağırsaktan emilimi konusunda Slc12a8 taşıyıcısının rol oynayabileceği öne sürülmüş olsa da bu mekanizma halen tartışmalıdır (Grozio ve ark., 2019). NMN'nin hücre içi NAD⁺ artışı üzerinden sirtuin proteinlerini aktive ettiği bildirilmektedir. Özellikle SIRT1 aktivasyonunun mitokondriyal

biyogenez, inflamasyon kontrolü ve hücrel stres yanıtı üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir (Imai ve Guarente, 2014).

3. NMN'nin Farmakokinetiği ve Biyoyararlanımı

NMN'nin biyolojik etkilerinin ortaya çıkabilmesi için gastrointestinal sistemden emilmesi, sistemik dolaşıma geçmesi ve hedef dokularda kullanılabilir hâle gelmesi gerekmektedir. Bu nedenle NMN'nin farmakokinetik özellikleri ve biyoyararlanımı son yıllarda yoğun araştırmalara konu olmuştur. Özellikle oral uygulama sonrasında NMN'nin hangi mekanizmalarla emildiği ve dolaşımdaki metabolik kaderi halen araştırılmaktadır.

NMN suda yüksek çözünürlüğe sahip bir bileşik olup oral alım sonrasında ince bağırsaktan emilmektedir. İlk dönem çalışmalarda NMN'nin hücre membranından doğrudan geçemeyecek kadar büyük bir molekül olduğu ve öncelikle nikotinamid ribozid (NR) veya diğer ara metabolitlere dönüştürüldükten sonra emildiği öne sürülmüştür. Sonraki çalışmalar ise NMN'nin bağırsak epitel hücreleri tarafından doğrudan alınabileceğini göstermiştir. Bu süreçte görev aldığı düşünülen Slc12a8 taşıyıcısı, NMN emiliminin açıklanmasına yönelik önemli bir mekanizma olarak tanımlanmıştır (Grozio ve ark., 2019). Bununla birlikte söz konusu taşıyıcının insanlardaki fizyolojik önemi ve NMN emilimindeki kesin rolü konusunda görüş birliği bulunmamaktadır.

İnsan çalışmalarında oral NMN uygulamasını takiben dolaşımdaki NAD⁺ ve ilişkili metabolitlerin düzeylerinde artış meydana geldiği bildirilmiştir. Farklı dozlarda gerçekleştirilen klinik araştırmalarda günlük 250–1200 mg aralığında uygulanan NMN'nin kan NAD⁺ konsantrasyonlarını artırabildiği gösterilmiştir (Irie ve ark., 2020; Yoshino ve ark., 2021). Bu bulgular, oral yolla alınan NMN'nin sistemik dolaşıma katılarak NAD⁺ metabolizmasına katkıda bulunabildiğini göstermektedir.

NMN'nin biyoyararlanımını artırmaya yönelik çeşitli formülasyon stratejileri geliştirilmektedir. Bunlar arasında özellikle liposomal taşıyıcı sistemler ve sublingual uygulamalar dikkat çekmektedir. Liposomal sistemlerin NMN'yi gastrointestinal bozunmadan koruyarak hücrel alımı artırabileceği öne sürülmektedir. Sublingual uygulamanın ise ilk geçiş metabolizmasının bir kısmını bypass ederek biyoyararlanımı destekleyebileceği düşünülmektedir. Ancak bu yaklaşımların klinik üstünlüğünü ortaya koyan insan verileri henüz sınırlıdır.

NMN'nin biyoyararlanımına ilişkin en kapsamlı değerlendirmelerden biri Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından gerçekleştirilmiş ve, β -NMN'nin biyolojik olarak kullanılabilir bir nikotinamid kaynağı olduğunu ve oral alım sonrasında etkin şekilde metabolize edildiğini bildirmiştir. Ayrıca mevcut insan verilerinin yetişkin bireylerde günlük 300 mg'a kadar kullanım düzeylerinde güvenlik açısından önemli bir endişe oluşturmadığı sonucuna varılmıştır (EFSA NDA Panel, 2026).

NMN'nin uzun dönem farmakokinetik özellikleri, farklı dozların biyoyararlanım üzerindeki etkileri ve çeşitli formülasyonların klinik sonuçlara katkısı henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Gelecekte gerçekleştirilecek farmakokinetik ve klinik çalışmaların, NMN'nin optimal kullanım koşullarının ve farklı popülasyonlardaki etkinliğinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlaması beklenmektedir.

4. Takviye Edici Gıdalarda NMN Kullanımı

NMN günümüzde kapsül, tablet, saşe, sublingual tablet ve liposomal taşıyıcı sistemler şeklinde piyasaya sunulmaktadır. Takviye edici gıda sektöründe sağlıklı yaşlanma, enerji metabolizması ve hücre yenilenme iddiaları ile pazarlanmaktadır. Ticari ürünlerde saflık, stabilite ve etiket doğruluğu ile ilgili sorunlar bildirilmektedir. Düşük stabilite nedeniyle depolama süresince NMN bozunması meydana gelebileceği belirtilmiştir (Jing ve ark., 2022). NMN sıklıkla resveratrol, koenzim Q10, trans-resveratrol, trimetilglisin (TMG) ve nikotinamid ribozid (NR) gibi bileşenlerle kombine edilmektedir. Bu kombinasyonların temel amacı NAD⁺ metabolizmasını desteklemek ve mitokondriyal fonksiyon üzerine sinerjik etki oluşturmaktır.

Klinik çalışmalarda kullanılan günlük dozlar genellikle 125–1200 mg/gün arasında değişmektedir (Yoshino ve ark., 2021). Irie ve ark. (2020) tarafından gerçekleştirilen ilk insan güvenlilik çalışmalarında 100–500 mg dozlarının kısa süreli kullanımda iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Şu an için NMN'ye ilişkin Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından değerlendirilmiş veya onaylanmış spesifik bir sağlık beyanı bulunmamaktadır. Avrupa Birliği'nde NMN, Novel Food Regulation (EU) 2015/2283 kapsamında değerlendirilmektedir. EFSA tarafından 2026 yılında yayımlanan güvenlilik görüşünde β -NMN'nin belirli kullanım koşullarında güvenli olduğu sonucuna ulaşılmış olmakla birlikte, bu değerlendirme bir sağlık beyanı onayı niteliği taşımamaktadır.

5. Güvenlilik ve Olası Etkileşimler

Mevcut insan çalışmalarında NMN'nin kısa dönem kullanımının genel olarak güvenli olduğu bildirilmektedir (Irie ve ark., 2020). Bununla birlikte uzun dönem güvenlilik verileri halen sınırlıdır.

Bildirilen yan etkiler genellikle hafif gastrointestinal semptomlar, bulantı, abdominal rahatsızlık ve baş ağrısı ile sınırlıdır (Yoshino ve ark., 2021). Ancak NAD⁺ metabolizmasının hücre proliferasyon süreçleriyle ilişkili olması nedeniyle kanser biyolojisi açısından dikkatli değerlendirme yapılması gerektiği ifade edilmektedir (Nacarelli ve ark., 2020).

NMN'nin diyabet ilaçları, antihipertansifler ve kemoterapötik ajanlarla olası etkileşimleri henüz yeterince araştırılmamıştır. Metformin gibi enerji metabolizmasını etkileyen ilaçlarla birlikte kullanımda teorik farmakodinamik etkileşimler söz konusu olabilir.

Ayrıca yüksek NAD⁺ düzeylerinin bazı tümör hücrelerinde metabolik avantaj sağlayabileceğine yönelik tartışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle aktif malignitesi bulunan bireylerde dikkatli kullanım önerilmektedir (Nacarelli ve ark., 2020).

6. NMN'nin Mevzuattaki Yeri

NMN'nin regülasyonel statüsü ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Avrupa Birliği'nde NMN, "Novel Food Regulation (EU) 2015/2283" kapsamında değerlendirilmektedir. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından NMN'ye ilişkin güvenilirlik değerlendirmeleri devam etmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde NMN başlangıçta diyet takviyesi olarak pazarlanmış olsa da FDA tarafından daha sonra farmasötik araştırma kapsamına alınması nedeniyle takviye statüsü tartışmalı hale gelmiştir. FDA, 2022 yılında NMN'nin "dietary supplement" tanımından çıkarılabileceğine yönelik değerlendirme yayımlamıştır (FDA, 2022).

Japonya'da ise NMN içeren ürünlerin fonksiyonel gıda kategorisinde daha yaygın şekilde piyasaya sunulduğu görülmektedir.

Türkiye'de NMN'ye ilişkin açık ve spesifik bir düzenleme bulunmamakla birlikte takviye edici gıdalar Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği kapsamında değerlendirilmektedir. Yeni bileşenlerin kullanımında Tarım ve Orman Bakanlığı değerlendirmeleri önem taşımaktadır.

7. Klinik Bulgular ve Güncel Çalışmalar

Mills ve ark. (2016) tarafından gerçekleştirilen hayvan çalışmalarında NMN uygulamasının yaşa bağlı kilo artışı, insülin direnci ve enerji metabolizması bozuklukları üzerinde olumlu etkiler oluşturduğu gösterilmiştir.

Yoshino ve ark. (2021) tarafından postmenopozal kadınlarda gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmada NMN uygulamasının kas insülin duyarlılığını artırdığı bildirilmiştir. Çalışmanın örneklem büyüklüğünün sınırlı olması nedeniyle daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Irie ve ark. (2020) tarafından yürütülen klinik çalışmada oral NMN kullanımının kısa dönem güvenli olduğu ve ciddi advers etki oluşturmadığı belirtilmiştir. Mevcut çalışmaların çoğunun kısa süreli olması, örneklem sayılarının düşük olması ve uzun dönem sonuçların bilinmemesi önemli kısıtlılıklardır.

8. Sonuç

Nikotinamid mononükleotid (NMN), nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) biyosentezinde görev alan önemli bir ara metabolit olup son yıllarda takviye edici gıda sektöründe dikkat çeken bileşenlerden biri hâline gelmiştir. NAD⁺ metabolizmasındaki rolü nedeniyle yaşlanma biyolojisi, enerji metabolizması ve hücresel fonksiyonlarla ilişkili çok sayıda araştırmaya konu olmakta; bu durum NMN içeren ürünlere yönelik bilimsel ve ticari ilgiyi artırmaktadır.

Mevcut veriler, NMN'nin oral alım sonrasında biyolojik olarak kullanılabilirliğini ve NAD⁺ metabolizmasına katkıda bulunabildiğini göstermektedir. Hayvan ve insan çalışmalarında enerji metabolizması, insülin duyarlılığı, fiziksel performans ve çeşitli metabolik parametreler üzerinde olumlu etkiler bildirilmiş olmakla birlikte, söz konusu bulguların uzun dönem sonuçlarının daha kapsamlı şekilde değerlendirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır.

Takviye edici gıda alanında NMN; kapsül, tablet, saşe ve benzeri farklı formülasyonlarla piyasaya sunulmakta, çoğu zaman diğer biyoaktif bileşenlerle kombine edilmektedir. Bununla birlikte ürünlerin saflığı, stabilitesi, standartizasyonu ve etiket doğruluğu gibi hususlar önemini korumaktadır

NMN'nin regülasyonel statüsü ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Avrupa Birliği'nde β -NMN, Novel Food mevzuatı kapsamında değerlendirilmiş ve güvenlik açısından belirli kullanım koşulları tanımlanmıştır. Ancak NMN için Avrupa Birliği tarafından onaylanmış spesifik bir sağlık beyanı bulunmamaktadır. Bu nedenle NMN içeren ürünlerin tanıtım ve etiketleme süreçlerinde ilgili mevzuat hükümlerinin dikkate alınması gerekmektedir.

Kaynaklar

- Covarrubias, A. J., Perrone, R., Grozio, A., & Verdin, E. (2021). NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22(2), 119–141.
- EFSA NDA Panel. (2026). Safety of beta-nicotinamide mononucleotide (β-NMN) pursuant the Regulation (EU) 2015/2283 and the bioavailability of nicotinamide from this source in the context of Directive 2002/46/EC. *EFSA Journal*, 24, e10007.
- FDA. (2022). FDA response regarding NMN and dietary supplement status. U.S. Food and Drug Administration.
- Grozio, A., Mills, K. F., Yoshino, J., Bruzzone, S., Sociali, G., Tokizane, K., Lei, H. C., Cunningham, R., Sasaki, Y., Migaud, M. E., & Imai, S.-I. (2019). Slc12a8 is a nicotinamide mononucleotide transporter. *Nature Metabolism*, 1(1), 47–57.
- Imai, S. I., & Guarente, L. (2014). NAD⁺ and sirtuins in aging and disease. *Trends in Cell Biology*, 24(8), 464–471.
- Imai, S. I., Yoshino, J. (2013). The importance of NAMPT/NAD/SIRT1 in the systemic regulation of metabolism and ageing. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(Suppl. 3), 26–33.
- Irie, J., Inagaki, E., Fujita, M., Nakaya, H., Mitsuoka, S., Yamaguchi, S., ... Hasegawa, K. (2020). Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men. *Endocrine Journal*, 67(2), 153–160.
- Jing, S., Tyagi, R., & Zhou, J. (2022). Advances in stability and formulation strategies of nicotinamide mononucleotide supplements. *Journal of Functional Foods*, 92, 105041.
- Mills, K. F., Yoshida, S., Stein, L. R., Grozio, A., Kubota, S., Sasaki, Y., et al. (2016). Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice. *Cell Metabolism*, 24(6), 795–806.
- Nacarelli, T., Azar, A., Altinok, O., & Sell, C. (2020). NAD⁺ metabolism governs the proinflammatory senescence-associated secretome. *Nature Cell Biology*, 22(4), 397–407.
- National Center for Biotechnology Information. (2024). Nicotinamide mononucleotide (PubChem Compound CID 14180). PubChem. Retrieved June 10, 2026, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14180>
- Yoshino, J., Baur, J. A., & Imai, S. I. (2018). NAD⁺ intermediates: The biology and therapeutic potential of NMN and NR. *Cell Metabolism*, 27(3), 513–528.

- Yoshino, M., Yoshino, J., Kayser, B. D., Patti, G. J., Franczyk, M. P., Mills, K. F., ... Klein, S. (2021). Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science*, 372(6547), 1224–1229.
- European Commission. (2022). Commission Implementing Decision terminating the procedure for authorising β -nicotinamide mononucleotide as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283. European Commission.
- European Parliament and Council of the European Union. (2015). Regulation (EU) 2015/2283 on novel foods. *Official Journal of the European Union*, L 327, 1–22.



BÖLÜM 47

Astaksantinin Kimyasal Yapısı, Metabolizması ve Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı

Fatma Paçal¹ & Handan Mert² & İnci Söğütlü³

Giriş

Takviye edici gıdalar; normal beslenmeyi desteklemek amacıyla vitaminler, mineraller, amino asitler, yağ asitleri, lifler, bitkisel ve hayvansal kaynaklı bileşenler ile diğer biyoaktif maddelerin belirli dozlarda sunulduğu ürünler olarak tanımlanmaktadır (Directive 2002/46/EC). Son yıllarda oksidatif stres, inflamasyon ve yaşlanma ile ilişkili biyolojik süreçlere yönelik ilginin artması, antioksidan özellik gösteren doğal bileşiklerin takviye edici gıda sektöründeki önemini artırmıştır.

Bu bileşikler arasında astaksantin, biyolojik aktiviteleri ve çeşitli sağlık alanlarındaki potansiyel etkileri nedeniyle dikkat çeken ksantofil grubunda yer alan karotenoidlerden biridir. Başta *Haematococcus pluvialis* olmak üzere, çeşitli deniz canlılarında doğal olarak bulunmaktadır. Son yıllarda oksidatif stres, inflamasyon, egzersiz performansı, deri ve göz sağlığı ile sağlıklı yaşlanma üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle takviye edici gıdalar alanında önemli ilgi görmektedir (Sun ve ark., 2025; Nazri ve ark., 2026).

Bu bölümde astaksantin kimyasal yapısı, doğal kaynakları, biyoyararlanımı, etki mekanizmaları, sağlık üzerine etkileri ve takviye edici gıdalardaki kullanımına ilişkin güncel bilgiler özetlenmiştir.

1. Kimyasal Yapısı ve Kaynakları

Astaksantin (3,3'-dihidroksi- β,β -karoten-4,4'-dion), ksantofil sınıfında yer alan ve provitamin A aktivitesi göstermeyen bir karotenoiddir. Moleküler formülü $C_{40}H_{52}O_4$, molekül ağırlığı ise 596,84 g/mol'dür (Şekil 1). Yapısında bulunan uzun konjuge çift bağ sistemi ile her iki uçta yer alan hidroksil ve keton grupları, bileşiğin karakteristik kimyasal ve biyolojik özelliklerinden sorumludur.

¹ Van İl Sağlık Müdürlüğü, Tuşba İlçe Sağlık Müdürlüğü
Orcid: 0009-0007-0414-6364

² Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veteriner Hekimliği Temel Bilimler Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-9827-7996

³ Doç. Dr., Tarım ve Orman Bakanlığı, Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü, Gıda Kodeks ve Yem Mevzuat Dairesi, Orcid: 0000-0002-9957-4738

2. Biyoyararlanım ve Metabolizma

Astaksantin lipofilik bir bileşik olduğundan, emilimi ve biyoyararlanımı büyük ölçüde diyetle alınan yağ miktarı ve formülasyon özelliklerinden etkilenmektedir. Doğal kaynaklarda astaksantin çoğunlukla yağ asitlerine esterleşmiş halde bulunurken, sindirim sırasında bu esterlerin hidrolize edilerek serbest astaksantine dönüştürülmesi gerekmektedir. İnce bağırsakta serbestleşen astaksantin, diğer yağda çözünen bileşiklerde olduğu gibi safra tuzları ve diyet lipidleri yardımıyla miseller içerisine alınarak enterositlere taşınmaktadır (Yang ve ark., 2013; Odeberg ve ark., 2003).

Astaksantinin emilim oranı, kullanılan formülasyona bağlı olarak önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Yağ bazlı preparatların, toz veya kristal formdaki ürünlere kıyasla daha yüksek biyoyararlanım sağladığı bildirilmektedir. İnsan çalışmalarında lipid bazlı formülasyonların plazma astaksantin düzeylerini anlamlı ölçüde artırdığı ve emilimi iyileştirdiği gösterilmiştir (Odeberg ve ark., 2003). Ayrıca tüketim sırasında alınan yağın türü de emilim üzerinde etkili olabilmektedir; zeytinyağı gibi tekli doymamış yağ asitlerinden zengin yağlarla birlikte tüketimin emilimi artırabileceği bildirilmiştir (Yang ve ark., 2013).

Enterositler tarafından absorbe edilen astaksantin, şilomikronlar aracılığıyla lenfatik sisteme ve ardından dolaşıma taşınmaktadır. Dolaşımda başlıca VLDL, LDL ve HDL gibi lipoproteinlere bağlanarak taşınır ve çeşitli dokulara dağıtılır. Yapılan çalışmalar astaksantin karaciğer, deri, retina, iskelet kası ve yağ dokusu gibi dokularda birikebildiğini göstermektedir (Yang ve ark., 2013; Nazri ve ark., 2026). Astaksantin organizmada çeşitli oksidasyon ve metabolizasyon süreçlerine uğramakta, metabolitleri safra yoluyla dışkı ile ve daha düşük oranda idrarla atılmaktadır. İnsanlarda yapılan farmakokinetik çalışmalarda plazma eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık 16–52 saat arasında değişebildiği bildirilmiştir. Bu durum, düzenli kullanımda dolaşımdaki astaksantin düzeylerinin kademeli olarak artmasına ve belirli bir denge düzeyine ulaşmasına olanak sağlamaktadır (Yang ve ark., 2013).

Son yıllarda astaksantin biyoyararlanımını artırmak amacıyla, bileşiğin stabilitesini artırarak oksidatif degradasyonu azaltabileceği ve gastrointestinal emilimi iyileştirebileceği bildirilmektedir (Sun ve ark., 2025; Nazri ve ark., 2026).

3. Etki Mekanizmaları

Astaksantin biyolojik etkileri büyük ölçüde güçlü antioksidan kapasitesi, inflamatuvar yanıtların düzenlenmesi, hücrel sinyal yollarının modülasyonu ve mitokondriyal fonksiyonların korunması ile ilişkilendirilmektedir. Moleküler yapısında bulunan uzun konjuge çift bağ sistemi ve terminal hidroksil ile keton

grupları, reaktif oksijen türleri (ROS) ile etkileşime girmesine ve hücrel yapılar da koruyucu etki göstermesine olanak sağlamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, astaksantin yalnızca doğrudan serbest radikal temizleyici olarak değil, aynı zamanda hücrel savunma mekanizmalarını düzenleyen bir biyoaktif bileşik olarak da işlev gördüğünü ortaya koymuştur (Malcangi ve ark., 2026; Sun ve ark., 2025).

3.1. Antioksidan Etki

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. Astaksantin singlet oksijen ve çeşitli reaktif oksijen türleri ile etkileşime girebildiği ve oksidatif süreçlerin düzenlenmesini destekleyebileceği bildirilmektedir. Lipitlerin, proteinlerin ve DNA'nın oksidatif hasara uğramasını sınırlandırabilmektedir. Astaksantin, antioksidan özellikleri nedeniyle en fazla araştırılan karotenoidlerden biri olarak kabul edilmektedir. (Yang ve ark., 2013; Nazri ve ark., 2026).

3.2. Nrf2 Yolunun Aktivasyonu

Astaksantin etkileri yalnızca doğrudan antioksidan aktivite ile sınırlı değildir. Çalışmalar, astaksantin nükleer faktör eritroid 2 ilişkili faktör 2 (Nrf2) yolunu aktive ederek hücrenin endojen antioksidan savunma sistemlerini desteklediğini göstermektedir. Deneysel çalışmalar, astaksantin hücrel antioksidan savunma sistemleriyle ilişkili bazı sinyal yollarını etkileyebileceğini göstermektedir. Böylece hücreler oksidatif strese karşı daha dirençli hale gelmektedir (Malcangi ve ark., 2026).

3.3. İnflamasyonun Düzenlenmesi

Kronik inflamasyon birçok yaşlanma süreci ve metabolik bozuklukla ilişkilendirilmektedir. Astaksantin inflamatuvar yanıtta görev alan çeşitli sinyal yollarını etkileyebildiği bildirilmiştir. Özellikle NF- κ B aktivasyonunu baskılayarak tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltabildiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra MAPK sinyal yollarının düzenlenmesi yoluyla inflamatuvar yanıtın kontrolüne ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Malcangi ve ark., 2026; Yang ve ark., 2013).

3.4. Mitokondriyal Koruyucu Etkiler

Mitokondriler hücrel enerji üretiminin merkezinde yer almakta olup aynı zamanda önemli bir reaktif oksijen türü kaynağıdır. Astaksantin mitokondriyal membranlarda birikerek mitokondri kaynaklı oksidatif hasarı azaltabildiği, mitokondriyal membran potansiyelinin korunmasına katkı sağlayabildiği ve

enerji metabolizmasının sürdürülmesini destekleyebildiği bildirilmektedir. Bu özelliklerin özellikle yaşlanma, yoğun egzersiz ve oksidatif stres ile ilişkili durumlarda önem taşıdığı düşünülmektedir (Sztretye ve ark., 2019; Malcangi ve ark., 2026).

3.5. Hücre Membranı ve Doku Koruyucu Etkiler

Astaksantin polar ve apolar bölgeler içeren yapısı, fosfolipit çift tabakaya yerleşmesine olanak sağlamaktadır. Bu özellik sayesinde hücre membranında meydana gelen lipid peroksidasyonunu azaltabildiği ve membran bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunabildiği bildirilmektedir. Ayrıca deri, retina, damar endoteli ve sinir dokusu gibi oksidatif strese duyarlı dokularda koruyucu etkiler gösterebildiği belirtilmektedir. Astaksantin kan-beyin bariyerini geçebilmesi ve retina dokusunda birikebilmesi, nöroprotektif ve göz sağlığına yönelik etkilerinin araştırılmasına da temel oluşturmaktadır (Yang ve ark., 2013; Nazri ve ark., 2026).

4. Astaksantin Takviye Edici Gıdalarda Kullanımı

Astaksantin, takviye edici gıdalarda farklı formülasyonlar halinde kullanılabilir. Bunlar arasında serbest astaksantin, esterleşmiş astaksantin (monoester ve diester formları), yağ bazlı çözeltiler, yumuşak kapsüller, tabletler, toz preparatlar ve mikroenkapsüle veya nanoenkapsüle sistemler yer almaktadır. Kullanılan formülasyonun türü, ürünün stabilitesi ve biyoyararlanımı üzerinde etkili olabilmektedir (Odeberg ve ark., 2003; Sun ve ark., 2025).

Ticari ürünlerde astaksantin başlıca *Haematococcus pluvialis* mikroalginden elde edilen ekstraktlar, krill yağı ve diğer deniz kaynaklı bileşenler ile sentetik kaynaklardan sağlanabilmektedir. Doğal kaynaklı astaksantin çoğunlukla esterleşmiş formda bulunurken, sentetik astaksantin genellikle esterleşmemiş formdadır. Kaynağa ve üretim yöntemine bağlı olarak ürünlerin izomerik yapıları ve astaksantin içerikleri farklılık gösterebilmektedir (Yang ve ark., 2013; Sun ve ark., 2025).

Son yıllarda astaksantin oksidasyona karşı stabilitesini artırmak ve emilimini desteklemek amacıyla mikroenkapsülasyon, nanoemülsiyon ve lipid taşıyıcı sistemler gibi çeşitli teknolojiler geliştirilmektedir. Bu yaklaşımların ürün kalitesinin korunmasına ve formülasyon performansının iyileştirilmesine katkı sağlayabileceği bildirilmektedir (Nazri ve ark., 2026; Sun ve ark., 2025).

5. Sağlık Üzerine Etkilerine İlişkin Çalışmalar

5.1. Göz Sağlığı

Astaksantin, retina ve diğer göz dokularında meydana gelen oksidatif süreçlerle ilişkili potansiyel etkileri nedeniyle araştırılmaktadır. İnsan çalışmalarında astaksantin takviyesinin görsel yorgunluk, göz konforu ve bazı göz fonksiyonları üzerindeki olası katkıları araştırılmaktadır. Mevcut bulgular bazı olumlu sonuçlar ortaya koymakla birlikte, çalışmaların örneklem büyüklükleri ve metodolojik farklılıkları nedeniyle sonuçların dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle astaksantinin göz sağlığı üzerindeki etkilerinin daha kapsamlı klinik çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç bulunmaktadır (Malcangi ve ark., 2026; Sun ve ark., 2025).

5.2. Deri Sağlığı

Deri, ultraviyole ışınları ve çevresel faktörlere bağlı olarak oksidatif strese maruz kalan dokular arasında yer almaktadır. Astaksantin antioksidan özellikleri nedeniyle deri sağlığı ile ilişkili potansiyel etkileri çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. İnsan çalışmalarında astaksantin kullanımının deri nemi, elastikiyeti ve ince çizgiler gibi bazı parametreler üzerinde olumlu değişikliklerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, mevcut verilerin büyük bölümü kısa süreli çalışmalara dayandığından uzun dönem etkilerin daha ayrıntılı araştırılması gerekmektedir (Nazri ve ark., 2026; Sun ve ark., 2025).

5.3. Egzersiz Performansı

Astaksantin, egzersiz sırasında oluşan oksidatif stres ve kas yorgunluğu ile ilişkili süreçler üzerindeki potansiyel etkileri nedeniyle sporcu beslenmesi alanında da ilgi görmektedir. Yapılan çalışmalarda dayanıklılık performansı, egzersiz sonrası toparlanma ve kas fonksiyonları üzerindeki sporcu beslenmesi alanında değerlendirilen bileşenlerden biridir. Bazı çalışmalar olumlu sonuçlar bildirirken, bazı çalışmalarda anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Bu nedenle mevcut veriler, astaksantin egzersiz performansı üzerindeki etkilerinin net olarak ortaya konulabilmesi için ilave araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Malcangi ve ark., 2026).

5.4. Sağlıklı Yaşlanma

Oksidatif stres ve inflamasyon, yaşlanma süreci ile ilişkilendirilen biyolojik mekanizmalar arasında yer almaktadır. Astaksantin, bu süreçlerle ilişkili potansiyel etkileri nedeniyle sağlıklı yaşlanma alanında araştırılan karotenoidlerden biridir. Deneysel ve klinik çalışmalar; oksidatif stres belirteçleri, fiziksel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi ile ilişkili çeşitli parametreler ile ilişkili biyolojik süreçlerdeki rolü araştırılmaktadır. Elde edilen bulgular umut verici olmakla birlikte, sağlıklı yaşlanma üzerindeki etkilerinin daha net ortaya konulabilmesi için farklı yaş gruplarında ve daha uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Nazri ve ark., 2026; Malcangi ve ark., 2026).

6. Güvenlilik ve Düzenleyici Değerlendirmeler

Astaksantin, uzun yıllardır gıda, yem ve takviye edici gıda ürünlerinde kullanılan bir karotenoid olup, çeşitli düzenleyici otoriteler tarafından güvenlilik açısından değerlendirilmiştir. Mevcut veriler, önerilen kullanım miktarlarında astaksantin genel olarak iyi tolere edildiğini göstermektedir. İnsan çalışmalarında bildirilen istenmeyen etkiler çoğunlukla hafif düzeyde olup, gastrointestinal rahatsızlıklar gibi geçici şikâyetlerle sınırlı kalmaktadır (EFSA, 2014; Nazri ve ark., 2026).

Astaksantin takviye edici gıdalarda doğal veya sentetik kaynaklardan elde edilen formlarıyla kullanılabilir. Güvenlilik değerlendirmelerinde, kaynağı, kullanım miktarı, kullanım süresi ve hedef tüketici grubu gibi faktörler dikkate alınmaktadır. Bu nedenle ürünlerin ilgili ülke mevzuatlarında belirtilen kullanım koşullarına uygun olarak formüle edilmesi önem taşımaktadır.

Astaksantine ilişkin sağlık beyanı başvuruları; antioksidan kapasite, göz sağlığı, kardiyovasküler fonksiyonlar ve fiziksel performans gibi çeşitli alanlara odaklanmıştır. Bununla birlikte, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), mevcut insan çalışmalarının sağlık beyanı için yeterli düzeyde neden-sonuç ilişkisi ortaya koymadığını değerlendirmiş ve bugüne kadar astaksantin için onaylanmış bir sağlık beyanı bulunmadığını bildirmiştir (EFSA, 2014).

Mevcut bilimsel veriler, astaksantin takviye edici gıdalarda yaygın olarak kullanılan miktarlarda güvenli kullanımını desteklemekle birlikte, farklı yaş grupları ve uzun süreli kullanım koşullarına ilişkin klinik verilerin artırılması gerekmektedir. Ayrıca yeni formülasyon teknolojilerinin biyoyararlanım ve güvenlilik üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı olarak araştırılması önem taşımaktadır.

Astaksantin için farklı ülkelerde kullanım miktarları ve ürün özelliklerine ilişkin düzenlemeler bulunmakla birlikte, izin verilen kullanım koşulları ülkelere göre farklılık gösterebilmektedir.

Sonuç

Astaksantin, doğal kaynaklı bir ksantofil karotenoid olup özellikle mikroalgler ve deniz organizmalarında bulunan önemli bir biyoaktif bileşendir. Yapısal özellikleri nedeniyle antioksidan kapasite göstermesi, hücrel savunma mekanizmaları ile ilişkili çeşitli süreçlerde rol oynayabilmesi ve farklı dokularda biyolojik aktivite gösterebilmesi, bu bileşiğe yönelik bilimsel ilgiyi artırmıştır.

Günümüzde astaksantin; başta *Haematococcus pluvialis* olmak üzere çeşitli doğal kaynaklardan elde edilerek takviye edici gıdalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. İnsan çalışmaları, astaksantin oksidatif stres, inflamasyon, egzersiz performansı, göz ve deri sağlığı ile sağlıklı yaşlanma gibi alanlarda potansiyel etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, mevcut bulguların bazıları sınırlı sayıda çalışma ile desteklenmekte olup, farklı popülasyonlarda gerçekleştirilecek daha geniş kapsamlı ve uzun süreli klinik araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Mevcut veriler, astaksantin güvenli kullanım profiline sahip ve biyolojik aktivitesi yüksek bir karotenoid olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, farklı popülasyonlarda yürütülecek uzun süreli klinik çalışmalar, kullanım dozlarının, hedef grupların ve potansiyel fonksiyonel etkilerin daha net ortaya konulmasına katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

- Ambati, R. R., Phang, S. M., Ravi, S., & Aswathanarayana, R. G. (2014). Astaxanthin: Sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications—A review. *Marine Drugs*, 12(1), 128–152. <https://doi.org/10.3390/md12010128>
- Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. *Official Journal of the European Communities*, L183, 51–57.
- European Food Safety Authority (EFSA). (2014). Scientific opinion on the safety of astaxanthin-rich ingredients (AstaREAL A1010 and AstaREAL L10) as novel food ingredients. *EFSA Journal*, 12(7), 3757. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3757>
- Gammone, M. A., Riccioni, G., & D'Orazio, N. (2015). Marine carotenoids against oxidative stress: Effects on human health. *Marine Drugs*, 13(10), 6226–6246. <https://doi.org/10.3390/md13106226>
- Hussein, G., Sankawa, U., Goto, H., Matsumoto, K., & Watanabe, H. (2005). Astaxanthin, a carotenoid with potential in human health and nutrition. *Journal of Natural Products*, 69(3), 443–449. <https://doi.org/10.1021/np050354+>
- Malcangi, G., Inchingolo, A. M., Casamassima, L., Trilli, I., Ferrante, L., Longo, M., Inchingolo, F., Marinelli, G., Palermo, A., Dipalma, G., & Inchingolo, A. D. (2026). The role of astaxanthin as an antioxidant and anti-inflammatory agent in human health: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(2), 700. <https://doi.org/10.3390/ijms27020700>
- Nazri, R. Y. M., Teh, L. K., Hazalin, N. A. M. N., Seow, L. J., & Seow, E. K. (2026). Astaxanthin as an anti-aging agent: Extraction, mechanisms, and therapeutic potential. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 16(4), 28–51. <http://doi.org/10.7324/JAPS.2026.234783>
- Odeberg, J. M., Lignell, A., Pettersson, A., & Höglund, P. (2003). Oral bioavailability of the antioxidant astaxanthin in humans is enhanced by incorporation of lipid-based formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(4), 299–304. doi: 10.1016/s0928-0987(03)00135-0.
- Prakash, D., & Gupta, C. (2016). *Carotenoids: Chemistry and health benefits*. Amity Institute for Herbal Research and Studies, Amity University.
- Sun, L., Li, Y., Yang, A., Xie, M., Xiong, R., & Huang, C. (2025). Astaxanthin: A comprehensive review of synthesis, biological activities and applications. *Food Chemistry*, 488, 144847. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2025.144847>

- Sztrettye, M., Dienes, B., Gönczi, M., Czirják, T., Csernoch, L., & Dux, L. (2019). Astaxanthin: A potential mitochondrial-targeted antioxidant treatment in diseases and with aging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 3849692. <https://doi.org/10.1155/2019/3849692>
- Yang, Y., Kim, B., & Lee, J. Y. (2013). Astaxanthin structure, metabolism, and health benefits. *Journal of Human Nutrition & Food Science*, 1(4), 1003.



BÖLÜM 48

Köpeklerde Angular Deformite ve Şirujikal Yaklaşımları

Birol Özdil¹ & Fehmiye Gümüş Özdil²

1.GİRİŞ

Ulna ve radius deformiteleri köpeklerde en sık görülen ekstremit malformasyonlarının başında gelir. Yapılan araştırmalarda apendiküler iskelet bozukluklarının %0,74'ü olduğu tahmin edilmiştir. Tedavideki temel amaç açısal eğilme ve uzunluk anomalilerinin düzeltilmesidir. Bu uygulamalar için seçilen cerrahi prosedür kalıcı potansiyel büyümeye ve büyüme durması şartlarına bağlıdır. Ön ve arka ekstremit deformiteleri konjenital veya büyüme sırasında edinsel olarak şekillenebilir. Ekstremit deformitelerinin birçok nedeni vardır, bunlardan en yaygın olanı genetik bir bozukluk ve yaralanmalardır. Hipertrofik osteopati, hipertrofik osteodistrofi, kondrodysplasia, radial ve ulnar fizise travma, kırık, malunion, metabolizma problemleri ve beslenme bozuklukları angular deformiteye yol açar. Bu bölümde angular deformite ve şirujikal yaklaşımları anlatılacaktır.

2. ANTEBRACHIUM'UN ANATOMİK YAPISI

Regio antebrachialis, antebrachium'un bulunduğu bölgedir. Bu bölge ön ekstremitayı oluşturan; ön medialde yer alan radius ve arka lateralde yer alan ulna kemiklerinden oluşmaktadır. Köpekler de her iki kemik hareketli ve birbirinden ayrılmış halde bulunurlar (Çalışlar et al., 1996).

Radius'un proksimali caput radii olarak adlandırılır ve iki yüzü vardır. Bu yüzler fascies cranialis ve fascies caudalis'tir. Fascies cranialis, kemiğin ön kemeridir ve öne doğru belirgin bir dışbükeylik gösterir. Fascies caudalis, ulna'ya bakan yüzdür ve biraz içbükeydir. Caudal yüzün distalinde crista transversa bulunur. Bu crista'dan m.interosseus medius ile ligamentum radiocarpeum palmare orijin alır (Dursun, 1994).

Radius, ön kolun önünde ve iç tarafında yer alan uzun bir kemiktir. Caput radii'nin üstünde sığ bir çukurluk vardır ve bu çukurluğa fovea capitis radii adı

¹ Vet.Hek.Dr., Tarım ve Orman Bakanlığı, Orcid: 0000-0002-7628-5933

² Arş.Gör.Dr., Aksaray Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi A.D.

Orcid: 0000-0003-1670-0709

verilir. Fovea capitis radii, humerus'un condylus'ları ile bir artikülasyon yapar (Doğruer, 1971).

Humerus ile antebrachium arasında öne açık 135-150 derecelik bir açı vardır. Caput radii'nin dorso-medialinde m.biceps brachii'nin yapıştığı çok kuvvetli olan tuberositas radii bulunur. Kemiğin distal ucu, enlemesine yer alan trochlea radii halinde gelişmiştir ve burada fascies articularis carpea bulunur. Bu bölgenin caudalinden crista transversa geçer. Buradan ligamentum carpi volare profundus ve m.interosseus medius çıkar. Trochlea radii'nin medial kenar kısmı processus styloideus medialis, lateral kenar kısmı processus styloideus lateralis olarak çıkıntı oluşturur (Çalışlar, 1990).

Ulna; radius'un arkasında ve lateralde yer alır ve radius'tan daha ince olup vücudun en uzun kemiğidir. Ulna'nın radius'u aşan üst kısmına olecranon denir. Olecranon'un serbest ucuna da tuber olecrani denir. Tuber olecrani ile bunun üzerini örten deri arasında bursa subcutanea olecrani bulunur. M.triceps brachii'nin kirişinin tutunduğu tuber olecrani üç çıkıntılıdır. Olecranon'un ön kenarındaki çıkıntıya processus anconeus denir. Processus anconeus, humerus'un iki condylus'u arasında bulunan fossa olecrani'ye girer (Dursun, 1994).

Olecranon'un ön yüzünde processus anconeus'tan başlayan yarım ay şeklinde, içbükey bir eklem yüzü görülür ve buraya incisura trochlearis (incisura semilunaris) denir. Incisura trochlearis'i alttan sınırlayan ve aynı zamanda caput radii'nin arka yüzünde, her iki yandan öne doğru uzanmış çıkıntılar (processus coronoideus lateralis ve medialis) bulunur (Çalışlar, 1989).

Ulna'nın distal ucu (processus styloideus) circumferentia articularis adı verilen bir eklem yüzü taşır. Bu eklem yüzü, radius'un distal ucundaki incisura ulnaris'e uyur ve böylece articulatio radio-ulnaris oluşur (Dursun, 1994).

2.1.Ossifikasyon Merkezleri

Antebrachium kemiklerinin beş büyüme merkezi vardır. Radius üzerinde 2, ulna üzerinde ise 3 kemikleşme merkezi bulunur. Radius üzerindeki kemikleşme merkezleri proksimal ve distal büyüme plaklarını içerirken, ulna üzerindeki kemikleşme merkezleri de farklı büyüme plaklarını içerir. Ön ekstremitelerin doğru anatomik gelişimi, antebrachium'un eşit şekilde büyümesini gerektirir. Köpeklerde radius kemiği, proksimal büyüme plağından yaklaşık %40, distal büyüme plağından ise %60 oranında büyür. Köpeklerde ulna kemiği, proksimal büyüme plağından yaklaşık %15, distal büyüme plağından ise %85 oranında büyür. Distal ulna büyüme plağı, radius distal büyüme plağının katkısına kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla uzunlamasına kemik büyümesine katkıda bulunur (Cbambers, 1993).

Büyüme plaklarının kapanma süreleri ırklara göre farklılık göstermekle birlikte, ortalamaları aşağıdaki gibidir:

- Radius proksimal büyüme plağı 220-260 gün
- Radius distal büyüme plağı 220-260 güne
- Ulna proksimal büyüme plağı (tuber olecrani) 180-220 gün
- Ulna distal büyüme plağı 220-260 gün (Chapman, 1965).

Processus anconeus'un, ulna'nın büyümesine katkısı olmamakla birlikte, ossifikasyonundaki herhangi bir gecikme ya da birleşmeme söz konusu olduğunda, dirsek eklemindeki dejeneratif bozukluğa bağlı olarak topallık şekillenir. Processus anconeus'un olecranon ile normal birleşme süresi 112-140 gün arasındadır. Aksi takdirde ayrı bir processus anconeus durumu söz konusudur (Sjöström et al., 1995).

2.2.Büyüme Plağının Anatomi ve Fizyolojisi

Uzun kemiklerde bulunan normal bir büyüme plağı; kendine özgü fonksiyonları olan ve çeşitli dokulardan oluşan bir organdır. Ancak orijinal yapısına ulaşması için uyum içinde çalışması gerekir (Johnson, 1995).

Büyüme plaklarındaki herhangi bir patolojik tablonun anlaşılabilmesi için, normal anatomi ve fizyolojisinin iyi bilinmesi gerekir (Brunberg & Waibl, 1992).

Büyüme plağı, epifizi metafizden ayırır. Görevi, uzun kemiklerin endokondral ossifikasyon bölgesinden düzenli bir şekilde uzamasını sağlamaktır. Epifiz yüzeyi eklem kıkırdağı ile kapatılmıştır, büyüme plağına geçiş bölgesi ise epifiziyal büyüme kıkırdağı ile devam eder (Johnson, 1995).

Büyüme plağının mikro anatomisi birbirinden farklı beş bölgeye ayrılır:

1. Kıkırdak rezerv bölgesi
2. Kıkırdak üreme bölgesi
3. Kıkırdağın olgunlaşma bölgesi (hipertrofik bölge)
4. Kıkırdağın kalsifiye olduğu bölge
5. Kıkırdağın değişim ve dejenerasyon bölgesi (Braden, 1993).

Büyüme plağı fonksiyonel anatomik olarak üç bölgeye ayrılır:

1. İnterstitial büyüme bölgesi
2. Ossifikasyona (kemikleşmeye) hazırlık bölgesi

3. Ossifikasyon bölgesi (Johnson, 1995).

Uzun kemiklerin internal biçim ve yapıları, çok spesifik olayların bir düzen içerisinde birbirini takip etmesiyle gelişip şekillenir. Uzun kemiklerin longitudinal büyümesinden, endokondral ossifikasyon bölgesi sorumludur. Bu işlemin yürütülmesinde büyüme hormonuna (STH) önemli bir görev düşer (Johnson, 1981).

Normal longitudinal kemik büyümesinin olması için her gün 8-10 adet yeni kondrosit üretilmeli, olgunlaştırılmalı, hipertrofiye edilmeli ve ortadan kaldırılmalıdır. Kemikğin günlük büyüme hızı köpeklerde yaklaşık 300µm olarak hesaplanmıştır (Morgan & Miller, 1994).

Büyüme plağının fonksiyonu; endokondral kemikleşme yoluyla, uzun kemiklerin boylarında artış sağlamaktır. Hücre sütunlarının uzunluğu ve büyüme plağının genişliği, interstitial büyüme bölgesindeki kondrositlerin çoğalmasıyla olmaktadır. Kıkırdakta bulunan kondrositler, matriks üretiminden sorumludur. Kondrositlerin olgunlaşması, büyüme plağının enini ve dolayısıyla kemikğin boyunu artırır (Braden, 1993).

Hazırlık bölgesindeki kalsifikasyon, matriks makromoleküllerini parçalar. Ortaya çıkan hidroksiapatit kristalleri, kıkırdağın mineralleşmesinin başlangıcını işaret eder. Avasküler olmasına rağmen, fagositler ve endotel, metafizyel damarlar yoluyla kıkırdağa girer (invaziv fagositler). Endotel ve fagositler birlikte, mineralleşmemiş matriks ile birlikte çok hipertrofik kondrositleri uzaklaştırır. İnvaziv fagosit yıkımı, subhipertrofik kıkırdağı ortadan kaldırır. Kondroklastlar ayrıca kalan uzunlamasına kıkırdak septumunu da yok eder. Kalan damarlar, osteoblastlara dönüşen osteoprogenitör hücreleri besler. Osteoblastlar, kıkırdağın uzunlamasına ve mineralleşmiş bölgesinde yeni kemik oluşturarak yeni süngerimsi kemik oluşturur. Osteoklastlar, kalsifiye kıkırdak dokusunu ve yeniden şekillenme süreçlerinden geçmiş kemiği uzaklaştırmaktan ve daha sonra bunların yerine ikincil süngerimsi kemik dokusu olarak bilinen dokuyu yerleştirmekten sorumludur. İkincil süngerimsi kemik, önceden var olan kemiğin metafizinde yer alarak trabeküler bir yapı geliştirir (Braden, 1993).

Travmatik yaralanma ya da metabolik bir hastalık sonucu, büyüme plağında oluşabilecek herhangi bir değişikliğin, bu temel büyüme işlevi üzerinde ciddi yansımaları görülecektir (Weigel, 1987).

Bilinmeyen bir nedenden dolayı, mineralize kıkırdak bölgeleri fagositler tarafından ortadan kaldırılmazsa büyümeyle birlikte bu kıkırdak bölgeleri yavaşça metafizer kemik tarafından çevrelenir (Branden, 1993).

Radyolojik olarak da gözlenebilen bu yapıya kıkırdak adacıkları adı verilir. Fagositler tarafından ortadan kaldırılamayan, kıkırdak hücrelerinin kümelenmesi probleminin kontrolden çıkmış hali, gecikmiş endokondral ossifikasyon (Enkondromatosis) olarak tanımlanır (Johnson, 1981).

Bu durumun oluşum nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, genetik faktörlerden söz edilmektedir. Adı geçen lezyon, büyüme plağından metafizin ve hatta diafizin içine kadar uzanan birden fazla kıkırdağımsı nodüllerle karakterizedir. Büyüme plağındaki bu kıkırdak adacıkları, hiyalin görünümündedir (Brighton, 1978).

Büyüme plağı ve kendisine komşu olan dokuların (epifiz-metafiz) ayrı ayrı beslenme kaynağı vardır. Çok sayıda küçük damar epifize epikondriyumdan girer. Epifizer arter; epifiz veya büyüme plağının bir parçası olmayan sekonder kemikleşme merkezini besler. Bu damarlar, perikondrium ve eklem yüzeylerinin kenarlarından giriş yaparlar. Metafiz ise besleyici arterlerin uç kolları olan periostal arterler ve intemal metafizer arterler vasıtasıyla, zengin bir biçimde beslenir. Büyüme plağının fibröz perifer yapısı da bazı perikondriyal arterlerle yoğun bir şekilde beslenmektedir (Welch et al., 1997).

Radius'ta metafizer arterler, medullar dolaşıma az katkıda bulunurlar. Ancak periosttan kök alan beslenme arterleri zarar gördüğünde, metafizer arterler yeni vasküler kanallar oluşturarak bu bölgedeki beslenmeyi tamamen ele alabilirler (Welch et al., 1997).

Büyüme plağı anatomik bütünlüğünün klinik olarak önemi büyüktür. Hipertrofiye olmuş hücreler bölgesinde transversal biçimde bir kırık oluşursa germinal hücre tabakası ve bu bölgeye gelen kan akışı (epifiz damarları) zarara uğramaz ve büyüme devam eder. Bununla beraber, eğer kırık hattı büyüme plağını geçip epifiz de etkilerse, epifiz besleyen damarlar kesilir ve bölgesel bir işemi ile beraber germinatif kondrositlerin bazılarının ölümü şekillenir. Bunun sonucunda, büyüme plağının erken kapanması gelişebilir ve longitudinal büyüme yavaşlar ya da durur. Bu da klinik olarak bacağın kısılmasına veya angular deformiteye yol açar (Olson et al., 1980).

2.3. Büyüme Plağının Biyomekaniği

Herhangi bir sert cismin üzerine binen yüklenme, bükülme, makaslama, torsiyon ve darbe gibi travmatik etkilere karşı, bir dayanma sınırı vardır. Aynı olay kemik için de söz konusudur. Bu etkiler kemikte geçici ya da kalıcı form değişikliğine yol açmaktadır. Eğer bu form değişikliği geçici ise adı geçen etkiler ortadan kalkınca kemik eski haline döner, buna "kemiğin elastik yanıtı" adı verilir. Kemiğe ya da büyüme plağına uygulanan basınç, elastik sınırın dışına

taşıyacak kadar büyükse kemik ya da büyüme plağının kırığı oluşur (Johnson, 1995).

Normal olarak bir köpek kendi vücut ağırlığını taşıdığı her anda, ekstremitelerinde belli bir basınç oluşur ve ona bağlı olarak bir dereceye kadar form değişikliği şekillenir. Yürüme, koşma ve zıplama gibi normal fizyolojik hareketlerle elastik sınır hiçbir zaman aşılmaz ve ağırlık ortadan kalkınca kemik önceki normal şekline dönüşür. Kemik üzerine uygulanan basınç, kemiğin uzun aksisine dik gelirse kemikte herhangi bir bozukluk oluşturmaz (Negel et al., 1993).

Kemiğin deformasyona uğrayabilmesi için gerilme, kompresyon veya makaslayıcı basıncın normal sınırlar üzerine çıkması gerekir. Kemiğin en dayanıklı olduğu basınç tipi kompresyon basıncıdır. Gerilme veya makaslayıcı basınçta, kemiğin yetersizlik noktasına ulaşarak kırılması daha kolaydır (Branden, 1993).

Makaslayıcı basınç ve gerilmenin aynı anda olması, kemiği torsiyona uğratar. Torsiyon, kemiğin distal ucunun bir yönde, proksimal ucunun diğer yönde çevrilme işlemidir. Oluşan büyüme plağı kırıklarının çoğu, kemiğin torsiyona uğraması sonucu şekillenir. Büyüme plağının olgunlaşma bölgesinde hipertrofiye olmuş kıkırdak hücreleri bulunur. Bu yüzden kemiğin yetersizlik noktasına ulaşabileceği ilk yer büyüme plağının olgunlaşma bölgesidir (Branden, 1993).

Bazen büyüme plağının tamamı yerine sadece bir kısmı etkilenir. Etkilenen bu bölgede büyüme dururken, etkilenmeyen kısımda devam eder ve bu şekilde gelişen asimetrik büyüme, kemik kısalmasına ve angular deformiteye sebep olur. Büyümenin durduğu tarafta konkavite (içbükeylik), normal büyümenin olduğu tarafta ise konveksite (dışbükeylik) oluşur. Örneğin, distal radial büyüme plağının lateral kesiminin erken kapanması, medial tarafın aşırı büyümesine yol açar, bu da carpal eklemin ve altındaki bölgenin laterale deviye olmasına neden olur (valgus deformitesi) (Johnson, 1995).

3.ANGULAR DEFORMİTE

Ön ekstremitelerin normal anatomik gelişimi, radius ve ulna'nın uyumlu bir şekilde büyümesine bağlıdır. Radius ve ulna'nın asenkronize (uyumsuz) büyümesi sonucu oluşan bozukluk "angular deformasyon" olarak tanımlanmıştır (Johnson, 1995).

Köpeklerde radius'un büyümesi yaklaşık %40 oranında proksimal, %60 oranında distal büyüme plağından olur. Ulna'nın büyümesi ise yaklaşık %15 proksimal, %85 oranında distal büyüme plağından olur. Distal ulnar büyüme

plağı, distal radial büyüme plağına göre kemik uzunluğunun artmasına yaklaşık iki kat daha fazla katkıda bulunur (Cbambers, 1993).

3.1.Büyüme Plaklarını Etkileyen Faktörler

Büyüme plağını (fizis) etkileyen faktörlerin başında travma gelir. Bu etki sonucu bölgenin kanla beslenmesi engellenebilir ve buna bağlı olarak hücre nekrozu ya da kondrositlerin doğrudan yıkımlanması gözlenebilir. Travmatik etki epifiziyal kan dolaşımını engellerse büyüme plağının büyümekte olan kısmının erken kapanması ve yine büyüme hücrelerinin nekrozu şekillenir. Hakeza benzer bir travma, büyüme plaklarının kemikleşmesini sağlayan metafiziyal damar ağına isabet ederse bu durum, kemikleşmenin durmasına yol açar. Ancak kan dolaşımı diğer damarların desteğıyle düzenlendiğinde yeniden başlayan bir kemikleşme söz konusudur. Büyüme plaklarında oluşan travmalar çoğu kez büyüme plaklarının erken kapanmasına yol açar (Aslanbey, 1994).

Genetik faktörler, beslenme dengesizlikleri, metabolik bozukluklara bağlı şekillenen hastalıklar, radyasyon, büyüme plaklarını etkileyecek intramedullar pin uygulanması gibi diğer nedenlerin de büyüme plaklarının erken kapanmasından sorumlu olduğu bildirilmektedir (Egger, 1993)

Büyüme plakları ve ona komşu bölgeleri etkileyen travmalar sonucu gözlenen kırıklar "Salter-Harris kırıkları" olarak bilinir. Salter-Harris kırıkları, radyolojik ve histolojik görünümlerine göre altı sınıfa ayrılır. Salter-Harris Tip I kırığı, fizis'in hipertrofik bölgeden ayrılmasıdır. Salter-Harris Tip II kırığında; kırık hattı hipertrofik bölgeden geçerek metafizin de belli bir bölgesini içine alır. Salter-Harris Tip III kırığı, hipertrofik bölgeden geçer ve bu kez epifizin bir kısmını içine alır. Salter-Harris Tip IV kırığı, kırıkta fizis'i çaprazlayacak biçimde epifiz ve metafizi birlikte geçer. Salter-Harris Tip V kırığı, sadece büyüme plağının proliferatif bölgesinde ezilmeye sebep olur. Salter-Harris Tip VI kırığı ise büyüme plağındaki proliferatif bölgenin bir kısmının ezilmesidir (Johnson, 1995).

Radius ve ulna'nın uyumlu olmayan büyümesi, köpeklerin ön ekstremitelerinde gözlenen en büyük deformite sebebidir. Simetrik ya da asimetrik kapanma veya distal ulnar ve radial büyüme plaklarında büyümenin gecikmesi anormal gelişme ile sonuçlanır. Proksimal radial büyüme plağının erken kapanmasına bağlı gelişen angular deformite ile ilgili bir rapor henüz bildirilmemiştir. Distal ulnar büyüme plağının erken kapanması en fazla görülen angular deformite nedenidir (Hurov, 1982).

3.2 Ulna'nın Distal Büyüme Plağının Erken Kapanması

Köpeklerde distal ulnar fizis'in konik şekli, onu kompresif yaralanmaya karşı duyarlı kılmaktadır. Düz ve disk şeklindeki fizis'lerde genellikle Tip I ve II kırığı oluşurken, ulna'nın distal fizis'inde daha çok Tip V kırığı şekillenmekte ve bu durum erken kapanmaya yol açarak sonuçta antebrachium 'u ortopedik bir deformiteye yöneltmektedir (Egger, 1993)

Başlangıçta oluşan travma önemsiz gözükebilir ve klinik tanı genellikle deformite belirginleşinceye kadar yapılamaz. Deformitenin gelişme hızı, iskelet büyümesiyle doğru orantılıdır. Hayvanın ilgili bölgesi ne kadar erken yaşta travmaya uğrarsa oluşacak deformite o kadar erken ortaya çıkar (Johnson, 1995).

Ulna'nın distal büyüme plağının erken kapanmasına bağlı olarak, sağlam ön bacağa oranla ilgili bacadaki kısılma başlar, humero-ulnar ile carpal eklemden subluksasyon şekillenir ve buna bağlı olarak radius öne ve mediale doğru yay gibi kıvrılır (radius curvus), bu da carpal eklemin dışa doğru açılması (carpal valgus) ve ayağın eksternal rotasyonu ile sonuçlanır (Cbambers, 1993).

Radius ve ulna proksimalde ligament ve kas gibi yapılarla birbirleri ile bağlantıda oldukları için engellenen ulna'nın büyümesi, distal radial büyüme plağının caudolateral yüzü üzerinde zımba gibi baskılayıcı bir rol üstlenir. Radius büyüme plağının craniomedial tarafı normal hızda büyümeye devam ettikçe bir valgus (carpal valgus) ve radius'ta mediale ve craniale bükülme (radius curvus) deformitesi gelişir. Antebrachiocarpal eklem açısı kusursuz dikey pozisyonundan uzaklaşır, bu da anormal keskin bir makaslama gücü oluşturur ve giderek eklemden subluksasyon başlar. Ligament ve kaslar lateralde kısılar, medialde gerilirler. Oluşan bu angular deformiteye karşın hasta genellikle bu bacağını kullanmayı sürdürür. Ne var ki, artan yüklenme nedeniyle zamanla medial digitilerde yumuşak doku travması gelişebilir. Carpal eklemin fleksiyon ve ekstensiyonu vardır, ancak kolun eksternal rotasyonu yüzünden arkaya doğru olan hareketten çok, lateralden mediale doğru gergin bir basış görülür (Braden, 1993).

Dirsek ekleminde oluşan lezyonlar, distal ulnar büyüme plağının erken kapanmasından dolayı büyümesi engellenen ulna'dan çok, uzaması devam eden radius yüzündendir. Bu durum, humerus'u proksimale doğru zorlar ve incisura semilunaris'in distal kısmındaki humero-ulnar eklemin ayrılmasına yol açar. Böylece, bölgedeki eklem kıkırdığı beslenmediği için birkaç gün içerisinde dejenerasyon başlar (Negel, 1993).

Radius· büyüme devam ettikçe, büyüme bozukluğu ilerler ve ulna'nın

incisura trochlearis'i ile radius başı arasındaki geçişin düzgün yapısı, yerini merdivenleşmiş bir radio-ulnar eklem bırakır. Belli bir süre sonra radius ve ulna üzerine olan uyumlu ağırlık taşıma işlevi ortadan kalkar ve dejeneratif eklem hastalığı gelişir. Dirsek eklemi özellikle fleksiyon ve ekstensiyon durumlarında ağırlıdır (Cbambers, 1993).

Ulna'nın distal büyüme plağının erken kapanması, zaman ilerledikçe radyografik olarak belirgin bir şekilde görülebilir ve uygulanacak sağıltım yönteminin seçiminde yardımcı olur (Negel, 1993).

Fizis'in erken kapanmasının tanısı, fiziksel muayene ve radyolojik kontrollerden sonra yapılır. Tanının tam konulabilmesi için, mutlaka sağlam bacakla karşılaştırılmalı, radyografik değerlendirme yapılmalıdır (Johnson, 1995).

3.3. Proksimal ve Distal Radius Büyüme Plağının Erken Kapanması

Radius'ta büyüme plaklarının erken kapanması, çoğu olguda radius'un kısa kalması ile sonuçlanır (Olson, 1980). Sadece proksimal radial fizis'in erken kapanması, ön ekstremitedeki büyüme farklılıklarının en nadir görülenidir. Burada oluşagelen mekanizma Salter-Harris Tip V ya da Tip VI kırığı sonucu gözlenen kapanmadır (Johnson, 1995).

Radius'ta proksimal büyüme plağının erken kapanması, genellikle simetrik ve bu nedenle angular deformite oluşmamaktadır. Ancak radius'un kısa kalmasına bağlı dirsek eklemde kademeleşme (humero-radial eklemde distraksiyon) görülür. Bu nedenle klinik belirtiler distal radial fizis'in simetrik kapanmasındakine benzemektedir (Cbambers, 1993).

Distal radial fizis'e ilişkin büyüme problemleri, genellikle direkt travmaya bağlıdır. Çoğu kez distal radial büyüme plağının erken kapanması, distal ulnar büyüme plağının erken kapanmasıyla birlikte gelişir. Ancak radial fizis'in tek başına erken kapanması da görülmekte olup kapanma yarım ya da tam olabilmektedir (Olson, 1980).

Distal radial büyüme plağının erken kapanması sonucu görülen normal dışı durumları, çeşitli değişkenler belirler. Bu sırada genellikle ulnar büyüme devam ettiği için, dirsek eklemdeki bozukluk proksimal kapanmada tanımlandığı gibi gelişir (Piermatei, 1997).

En sık karşılaşılan durum, fizis'in lateral tarafının asimetrik kapanmasıdır. Medial yüzde devam eden büyüme ayağın eksternal rotasyonunu, radius'un medial epicondylus'un da deformasyona ve carpal valgus deformitesine neden olur. Ancak bu deformasyonlar, aynı yaştaki köpeklerde tek başına distal ulnar

büyüme plağının erken kapanması durumunda görülen valgus deformasyonu kadar şiddetli değildir (Johnson, 1995).

Tam simetrik kapanmada, bacak genellikle düzdür ancak kısa kalır. Bu gibi durumlarda, carpal valgus deformitesi de rapor edilmiştir. Adı geçen bozuklukların sonucunda, antebrachiorcarpal eklem boşluğunda artış ve aynı zamanda dejeneratif eklem hastalıkları görülür (Cbambers, 1993).

Distal radial fizis'de erken kapanmaya bağlı olarak radius'un kısa kalmasından ve normal olarak uzayan ulna'nın, humerus'u proksimale doğru, radius başından uzaklaştıracak şekilde itmesinden dolayı humerus'un radius başına olan teması ortadan kalkar. Ağırlık taşıma işlevi hemen hemen tümüyle ulna'ya transfer edildiği için radius'un epifizlerine ve proksimal büyüme plağına ağırlık binmez ve bu da proksimalde telafi edici bir büyümenin oluşmasını sağlar (Johnson, 1995).

Yapılan deneysel çalışmalarda, distal radial büyüme plağının kapalı olduğu durumlarda proksimal büyüme plağının, normalde %40 olan büyümeye katkısının %80'e çıktığı bildirilmektedir. Ancak bu durum distal büyüme plağının kaybını tam olarak karşılayamamaktadır (Cbambers, 1993).

Ulna büyümeye devam ettikçe, kısalan radius radio-ulnar ligament tarafından distale doğru çekilir ve radius başı ile humerus condylus'u arasındaki eklem boşluğunu artırır. Radius'ta oluşan yaklaşık 1 cm'lik kısalma sağaltılmadığı takdirde dirsek ekleminde bir merdivenleşmeye yol açar. Distal humerus'tan gelen ağırlığın taşınmasını ulna tek başına absorbe edemez ve dirsek ekleminde sublüksasyon ile bunu izleyen dejeneratif eklem hastalığı gelişir. Kimi zaman bu durum coronoid çıkıntıların kırılmasıyla da sonuçlanabilir (Piermatei, 1997).

Kapanmanın ilk belirtisi, yavaş yavaş ilerleyen topallık ile dirsek bölgesinde gözlenen ağrıdır. Bu sırada radyografik değişiklikler de gözlenir. Eklemdaki değişiklikleri kontrol altına almak ya da en aza indirmek için cerrahi girişim kaçınılmaz olur (Forell & Schwarz 1993).

4.KEMİK EKSENLERİ

4.1.Cora

Açısal rotasyonun temel metodolojisi, insan tıbbındaki tekniklerden uyarlanarak 2006 yılında köpeklerdeki açısal deformitelerin sınıflandırılması için uygulanmıştır. Bu mekanizma, uzun kemiklerin tüm deformitelerinin ameliyat öncesi planlamasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Knapp et al., 2016).

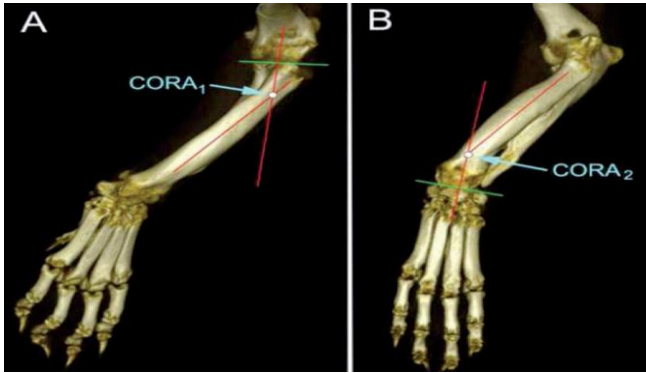
CORA, esas olarak eklemlerin yönelimine dayanan radyografilere dayanmaktadır. Eklemlerin yönelimi, kemiğin ve bacağın konumunu belirler.

Eklem yönelim çizgileri (Joint Orientation Lines-JOL), önceden tanımlanmış anatomik işaretler veya noktalar kullanılarak çizilir. Kemik eksenlerinin belirlenmesi, JOL'lerin yönleriyle çakışan noktalar olarak belirtilen standartlaştırılmış açılara göre yapılır. Bununla birlikte, JOL'lerin etkilenmediği belirlenirse, kemik eksenlerinin belirlenmesi karşı bacağın yönelimi ve yönü üzerinden yapılabilir. CORA noktası, deformite bölgesinin proksimal ve distal kısımlarının eksenlerinin kesiştiği noktadır (Gülşen, 1999).

Örneğin köpeklerde, yarıçap kemiğinin frontal düzlemde tek bir anatomik eksenidir. CORA yöntemi kullanılarak yapılan yarıçap muayenesinde, frontal düzlemde kemiğin kortikal sınırında iki anatomik eksenin kesiştiği görülürse, bu eksenlerin kesişme noktası tek bir deformiteyi (CORA) tanımlar ve uniapikal deformite olarak kabul edilir (Knapp et al., 2016).

Bunun aksine, kortikal sınır içindeki iki eksen kesişmiyorsa veya hiç kesişmiyorsa, ek eksenler belirlenmeli ve deformite multiapikal (birden fazla CORA eksenini ile) olarak sınıflandırılmalıdır. İki CORA eksenini mevcutsa, buna biapikal deformite denir (Gülşen, 1999).

Biapikal deformitelerde, CORA düzlemleri yönleri arasındaki ilişkiye göre tanımlanır. Düzlemler zıt yönlerde işaret ediyorsa, deformite kısmen telafi edilmiştir (örneğin, distal valgus ile telafi edilen proksimal varus). Tersine, yalnızca bir yöne işaret eden bir CORA düzlemi, telafi edilemeyen bir deformiteyi gösterir (örneğin, proksimal radyal varus ile distal radyal varus). Deformiteleri yön, tip ve ilişkiye göre sınıflandırmak için bir isimlendirme sistemi geliştirilmiştir. (Gülşen, 1999).



Şekil 1.: A) Dirsek ve proksimal radius'un dirsek odaklı kraniokaudal görüntüsünde, yeşil çizgi dirsek eklem oryantasyonunu; kırmızı çizgiler ise proksimal radial anatomik eksen ile radius'un genel anatomik eksenini göstermektedir. Bu eksenlerin kesişimi CORA1'i oluşturmaktadır. B) Karpus ve distal radius'un bilek odaklı kraniokaudal görüntüsünde, yeşil çizgi radiokarpal eklem oryantasyonunu; kırmızı çizgiler distal radial anatomik eksen ile radius'un genel anatomik eksenini göstermektedir. Bu eksenlerin kesişimi CORA2'yi oluşturmaktadır. Bulgular, proksimal varus ve distal valgus içeren, biapikal ve kısmen kompanse bir antebrachial deformiteyi göstermektedir. (Knapp et al., 2016).

4.2.Radius'un Proksimal Medial Açısı (RPMA) ve Radius'un Distal Lateral Açısı (RDLA)

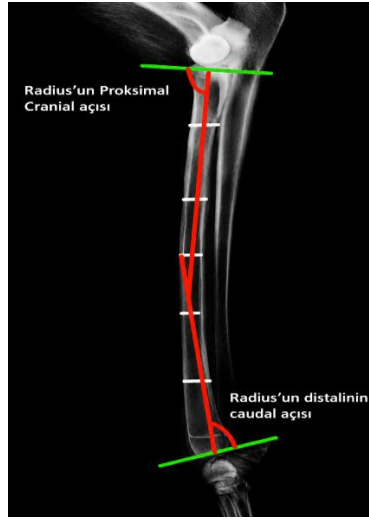
Düzeltilme operasyonları için öncelikle ekstremitte düzensizliklerinin belirlenmesi gerekir. Ekstremitedeki düzensizliklerin belirlenmesi için, vertikal eksen (ekstremitenin yukarıdan aşağıya), sagittal eksen (cranio-caudal), transversal eksen (medio-lateral) pozisyonlarda değerlendirilmelidir. Radyolojik muayene öncelikle cranio-caudal pozisyonda röntgen alınır. Humerus'un condylus medial ve lateral'ine veya Capit radii'nin lateral veya coronoideus medialine işaret konulur. Eklemelerin yönünü belirleyen çizgiler veya eklem oryantasyon çizgileri önceden belirlenmiş anatomik işaretler ile çizilir. Processus styloideus dikkate alınmadan carpal eklemi yön açısının cranial yüzü için alınan bir çizgi çekilir. Radius üzerinde kemik çapını gösteren proksimal, orta ve diafiz kısmında çizgi çekilir. Radius'un proksimal medial açısı (RPMA) ve radius'un distalinin lateral açısının (RDLA) ölçüsü belirlenir (Arıcan, 2020).



Şekil 2.:PRMA ve RDLA radyolojik gösterimi (Arıcan, 2020)

4.3.Radius'un Proksimal Cranial Açısı (RPCA) ve Radius'un Distal Caudal Açısı (RDCA)

Capit radii'nin cranial ve caudalinde iki nokta seçilir ve bu hat birleştirilir. A.carpi'de radius'un distal eklem yüzeyinde iki nokta belirlenir ve birleştirilir. Dirsek eklemi ile A.carpi işaretlenir. Radius'un çapını gösterecek enine çizgiler rehber olarak belirlenir. Eklemelerin merkez noktaları birleştirilir. Radius'un proksimal cranial açısı (RPCA) ve radius'un distal caudal açısı (RDCA) belirlenir (Arıcan, 2020).



Şekil 3.: RPCA ve RDCA'nın radyolojik gösterimi (Arıcan, 2020).

5.TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Birçok köpek ve kedi ırkında büyüme deformiteleri hafifse cerrahi olmayan teknikle sağaltılabilir. Deformite ağrıya ve topallığa neden olmadan görsel olarak kötü görünüm verirse, ekstremitenin görünümü için operasyon endike değildir. Genel bir prensip olarak, hasta ne kadar küçük ise, konservatif tedavi tercih edilmelidir. Yetişkin hayvanlarda ise cerrahiler seçicidir ve bu nedenle konservatif tedaviye yanıtın yetersiz olması durumunda tercih edilir. Olguların hareketi kısıtlanmalıdır. Kilolu olgularda diyet önerilir. Büyümekte olan olguların beslenme alışkanlıkları değiştirilmelidir (Arıcan, 2020).

Cerrahi prosedürün seçimi, kalıcı potansiyel büyümeye ve büyüme durmasının konumuna bağlıdır. Fiziksel erken kapanma düzeltilmezse, iskelet olgunluğu gelene kadar açısal deformite gelişir. Uygulanacak cerrahi tedaviler devam eden potansiyel tedaviye, dirsek uyuşmazlığına, carpal valgus deformite derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Ufak düzeyde de olsa kemik uzamasının devam edebileceği öngörülen hastalarda akut olarak cerrahi uygulamalar yapılır. İnternal ve eksternal fiksasyon teknikleri kullanılabilir. Birçok radial düzeltme osteotomi tekniği tanımlanmıştır; basit; enine; oblik, kuneiform ve kubbe tipi osteotomileri. Radius stabilizasyonu; lineer sirküler veya hibrid eksternal fiksasyon veya kemik plakaları gibi çeşitli yöntemlerle yapılır. Son yıllarda 'Spider frame' ler kullanılmaya başlanmıştır (Arıcan, 2020).

5.1.Genç Olgularda Cerrahi Yaklaşımlar

Ön ekstremitte deformitelerinde, hayvanın iskelet olgunluğa ulaştığında çeşitli düzeltme osteotomi teknikleri değerlendirilir. Operasyona karar verme, köpeğin yaşına (kalan büyüme potansiyeli etkilendiğinden), etkilenen kemik veya

kemiklere, eklem tutulumu olasılığına ve deformite şiddetine göre değişecektir. Büyüme deformiteleri olan tüm olgunlaşmamış köpeklerde belirli önemli ilkeler geçerlidir.

- Problem mümkün olduğunca erken değerlendirilmelidir.
- İlerleyici deformiteyi önlemek için sorun en kısa sürede ele alınmalıdır.
- Mümkünse sürekli büyüme potansiyeli daha fazla tehlikeye atılmamalıdır (Arıcan, 2020).

Mevcut olan ön ekstremitte deformitelerinde, hayvanın iskeleti olgunluğa ulaştığında çeşitli düzeltme osteotomi teknikleri ele alınabilir. Spesifik düzeltme osteotomileri için ESF, plaka ile vidalar ve eksternal uyum da dahil olmak üzere çeşitli stabilizasyon teknikleri bildirilmiştir (Balfour et al., 2000).

Düzeltilici osteotomiler için, eksternal fiksasyon (ESF) plaklar, vidalar ve eksternal hizalama dahil olmak üzere çeşitli stabilizasyon yöntemleri tanımlanmıştır. Düzeltilici osteotomiler, uzuvlarda açısal deformiteler ve fonksiyonel kısıtlamaları olan köpeklerin tedavisinde önerilir. Bu tedavinin temel amaçları, açısal, rotasyonel ve uzunluk anormalliklerinin düzeltilmesi ve eklem hizalamasının yeniden sağlanmasıdır. Akut düzeltilici osteotomiler arasında radius ve ulna osteotomileri, distal kemik segmentlerinin redüksiyonu ve pimler veya eksternal fiksasyon ile kemik stabilizasyonu yer alır. Düzeltilici osteotomilerden sonra kemiği stabilize etmek için çevresel eksternal fiksasyon da kullanılır. Çevredeki yumuşak dokudan kaynaklanan kısıtlamalar, bu yöntemlerle akut kemik düzeltme olanaklarını genellikle sınırlar. Dinamik düzeltilici osteotomi prosedürleri, açısal ve uzunluk deformitelerinin kademeli olarak düzeltilmesine dayanır. (Arıcan, 2020).

Ilizarov tekniğine göre eklemli halka fiksatörleri kullanılarak deformitelerin kademeli olarak düzeltilmesi, yumuşak dokunun sınırlamalarının üstesinden gelir. Bu teknik, yumuşak dokunun kademeli olarak adaptasyonunu sağlar ve akut traksiyon sırasında vasküler, kas ve sinir hasarı riskini azaltır. Uzunluk açısal deformitelerinin tedavisinde yüksek etkinliklerine rağmen, halka fiksatörlerinin kullanımı dikkatli planlama, fiksasyonda deneyim ve hastanın ameliyat sonrası yakın takibini gerektirir. (Quinn et al., 2004; Gülşen & Tuğrul 1999).

5.1.1.Ulna veya Radius'un Birinin Osteotomisi

Ulna ve radius'un birinin büyümesinin gecikmesi, deformite ve kalan kemiğin kısılmasına neden olabilir. Öncelikli olarak etkilenen kemiğin (osteotomi) bir bölümünün çıkarılması, özellikle önemli kalan büyüme potansiyeli olduğunda, daha fazla deformitenin sınırlandırılmasında yardımcı olabilir. Çift kemiklerde osteotomi en sık altı aylıktan küçük köpeklerde endikedir. Bazı durumlarda,

osteotomi iyileşmişse ve önemli bir potansiyeli varsa prosedürü tekrarlamak gerekebilir (Arıcan, 2020).

5.1.2.Ulna Osteotomisi

Bu yöntem, açısal deformitelerin erken tedavisi için özellikle uygundur. En erken büyüme evrelerinde (4-6 ay) meydana gelen deformiteler için, osteotomi boşluğunun erken kapanmasını önlemek amacıyla büyüme plağını da içeren ulna osteostomisi uygun görülmektedir (Mutlu vd. 2017). Osteotomi açısı caudoproksimalden, craniodistale ve cranio-lateralinden caudo-mediale olmalıdır. Osteotomi yerinde bir aralık oluşur. Osteotomi hattı ulna'nın proksimalidir. Büyümenin son dönemlerinde ise ulna osteotomisinin distal diafizden yapılması önerilmektedir (Arıcan, 2020).

5.1.2.1. Düzeltici Osteotomi

Şiddetli büyüme deformiteleri olan büyümekte olan köpeklerde, ilerleyici deformiteyi sınırlamak için genellikle erken düzeltici osteotomi cerrahisine ihtiyaç duyarlar. Büyümekte olan bir hastaya düzeltici cerrahi yapmanın potansiyel bir dezavantajı, daha fazla büyüme deformitesi olasılığı olanlarda ikinci bir düzeltici prosedür yapılır. Hastanın yaşı (kalan büyüme potansiyeli) ve büyüklüğü önemli faktörlerdir (Arıcan, 2020).

Akut distraksiyon veya akut düzeltme, ameliyat sırasında kemik segmentlerinin hizalı olarak yeniden konumlandırılmasıdır. Sürekli distraksiyon veya sürekli düzeltme, kemik segmentlerinin uygun fiksator çerçevesi kullanılarak zaman içinde yeniden konumlandırılmasıdır (Fossum et al., 2012).

Düzeltilici osteotomiler, kemiğin diyafizinin veya metafizinin kesildiği, yeniden hizalandığı ve kaynama gerçekleşene kadar stabilize edildiği elektif prosedürlerdir. Düzeltici osteotomiler için endikasyonlar; eklem yüzeylerinin yeniden hizalanması nedeniyle oluşan açısal deformiteleri düzeltmek veya eklem yüzeylerini yeniden hizalayarak yanlış kırık kaynamasını düzeltmek, kısalmış kemiklere yeterli kemik uzunluğunu sağlamak, fiziksel travma veya yanlış kırık kaynamasının neden olduğu torsiyonel deformitelerini düzeltmek ve eklem konfigürasyonunun iyileştirilmesidir. Osteotomiler veya bir kemik parçasının çıkarılması genellikle yavru köpeklerde, bu çiftten birinin erken physeal kapanma geçirdiği çift uzun kemiklerin engellenmeden büyümesine izin vermek için gerçekleştirilir. Eklem uyumunu iyileştirmek için de kullanılabilirler. Düzeltici osteotominin gerçekleştirilmesindeki amaç, kemik veya eklem ile normal hizalamayı geri yükleyerek ekstremitayı normal işlevine döndürmektir. Cerrahi öncesi planlama, başarı için bir ön koşuldur. Cerrah, kemiği kesmek için doğru yerleri, yumuşak dokunun kemiğin yeniden konumlandırılmasının zorlamasını

tolere edip edemeyeceğini ve kemik birleşmesi oluşana kadar stabiliteyi korumak için uygun fiksasyonu belirlemelidir (Fossum et al., 2012).

Radius veya ulnada physis'in erken kapanması olan genç hayvanlar, etkilenmemiş kemiğin normal şekilde büyümesine izin vermek için etkilenen kemiğin kısıtlamasını serbest bırakmak için bir segmental osteotomi ile tedavi edilebilir; bununla birlikte, çoğu durumda hasta, deformiteyi yeterince düzeltmek için yetersiz kalan büyümeye sahip olacaktır. Yetişkin hayvanlardaki deformiteler düzeltici osteotomi ile tedavi edilir. Rotasyonel deformiteler, transversal osteotomi ile düzeltilebilir, ardından uygun kemik hizalamasını sağlamak için distal segment döndürülür (Fossum et al., 2012).

Açısal ekstremit deformiteleri, proksimal ve distal eklem yüzeylerinin uygun şekilde hizalanmasını sağlamak için kapatma kama veya açma kama osteotomisi ile tedavi edilir. Kama osteotomisinin açılması kemik uzunluğunu korurken, kama osteotomisinin kapatılması daha stabil bir kırık yüzeyi sağlar. Bu osteotomiler kemik plakaları veya harici fiksatörlerle stabilize edilebilir. Etkilenen kemiğin önemli ölçüde kısaldığı deformiteler, ekstremit fonksiyonunu eski haline getirmek için bir uzatma prosedürü gerektirir. Uzatma osteotomileri akut veya ilerleyici olabilir. Yumuşak doku genellikle tek aşamalı düzeltmeyi sınırlarken ilerleyici distraksiyon bu sınırlamanın üstesinden gelir ve distraksiyon osteogenezi sırasında yeni kemik oluşumunu sağlar. Progresif distraksiyon, büyüyen köpekleri tam bir physeal kapanma ile tedavi etmek için de kullanılabilir. Distraksiyon osteogenezi genellikle bir halka fiksatör aparatı kullanılarak gerçekleştirilir (Fossum et al., 2012).

5.1.2.2.Ekstremite Uzatma

Köpekler, önemli bir yürüyüş anormalliği geliştirmeden kemiğin önemli ölçüde kısalmasını tolere edebilir. Böylece ekstremitedeki eklemleri uzatma yetenekleri ve etkilenen ekstremitedeki başka bir uzun kemiğin bunu desteklemesi ile mümkün olmuştur. Ekstremitenin uzatılması eksternal fiksatörler kullanılarak yapılabilir (Arıcan, 2020).

Kemik uzatma, erken physeal kapanmadan sonra kısalmış bir kemiği düzeltmek için kullanılır. Bu tekniğin başarılı bir şekilde uygulanması, uygun osteotomi tekniğinin ayrıntılarına çok dikkat edilmesini gerektirir; kemik iliği, periosteum ve ekstraosseöz kan akışının korunması; stabil dairesel bir yapının uygulanması ve doğru distraksiyon hızı ve ritmidir (Fossum et al., 2012).

Kemik uzatma tek veya çift odaklı yapılabilir. Kemikte tek bir osteotomi oluşturulduğunda tek odaklı uzatma meydana gelir. Bifokal kemik uzatma, kemikte iki osteotomi bölgesi oluşturulduğunda meydana gelir ve distraksiyon oranını etkili bir şekilde ikiye katlar. Kemik uzatma için kırık fiksasyonu için

geliştirilmiş dört halkalı çerçeveye benzer önceden oluşturulmuş bir çerçeve kullanılır. Bifokal kemik uzatma, merkez kemik segmentini stabilize etmek için ek bir halka gerektirir. Çerçeve, dişli çubuklar kullanılarak yapılabilir. Bununla birlikte, güç ve distraksiyon kolaylığının artırılması için teleskopik çubuklar veya doğrusal motorlar eklenebilir. Distraksiyon osteogenezi için optimum osteotomi teknikleri, kapsamlı araştırma konusu olmuştur (Fossum et al., 2012).

Ilizarov, subperiosteal kısmi kortikal osteotominin (osteotom medüller kanala nüfuz etmediği için kortikotomi olarak adlandırılır) kemik çevresinin dörtte üçü etrafında, ardından osteoklazingin veya kemiğin kalan çeyreğinin elle kırılmasının, endosteal ve periosteal dokuların ve bitişik dolaşımın korunmasını en üst düzeye çıkardığını tespit etti. Diğer araştırmacılar, osteotom ile yapılan osteotominin kortikotomi kadar etkili olabileceğini ve periosteal dokunun korunmasının rejeneratif ve onarıcı potansiyeli artırdığını göstermiştir (Fossum et al., 2012).

Genel olarak, hayvanın yaşı ve sağlığı, osteotominin tipi ve yeri ve buna bağlı yumuşak doku travması, bir gecikme süresi belirlenirken dikkate alınır. Günde dört distraksiyon ritmine bölünen (yani, distraksiyon başına 0.25 mm) günde 1 mm'lik optimum bir hızın, yumuşak doku rahatsızlığına neden olmadan yeniden kemik oluşumunu desteklediği ve klinik olarak başarılabileceği gösterilmiştir. Distraksiyon hızı ve ritmi, hastaya ve rejenerasyon oluşumunun radyografik kanıtlarına bağlı olarak biraz değişebilir. Distraksiyon, halkaları dişli çubuklara sabitleyen somunları döndürerek veya doğrusal motorlarda küpleri döndürerek gerçekleştirilir. Yenilenen kemiğin görünümünü gözlemlemek ve buna göre distraksiyon oranını ayarlamak için her 2 haftada bir radyografi çekilmelidir. Rejeneratif kemik, her osteotomi yüzeyinden merkezi enine radyolüsent bölgeye doğru uzanan uzunlamasına yönlendirilmiş yeni kemiğin belirli sütunları olarak görünmelidir (Fossum et al., 2012).

5.1.2.3. Eksternal Fiksasyon (ESF)

Açısal deformitelerin düzeltilmesinde eksternal fiksatörler tercih edilir çünkü bu yöntem, radius üzerine plak yerleştirme zorluklarını ortadan kaldırır, ameliyat sırasında parçaların kolayca hizalanmasını sağlar ve pim yerleştirme için daha az doku ve kemik açığa çıkarılmasını gerektirir. (Arıcan, 2020).

Ilizarov, tip I, tip II ve dairesel dış fiksasyon teknikleri kullanılmaktadır. Uzun deformiteleri ve kısalmalarında dış fiksasyonun avantajı, deformiteyi düzeltmenin yanı sıra, distraksiyon yoluyla uzuv uzamasına da olanak sağlamasıdır. (Mutlu et al., 2017).

Tip I fiksatörler; kırık hattının kemiğin tek tarafından tek bar ile sabitlendiği sistemlerdir, bu sistemde Steinman ve Schanz çivileri kullanılabilir. Bu

fiksasyonda materyal olarak akrilik hamur, elik bar, orthofix, optofix, gexfix gibi araçlar kullanılır (White et al., 2005).

Tip II fiksatorler, kemiğın iki çubukla çift taraflı olarak sabitlendiğı sistemlerdir. Bu yöntem, bazı çivilerin her iki çubuğa, diğierlerinin ise yalnızca birine bağlanmasıyla değıştirilebilir. (White et al., 2005).

Bu sistemde, kırık hattı gerilmiş teller kullanılarak halkalara sabitlenir. Çok yönlüdür ve ameliyat sırasında ve sonrasında değıştirilebilir. Ilizarov dış fiksasyon cihazı da dairesel bir dış fiksasyon cihazıdır (Bilgili, 2004).

Sirküler fiksatorler, ciddi ekstremitte uzunluğı tutarsızlığı olan köpekler için, ek kapsamlı büyüme beklendiğinde ve önemli kraniyokaudal deformitesi olan köpeklerde endikedir. Varus-valgus deformiteleri olan köpekleri tedavi etmek için dairesel fiksatorler kullanılabilir, ancak standart lineer eksternal fiksator kullanan teknikler de bu deformitenin tedavisinde etkilidir. Angular deformitelerin tedavisinde sirküler fiksatorlerin bir avantajı, sistemin esnekliğinin açısıl deformitelerin ve uzunluk farklılıklarının aynı anda düzeltilmesine izin vermesidir. Deformiteleri düzeltmek için sirküler fiksatorlerin dezavantajları cerrahlar için yoğun ve genellikle uzun bir öğrenme eğrisi, kapsamlı preoperatif planlama ve deformite düzeltme sürecinin yoğun postoperatif izlenmesini içerir. Deformitenin varus-valgus ve kraniokaudal bileşenlerini tanımlamak için başlangıçta etkilenen ekstremitenin medio-lateral ve kraniyo-kaudal radyografileri ve karşı kontrol bacağı (eğer normale) kullanılır. Uzunluk uyumsuzluğu ayrıca etkilenen kemiklerin lateral radyografileri karşılaştırılarak belirlenir. Rotasyonel deformite radyografilerden tahmin edilebilir, ancak çoğı zaman en iyi fiziksel muayeneden belirlenir. Rotasyonel deformite, bitişik eklemlerin fleksiyon ve ekstansiyon düzlemleri karşılaştırılarak doğrudan köpek üzerinde ölçölür (Fossum et al., 2012)

5.1.3.Spider Frame

Spider Frame bilgisayar destekli dairesel eksternal fiksator sistemidir. Spider yazılım tabanlı kemik deformite düzeltme aracıdır. Altı spider rodlu hareket edebilmesini sağılayan özel olarak tasarlanmış çerçeve yapısı, kullanımı çok kolay ve oldukça yüksek bir dirence sahiptir. Özel olarak geliştirilmiş geometrik ‘spider’ plandaki tüm yazılımları sabitler (aksiyal,cranial/caoudal,lateral düzeltmeleri ile birlikte angular problemleri ve uzatma bozukluklarını düzeltir. Deformite ölçölmleri ve manuel ölçölmler yapılabileceğı gibi aynı zamanda hekim düzeltme yazılımı sağılar (Arıcan, 2020).

İlizarov dairesel eksternal fiksator ile karmaşık bir deformitenin düzeltilmesindeki en büyük sorunlardan biri, rezidüel deformiteyi önlemek için sistemde değışiklik yapma ihtiyacıdır (Tekin et al., 2016).

Deformite aşamalı olarak tedavi edilecekse, sırayla açılanma, uzatma, döndürme ve öteleme tedavileri yapılmalıdır (Paley, 2002).

Düzeltilme süresinin değiştirilmesini ve uzatılmasını gerektiren bir İlizarov dairesel eksternal fiksator ile tedavi edilen karmaşık deformitelerde, son 10 yıldır çeşitli bilgisayar destekli eksternal fiksator sistemleri kullanılmaktadır (Paley, 2011).

Cerrahi yöntem üç aşamada gerçekleştirilir. İlk aşamada kaudo-lateral yaklaşımla ulnar osteotomi yapılır. İkinci aşamada, formu simüle eden önceden hazırlanmış bir çerçeve yerleştirilerek prosedür başlatılır. Referans Kirschner teli floroskopi kılavuzluğunda esasen deformiteye yakın olan eklem hemen proksimalinden geçirilir. Deformiteye göre tel ve çivi sayısı ve lokalizasyonu planlanır. Cihazın algılanması sırasında hem teleskopik motor ünitelerinin numaralandırılması hem de halkaların bir numaralı delikleri hesaplama kolaylığı için öne sabitlenir. Referans tel tespit edildiğinde fiksatorün ekstremite pozisyonuna ve yumuşak dokulara olan mesafesine dikkat edilir. Üçüncü aşamada radius osteotomisi yapılır. Bu aşamadan sonra, düşük hızlı matkapla Kirschner teli kullanılarak nokta şeklinde osteotomi yapılır. Her aşamada, deformiteyi simüle eden bir çerçeve uygulanır. Distal halkanın pozisyonu antebrachio-karpal eklemine göre tasarlanır ve proksimal halkanın pozisyonu radyo-humeral eklem paralel olarak tasarlanır (Şirin ve ark 2020).

Uzamsal çerçevelerin hareketini kontrol etmek ve düzeltme programını gerçekleştirmek için bilgisayar desteği kullanılır, çünkü basit, sıkıştırmadan, karmaşık üç düzlemli düzeltmelere kadar bilgisayar hesaplamaları yapmak gerekir. Bilgisayar programındaki her durum için yeni bir hesap oluşturulur (Şirin ve ark 2020).

Düzeltilme programının planlama süreci dört temel adımdan oluşur. İlk adımda, çerçevenin üç boyutlu yapısı tanımlanır. İkinci aşamada bu çerçevenin alandaki konumu belirlenir üçüncü aşamada kemiğin radyografileri ve kemiğin çerçeve içindeki konumu belirlenir. Son aşamada deformiteyi düzeltmek için parametreler girilir (Şirin et al., 2020)

Çerçeve ve teleskopik motor ünitesi boyutları tanımlandıktan sonra her bir ünite için bağlantı delikleri ve boyutları program üzerinde tanımlanmıştır (Şekil). İlk adımda parametreler girilerek çerçevenin üç boyutlu yapısının tanımı tamamlanır. Yazılımda görünen üç boyutlu çerçeve görüntüsü, çerçeveyle tamamen aynıdır, ancak yönü doğru değildir. Bir sonraki adımda, ekstremite radyografisi, çerçevenin önceden belirlenmiş iki pozisyonundaki projeksiyonuyla eşleştirilir. Radyografiler için minimum gereklilik, en az 60 derece üst üste binen iki düzlemde çekim yapmaktır (Şirin et al., 2020).

Halkalar kaset üzerindeyken tüpün yakınındaki delikler not edilir. Bir sonraki adımda elde edilen kranio-kaudal ve medio-lateral çerçeve projeksiyonları çekilen radyografilerde kontrol edilir çünkü bu iki görüntünün örtüşmesi veya birbirine yakın olması gerekir. Ne kadar fazla örtüşme o kadar hassas deformite düzeltilmesi olacaktır. Bir sonraki adım, koordinat sisteminde konumu tanımlanan radyografilere kemik yapıların anatomik eksenlerini çizerek kemik çerçeve bağlantısını kurmaktır (Şirin et al., 2020).

5.2.Yetişkin köpeklerde operasyon prensipleri

Yetişkin köpeklerde operatif işlem öncesi bazı soruların cevaplandırılması gerekir

Düzeltilici cerrahi gerektiren büyüme deformitelerine sahip olgun köpeklerde;

- Düzeltilici osteotomi (Kemiğin kesilmesi) nerede yapılmalıdır?
- Ne derece düzeltme gerekmektedir?
- Osteotomi (kemik kesimi) nasıl stabilize edilmelidir?
- Ekstremitte uzaması belirtiliyor mu?

Osteotomi (kemiğin kesilmesi) en büyük deformite bölgesinden yapılmalıdır. Düzeltme derecesi hem klinik olarak hem de röntgende (radyografik olarak) değerlendirilir (Arıcan, 2020)

5.2.1 Kama Osteotomisiyle Birlikte T-Plaka ile Fiksasyon

Bu işlem, radiusun distal büyüme plağının erken kapanması durumlarında uygulanır. Radiusun distal ucunun 2-3 cm yukarısında kapalı kama osteotomisi yapılır. Osteotomi hatlarını belirlemek için medialden iki, lateralden iki Kirschner çivisi yerleştirilir. Kama osteotomisinden sonra bu çiviler birbirine paralel olarak hizalanır. Osteotomi bölgesini geçici olarak stabilize etmek için çapraz olarak iki ilave Kirschner çivisi yerleştirilir. Daha sonra, radiusun kraniyal yüzeyine bir T plakası yerleştirilir. Plaka yerleştirildikten sonra tüm Kirschner çivileri çıkarılır. (Mutlu et al., 2017).

6.Operasyon Sonrası Bakım ve Prognoz

Operasyon sonrası egzersiz kısıtlaması, kemik iyileşmesinin radyolojik olarak görülmesi (genellikle altı ila sekiz hafta) gereklidir. Aktif ve pasif fizyoterapi teknikleri genellikle faydalıdır. Büyüme deformiteleri olan köpeklerde görünüm veya prognoz, köpeğin yaşı, deformite/uzuv kısalması derecesi ve eklem tutulumunun derecesi gibi bir dizi faktöre bağlıdır. İkincisi, sürekli tıbbi tedaviyi gerektirebilecek veya bazen eklem replasmanı veya artrodez (eklemin füzyonu)

gibi kurtarma ameliyatları gerektirebilecek osteoartrit ile sonuçlanır. Eklem tutulumu olmayan olgularda prognoz genellikle iyidir (Arıcan ,2020).

SONUÇ

Köpeklerdeki açısal deformiteler, birden fazla nedensel faktör, karmaşık biyomekanik ilişkiler ve sürekli genişleyen tedavi seçenekleri yelpazesi nedeniyle çok yönlü bir problemdir. 1970'lerden bu yana teknolojiye büyük ilerlemeler kaydedilmiştir; temel radyografilerden ve geleneksel cerrahi planlama seçeneklerinden, 3 boyutlu görüntüleme, CORA konseptleri ve bireysel hastalar için 3 boyutlu yazıcılar kullanılarak kişiselleştirilmiş cerrahi kılavuzlar oluşturma yeteneğine kadar. Bu teknolojik ilerlemeyle birlikte, temel anatomik kavramların anlaşılmasına, bireyselleştirilmiş vaka yönetimi tekniklerinin sağlanmasına ve ameliyatın mümkün olan en erken fırsatta gerçekleştirilmesine daha fazla önem verilmiştir.

Bazen kondrodistrofik ırk, yanlış kaynama ve daha az sıklıkla sistemik hastalık nedeniyle oluşan distal ulna fizisinin kapanmasından kaynaklanan deformasyonların tedavisinin geliştirilmesi, hastalığın doğru bilgisine, uygun cerrahi tekniğe ve ameliyat sonrası bakıma bağlıdır. Şu anda, deneyimler, vakaların çoğunda uygun cerrahi müdahalenin başarılı klinik sonuca yol açtığını göstermektedir. Bu metinde, hasta özelinde geliştirilen teknolojilerin klinik uygulamalarda/tıbbi merkezlerde nasıl kullanıldığı ve deformite düzeltme ameliyatlarının doğruluğunun nasıl artırıldığı, hem doktorlar/cerrahlar hem de hastalar için gerçek sonuçlar vermeye başladığı ele alınmıştır. Daha uzun süreli ve daha fazla verinin elde edilmesiyle birlikte, standartlaştırılmış araştırma protokollerinin kullanımı, kemik deformitelerinin düzeltilmesiyle ilgili olarak tıp camiasının uzmanlığının geliştirilmesine de büyük değer katacaktır.

Kaynaklar

- Arıcan, M. (2020). *Kedi ve köpek ortopedi ve travmatoloji*. Anka Promosyon Matbaa Malzemeleri Ltd. Şti.
- Aslanbey, D. (1994). *Veteriner ortopedi ve travmatoloji*. Medisan Yayınevi.
- Balfour, R. J., Boudrieau, R. J., & Gores, B. R. (2000). T-plate fixation of distal radial closing wedge osteotomies for treatment of angular limb deformities in 18 dogs. *Veterinary Surgery*, 29(3), 207–217. <https://doi.org/10.1053/jvet.2000.4396>
- Bilgili, H. (2004). Circular external fixation system of Ilizarov: Part V. Fracture treatment by the Ilizarov technique. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 10(1–2), 75–89.
- Braden, T. D. (1993). Histophysiology of the growth plate injuries. In M. J. Bojrab, D. D. Smeak, & M. S. Bloomberg (Eds.), *Disease mechanisms in small animal surgery* (2nd ed., pp. 1027–1041). Lea & Febiger.
- Brighton, C. T. (1978). Structure and function of the growth plate. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 136, 22–32.
- Brunberg, L., & Waibl, H. (1992). *Korrekturmaßnahmen fehlentwickelter Gliedmaßenabschnitte beim wachsenden Hund*. In *Proceedings of the 18th World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Congress* (pp. 113–114). Berlin, Germany.
- Chambers, J. N. (1993). Developmental and congenital problems of the antebrachium and adjacent joints. In M. J. Bojrab (Ed.), *Disease mechanisms in small animal surgery* (2nd ed., pp. 834–840). Lea & Febiger.
- Chapman, W. L. (1965). Appearance of ossification centers and epiphysial closures as determined by radiographic techniques. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 147(2), 138–141.
- Çalışlar, T. (1990). *Evcil hayvanların anatomisi III: Veteriner klinik anatomisi*. İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi.
- Çalışlar, T. (1989). *Evcil hayvanların anatomisi I*. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları.
- Çalışlar, T., Kahvecioğlu, O., & Mutuş, R. (1996). *Veteriner topografik anatomi*. Medisan Yayınevi.
- Doğruer, S. (1971). *Evcil hayvanların comparatif myologia'sı*. Ankara Üniversitesi Basımevi.
- Dursun, N. (1994). *Veteriner anatomi I*. Medisan Yayınevi.
- Egger, E. L. (1993). Fractures of the radius and ulna. In D. H. Slatter (Ed.), *Textbook of small animal surgery* (2nd ed., pp. 1736–1757). W. B. Saunders.

- Forell, E. B., & Schwarz, P. D. (1993). Use of external skeletal fixation for treatment of angular deformity secondary to premature distal ulnar physal closure. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 29(5), 460–476.
- Fossum, T. W., Dewey, C. W., Horn, C. V., Johnson, A. L., MacPhail, C. M., Radlinsky, M. G., Schulz, K. S., & Willard, M. D. (2012). *Small animal surgery* (4th ed.). Elsevier Inc.
- Gülşen, M. (1999). Deformite düzeltme prensipleri. In M. Çakmak & M. Kocaoğlu (Eds.), *İlizarov cerrahisi ve prensipleri* (1. baskı, pp. 145–165). Doruk Grafik.
- Gülşen, M., & Tuğrul, E. (1999). İlizarov yönteminin biyolojik temelleri. In M. Çakmak & M. Kocaoğlu (Eds.), *İlizarov cerrahisi ve prensipleri* (1. baskı, pp. 5–15). Doruk Grafik.
- Hurov, L. (1982). Surgical correction of acquired forelimb growth deformities in an immature Doberman Pinscher by multiple osteotomies and radial plating. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 19, 659–666.
- Johnson, A. L. (1995). Growth deformities. In M. L. Olmstead (Ed.), *Small animal orthopedics* (pp. 293–309). Mosby Year Book.
- Johnson, K. A. (1981). Retardation of endochondral ossification at the distal ulnar growth plate in dogs. *Australian Veterinary Journal*, 57(10), 474–478.
- Knapp, J. L., Tomlinson, J. L., & Fox, D. B. (2016). Classification of angular limb deformities affecting the canine radius and ulna using the center of rotation of angulation method. *Veterinary Surgery*, 45(3), 295–302. <https://doi.org/10.1111/vsu.12460>
- Morgan, P. W., & Miller, C. W. (1994). Osteotomy for correction of premature growth plate closure in 24 dogs. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 7(3), 129–135.
- Mutlu, Z., Tol Sevim, Z., & Canavar, E. (2017). Radio-ulnar angular deformiteler ve operatif düzeltme yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences Surgery – Special Topics*, 3(2), 82–86.
- Nagel, M. L., Fritsch, R., Tellhelm, B., Neumann, W., & Grewing, M. (1993). Das Syndrom der Wachstumshemmung der Ulna beim Hund. *Tierärztliche Praxis*, 21, 57–62.
- Olson, N. C., Brinker, W. O., & Carrig, C. B. (1980). Premature closure of the distal radial physis in two dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176(9), 900–910.
- Paley, D. (2011). History and science behind the six-axis correction external fixation devices in orthopaedic surgery. *Operative Techniques in Orthopaedics*, 21(2), 125–128.

- Paley, D. (2002). Rotation and angulation-rotation deformities. In J. E. Herzenberg (Ed.), *Principles of deformity correction* (pp. 235–268). Springer.
- Piermattei, D. L., & Flo, G. L. (1997). *Handbook of small animal orthopedics and fracture repair* (3rd ed.). W. B. Saunders.
- Quinn, M. K., Ehrhart, N., Johnson, A. L., & Schaeffer, D. J. (2004). Realignment of the radius in canine antebrachial growth deformities treated with corrective osteotomy and bilateral (Type II) external fixation. *Veterinary Surgery*, 29(6), 558–563. <https://doi.org/10.1053/jvet.2000.17852>
- Sjöström, L., Kasström, H., & Källberg, M. (1995). Ununited anconeal process in the dog: Pathogenesis and treatment by osteotomy of the ulna. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 8, 170–176.
- Şirin, Ö. Ş., Peirone, B., Piras, L. A., & Bilgili, H. (2020). Antebrachial angular deformities using computer-assisted hexapod external fixator systems in dogs. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 33(4), 287–295. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701654>
- Tekin, A. Ç., Çabuk, H., Dedeoğlu, S. S., Saygılı, M. S., Adaş, M., Esenyel, C. Z., Büyükkurt, C. D., & Tonbul, M. (2016). The results of bone deformity correction using a spider frame with web-based software for lower extremity long bone deformities. *SICOT-J*, 2, 11.
- Weigel, J. P. (1987). Growth deformities. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 17(4), 905–922. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(87\)50084-5](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(87)50084-5)
- Welch, J. A., Boudrieau, R. J., Dejardin, L. M., & Spodnick, G. J. (1997). The intraosseous blood supply of the canine radius: Implications for healing of distal fractures in small dogs. *Veterinary Surgery*, 26(1), 57–61.
- White, D. T., Bronson, D. G., & Welch, R. D. (2005). A mechanical comparison of veterinary linear external fixation systems. *Veterinary Surgery*, 32(6), 507–514. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2003.00507.x>



BÖLÜM 49

Küresel Bir Pestisit Olan Endosulfanın Histolojik, Fizyolojik ve Toksikolojik Etkisine Yönelik Olarak Yapılan Araştırmaların Değerlendirilmesi

Erhan Şensoy¹

1. Giriş

Pestisit; böcek, yabani ot, mantar gibi zararlı organizmaları yok etmek için kullanılan her çeşit kimyasal madde olarak tanımlanır (Kaur ve ark, 2024). Pestisit kalıntıları suda, toprakta, tarım ürünlerinde uzun süre bozulmadan kalarak çevre kirliliğine neden olabilir. Bu kimyasallar, besin zinciri yoluyla insana kadar ulaşarak fizyolojik hastalıklara yol açabilir (Zhao, 2026). Pestisitler, kimyasal yapılarına göre inorganik pestisitler (arsenik bileşikler, civa, borat ve flor bileşikler), sentetik organik pestisitler (klorlu hidrokarbonlar, organik fosforlar) ve doğal organik pestisitler (retenon, piretrum, nikotin, petrol yağları) olmak üzere üç grupta sınıflandırılabilir. Ayrıca biyolojik olarak, hedeflenen organizmalara göre altı grupta sınıflandırılabilir. İnsektisitler böcekler, fungusitler mantarlara, herbisitler bitkilere, akarsitler akarlar, nematisitler nematotlara ve rodentisitler kemirgenlere karşı kullanılırlar.

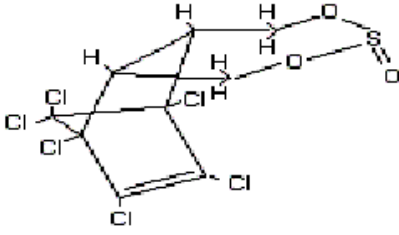
Dünyada üretilen besinlerin yaklaşık üçte biri büyüme, hasat ve depolama sırasında zararlı organizmalar tarafından tahrip edilmektedir (Öztürk ve Özgen 1988). Pestisitlerin ürün veriminde doğrudan etkili olmadıkları, ancak verim artışında % 10-20 artış sağladıkları bilinmektedir. Çeşitli yollarla vücuda alınan pestisitlerin, çok düşük konsantrasyonları bile zamanla organizmanın işleyişinde bozukluklara sebep olabilirler. Pestisitlerin canlılar üzerindeki olumsuz etkilerinin ortaya çıkmasından sonra araştırmacılar, pestisitlerin fizyolojik sistemlerde meydana getirebileceği bozukluklar üzerinde çalışmalara ağırlık vermişlerdir. Pek çok araştırmacı tarafından pestisitlerin toksikolojik, mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etkilerini tespit etmek üzere çalışmalar yapılmıştır (McGregor 1998; Sharma, 2026).

¹ Doç. Dr., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Yunus Emre Kampüsü, Karaman. Orcid: 0000-0003-2989-459x

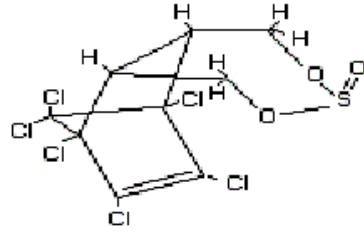
Ülkemizde yaygın olarak kullanılan pestisitlerden olan Endosulfan, hem bitkisel üretim hem de bu ürünlerin depolanması esnasında ürün kaybının en aza indirgenmesinde tercih edilmektedir. Bu çalışmada; okuyucuyu aydınlatmak amacıyla deney hayvanlarında endosulfanın histolojik, fizyolojik ve klastojenik etkisinin araştırıldığı çalışmalar derlenmiştir. Yapılan bu çalışmanın, konuyla ilgili olan araştırmalara katkısı olacaktır.

2. Endosulfanın genel özellikleri

Endosulfan, sık görülen tarım zararlılarına karşı kullanılan insektisitler arasında, en çok tercih edilen kimyasal maddelerden birisidir. 1954 yılında "Thiodan" ticari adıyla üretilen Endosulfanın molekül ağırlığı; 406.93 gr/mol'dür (Weber ve ark., 2010). Suda; 0.5 mg/litre (20 °C'de) kadar çözülür. α -Endosulfan ve β -endosulfan olmak üzere iki izomeri vardır. Ticari endosulfan kahverengi renkte olup; 7:3 oranında α -endosulfan ve β -endosulfan içerir. Ticari endosulfanın erime noktası; 70-100 °C'dir. Kimyasal adı; 6,7,8,9,10,10-Hexachloro-1,5,5a,6,9,9a-hexahydro-6,9-methano 2,4,3,-benzodioxathiepine-3-oxide şeklinde olup, moleküler formülü: $C_9H_6Cl_6O_3S$ 'dir. Endosulfanın ticari isimleri arasında; Thiodan, Beosit Fezdion, Thiomul, Endol, Agrosulphan, Hexa-Sulfan, Contra, Endox, Malix, Aggrodan yer almaktadır. Sistemik olmayan temarla, sindirim sistemiyle ve solunumla vücuda giren endosulfan, özellikle uçan haşerelere ve bahçe zararlılarına karşı kullanılır. Canlı vücuduna giren endosulfan organizmada; karsinogenik, teratojenik, mutajenik, klastojenik etkilere neden olabilir (Benvindo-Souza, 2026). Endosulfanın izomerlerinin, toprakta indirgenme zamanları (yarı ömürleri) farklıdır. α -Endosulfanın yarı ömrü doğal koşullar altında 35 gün iken, β -endosulfanın yarı ömrü doğal koşullar altında 150 gündür. Asidik ortamlarda bu süreler biraz daha uzamaktadır. Bu iki izomer de toprakta mantarlar ve bakteriler tarafından parçalanırlar. Her canlının endosulfana karşı hassasiyeti aynı değildir. Köpekler, ratlara göre endosulfana karşı daha hassastırlar. Kuşlar ve bir çok balık türü de endosulfana karşı oldukça hassastırlar. Endosulfanın LD₅₀ değeri, her canlı için aynı değildir. Bazı hayvanlar için endosulfanın intraperitoneal LD₅₀ değerleri şöyledir: Ratlar için; α -endosulfan: 76 mg/kg, β -endosulfan: 240 mg/kg, hamsterler için; 118 mg/kg, fareler için; 7,36 mg/kg, kediler için; 2 mg/kg' dır (Georgian 1985).



ALFA - ENDOSULFAN



BETA - ENDOSULFAN

Şekil 1: Endosulfanın izomerlerinin kimyasal yapısı

3. Kaynak Araştırması

Günümüzde kullanılan kimyasal maddeler içinde organik klorlu insektisitler ve bunların arasından da özellikle endosulfan en fazla tercih edilenlerdendir. Endosulfanın sağlık sorunlarına yol açtığı, hatta ölümlere neden olduğu, bir çok çevre problemini de beraberinde getirdiği için uyarısız olarak satışı yasaktır. Endosulfan canlılarda zehirlenmelere, hatta ölümlere yol açmaktadır. Endosulfanın sıçanlar için yüksek oranlarda letal etki meydana getirdiğini belirtmiştir (Şensoy ve Ateş, 2019). 1988 yılında, endosulfan taşıyan varillerin nehirlere atılması sonucu, ilk etapta balıkların öldüğü, nehir sularının içme sularına karışması sonucu da üç insanın hayatını kaybettiği, Malezya'da 1988 yılında en fazla ölüme yol açan ilk on insektisit sıralamasında endosulfan dördüncü sırada yer aldığı bildirilmiştir (Macfarlane 1999). Dünyanın pek çok yerinde endosulfanın neden olduğu zehirlenmeler görülmektedir. Örneğin; Endonezya'da 1990-1993 yılları arasında toplam 153 pestisit zehirlenmesi vakası olduğu, bunlardan 32 tanesinin endosulfan zehirlenmesi olarak kayıtlara geçtiği, 1990 yılındaki toplam 278 zehirlenmenin, 85 tanesine endosulfanın neden olduğunu, Kolombiya'da ise 1993 yılında en az 60 kişinin endosulfandan dolayı zehirlenerek öldükleri belirtilmiştir (Soyöz ve Özçelik, 2003).

Memelilerde pestisitlerin mutajenik etkileriyle ilgili çalışmalarda; karyotip analizi ile yapısal ve sayısal kromozom değişiklikleri, kardeş kromatid değişimleri yöntemi ile (Sister Chromatid Exchange: SCE) kardeş kromatidler arasındaki değiş-tokuşlar, mikronükleus test yöntemi ile bölünme ve kırılma anormallikleri yöntemleri kullanılır (Sharma ve ark., 2026). Bu yöntemlerden elde edilen sonuçların çeliştiği ve memelilerde standart bir değerlendirme için henüz yeterli sayıda olmadığı söylenebilir. Endosulfan gibi organik klorlu insektisitler, kullanılan maddelerin dozu ile orantılı olarak, kromozom hasarında artışa neden olabilirler (Durom ve ark., 2026). Memelilerde, kemik iliğinde

polikromatik eritrosit sayısının sayısının artması bir toksisite belirtisi olarak değerlendirilmektedir (Soheir ve Ezzat 1985; Ilyushina, 2019). Yedi gün süreyle intraperitoneal enjeksiyonla endosulfan (15 mg/kg/bw) uygulanan farelerde mikronükleuslu polikromatik eritrosit sayısını yaklaşık % 1,5 oranında artırdığı, ayrıca kromozom anormalliklerine, kromozom kırılmalarına, DNA yapısında tahribatlara ve kardeş kromatid değişimlerine neden olduğunu bildirilmiştir (Wolfe ve ark., 1980). Araştırmacılar, endosulfanın kromozomlarda insersiyonlara ve delesyonlara da neden olduğunu rapor etmişlerdir. Hemavathi ve Rahiman (1996) göre, altı gün süreyle intraperitoneal yolla endosulfan uygulanan (10 mg/kg/bw) erkek farelerde mikronükleuslu polikromatik eritrosit sayısında yaklaşık % 1 oranında artışın meydana gelmiştir. Mikronükleuslu polikromatik eritrosit oranının, ratlara uygulanan endosulfanın dozuna bağlı olarak arttığını bildirilmiştir (Şensoy ve Ateş, 2019). Yazarlar, α -Endosulfan uygulanan gruplarda yer alan ratlarda, kontrol grubu ratlarına göre mikronükleuslu polikromatik eritrositlerin oranlarında % 0,7 ile % 1,25; β -Endosulfan uygulanan gruplarda yer alan ratlarda ise % 0,5 ile % 0,8 arası bir arası bir artışın olduğu rapor etmiştir. Diğer bir çalışmada, α -Endosulfanın intraperitoneal LD₅₀ değerinin 1/3'ünün; farelerde multipolar iğ ipliği oluşumunu indüklediği, kromozom hasarını artırdığı, fare kemik iliği hücrelerinde mikronükleuslu polikromatik eritrositlerin oluşumunu % 2,5 oranında artırdığı belirtilmiştir (Syhanco ve Usha 1983). Soheir ve Ezzat (1985) göre, intraperitoneal enjeksiyonla endosulfan (intraperitoneal LD₅₀ değerinin 1/6'sı) uygulanan ratlarda, polikromatik eritrosit sayısının % 5 oranında arttığını belirtmişlerdir. Benzer bir çalışmada, mikronükleuslu polikromatik eritrosit sayısının intraperitoneal ve oral yolla α -endosulfan verilen ratlarda % 1,5; β -endosulfan verilen ratlarda ise % 1 oranında artışa yol açtığına yer verilmiştir (Buhunya ve Pati, 1988).

Wolfe ve ark. (1981), göre endosulfan farelerde mikronükleuslu polikromatik eritrosit oranında artışa, hem yapısal hem de sayısal anlamda kromozom anormalliklerine, kromozom kırılmalarına, DNA yapısında tahribatlara ve kardeş kromatid değişimlerine neden olmuştur. Endosulfanın multipolar iğ ipliği oluşumunu indüklediği, kromozom hasarını artırdığı ve fare kemik iliği hücrelerinde mikronükleuslu polikromatik eritrositlerin oluşumunda artışa neden olduğu belirtilmiştir (Kumari ve ark., 2026). Benzer çalışmalarda endosulfanın insan lenfoid hücrelerinde, kardeş kromatid değişimini artırdığı ifade edilmiştir (Di Paola, ve ark., 2026). Uzun süreli olarak pestisite maruz kalan tarım işçilerinin böbrek hücrelerinde, kromatid kırılma miktarındaki artışın dikkat çekici olduğu belirtilmiştir (Yoder ve ark. 1985). Soheir ve Ezzat (1985) göre, intraperitoneal enjeksiyonla uygulanan endosulfanın farelerde polikromatik eritrosit sayısını arttığını belirlemişlerdir. Haider ve ark. (1986) göre, tatlı su

balıklarında (*Channa punctatus*) endosulfanın ticari formülünün teknik formülünden daha toksik etkiye sahiptir. Yazarlar bu duruma endosulfanın su içinde parçacıklara dağılılabir olmasının yol açtığını ifade etmişlerdir. α -Endosulfanın hücrelerde mitoz bölünmede anormalliğe neden olduğu bildirilmiş, bu patolojilerin kromozom ayrılması şeklinde olduğu ve α -endosulfanın dozuna bağlı olarak artış gösterdiğine yer verilmiştir (Grover ve Tyagi 1985).

Buhunya ve Pati (1988), intraperitoneal ve oral yolla endosulfan verilen ratlarda, kromatid ve kromozom tipi anormallikler meydana geldiğini ve mikronükleus oluşumunda artış gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Rupa ve ark. (1991), endosulfanın kardeş kromatid değişimlerini artırdığı ve kromozomal bozukluklara sebep olduğunu rapor etmişlerdir. Fosberg (1991), endosulfanın fare böbrek hücrelerinin kromozomlarında anormalliklere neden olarak kardeş kromatid değişimlerine yol açtığını belirtmiştir. Hemavathi ve Rahiman (1996) göre, endosulfan enjekte edilen erkek farelerde mikronükleus sayısında artış meydana gelmiştir. Endosulfanın izomerleri olan α -endosulfan ve β -endosulfanın doza bağlı olarak, kardeş kromatid değişiminde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Yuquan ve ark. 2000). Yazarlar, β -endosulfanın, α -endosulfana göre daha fazla oranda toksik etkiye neden olduğunu rapor etmişlerdir. Soyöz ve Özçelik (2003), zirai mücadelede kullanılan ziram, zineb, thiram, endosulfan, trichlorphon ve diazinon pestisitlerin mutajenik etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; pestisitlere maruz kalan insanlarda maruz kalmayanlara göre, yapısal ve sayısal kromozom anormallikleri ile kardeş kromatid değişiminin yüksek oranlarda tekrarlandığı, kardeş kromatid değişimi frekansının önemli ölçüde arttığı ve bu pestisitlerin klastojenik, karsinogenik ve teratojenik etkilere neden olabileceğini ifade etmişlerdir.

Litertürde, farklı deney hayvanlarında endosulfanın organların ağırlığında fizyolojisinde ve histolojisinde meydana getirdiği etkinin araştırıldığı çalışmalar yer almaktadır. Ratlara gebeliğin 15. gününden itibaren başlayarak doğuma kadar oral yolla endosulfan (0, 1.5, 3 mg/kg/bw) verilen bir çalışmada; 1.5 mg/kg dozunun vücut ağırlığında herhangi bir değişikliğe yol açmadığı, diğer dozların kilo kayıplarına yol açtığı rapor edilmiştir (Dallegrave ve ark.,1999). Yazarlar, ratlara verilen endosulfanın miktarı ile doğru orantılı olarak, ratların üreme organlarının ağırlıklarında ve günlük sperm üretimlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşün olduğunu belirtmişlerdir.

Endosulfanın, kolinerjik sisteme olan etkilerinin bir tatlı su balığı olan *C. Punctatus*'ta araştırıldığı bir çalışmada, Endosulfanın beyinde asetil kolinin salgılanmasını engellediği bildirilmiştir (Haider ve ark. 1986). Siddiqui ve ark. (1987) göre, uzun süre oral yolla endosulfan ile beslenen ratların karaciğer hücrelerinde bazı metabolik değişikliklere neden olmuştur. Farklı dozlarda (10

ppm, 30 ppm ve 50 ppm) endosulfan uygulanan ratların serum miktarlarında istatistiksel anlamda bir azalmanın olduğunu, 30 ve 50 ppm dozunun hücresel ve humoral bağışıklığı azalttığını, 10 ppm'in ise hücresel ve humoral bağışıklığa etkili olmadığını bildirilmiştir (Banarjee ve Hussain, 1986). Bezer şekilde, düşük dozlarda endosulfan uygulanan ratların bağışıklık sistemlerinin olumsuz etkilendiğini, ratlarda tedirginlik, hiperaktiflik, titremeler, solunumda azalma, nefes alıp-vermede güçlük çekme, ağızdan salya akması ve vücut yüzeyinde iltihaplanmalar rapor edilmiştir Macfarlane (1999).

Gill ve ark. (1991), endosulfanın bir tatlı su balığı olan *Barbus conchoniuss*'un kanında ve çeşitli organlarının biyokimyasal yapısında anlamlı değişiklikler meydana geldiğine dikkat çekmişlerdir. Yüksek dozlarda oral ve dermal olarak endosulfan verilen ratlarda, endosulfanın deriden ve akciğerlerden çok çabuk emildiği ve bu durumun sinir sistemini olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (Kolonkaya 1988). Yazar, buna bağlı olarak duyu organlarındaki hassasiyetin azaldığını, ayrıca kas seyirmelerinin ve hareket düzensizliklerinin görüldüğünü ifade etmiştir. Çerkezayabekir (1994) göre, erkek farelere intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanan endosulfanın ticari formülünün (LD₃₀ dozu: 4.16 mg/kg) tiroid bezinde genel histolojik yapısını yer yer bozduğunu ve foliküler dejenerasyona yol açmaktadır. Yazar, folikül epitel hücrelerinin lümenine doğru şişerek, hipertrofik bir görünüm aldıklarını ve bu hücrelerin bazılarında sitoplazma kayıpları olduğunu ayrıca, foliküllerin lümeninde bozulmuş epitel hücre nükleuslarına ve kolloidal sıvının foliküllerden dışarı sızarak bağ doku içine yayılmasına yol açtığını bildirmiştir. Aynı çalışmada folikül hücrelerinin endoplazmik retikulum keselerinde aşırı şişmeler, düzensiz nükleus oluşumları ve heterokromatin kümelenmesi rapor edilmiştir. Yedi gün süreyle intraperitoneal enjeksiyonla endosulfan (11 mg/kg/bw) uygulanan yetişkin albino erkek ratların böbrek, karaciğer ve üreme organlarında histolojik etkiye yol açtığı belirtilmiştir (Boereboom ve ark., 1998). Castillo ve ark. (2002) göre, intraperitoneal enjeksiyonla değişik dozlarda endosulfan uygulanan yetişkin erkek ratların böbrek glomeruluslarındaki kan basıncında artışa neden olmaktadır.

Endosulfanın solunum sisteminde bronşial astıma, kardiyovasküler sistemde kronik miyokard toksisitesine, kronik koroner yetmezliğe, hipertoni ve hipotoniye, karaciğerde fonksiyon bozukluklarına, böbreklerde salgı fonksiyonunda azalmaya, gastrointestinal sistemde kronik gastrit ve ülser, dolaşım sistemi ve kanda lökopeniye, retikülositlerde artışa, eozinopeniye, hemoglobinde değişimlere, deride egzamalara, gözlerde blefarite yol açabileceği bildirilmiştir (Kurutaş ve Kılınç, 2003). Endosulfanın sinir sistemine, endokrin sisteme ve antioksidan sisteme etkileri olabilir. Oral yolla iki ay endosulfan verilen yetişkin ratlarda noradrenalin, dopamin ve serotonin seviyesinde değişime

yol açtığını, bu değişimlerin ratlarda beyin gelişiminde anormalliklere, öğrenme performanslarında ve sinir sistemlerinde olumsuz etkilere yol açabileceğini ifade etmiştir (Lakshmana, 1994). Benzer bir çalışmada, 25 gün süreyle intraperitoneal enjeksiyonla endosulfan verilen genç ratlarda, serotonin hormonu seviyesinde azalma rapor edilmiştir. Yazarlar, serotonin seviyesindeki azalmanın, ratların agresif davranışlarında artışa neden olduğuna yer vermişlerdir (Sinha ve ark., 1995). McGregor (1998), endosulfanın doza bağlı olarak karaciğerde DNA sentezini artırarak oksidatif DNA hasarına, lipid peroksidasyonunda artmaya ve hücrel antioksidanlarda azalmaya neden olduğunu ifade etmiştir. Aynı çalışmada, endosulfanın K vitamini eksikliğine ve protrombin konsantrasyonunun düşmesine neden olduğunu belirtilmiştir.

Endosulfan üreme organlarını olumsuz yönde etkileyerek, sperm sayısında azalmaya ve spermelerin morfolojilerinde de anormalliklere yol açabilir. Endosulfana maruz bırakılan hayvanlardan doğan yavruların da düşük kilolarda doğdukları, hatta ölü doğumlara çok sık rastlandığı rapor edilmiştir (Beatty 1999). Oral yolla iki ay endosulfan verilen yetişkin ratların epididimisindeki sperm sayılarında azalma olduğu bildirilmiştir (Lakshmana, 1994). Sinha ve ark. (2001) göre, endosulfanın testislerin fonksiyonlarını bozarak, aktivitelerini değiştirdiği belirtilmiştir. Yazarlar, 12 hafta süresince endosulfan ile (0.5 mg/kg/bw) beslenen ratlarda spermatogenez endosulfanın spermatogenezi olumsuz yönde etkilemiş, epididimis ile seminal keseciğin ağırlığında ve üretilen sperm miktarında azalma meydana gelmiştir. Sprague-Dawley oral yolla endosulfanın (10 mg/kg/bw) verilen ratların testosteron seviyesinde ve eritrosit sayısında azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Yazar, endosulfanın antioksidantlar superoxide dismutase (SOD), katalaz (CAT), glutathione peroxidase (GSX) ve glutonin (GSH) seviyesinde de azalma olduğunu rapor etmiştir (Shimadzu, 2004). Endosulfan (0, 5, 10 mg/kg/bw) ile beslenen kurbağaların feromonal sistemlerinde bozulma görüldüğü bildirilmiştir (Park ve ark., 2001). Velazquez ve ark. (1984) göre, oral yolla uzun süre uygulanan endosulfanın (50 ppm, 100 ppm ve 200 ppm'lik), *Drosophila melanogaster*'de sitogenik etkiye yol açmaktadır. Endosulfanın; bakteri ve bira mayası hücrelerinde mutasyona yol açtığı, metabolitlerinin ise hücrel değişikliklere yol açabileceği belirtilmiştir. Bu etkileri insanlarda da göstermesi muhtemel olmakla beraber kesin değildir (Georgian 1985).

Buna karşın, oral yolla endosulfan verilen genç erkek ratların lipid peroksidasyonunda ve nitrit üretiminde değişim olmadığı belirtilmiştir (Ayub ve ark., 2003). Benzer bir çalışmada, oral yolla yedi gün süreyle endosulfan (10 mg/kg/bw) verilen Sprague Dawley cinsi erkek ratların vücut ağırlıklarında, akciğerlerinde, böbreklerinde ve testislerinde değişim gözlenmediği bildirilmiştir

(Frederick ve Myna, 2003). Beatty (1999) göre, gebelik süresince endosulfanla (1.5 mg/kg) beslenen ratların üreme organlarının histolojik yapısında ve organ ağırlıklarında değişim meydana gelmemiştir. Oral yolla endosulfan (0.5 ve 1.5 mg/kg/bw) verilen Wistar gebe dişi ratlarda toksisite meydana getirmediği belirtilmiştir. Benzer bir çalışmada, oral yolla endosulfan verilen rat yavrularında toksik etki ve ağırlık değişimi görülmediği bildirilmiştir (Dalsenter ve ark., 2003).

4. Sonuç ve Öneriler

Endosulfanın histopatolojik etkisine yönelik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çevre kirliliğine neden olan bu pestisit lipofilik karektere, yüksek biyolojik birikime ve östrojenik aktiviteye sahip olması nedeniyle, kanser oluşumu için risk teşkil etmektedir. Düşük protein diyetiyle beslenen kişilerde endosulfan toksisitesine karşı direnç azalacağı için özellikle gebelerin bu konuya dikkat etmesi önerilir. Tarımsal ilaç üretiminde pestisit kullanımı yetkili kurumlar tarafından titizlikle kontrol edilmeli, çevreye en az zararlı olanlar uygun dozlarda ve dikkatle yetkili insanlar tarafından uygulanmalı ve toplum bu konuda bilinçlendirilmelidir.

5. Kaynaklar

- Ayub, S., Verma, J., Das, N. 2003. Effect of endosulfan and malathion on lipid peroxidation, nitrite and TNF- α -release by rat peritoneal macrophages. *International Immunopharmacology*, 3, 1819-1828.
- Banarjee, B.D., Hussain, Q.Z. 1986. Effect of subchronic endosulfan exposure on humoral and cell-mediated immune responses in albino rats. *Arch. Toxicol.*, 59, 279-284.
- Beatty, R.A. 1999. The genetics of size and shape of spermatozoon organelles. *Proceedings of an International Symposium, Dept. Genetics. Univ. of Edinburgh* pp. 97-115.
- Benvindo-Souza, M., de Souza, Á. B., Fernandes, A. S., Bailão, E. F. L. C., de Almeida, L. M., Borges, L. L., & de Aguiar, A. S. N. (2026). Genotoxic, mutagenic, and biomass effects on *Eisenia fetida* exposed to the fungicides triadimefon and triadimenol. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 105018.
- Boereboom, F., VanDijk, A., VanZoonen, P., Meulenbelt, J. 1998. Nanoaccidental endosulfan intoxication, a case report with toxicokinetic calculations and tissue concentrations amorphological and biochemical study. *J. Cell. Biol.*, 36, 345-352.
- Buhunya, S.P. and Pati, P.C. 1988. Genotoxic effects of an insecticide endosulfan and cypermethrin in mice in-vivo. *Toxicology Letters*, 41, 223-230.
- Castillo, C.G., Montante, M., Dufour, L., Martinez, M.L., Capdeville, M.E. 2002. Behavioral effects of exposure to endosulfan and methyl parathion in adult rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 24, 797-804.
- Çerkezkayabekir, A. 1994. Endosulfanın fare tiroid bezi üzerindeki etkilerinin ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu düzeyinde araştırılması. *Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi*, Edirne.
- Dallegrave, E., Dalsenter, P.R., Mello, JRB., Langeloh, A., Oliveria, R.T., Fagi, A.S. 1999. Reproductive effects of endosulfan on male offspring rats exposed during pregnancy and lactation. *Human & Experimental Toxicology*, 18, 583-589.
- Dalsenter, P.R., Araujo, S.L., Assis, H.S., Andrade, A.J.M., Dallegrave, E. 2003. Pre and postnatal exposure to endosulfan in wistar rats. *Human & Experimental Toxicology*, 22, 171-175.
- Di Paola, D., Multisanti, C. R., Banaee, M., Impellitteri, F., & Faggio, C. (2026). Biomarkers of Pesticide Exposure in Aquatic Organisms: Mechanisms of Toxicity and Early Warning Indicators.

- Durom, E. G., Aneesha, V. A., Shyamkumar, T. S., Azeez, A. B., Celus, C. S., Vaidhya, A., ... & Kumar, D. (2026). Reproductive toxicity of endosulfan: Mechanisms and impacts on female and male reproductive health. *Toxicology and Industrial Health*, 07482337261417731.
- Fosberg, J. 1991. Estrogen effect on chromosome number and sister chromosome exchanges in uterine epithelial cells and kidney cells from neonatal mice. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 11, 135-146.
- Frederick, B. and Myna, P. 2003. Exposure to low doses of endosulfan and chlorpyrifos modifies endogenous antioxidants in tissues of rats. *Journal of Environmental Science & Health, Part-B* 38(3), 349.
- Georgian, L. 1985. The Comparative Cytogenetic Effects of Endosulfan. *Mutation Research*, 1, 103-108.
- Gill, T., Pande, J., Tewari, H. 1991. Effects of endosulfan on blood and organ chemistry of freshwater fish, *Barbus Conchonus*. *Hamilton Ecotoxicology and Environmental Safety*, 21, 80-91.
- Grover, I.S. and Malhi, P.K. 1985. Genotoxic effects of some organophosphorus pesticides, I. induction of micronuclei in bone-marrow cells in rat. *Mutat. Res.*, 155, 131-144.
- Grover, I.S. and Tyagi, P.S. 1983. Cytological effects of some common pesticide in barley. *Environ. Exp. Bot.*, 20, 243-245.
- Haider, S., Inbaraj, R.M., Silva, I.D. 1986. Relative toxicity of technical material and commercial formulation of malathion and endosulfan to a freshwater fish, *Channa Punctatus* (Bioch.) *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 11, 347-351.
- Hemavathi, E. and Rahiman, M.A. 1996. Effect of ziram, thiram and endosulfan on bone marrow cells of mice-assessed by micronucleus test. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 56, 190-196.
- Ilyushina, N., Egorova, O., & Rakitskii, V. (2019). Limitations of pesticide genotoxicity testing using the bacterial in vitro method. *Toxicology in vitro*, 57, 110-116.
- Kaur, R., Choudhary, D., Bali, S., Bandral, S. S., Singh, V., Ahmad, M. A., ... & Chandrasekaran, B. 2024. Pesticides: An alarming detrimental to health and environment. *Science of The Total Environment*, 170113.
- Kolonkaya, D. 1988. Bazı organofosfatlı insektisitlerin insan ve doğa üzerine olumsuz etkileri. *Çevre Haberleri*, 6, 65-72.
- Kumari, A., Upadhyay, V., & Kumar, S. (2026). Endosulfan sulfate in carbon-rich soil: quantification and risk assessment implications. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 23(2), 162.

- Kurutaş, E.B. ve Kılınç, M. 2003. Pestisitlerin biyolojik sistemler üzerine etkisi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 12, 215-225.
- Lakshmana, D. 1994. Comparison of two years endosulfan exposure on the rat on developing rat brain and possible effect on the neuroendocrine system. Neurotoxicol. Teratol., 14, 337-351.
- Macfarlane, R. 1999. National Poison Control Information System for Pesticide Poisonings. Manila Pesticide Action Network Asia and Pasific Penang, Malaysia.
- McGregor, D.B. 1998. Explanation evaluation for acceptable daily intake biochemical aspects absorbtion, distribution and excretion toxicological studies. International Agency for Research on Cancer, 28, 14-17.
- Öztürk, S. 1990. Tarım İlaçları Klavuzu. Hasad Yayıncılık, İstanbul, Türkiye. 1, 523.
- Öztürk, S. ve Özgen, N. 1988. Bitki Koruma İlaçları. Eser Matbaası Yayını, İstanbul, Türkiye.
- Park, D., Steven, C., Hempleman, R., Propper, C. 2001. Endosulfan exposure disrupts pheromonal systems in the red-spotted newt a mechanism for subtle effects of enviromental chemicals. Environ Health Perspect., 109, 669-673.
- Rupa, D.S., Reddy, P.P., Sreemannarayana, K., Raddi, O.S. 1991. Frequency of sister chromatid exchange and chromosomal aberration in peripheral lymphocytes of male pesticide applicators. Environ. Mol. Mutagen., 18, 136-138.
- Sharma, S., Samarth, R. M., Sharma, M., Sharma, R., Sarma, D. K., Mathur, N., & Nunia, V. (2026). Genotoxic and mutagenic response of routinely used pesticides at existent field concentrations. Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences, 25(2), 29.
- Sharma, S., Samarth, R. M., Sharma, M., Sharma, R., Sarma, D. K., Mathur, N., & Nunia, V. (2026). Genotoxic and mutagenic response of routinely used pesticides at existent field concentrations. Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences, 25(2), 29.
- Shimadzu, U. 2004. Ummic centre for xenobiotics studies, endosulfan studies. Journal and Environmental Sciene & Health, Part-C 13(3), 313-317.
- Siddiqui, M.K.S., Anjum, F., Qadri, S.H. 1987. Some metabolic changes induced by endosulfan in hepatic and extrahepatic tissues of rat. J. Environ. Sci. Health. B., 22(5), 553-564.
- Sinha, N., Adhikari, N., Saxena, D.K. 2001. Effect of endosulfan during fetal gonadal differentiation on spermatogenesis in rats. Environmental Toxicology and Pharmacology, 10, 29-32.

- Sinha, N., Narayan, R., Shanker, R., Saxena, D.K. 1995. Endosulfan induced biochemical changes in the testis of rats. *Vet. Hum. Toxicol.*, 37, 547-549.
- Sobti, R.C., Krishan, A., Davies, J. 1983. Cytokinetic and cytogenetic effects of agricultural chemicals on human lymphoid cells in-vitro, two organochlorine pesticides. *Arch. Toxicol.*, 52, 221-231.
- Soheir, M.A. and Ezzat, I.A. 1985. Cytogenetic effects of pesticides, 3. induction of micronuclei in mouse bone-marrow by the insecticides endosulfan, cypermethrin and retenon. *Mutat. Res.*, 155, 135-142.
- Soyöz, M. ve Özçelik, N. 2003. Zirai mücadelede kullanılan pestisitlerin sitogenetik etkileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(1), 6-9.
- Syhanco, C.Y.L. and Usha, R. 1983. Guidelines for the Conduct of Micronucleus Assays in the Mouse Bone Marrow Erythrocytes. *Mutat. Res.*, 97, 103-112.
- Şensoy, E., & Ateş, A. 2017. The investigation of clastogenic effects of α -endosulfan and β -endosulfan on sprague-dawley rats by micronucleus test method. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*. 7(18): 65-69.
- Velazquez, A., Creus, A., Xamena, N., Marcos, R. 1984. Mutagenicity of the insecticide endosulfan in *Drosophila Melanogaster*. *Mutation Research*, 136, 115-118.
- Weber, J., Halsall, C. J., Muir, D., Teixeira, C., Small, J., Solomon, K., ... & Bidleman, T. 2010. Endosulfan, a global pesticide: a review of its fate in the environment and occurrence in the Arctic. *Science of the Total Environment*, 408(15), 2966-2984.
- Wolfe, J.L. and Esher, R.J. 1981. The pesticides endosulfan, toxaphene and dieldrin have effects on mammalia tissues. *Environ. Health Perspect.*, 102, 380-383.
- Wolfe, J.L., Esher, R.J., Santos, A. 1980. Toxicity of endosulfan and lindane to the old field mouse (*Peromyscus Polionotus*) and the cotton mouse (*P. Gossypinus*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 24, 894-902.
- Yoder, P., Watson, M., Benson, W.W. 1985. Lymphocyte chromosome analysis of agricultural workers during extensive occupational exposure to pesticides. *Mutation Res.*, 21, 335-340.
- Yuquan, L., Moritomo, K., Takeshita, T., Takeuchi, T., Saito, T. 2000. Genotoxic effects of α -endosulfan and β -endosulfan on mouse (*Mus Musculus*) hep-G2 cells. *Environmental Health Perspectives*, 108, 559-561.
- Zhao, Y., Wu, J., Wei, C., Li, L., Liang, F., Man, Y., ... & Ju, C. (2026). New focus on ecological risks of pesticides: the effect of pesticides on the development of bacterial antibiotic resistance. *Journal of Hazardous Materials*, 141062.



BÖLÜM 50

Hamilelerde ve Yenidoğanda Ağız ve Diş Sağlığı

Gözde Karaeren¹ & Arife Kaptan²

Hamilelik bireyin ruhen, bedenen, fizyolojik ve biyolojik yönden etkilendiği bir dönemdir. Bu dönemde kadınlar kendilerinin ve bebeklerinin sağlığına daha çok önem gösterir (Casamassimo, 2001). Hamilelikte; fizyolojik olarak, kardiovasküler, gastrointestinal, respiratuar, endokrin, genitoüriner, hematolojik ve orofasial sistemlerde değişimler meydana gelmektedir. Bu değişimler, gebelik döneminde hem annenin hem de bebeğin artan biyolojik gereksinimlerinin bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Gebeliğin ilk trimesteri (1–12. haftalar), organ sistemlerinin şekillenmeye başladığı dönem olması nedeniyle, teratojen ajanlara karşı en hassas süreç olarak kabul edilmektedir. İkinci trimesterde (13–24. haftalar) intrauterin büyüme ile birlikte yapısal ve fonksiyonel olgunlaşma süreci izlenmektedir. Üçüncü trimesterde (25–40. haftalar) ise bebeğin büyüme ve gelişimi devam etmektedir (Thumar & Bagda, 2015).

Yaşamın ilk 1000 günlük sürecinin, bireyin uzun dönemli sağlık durumu üzerinde önemli etkiler oluşturduğu bildirilmektedir. Erken dönemde oluşan mikrobiyomun, bireyin sağlık durumunu ve hastalık gelişimini etkileyen kalıcı sonuçlar doğurduğu kabul edilmektedir (Robertson, Manges, Finlay, & Prendergast, 2019). Ağız mikrobiyotasının kompozisyonu, bireyin yaşamı boyunca kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve çeşitli kanser türleri gibi sistemik sağlık sorunları ile ilişkilendirilmektedir (Y.-H. Lee et al., 2021).

Oral mikrobiyota, yaşamın erken dönemlerinde şekillenmeye başlamakta ve çocukluk süreci ilerledikçe mikrobiyal çeşitlilik giderek artmaktadır (Xiao, Fiscella, & Gill, 2020). Yenidoğan döneminde ağız boşluğunu kolonize eden baskın mikroorganizmaların başında *Streptococcus* ve *Staphylococcus* türleri gelmektedir. Bu mikroorganizmalar, mukozal yüzeylere yüksek adezyon kapasiteleri nedeniyle kolayca tutunabilmekte olup, anne sütünde belirgin olarak bulunmakta ve meme epiteli kökenli mikroorganizmalar arasında yer almaktadır (Robertson et al., 2019). Ayrıca, yenidoğan oral mikrobiyotasının erken

¹ Arş. Gör., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, 0009-0003-6007-0385

² Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı, 0000-0003-4371-7768

kolonizasyonu; doğum şekli, antibiyotik kullanımı ve beslenme biçimi gibi faktörlerden etkilenmektedir (Xiao et al., 2020).

Literatürde yer alan birçok çalışma, yaşamın erken yıllarında şekillenen mikrobiyal yapının, bireyin ilerleyen dönemlerdeki sağlık durumu açısından temel bir belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Oral mikrobiyal kolonizasyonun büyük ölçüde doğum sonrası dönemde başladığı kabul edilmekle birlikte, mikrobiyom gelişiminin başlangıcının bakterilerin plasental geçişi ile intrauterin döneme kadar uzandığı ve doğumdan itibaren giderek daha karmaşık bir yapı kazandığı bildirilmektedir (Kaan & Zaura, 2022).

Annenin oral sağlığı ve oral mikrobiyotasının gebelik süreci ile intrauterin dönemdeki bebeğin gelişimini doğrudan etkileyebileceği bildirilmektedir. Periodontal hastalığı bulunan gebelerde; preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek dünyaya getirme ve preeklampsi gelişme risklerinin anlamlı düzeyde arttığı, ayrıca düşük doğum ağırlığı ile birlikte preterm doğum görülme olasılığının yaklaşık 3–4 kat daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (Daalderop et al., 2018).

GEBELİKTE AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI

Gebelik sürecinde oral mikrobiyotanın kompozisyonunda belirgin değişikliklerin ortaya çıkması beklenmektedir. Bu dönemde kadınlarda meydana gelen karmaşık ve belirgin hormonal dalgalanmalar, ağız mikrobiyotasının bileşimini etkileyen başlıca faktörler arasında yer almaktadır (Saadaoui, Singh, & Al Khodor, 2021). Gebelik hormonlarındaki değişimlerin tetiklediği vasküler yanıtlar sonucunda gelişen gingival inflamasyon, gebelik sürecinde en sık karşılaşılan ağız ve diş sağlığı problemlerinden biri olarak tanımlanmaktadır (Zhang et al., 2025).

Çalışmalar, gebelik sürecinde artan progesteron ve östrojen düzeylerinin periodonsiyumda vaskülarizasyonu artırdığını, kolajen metabolizmasını etkilediğini ve biyofilm birikimini kolaylaştırarak mevcut gingival inflamasyonun ya da periodontal hastalıkların şiddetlenmesine zemin hazırladığını göstermektedir (Kessler, 2017). Özellikle artan progesteron ve östrojen düzeylerinin fumarat redüktaz sistemini desteklemesi, *Porphyromonas gingivalis* gibi bazı periodontal patojenlerin çoğalmasını kolaylaştırmaktadır (T.-H. Lin, Lin, & Pan, 2018). *Porphyromonas gingivalis*'in periodontal ceplerde varlığının, erken doğum olgularında amniyotik boşluğa yönelik mikrobiyal geçişle ilişkili olduğu bildirilmektedir (León et al., 2007). Gebelik durumu ile gebelik dışı dönemi karşılaştırarak ağız mikrobiyotası değişimlerini değerlendiren bir çalışmada, gebe kadınlarda gebe olmayan kadınlara göre toplam kültüre edilebilir mikrobiyal yükün arttığı; ayrıca *Porphyromonas gingivalis* ve

Aggregatibacter actinomycetemcomitans gibi periodontal patojenlerin daha sık saptandığı bildirilmiştir. Gebelik süresince *Neisseria*, *Porphyromonas* ve *Treponema* cinslerinin göreceli olarak arttığı; buna karşılık *Streptococcus* ve *Veillonella* türlerinin daha düşük düzeylerde saptandığı rapor edilmiştir (W. Lin et al., 2018).

Gebelik döneminde bazı kadınlarda, gebelik granülomu (piyojenik granülom) olarak adlandırılan lokalize gingival büyümeler ortaya çıkabilmektedir ve bu lezyonların yaklaşık %5 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Artmış hormon düzeyleri ile bakteriyel uyaranlara ya da travmaya karşı gelişen daha belirgin inflamatuvar yanıtın, artan anjiyogenez yoluyla bu oluşumlara katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Zhang et al., 2025).

Gebelik döneminde oral inflamatuvar durumların daha sık görülmesi; diş plağı birikiminin artması, ağız mikrobiyotasındaki kompozisyonel değişiklikler, tükürük akış miktarındaki farklılaşmalar ve oral pH'daki düşüş gibi çok sayıda faktörle ilişkilendirilmektedir (Kateeb & Momany, 2018). Gebelik döneminde sık karşılaşılan gastroözofageal reflüde, tükürük ve özofageal hacim ile pH arasındaki etkileşim sonucunda tükürük pH'sında azalma meydana gelmektedir (Body & Christie, 2016). Gebelik süresince artan öğün sıklığı, ağız hijyeni uygulamalarındaki değişiklikler ve tat algısındaki farklılaşmalar da tükürük pH'sındaki düşüşe katkıda bulunan etmenler arasında yer alabilir (Sonbul, Ashi, Aljahdali, Campus, & Lingström, 2017). Tükürüğün yapısı ve kalitesindeki, pH'daki, akış hızındaki ve zamandaki değişiklikler çürük oluşumunda önemli roller oynar. En büyük değişiklikler gebeliğin 3. trimesterinde meydana gelir (Yılmaz, Carti Dorterler, Eren Halici, Kasap, & Demirbas, 2024).

Gebelikte Sık Görülen Oral Patolojiler

Gebelikte dolaşımdaki östrojen düzeylerinin artması, kapiller permeabilitenin yükselmesine yol açarak gingival inflamasyon ve diş eti büyümesi gelişimine yatkınlık oluşturmaktadır. Gebelik periodontal hastalığa neden olmaz, ancak mevcut hastalık varsa bunu kötüleştirir (Thumar & Bagda, 2015). Gebelikte nadir görülen oral bulgular arasında yer alan sialore ve pityalizm ise genellikle gebeliğin ikinci veya üçüncü haftasında başlamaktadır ve ilk trimesterin sonuna doğru gerileme göstermektedir. Bununla birlikte, bu dönemde ağız mikrobiyotasında *Prevotella*, *Bacteroides* ve *Porphyromonas* türlerinin göreceli artış gösterdiği bildirilmektedir. Gebelik sürecinde ortaya çıkan hormonal dalgalanmalar, ağız hijyeninin yetersizliği ve gebeliğin ileri dönemlerinde görülen hızlı fetal büyüme, periodontal inflamasyon ve yumuşak doku enfeksiyonlarına yatkınlığı arttırabilir (Saadaoui et al., 2021).

Tükürükte östrojen düzeylerinin artmasıyla oral mukoza hücrelerinde proliferasyon ve deskuamasyonun artması, diş çürüğüne neden olan bakterilerin çoğalması için elverişli bir ortam oluşmasına katkıda bulunmaktadır (Thumar & Bagda, 2015). Gebelikte hormonal değişiklikler ve tükürük kompozisyonundaki farklılaşmalar, kariyojenik bakterilerin çoğalması için elverişli bir ortam oluşturabilmektedir. Gebe kadınlarda diş çürüğü artışı bildirilmektedir (Dolic et al., 2022). Bu durum hormonal değişiklikler, diyet alışkanlıklarındaki farklılıklar ve ağız hijyenindeki değişimlerle ilişkilendirilmektedir (Dolic et al., 2022; Zhang et al., 2025). Gebeliğin erken döneminde görülen sık kusma da ağızdaki asidik ortamı artırarak çürük oluşumuna zemin hazırlar (Zhang et al., 2025).

Hamilelerde görülebilen oral değişiklikler:

- Hamilelik gingivitis
- Hamilelik epulisi
- Diş mobilitesinde ve diş çürüklerinde artış
- Dental erozyon
- Piyojenik granülom
- Tükürük miktarında azalma olarak sayılabilir.(Thumar & Bagda, 2015)

Gebelikte Ağız Bakımı ve Koruyucu Önlemler

Gebelik döneminde diş tedavilerinin planlanmasında anne ve fetüsün güvenliği ön planda tutulmalıdır. Seçici restoratif ve periodontal işlemler için en uygun dönem ikinci trimester olarak kabul edilmekle birlikte, ağrı ve enfeksiyon varlığında gerekli dental tedavilerin doğum sonrasına ertelenmesi önerilmektedir. Tedavi sürecinde kullanılacak lokal anestezikler, sedatif ajanlar, antibiyotikler ve analjezikler seçilirken tedavinin sağlayacağı yararlar ile anne ve fetüs üzerindeki olası riskler birlikte değerlendirilmelidir (Tozar & Almaz, 2021; Zhang et al., 2025). Gebelikte ilaç kullanımı mümkün olan en kısa süre ve en düşük etkili doz ile sınırlandırılmalıdır. Aspirin, aspirin içeren preparatlar, eritromisin estolat ve tetrasiklin gibi ilaçların kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar gebelik sırasında rutin olarak tavsiye edilmemekte; gerekli durumlarda ise özellikle birinci ve üçüncü trimesterde kullanılmaması ya da kullanım süresinin 48–72 saat ile sınırlandırılması önerilmektedir (American Academy of Pediatric Dentistry, 2012; California Dental Association Foundation, 2010).

Lokal anestezik ajanlar dental işlemler sırasında ağrı kontrolü amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Anestezinin etkinliğini artırmak amacıyla epinefrin içeren preparatlar tercih edilse de intravenöz uygulamalarda

uteroplasental kan akımını azaltma riski bulunmaktadır. Bununla birlikte, literatürde 1:100.000 konsantrasyondaki epinefrinin sağlıklı gebelerde güvenli sınırlar içinde kullanılabileceği bildirilmektedir (Little, Falace, Miller, & Rhodus, 2023). Vazokonstriktör içeren lokal anesteziklerin uygulanması sırasında aspirasyon tekniğinin kullanılması ve en düşük etkili dozun tercih edilmesi önerilmektedir (Fayans, Stuart, Carsten, Ly, & Kim, 2010). Güncel çalışmalar, lidokainin gebelik döneminde uygun doz ve teknikle kullanıldığında anne ve fetus açısından minimal risk taşıdığını göstermektedir (Ather, Zhong, Rosenbaum, Quinonez, & Khan, 2020).

Gebelikte bulantı, kusma ve gastroözofageal reflüye bağlı olarak gelişen asidik oral ortam dental erozyon riskini artırabilmektedir. Bu nedenle kusma sonrasında hemen diş fırçalamaktan kaçınılması, ağzın sodyum bikarbonatlı su ile çalkalanması ve florürlü ürünlerin kullanılması önerilmektedir. Florürlü diş macunları ve profesyonel topikal florür uygulamaları sert doku kaybını azaltmada ve dentin hassasiyetini kontrol altına almada etkili bulunmuştur. Ayrıca ağız kuruluğu yaşayan gebelerde su tüketiminin artırılması ve şekersiz sakız kullanımının destekleyici yarar sağlayabileceği bildirilmektedir. Yüksek şeker içerikli gıdaların sık tüketiminin çürük riskini artırdığı konusunda gebelerin bilgilendirilmesi önem taşımaktadır (Tozar & Almaz, 2021; Zhang et al., 2025). Amalgam restorasyonların uygulanması veya sökülmesi sırasında risk-yarar değerlendirmesi yapılmalı ve maruziyeti azaltmaya yönelik koruyucu önlemler alınmalıdır. Nitroz oksit/oksijen ile analjezi veya anksiyoliz uygulamaları planlanmadan önce kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile konsültasyon sağlanmalı; bu yöntem yalnızca lokal ve topikal anestezinin yetersiz kaldığı durumlarda sınırlandırılmalıdır. Ayrıca hipoksi, hipotansiyon ve aspirasyon riskine karşı gerekli önlemler alınmalıdır (Tozar & Almaz, 2021; Zhang et al. 2025).

Radyografik incelemeler yalnızca tanısal gerekliliğin hasta yönetimini etkileyeceği durumlarda uygulanmalı ve tüm işlemler radyasyon güvenliği ilkelerine uygun şekilde gerçekleştirilmelidir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği rehberlerinde, gebelerde radyografik endikasyonların genel hasta popülasyonu ile benzer esaslara dayandığı belirtilmektedir (Commission, 2004; Preece, 2005). Elektif radyografik incelemelerin mümkünse doğum sonrasına ertelenmesi önerilmekle birlikte, acil durumlarda en düşük radyasyon dozunun kullanılması esas alınmalıdır (Canadian Dental Association, 2005). ALADAIP ilkesi doğrultusunda hastanın tanısal gereksinimlerine uygun en düşük dozlu görüntüleme yönteminin seçilmesi önerilmektedir (Gamba et al., 2024). Özellikle ilk trimesterde fetal organogenez nedeniyle radyasyon maruziyeti dikkatle değerlendirilmelidir. Radyografik inceleme gerektiğinde kurşun önlük ve tiroid

koruyucu kullanılmalı; dijital radyografi, yüksek hızlı film ve nadir toprak ekranlar gibi hızlı görüntüleme sistemleri tercih edilerek tekrar çekimlerden kaçınılmalıdır (American Dental Association, 2012; Jain, Agrawal, Gautam, & Jain, 2016; Mupparapu, 2005).Amerikan Çocuk Diş Hekimliği Akademisi rehberlerine göre koruyucu dental uygulamalar, diş hekimliği profilaksileri ve lokal anestezi altında gerçekleştirilen tedaviler gebeliğin tüm trimesterlerinde güvenle uygulanabilmektedir. Bununla birlikte, hem anne hem de fetüs açısından en uygun dönem ikinci trimester olarak kabul edilmektedir (Dentistry, 2016).

Tedavinin Zamanlaması

Gebeliğin Erken Dönemi (Birinci Trimester)

Gebeliğin ilk trimesteri fetal organ gelişiminin en hassas olduğu dönemdir. Bu nedenle elektif dental işlemlerin ertelenmesi önerilmektedir. Bununla birlikte akut ağrı veya enfeksiyon varlığında, pulpa dokusunun uzaklaştırılması veya apse drenajı gibi acil ve semptomatik müdahaleler uygulanabilir.

Gebeliğin Orta Dönemi (İkinci Trimester)

İkinci trimester, dental tedaviler açısından en güvenli ve en uygun dönem olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde profesyonel diş taşı temizliği, periodontal tedaviler, diş çekimi ve kanal tedavisi gibi gerekli işlemler güvenle gerçekleştirilebilir. Ayrıca annenin emosyonel stabilitesinin artması ve stres düzeyinin azalması tedavi sürecini kolaylaştırmaktadır (Gynecologists, 2013; Sant'Ana et al., 2011; Zhang et al., 2025)

Gebeliğin Son Dönemi (Üçüncü Trimester)

Üçüncü trimesterde şiddetli ağrı veya enfeksiyon varlığında acil dental müdahaleler uygulanabilir; ancak annenin konforu ve obstetrik riskler göz önünde bulundurularak elektif işlemler mümkün olduğunca doğum sonrasına ertelenmelidir (Paglia & Colombo, 2019).

Beslenme ve Diyet Önerileri

Gebelik döneminde maternal beslenme yetersizliğinin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu ve bu durumun süt dişlerinde mine hipoplazisi görülme sıklığını artırabileceği bildirilmektedir (Corrêa-Faria et al., 2013) . Ayrıca yetersiz beslenmenin odontogenezi etkileyerek mikrodonti ve taç morfolojisinde değişiklikler gibi dental anomalilere yol açabileceği belirtilmektedir (McKinney & Olmo, 2023). Süt dişlerinin gelişim ve mineralizasyon süreçleri intrauterin dönemde başladığından, annenin beslenme alışkanlıkları ve sigara kullanımı gibi çevresel faktörler fetal dental gelişim üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Botelho, Machado, Proença, Delgado, & Mendes, 2020).

A vitamini sağlıklı kemik ve diş gelişiminde, ayrıca mukozal dokuların yenilenmesinde önemli rol oynarken; C vitamini kollajen sentezini destekleyerek diş eti kanamasını azaltmakta, demir ve kalsiyum emilimini artırmakta ve antioksidan etki göstermektedir (Dentistry, 2016).

Gebelikte folik asit kullanımının özellikle ilk 12 haftada yarık dudak ve damak gelişim riskini azaltmada önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Kelly, O'Dowd, & Reulbach, 2012). Bunun yanı sıra maternal D vitamini düzeylerinin gelişmekte olan primer dentisyonun mine bütünlüğünü etkileyebileceği ve düşük D vitamini seviyelerinin erken çocukluk çağı çürüğü riskini artırabileceği belirtilmektedir (Schroth et al., 2014).

YENİDOĞANDA AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI

Yenidoğan döneminde ağız boşluğu, çeşitli gelişimsel anomalilerin ortaya çıkabileceği bir yapı sergileyebilir. Bebeklerin ağız boşluğunda görülen anormallikler nadir değildir; ancak bunların büyük bir kısmı benign niteliktedir ve herhangi bir müdahale gerektirmeden zamanla kendiliğinden gerileyebilir. Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan oral bulgular arasında inklüzyon kistleri, ankiloglossi, vasküler lezyonlar ve konjenital dişler yer almaktadır. Daha nadir karşılaşılan diğer ilişkili anomaliler arasında yarık dudak ve yarık damak yer almakta olup, bu durumlarda çoğunlukla yaşamın ilk aylarında cerrahi müdahale gereksinimi ortaya çıkmaktadır (Flinck, Paludan, Matsson, Holm, & Axelsson, 1994).

a)Bohn nodülleri: Bohn nodülleri, dental lamina kökenli odontojenik epitel artıklarından veya minör tükürük bezlerine ait kalıntılardan gelişen, keratin içeriği bulunan kistik lezyonlar olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak nodüller, sert ve yumuşak damakta, genellikle 1–3 mm boyutunda görülür ve maksillada mandibulaya kıyasla daha sık rastlanır

b)Epstein İncileri: Epstein incileri, medyan palatal raphe boyunca konumlanan palatal kistik oluşumlar olarak tanımlanır. Klinik olarak damakta, genellikle 1–3 mm çapında, sıvı dolu ve sarımsı-beyaz renkli küçük kabarcıklar şeklinde görülür. Ayırıcı tanı, özellikle Bohn nodülleri ile karşılaştırılarak yapılmalı ve doğru tanıya ulaşmak için lezyonun bulunduğu bölgeye dikkat edilmelidir. Epstein incileri, Bohn nodülleri gibi kendiliğinden kaybolur ve özel bir tedavi gerektirmez; bu nedenle ebeveynlerin kaygıları uygun şekilde bilgilendirilerek giderilmelidir.(Singh, Kumar, Pandey, & Singh, 2012)

c)Gingival Kistler: Gingival kistler, genellikle dental lamina artıklarından kaynaklanan ve yenidoğan döneminde sık rastlanan kistler arasında yer alır. Klinik olarak kret tepelerinde yer alan, 0.1–2 mm boyutunda, birden fazla, nodüler ve beyaz renkli lezyonlar şeklinde görülür.(Patil et al., 2016)

d)Erüpsiyon Kisti: Erüpsiyon kistleri, yenidoğanlarda nadir rastlanan kistlerdir ve görülme sıklığının %0,07–0,3 arasında değiştiği bildirilmiştir. Klinik olarak, sürmeye çalışan neonatal dişin üzerindeki mukozada, mavimsi, kubbe şeklinde, yarı saydam ve fluktuan bir şişlik şeklinde gözlemlenir. Bu lezyonun, dental lamina kalıntılarından veya mine epitelinde oluşan dejeneratif kistik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Klinik tanı genellikle kolaydır; ancak kesin tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi (FNAB) yapılabilir. Tedavi yaklaşımı olarak, kist sıvısının boşaltılması, gerektiğinde neonatal dişin çekilmesi veya kistin kendiliğinden rüptüre olması beklenip sonrasında dişin çekilmesi seçenekleri uygulanabilir(Alemán Navas et al., 2010).

e)Oral Kandidiyaz: Kandidiyaz, fırsatçı bir enfeksiyon olup, özellikle prematüre bebeklerde %2–20 oranında görülür ve yenidoğan ölümleri arasında ikinci sırada yer alır. Kandida enfeksiyonları, anneden vertikal yolla veya çevresel kontaminasyon aracılığıyla bulaşabilir. Yapılan araştırmalarda en sık rastlanan tür *Candida albicans* (%75) olarak bildirilmiştir.Risk faktörleri arasında olgunlaşmamış immün sistem, uzun süreli kateter kullanımı ve uzun hastane yatışı sayılabilir Oral bölgede akut psödomembranöz kandidiyaz varlığında, plaklar karbonatlı suya batırılmış pamuk tampon ile temizlenmeli ve oral hijyen sağlanmalıdır. Hafif olgularda lokal antifungal tedavi yeterli olurken, ağır vakalarda sistemik antifungal ilaçlar uygulanabilir.(Tinoco-Araujo, Araújo, Barbosa, Santos, & Medeiros, 2013)

f)Herpes Simpleks Virüs Enfeksiyonu: Yenidoğanlarda herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonu, ilk olarak 1935 yılında Hass tarafından tanımlanmıştır. Görülme sıklığı yaklaşık olarak 3.000–20.000 doğumda bir olarak bildirilmektedir. Orolabial lezyonların çoğunlukla HSV-1, genital lezyonların ise hem HSV-1 hem de HSV-2 tarafından oluştuğu bilinmektedir. Virüsün yenidoğana geçişi doğum sırasında gerçekleşir ve bu durum maternal antikor durumu, maternal enfeksiyon varlığı ve doğum şekli gibi faktörlerden etkilenir (Kimberlin, 2004).

g)Mukosel: Minör tükürük bezi kanallarının travmaya uğraması, içeriğin çevre bağ dokusuna sızmasına ve bunun sonucunda sekonder inflamatuvar yanıt gelişmesine yol açarak kistik lezyonların oluşmasına neden olur. Klinik olarak bu lezyonlar fluktuan, translüsent ve mavimsi renkli submukozal şişlikler şeklinde gözlemlenir (Ünür, M.; Onur, 2008). Mukoseller, histopatolojik olarak ekstrasvazyon ve retansiyon olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Retansiyon mukoselleri, çoğunlukla yaşlı hastaların yanak ve dudak bölgesinde görülürken, ekstrasvazyon mukoselleri daha çok gençlerde ve travmaya bağlı olarak ortaya çıkar (Bodner, Manor, Joshua, & Srouji, 2015).Yapılan bir çalışmada, bir yaş altı çocukların %2,7'sinde mukosel görüldüğü bildirilmiştir. Kesin tanı için ince iğne

aspirasyon biyopsisi ve histopatolojik inceleme gereklidir. Tedavi, genellikle cerrahi eksizyon ile yapılır(Gatti, AF; Moreti, MM; Cardoso, SV; Loyola, 2001)

h)Ranula: Ağız boşluğunun tabanında oluşan, genellikle dil altı tükürük bezinin tükürük kanalının hasar görmesi veya tükürüğün ekstrasvazasyonu sonucu ortaya çıkan psödokist türü bir lezyondur(Nguyen, Malone, Sidman, & Barnett Roby, 2017).

i)Riga-Fede Hastalığı: Riga-Fede hastalığı, nadir görülen ve iyi huylu bir reaktif mukozal lezyondur. Hastalık, önce Riga (1881) ve ardından Fede (1890) tarafından tanımlanmıştır(Costacurta, M; Maturo, P; Docimo, 2012). Dominguez-Cruz ve arkadaşları, Riga-Fede hastalığını erken gelişmiş ve geç başlangıçlı olmak üzere iki tipe ayırmıştır(Domingues-Cruz, J; Herrera, A; Fernandez-Crehuet, P; Garcia-Bravo, B; Camacho, 2007).

- Erken gelişmiş tip, doğumun ilk altı ayında ortaya çıkar ve genellikle neonatal dişlerin neden olduğu travmalarla ilişkilidir.

- Geç başlangıçlı tip ise altı-sekiz aydan sonra görülür ve çoğunlukla dişlenme süreci veya bazı nörolojik bozukluklarla bağlantılıdır. Bu bozukluklar arasında Riley-Day sendromu, Lesch-Nyhan sendromu, Tourette sendromu ve serebral palsi sayılabilir (Domingues-Cruz, J; Herrera, A; Fernandez-Crehuet, P; Garcia-Bravo, B; Camacho, 2007)

Klinik olarak genellikle ağrılı, ülserle lezyonlar şeklinde görülür ve sıklıkla dilin ventral orta hattında yer alır. Bununla birlikte, dudak, damak, diş eti, vestibüler mukoza ve ağız tabanında da nadiren görülebilir. Tanı, benzer ülserlere yol açabilen bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar, immünolojik hastalıklar ve neoplaziler dışlandıktan sonra klinik muayene ve histopatolojik inceleme ile doğrulanır. Tedavi seçenekleri arasında sorumlu dişlerin çekilmesi veya kesici kenarlarının törpülenmesi, kortikosteroid kullanımı ve oral dezenfektanlar yer alır (Rao, RS; Mathad, 2009; Van der Meij, EH; de Vries, TW; Eggink, HF; de Visscher, 2012).

j)Emzirme Keratozu: Doğumdan hemen sonra, sık beslenen yenidoğanlarda emzirme keratozu veya emme kallusu adı verilen, dudakta hiperkeratozlu alanlar oluşabilir. Bu alanlar, üst veya alt dudak fark etmeksizin, dudakların memeye temas eden bölgelerinde ortaya çıkar. Bouquot ve Kiat-Amnuay, vermilyon hattı içinde, alt dudak mukozasında, etrafında eritem bulunmayan hiperkeratotik plaklar şeklinde klinik görünüm sergileyen vakaları bildirmiştir. Yenidoğan üç aylık olduktan sonra emme paterni normale döner ve lezyonlar genellikle kendiliğinden kaybolur.Kesin tanı için biyopsi yapılabilir, ancak çoğu durumda tedaviye gerek yoktur (Kiat-Amnuay, S; Bouquot, 2013).

k)Hemanjiyom: Hemanjiyomlar, yenidoğan döneminde %2–30 prevalansa sahip olup, pediatrik yaş grubunda en sık görülen benign vasküler neoplazmlar arasında yer alır; ayrıca kız çocuklarında erkeklere kıyasla yaklaşık üç ila beş kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Hemanjiyomlar çoğunlukla doğumda mevcut olmakla birlikte, bazı olgularda doğumdan birkaç hafta sonra da ortaya çıkabilir. Yaşamın ilk yılında hızlı bir büyüme fazı gösterirler. Klinik olarak başlangıçta hızla büyüyen maküler lezyonlar şeklinde izlenir, ilerleyen dönemde pigmente ve lekeli bir görünüm alabilirler. Tanıda, diğer vasküler malformasyonların dışlanabilmesi amacıyla ince iğne aspirasyon biyopsisi, manyetik rezonans görüntüleme (MR), renkli Doppler ultrasonografisi, histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler kullanılmaktadır.(North, 2010).

l)Lenfanjiyom: Lenfanjiyomlar, lenfatik kanallardan köken alan benign neoplazmlar olup yaklaşık 1/10.000 prevalansa sahiptir. Her iki cinsiyeti de benzer oranlarda etkiler. Olguların yaklaşık %75’inde baş-boyun bölgesi tutulurken, bunu sırasıyla gövde ve ekstremiteler izler. Lezyonların %50’sinin doğumda mevcut olduğu, %90’ının ise iki yaşından önce geliştiği bildirilmektedir. Etiyopatogenezinde, yenidoğan döneminde gelişimin tamamlanmamış olması, lenfatik dokuların ektopik yerleşimi, lenfatik kanalların konjenital tıkanması veya sekestrasyonu ile vasküler endotelial büyüme faktörlerinin (VEGF/VEGFR) rol oynadığı düşünülmektedir. Oral bölgede en sık dilin dorsumu, dudaklar, bukkal mukoza ve yumuşak damakta, nadiren ise ağız tabanında görülür. Klinik olarak yüzeysel yerleşimli, mavi-siyah veya kırmızı renkte, hemorajik nodüllerle karakterize, yavaş büyüyen ve progresif lezyonlar şeklinde izlenir (Neville, Damm, Allen, & Bouquot, 2009).

m)Konjenital Epulis: Etiyopatogenezi kesin olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, lezyonun odontojenik, nörojenik, miyoblastik, endokrin, fibroblastik veya histiositik kökenli olabileceği öne sürülmektedir. Maksillada, mandibulaya kıyasla yaklaşık üç kat daha sık görülür ve en sık kanin dişi bölgesinde lokalizedir. Klinik muayenede, farklı boyutlarda, normal ya da eritemli mukozayla örtülü, saplı veya sapsız, ovoid kitle görünümünde izlenir. Büyük boyutlara ulaştığında, yenidoğanlarda beslenme güçlüğüne ve mekanik obstrüksiyona neden olabilir (J.-M. Lee, Kim, & Shin, 2013). Tedavide cerrahi eksizyon tercih edilir ve literatürde nüks olgusu bildirilmemiştir (McGuire, Gomes, Freilich, & Sándor, 2006).

İlk Dişlerin Sürmesi ve Dental Gelişim

Diş sürme kronolojisi, bazı olgularda belirgin sapmalar gösterebilir ve ilk dişler doğumda mevcut olabilir ya da yaşamın ilk ayı içerisinde sürme gösterebilir. Doğum anında ağızda bulunan dişler natal diş, doğumdan sonraki ilk

30 gün içinde sürenler ise neonatal diş olarak tanımlanmaktadır (Massler & Savara, 1950). Bu dişler morfolojik açıdan konik ya da normal boyut ve şekle sahip olabilir; genellikle opak sarı-kahverengi renkte, kök gelişimi zayıf veya hiç oluşmamış şekilde izlenir, ancak bazı olgularda normal süt dişlerine benzer özellikler gösterebilir (Bodenhoff & Gorlin, 1963). En sık mandibular santral süt kesici dişler etkilenir ve olguların büyük çoğunluğu normal dentisyonun bir parçası olup, süpernümerer dişler %10'dan azını oluşturur. Bildirilen insidans 1:700 ile 1:3.500 doğum arasında değişmekte olup, kız çocuklarında daha sık görüldüğü ifade edilmektedir (Leung, 1982). Erken diş sürmesi ile sistemik hastalıklar arasında kesin bir ilişki ortaya konulamamış olmakla birlikte, bazı sendromlar ve yarık dudak-damak anomalileri ile birlikteliği rapor edilmiştir (Kates, Needleman, & Holmes, 1984). Natal dişlerin yönetimi, dişin emzirmeye engel olup olmadığı, hareketliliği, olası lokal veya sistemik komplikasyonlar ve ebeveynin görüşü dikkate alınarak belirlenmelidir. Eğer diş emzirmeyi etkilemiyorsa ve belirgin semptom göstermiyorsa, genellikle tedaviye gerek yoktur; ancak dişin stabilitesinin korunması için yakın izlem önerilmektedir. Çoğu durumda değerlendirme ve gözlem önceliklidir ve doğru teşhis edilen dişlerde kök gelişiminin devam etmesi sağlanabilir. Bununla birlikte, aşırı mobil dişler aspirasyon riski taşıyabilir veya dişin dil altında ülserasyon oluşturmaya ya da annenin emzirmede zorluk yaşaması, Riga-Fede sendromu olarak bilinen duruma yol açabilir. Literatürde, immünolojik ve hematolojik açıdan en uygun ekstraksiyon dönemi doğumun 7–25. günü olarak bildirilmiş, bazı çalışmalarda çekilmeyen dişlerde kök gelişiminin sürdüğü rapor edilmiştir (Bodenhoff & Gorlin, 1963; Kates et al., 1984; Leung & Robson, 2006; Massler & Savara, 1950).

Diş gelişimi, fetal dönemde başlar. Birincil diş tomurcukları, embriyonik gelişimin 6.–8. haftaları arasında oluşur ve bu süreç yaklaşık 10 hafta sürer. Kalıcı dişler ise gebeliğin yaklaşık 20. haftasında gelişmeye başlar; mineralizasyon süreci doğumdan sonra başlar ve erken yetişkinliğe kadar devam edebilir. Özellikle kalıcı azı dişlerinin tomurcukları, birinci kalıcı azı için gebeliğin 20. haftasında, üçüncü kalıcı azı için ise beş yaş civarına kadar gelişir. Bu süreçteki gelişimsel bozukluklar, çeşitli diş anomalilerine yol açabilir (Novacescu et al., 2025). Ayrıca anne beslenme durumu, özellikle kalsiyum, fosfor ve D vitamini alımı, fetal diş mineralizasyonunu doğrudan etkiler (Tapalaga et al., 2023).

ANNE VE BEBEK SAĞLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Gebelik döneminde ortaya çıkan ağız sağlığı sorunları, yalnızca annenin gebelik ve doğum sürecindeki komplikasyon riskini artırmakla kalmayıp; özellikle periodontal enfeksiyon varlığında bakteriyel ürünler ve inflamatuvar

mediatörlerin sistemik dolaşıma katılması yoluyla maternal inflamatuvar yanıtı güçlendirebilmektedir (Jahan, Hoque Apu, Sultana, Islam, & Siddika, 2022). Bu süreçlerin fetal gelişim mekanizmalarını etkileyebileceği ve doğum sonuçları aracılığıyla çocuğun genel sağlık ve gelişim süreci üzerinde dolaylı etkiler oluşturabileceği bildirilmektedir (Jahan et al., 2022).Yapılan sistematik derlemelerde maternal periodontitis varlığının erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve preeklampsi gibi olumsuz gebelik sonuçları ile anlamlı ilişki gösterdiği bildirilmektedir. Buna göre periodontitisin erken doğum riskini yaklaşık 1,6 kat, düşük doğum ağırlığı riskini 1,7 kat ve preeklampsi riskini 2,2 kat artırdığı; erken doğum ile düşük doğum ağırlığının birlikte görülme olasılığının ise yaklaşık 3,4 kat yükseldiği rapor edilmiştir (Daalderop et al., 2018). Bu gebelik sonuçları yalnızca neonatal dönemi etkilemekle kalmayıp, çocuğun ağız ve diş gelişimi üzerinde de uzun dönemli etkiler oluşturabilmektedir. Nitekim literatürde preterm doğum ve düşük doğum ağırlığının gelişimsel mine defektleri ve süt dişlerinde hipomineralizasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Noor Mohamed, Basha, Virupaxi, Idawara Eregowda, & Parameshwarappa, 2021; Xu et al., 2022). Bu mineralizasyon bozuklukları mine yapısını daha gözenekli ve kırılgan hale getirerek plak retansiyonunu artırmakta ve çürük gelişimine yatkınlık oluşturmaktadır. Ayrıca preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı öyküsü bulunan çocuklarda erken çocukluk çağı çürüğü görülme oranlarının daha yüksek olduğu da rapor edilmiştir (Castañeda-Sarmiento et al., 2022).

Anne Mikrobiyomu ve Yenidoğan

Anne sütü, yenidoğanın mikrobiyom gelişiminde temel belirleyicilerden biridir (Khodayar-Pardo, Mira-Pascual, Collado, & Martínez-Costa, 2014). Anne sütünde *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. ve *Bifidobacterium* spp. gibi çeşitli bakterilerin bulunduğu gösterilmiş olup, gebelik haftası, doğum şekli ve laktasyon evresi gibi faktörler süt mikrobiyotasının bileşimini etkileyebilmektedir. Tüm maternal bakteriler doğrudan dikey olarak aktarılsa da bazı türlerin bebeğin ağız mikrobiyotasında kolonize olabildiği ve erken mikrobiyal ekolojinin şekillenmesine katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Bunun yanında anne sütü; antikorlar, laktoferrin, beta-defensinler ve bağışıklık hücreleri gibi immünolojik bileşenler aracılığıyla yenidoğanın oral bağışıklık yanıtını desteklemektedir (Consales et al., 2022; Cravioto et al., 1991; Tunzi et al., 2000; Urbaniak, Angelini, Gloor, & Reid, 2016).

Doğum şekli, yenidoğanın ağız mikrobiyotasının ilk kolonizasyon paternini belirleyen önemli faktörlerden biridir (Sedghi, DiMassa, Harrington, Lynch, & Kapila, 2021). Vajinal doğumla dünyaya gelen bebeklerde erken dönemde daha yüksek mikrobiyal çeşitlilik gözlenirken, sezaryenle doğan bebeklerde *Streptococcus mutans* kolonizasyonunun daha erken gerçekleştiği

belirlenmektedir (Boustedt, Roswall, Dahlén, Dahlgren, & Twetman, 2015; Li, Caufield, Dasanayake, Wiener, & Vermund, 2005). Ayrıca bebeklerin ağız mikrobiyotasının annelerinin oral mikrobiyotasına benzerlik gösterebildiği ve bunun olası dikey, hematogen ya da intrauterin geçiş mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Sedghi et al., 2021). Anne ağız sağlığı, bu mikrobiyal aktarım sürecini doğrudan etkileyen bir diğer kritik faktördür. Yetersiz maternal ağız sağlığı ve yüksek mikrobiyal yük, anneden çocuğa bakteri geçiş sıklığını artırabilmektedir (Tracy L Finlayson, Gupta, & Ramos-Gomez, 2017; Yang et al., 2002). Bunun yanı sıra annenin genel sağlık durumu, beslenme alışkanlıkları ve antibiyotik kullanımı; mikrobiyota tarafından üretilen metabolitleri ve bunların plasenta aracılığıyla fetüse aktarımını etkileyerek fetal mikrobiyal ortamın şekillenmesine katkıda bulunabilir (Ferretti et al., 2018; Yatsunenko et al., 2012).

Maternal enfeksiyonların fetal dental gelişim üzerindeki etkileri de literatürde tanımlanmıştır. Konjenital sifiliz etkeni olan *Treponema pallidum* enfeksiyonu, fetüste karakteristik “Hutchinson dişleri” oluşumuna neden olabilmektedir (Pessoa & Galvão, 2011). Bunun yanı sıra, gebelik döneminde geçirilen enfeksiyon hastalıkları (örneğin kızamıkçık, kabakulak, viral influenza ve üst solunum yolu enfeksiyonları) mine gelişim sürecini etkileyerek mine hipoplazisi ile sonuçlanabilmektedir (Bhagirath et al., 2021).

Maternal diyabetin, süt dişlerinin morfolojik ve yapısal gelişiminde bozukluklara yol açabildiği bildirilmiştir (Martins et al., 2024). Ayrıca gebelik süresince görülen periodontal ve diğer oral enfeksiyonların, fırsatçı mikroorganizmaların hematolojik yayılımı aracılığıyla plasentaya ulaşmasına ve fetüste ilerleyen dönemlerde diş çürüğü ya da periodontal hastalıklara yatkınlığın artmasına katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (Saadaoui et al., 2021). Gebeliğin kritik odontogenez dönemlerinde annenin bazı ilaçlara veya çevresel kimyasallara maruz kalması da çocukta kalıcı diş yapı anomalileri ve mine defektleri ile ilişkilendirilmektedir (Winkler et al., 2024).

Mevcut bulgular, maternal mikrobiyal ekosistemin gebelik süresince fetal gelişim üzerinde dolaylı fakat belirleyici etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Anne mikrobiyomu doğrudan fetüse aktarılsa da immün modülasyon ve immünolojik eğitim mekanizmaları aracılığıyla fetal bağışıklık sistemini doğum sonrası mikrobiyal maruziyete hazırlamada kritik bir rol üstlenmektedir. Bu bağlamda, gebelik döneminde optimal anne ağız sağlığının sürdürülmesi ve dengeli bir oral mikrobiyomun korunması, yalnızca maternal sağlık açısından değil, aynı zamanda çocuğun uzun dönemli sistemik ve oral sağlığı açısından da büyük önem taşımaktadır (Saadaoui et al., 2021).

Koruyucu Stratejiler

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilk altı ay boyunca bebeklerin yalnızca anne sütü ile beslenmesini önermektedir (Organization, 2026).Emme, doğuştan gelen bir refleks olup, emzirme sırasında gerçekleşen kas aktiviteleri ağız motor becerilerinin gelişmesine katkıda bulunur, tonusu artırır ve optimal ağız fonksiyonunu destekler (Chen, Xia, & Ge, 2015; Narbutytė, Narbutytė, & Linkevičienė, 2013). Ayrıca emzirme, bebeğin ağız mikrobiyotasının sağlıklı bir şekilde gelişmesi için kritik öneme sahiptir. Anne sütü yalnızca bağışıklık faktörleri sağlamakla kalmaz, aynı zamanda prebiyotikler açısından zengin yapısı sayesinde yenidoğanlarda stabil ve dengeli bir ağız mikrobiyomunun oluşumunu destekler. Bu nedenle anne sütüyle beslenen bebeklerde, ağız mikrobiyotasının daha düzenli ve bağışıklık korumasının daha güçlü olduğu gözlemlenmektedir (Kaan, Kahharova, & Zaura, 2021).

Bebeğin ilk dişi sürer sürmez, ebeveynler çürük oluşumuna karşı bilinçlendirilmelidir. Bunun için doğumdan itibaren her gece, bebeğin ağız boşluğu dikkatlice temizlenmeli ve ebeveynler doğru ağız hijyeni uygulamalarını öğrenmelidir (Dentistry, 2023).

Koruyucu diş hekimliği uygulamaları kapsamında ebeveynlerin bilinçlendirilmesi, başlangıç düzeyindeki çürük lezyonlarının ilerlemesinin önlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Ayrıca gebelik döneminde anne adaylarına yönelik ağız sağlığı eğitimi ve düzenli dental bakımın, hem maternal oral sağlığın iyileştirilmesinde hem de çocukların gelecekteki ağız sağlığının korunmasında olumlu etkiler oluşturduğu bildirilmektedir (American Academy of Pediatric Dentistry, 2012; Brambilla E, Felloni A, Gagliani M, Malerba A, Garcia-Godoy F, 1998).

SONUÇ

Ağız hastalıkları ilerleyici, birikimli ve zamanla karmaşılaşan süreçlerdir; bu nedenle iyi ağız sağlığının yaşamın erken dönemlerinde kurulması büyük önem taşımaktadır. Sağlıklı gebeliklerde anne ağız mikrobiyomunun yenidoğan ağız mikrobiyomu üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca ebeveynler ve çocuklar arasında yakın temas, ortak eşya ve yiyecek paylaşımı yoluyla mikroorganizmaların dikey ve yatay bulaşı söz konusudur .Bu nedenle anne ağız sağlığı ve sağlık bilincinin bebek ve küçük çocukların ağız sağlığıyla doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (Russo et al., 2023).

Bu doğrultuda ebeveyn eğitimi belirleyici faktörlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Erken yaşta diş fırçalama alışkanlığının kazandırılması, doğru diş macunu kullanımı, şeker tüketiminin sınırlandırılması ve düzenli diş hekimi ziyaretlerinin başlatılması temel koruyucu uygulamalardır (T. L. Finlayson et al.,

2019). Sağlıklı beslenme alışkanlıklarının teşvik edilmesi hem sistemik sağlık hem de ağız mikrobiyomunun dengesi açısından önem taşımaktadır (Adler, Cao, Hughes, Kumar, & Austin, 2021).

Gebelik dönemine ilişkin diş kaybına yönelik olumsuz inanışlar bildirilmiş olsa da (Bahramian, Mohebbi, Khami, & Quinonez, 2018), artan çürük ve diş kaybı deneyiminin daha çok davranışsal değişiklikler ve ağız hijyenindeki bozulmalarla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Yenen & Ataçağ, 2019). Bu nedenle gebelik döneminde önleyici yaklaşımlar ve davranış temelli müdahaleler büyük önem taşımaktadır (Jevtic et al., 2015; Silk, Douglass, Douglass, & Silk, 2008).

KAYNAKÇA

- Adler, C. J., Cao, K.-A. L., Hughes, T., Kumar, P., & Austin, C. (2021). How the Early-Life Environment Shapes the Oral Microbiome and Determines Childhood Oral Health Outcomes. *BioEssays*, 43, e2000314. <https://doi.org/10.1002/bies.202000314>
- Alemán Navas, R. M., Martínez Mendoza, M. G., Leonardo, M. R., Silva, R. A. B. da, Herrera, H. W., & Herrera, H. P. (2010). Congenital eruption cyst: a case report. *Brazilian Dental Journal*, 21, 259–262.
- American Academy of Pediatric Dentistry. (2012). Guideline on oral health care for the pregnant adolescent. *Pediatric Dentistry*, 34(5), 153–159.
- American Dental Association. (2012). *Dental radiographic examinations: Recommendations for patient selection and limiting radiation exposure*. Retrieved from https://www.ada.org/-/media/project/ada-organization/ada/ada-org/files/resources/library/oral-health-topics/dental_radiographic_examinations_2012.pdf
- Ather, A., Zhong, S., Rosenbaum, A. J., Quinonez, R. B., & Khan, A. A. (2020). Pharmacotherapy during pregnancy: An endodontic perspective. *Journal of Endodontics*, 46(9), 1185–1194.
- Bahramian, H., Mohebbi, S. Z., Khami, M. R., & Quinonez, R. B. (2018). A Qualitative Exploration of Barriers and Facilitators to Dental Service Utilization Among Pregnant Women: A Triangulation Approach. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), 153. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1773-6>
- Bhagirath, A. Y., Medapati, M. R., de Jesus, V. C., Yadav, S., Hinton, M., Dakshinamurti, S., & Atukorallaya, D. (2021). Role of maternal infections and inflammatory responses on craniofacial development. *Frontiers in Oral Health*, 2, 735634.
- Bodenhoff, J., & Gorlin, R. J. (1963). Natal and neonatal teeth: folklore and fact. *Pediatrics*, 32(6), 1087–1093.
- Bodner, L., Manor, E., Joshua, B. Z., & Srouji, R. L. (2015). Oral mucocles in children—analysis of 56 new cases. *Pediatric Dermatology*, 32(5), 647–650. <https://doi.org/10.1111/pde.12535>
- Body, C., & Christie, J. A. (2016). Gastrointestinal diseases in pregnancy: nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation, and diarrhea. *Gastroenterology Clinics of North America*, 45(2), 267–283.
- Botelho, J., Machado, V., Proença, L., Delgado, A. S., & Mendes, J. J. (2020). Vitamin D deficiency and oral health: a comprehensive review. *Nutrients*, 12(5), 1471.

- Boustedt, K., Roswall, J., Dahlén, G., Dahlgren, J., & Twetman, S. (2015). Salivary microflora and mode of delivery: a prospective case control study. *BMC Oral Health*, 15(1), 155.
- Brambilla E, Felloni A, Gagliani M, Malerba A, Garcia-Godoy F, S. L. (1998). Caries prevention during pregnancy: results of a 30-month study. *The Journal of the American Dental Association*, 129(7), 871–877.
- California Dental Association Foundation. (2010). Oral health during pregnancy and early childhood: evidence-based guidelines for health professionals. *Journal of the California Dental Association*, 38(6), 391–440.
- Canadian Dental Association. (2005). *CDA position on control of x-radiation in dentistry*.
- Casamassimo, P. S. (2001). Maternal oral health. *Dental Clinics of North America*, 45(3), 469–478.
- Castañeda-Sarmiento, S., Koecklin, K. H. U., Hernandez, M. B. B., Santos, G. P., Luyo, J. C. B., Sotomayor, J. C. S., ... Ricse, D. A. T. (2022). Association between developmental defects of enamel and early childhood caries in children under 6 years old: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, 8(9).
- Chen, X., Xia, B., & Ge, L. (2015). Effects of breast-feeding duration, bottle-feeding duration and non-nutritive sucking habits on the occlusal characteristics of primary dentition. *BMC Pediatrics*, 15(1), 46.
- Commission, E. (2004). Radiation protection 136: European guidelines on radiation protection in dental radiology. In *European guidelines on radiation protection in dental radiology*. The British Institute of Radiology. Luxembourg.
- Consales, A., Cerasani, J., Sorrentino, G., Morniroli, D., Colombo, L., Mosca, F., & Gianni, M. L. (2022). The hidden universe of human milk microbiome: origin, composition, determinants, role, and future perspectives. *European Journal of Pediatrics*, 181(5), 1811–1820.
- Corrêa-Faria, P., Martins-Júnior, P. A., Vieira-Andrade, R. G., Oliveira-Ferreira, F., Marques, L. S., & Ramos-Jorge, M. L. (2013). Developmental defects of enamel in primary teeth: prevalence and associated factors. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 23(3), 173–179.
- Costacurta, M; Maturo, P; Docimo, R. (2012). Riga-Fede disease and neonatal teeth. *Oral Implantology (Rome)*, 5(1), 26–30.
- Cravioto, A., Tello, A., Villafan, H., Ruiz, J., del Vedovo, S., & Neeser, J.-R. (1991). Inhibition of localized adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells by immunoglobulin and oligosaccharide fractions of human colostrum and breast milk. *Journal of Infectious Diseases*, 163(6), 1247–1255.

- Daalderop, L. A., Wieland, B. V., Tomsin, K., Reyes, L., Kramer, B. W., Vanterpool, S. F., & Been, J. V. (2018). Periodontal disease and pregnancy outcomes: overview of systematic reviews. *JDR Clinical & Translational Research*, 3(1), 10–27.
- Dentistry, A. A. of P. (2016). Guideline on perinatal and infant oral health care. *Pediatric Dentistry*, 38(6), 150–153.
- Dentistry, A. A. of P. (2023). Perinatal and Infant Oral Health Care. In *The Reference Manual of Pediatric Dentistry* (pp. 312–316). Chicago, IL: American Academy of Pediatric Dentistry. Retrieved from https://www.aapd.org/media/policies_guidelines/bp_perinataloralhealthcare.pdf
- Dolic, O., Obradovic, M., Kojic, Z., Trtic, N., Sukara, S., Knezevic, N., & Veselinovic, V. (2022). Caries increment in Bosnian women associated with caries risk factors according to the Cariogram during pregnancy. A four-year longitudinal study. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 23(1), 69–72.
- Domingues-Cruz, J; Herrera, A; Fernandez-Crehuet, P; Garcia-Bravo, B; Camacho, F. (2007). Riga-Fede disease associated with postanoxic encephalopathy and trisomy 21: a proposed classification. *Pediatric Dermatology*, 24(6), 663–665.
- Fayans, E. P., Stuart, H. R., Carsten, D., Ly, Q., & Kim, H. (2010). Local anesthetic use in the pregnant and postpartum patient. *Dental Clinics of North America*, 54(4), 697–713.
- Ferretti, P., Pasolli, E., Tett, A., Asnicar, F., Gorfer, V., Fedi, S., ... Zolfo, M. (2018). Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host & Microbe*, 24(1), 133–145.
- Finlayson, T. L., Cabudol, M., Liu, J. X., Garza, J. R., Gansky, S. A., & Ramos-Gomez, F. (2019). A Qualitative Study of the Multilevel Influences on Oral Hygiene Practices of Young Children Enrolled in an Early Childhood Education Program. *BMC Oral Health*, 19, 166. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0857-7>
- Finlayson, Tracy L, Gupta, A., & Ramos-Gomez, F. J. (2017). Prenatal maternal factors, intergenerational transmission of disease, and child oral health outcomes. *Dental Clinics*, 61(3), 483–518.
- Flinck, A., Paludan, A., Matsson, L., Holm, A., & Axelsson, I. (1994). Oral findings in a group of newborn Swedish children. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 4(2), 67–73.
- Gamba, T. O., Visioli, F., Bringmann, D. R., Rados, P. V., da Silveira, H. L. D., & Flores, I. L. (2024). Impact of dental imaging on pregnant women and recommendations for fetal radiation safety: A systematic review. *Imaging Science in Dentistry*, 54(1), 1.

- Gatti, AF; Moreti, MM; Cardoso, SV; Loyola, L. (2001). Mucus extravasation phenomenon in newborn babies: report of two cases. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 11(1), 74–77.
- Gynecologists, A. C. of O. and. (2013). Committee Opinion No. 569: oral health care during pregnancy and through the lifespan. *Obstetrics & Gynecology*, 122(2 Pt 1), 417–422.
- Jahan, S. S., Hoque Apu, E., Sultana, Z. Z., Islam, M. I., & Siddika, N. (2022). Oral healthcare during pregnancy: its importance and challenges in lower-middle-income countries (LMICs). *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol. 19, p. 10681. MDPI.
- Jain, D., Agrawal, N., Gautam, A., & Jain, S. (2016). Dental health care in pregnancy: A survey and literature review. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 15(6), 91–95.
- Jevtic, M., Pantelinac, J., Jovanovic-Ilic, T., Petrovic, V., Grgic, O., & Blazic, L. (2015). The role of nutrition in caries prevention and maintenance of oral health during pregnancy. *Medicinski Pregled*, 68(11–12), 387–393. <https://doi.org/10.2298/MPNS1512387J>
- Kaan, A. M., Kahharova, D., & Zaura, E. (2021). Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontology 2000*, 86(1), 123–141.
- Kaan, A. M., & Zaura, E. (2022). Oral microbiome transmission and infant feeding habits. *MBio*, 13(3), e00325-22.
- Kateeb, E., & Momany, E. (2018). Dental caries experience and associated risk indicators among Palestinian pregnant women in the Jerusalem area: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 18(1), 170.
- Kates, G. A., Needleman, H. L., & Holmes, L. B. (1984). Natal and neonatal teeth: a clinical study. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 109(3), 441–443.
- Kelly, D., O'Dowd, T., & Reulbach, U. (2012). Use of folic acid supplements and risk of cleft lip and palate in infants: a population-based cohort study. *The British Journal of General Practice*, 62(600), e466.
- Kessler, J. L. (2017). A Literature Review on Women's Oral Health Across the Life Span. *Nursing for Women's Health*, 21(2), 108–121. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nwh.2017.02.010>
- Khodayar-Pardo, P., Mira-Pascual, L., Collado, M. C., & Martínez-Costa, C. (2014). Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *Journal of Perinatology*, 34(8), 599–605.
- Kiat-Amnuay, S; Bouquot, J. (2013). Breastfeeding keratosis: this frictional keratosis of newborns may mimic thrush. *Pediatrics*, 132(3), e775–e778.

- Kimberlin, D. W. (2004). Neonatal herpes simplex infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 17(1), 1–13.
- Lee, J.-M., Kim, U.-K., & Shin, S.-H. (2013). Multiple congenital epulis of the newborn: a case report and literature review. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 1(3), 32–33.
- Lee, Y.-H., Chung, S. W., Auh, Q.-S., Hong, S.-J., Lee, Y.-A., Jung, J., ... Hong, J.-Y. (2021). Progress in Oral Microbiome Related to Oral and Systemic Diseases: An Update. *Diagnostics*, 11(7), 1283. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071283>
- León, R., Silva, N., Ovalle, A., Chaparro, A., Ahumada, A., Gajardo, M., ... Gamonal, J. (2007). Detection of Porphyromonas gingivalis in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *Journal of Periodontology*, 78(7), 1249–1255.
- Leung, A. K. C. (1982). Natal Teeth. *Journal of the American Dental Association*, 113(6), 909–912.
- Leung, A. K. C., & Robson, W. L. M. (2006). Natal teeth: a review. *Journal of the National Medical Association*, 98(2), 226.
- Li, Y., Caufield, P. W., Dasanayake, A. P., Wiener, H. W., & Vermund, S. H. (2005). Mode of delivery and other maternal factors influence the acquisition of Streptococcus mutans in infants. *Journal of Dental Research*, 84(9), 806–811.
- Lin, T.-H., Lin, C.-H., & Pan, T.-M. (2018). The implication of probiotics in the prevention of dental caries. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102(2), 577–586.
- Lin, W., Jiang, W., Hu, X., Gao, L., Ai, D., Pan, H., ... Xu, C. (2018). Ecological shifts of supragingival microbiota in association with pregnancy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8, 24.
- Little, J. W., Falace, D. A., Miller, C. S., & Rhodus, N. L. (2023). *Dental Management of the Medically Compromised Patient* (10th ed.). Mosby Elsevier.
- Martins, D. D. S., Ionta, F. Q., Pompermaier Garlet, G., Lima, R. R., Neves, A. de A., Rios, D., & Lussi, A. (2024). Developmental Defects of Enamel. *Monographs in Oral Science*, 32, 10–34.
- Massler, M., & Savara, B. Sen. (1950). Natal and neonatal teeth: a review of twenty-four cases reported in the literature. *The Journal of Pediatrics*, 36(3), 349–359.
- McGuire, T. P., Gomes, P. P., Freilich, M. M., & Sándor, G. K. B. (2006). Congenital epulis: a surprise in the neonate. *Journal of the Canadian Dental Association*, 72(8).

- McKinney, R., & Olmo, H. (2023). Developmental disturbances of the teeth, anomalies of structure. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Mupparapu, M. (2005). Radiation protection guidelines for the practicing orthodontist. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 128(2), 168–172.
- Narbutytė, I., Narbutytė, A., & Linkevičienė, L. (2013). Relationship between breastfeeding, bottle-feeding and development of malocclusion. *Stomatologija*, 15(3), 67–72.
- Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Bouquot, J. E. (2009). *Oral and maxillofacial pathology*. Elsevier Inc.
- Nguyen, B., Malone, B., Sidman, J., & Barnett Roby, B. (2017). Excision of sublingual gland as treatment for ranulas in pediatric patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 97, 154–156.
- Noor Mohamed, R., Basha, S., Virupaxi, S. G., Idawara Eregowda, N., & Parameshwarappa, P. (2021). Hypomineralized primary teeth in preterm low birth weight children and its association with molar incisor hypomineralization—A 3-year-prospective study. *Children*, 8(12), 1111.
- North, P. E. (2010). Pediatric vascular tumors and malformations. *Surgical Pathology Clinics*, 3(3), 455–494.
- Novacescu, D., Dumitru, C. S., Zara, F., Raica, M., Suciu, C. S., Barb, A. C., ... Diana, S. (2025). The Morphogenesis, Pathogenesis, and Molecular Regulation of Human Tooth Development—A Histological Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(13), 6209.
- Organization, W. H. (2026). Breastfeeding. Retrieved from <https://www.who.int/health-topics/breastfeeding>
- Paglia, L., & Colombo, S. (2019). Perinatal oral health: Focus on the mother. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 20(3), 209–213.
- Patil, S., Rao, R. S., Majumdar, B., Jafer, M., Maralingannavar, M., & Sukumaran, A. (2016). Oral lesions in neonates. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 9(2), 131.
- Pessoa, L., & Galvão, V. (2011). Clinical aspects of congenital syphilis with Hutchinson's triad. *Case Reports*, 2011, bcr1120115130.
- Preece, J. W. (2005). NCRP Report No. 145: Radiation protection in dentistry—Analysis of selected recommendations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 99(3), E27.
- Rao, RS; Mathad, S. (2009). Natal teeth: case report and review of literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 13(1), 41–46.

- Robertson, R. C., Manges, A. R., Finlay, B. B., & Prendergast, A. J. (2019). The Human Microbiome and Child Growth- First 1000 Days and Beyond. *Trends in Microbiology*, 27(2), 131–147. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.008>
- Russo, M., Calevo, M. G., D'Alessandro, G., Tantari, M., Migliorati, M., Piccardo, I., ... Arioni, C. (2023). Influence of maternal oral microbiome on newborn oral microbiome in healthy pregnancies. *Italian Journal of Pediatrics*, 49(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01520-w>
- Saadaoui, M., Singh, P., & Al Khodor, S. (2021). Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship. *Journal of Reproductive Immunology*, 145, 103293.
- Sant'Ana, A. C. P., Campos, M. R. de, Passanezi, S. C., Rezende, M. L. R. de, Greggi, S. L. A., & Passanezi, E. (2011). Periodontal treatment during pregnancy decreases the rate of adverse pregnancy outcome: a controlled clinical trial. *Journal of Applied Oral Science*, 19, 130–136.
- Schroth, R. J., Lavelle, C., Tate, R., Bruce, S., Billings, R. J., & Moffatt, M. E. K. (2014). Prenatal vitamin D and dental caries in infants. *Pediatrics*, 133(5), e1277–e1284.
- Sedghi, L., DiMassa, V., Harrington, A., Lynch, S. V, & Kapila, Y. L. (2021). The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontology 2000*, 87(1), 107–131.
- Silk, H., Douglass, A. B., Douglass, J. M., & Silk, L. (2008). Oral health during pregnancy. *American Family Physician*, 77(8), 1139–1144.
- Singh, R. K., Kumar, R., Pandey, R. K., & Singh, K. (2012). Dental lamina cysts in a newborn infant. *Case Reports*, 2012, bcr2012007061.
- Sonbul, H., Ashi, H., Aljahdali, E., Campus, G., & Lingström, P. (2017). The influence of pregnancy on sweet taste perception and plaque acidogenicity. *Maternal and Child Health Journal*, 21(5), 1037–1046.
- Tapalaga, G., Bumbu, B. A., Reddy, S. R., Vutukuru, S. D., Nalla, A., Bratosin, F., ... Nicolae, N. (2023). The Impact of Prenatal Vitamin D on Enamel defects and tooth Erosion: a systematic review. *Nutrients*, 15(18), 3863.
- Thumar, S., & Bagda, K. (2015). Dental Considerations in Pregnancy. *National Journal of Integrated Research in Medicine*, 6(1).
- Tinoco-Araujo, J. E., Araújo, D. F. G., Barbosa, P. G., Santos, P. S. da S., & Medeiros, A. M. C. de. (2013). Invasive candidiasis and oral manifestations in premature newborns. *Einstein (Sao Paulo)*, 11, 71–75.
- Tozar, K. N., & Almaz, M. E. (2021). Hamilelikte ve yeni doğan çocuklarda ağız diş sağlığı. *Dental and Medical Journal-Review*, 3(1), 55–67.

- Tunzi, C. R., Harper, P. A., Bar-Oz, B., Valore, E. V., Semple, J. L., Watson-MacDonell, J., ... Ito, S. (2000). β -defensin expression in human mammary gland epithelia. *Pediatric Research*, 48(1), 30–35.
- Ünür, M.; Onur, Ö. D. (2008). *Ağız Hastalıklarının Tanı ve Tedavisi* (2. Baskı). İstanbul: Quintessence Yayıncılık.
- Urbaniak, C., Angelini, M., Gloor, G. B., & Reid, G. (2016). Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*, 4(1), 1.
- Van der Meij, EH; de Vries, TW; Eggink, HF; de Visscher, J. (2012). Traumatic lingual ulceration in a newborn: Riga-Fede disease. *Italian Journal of Pediatrics*, 38, 20.
- Winkler, J. R., Dixon, B. L., Singh, I., Soto, R., Qiu, Y., Zhang, Y., ... Stanford, J. B. (2024). Prenatal exposure to environmental toxins and comprehensive dental findings in a population cohort of children. *BMC Oral Health*, 24(1), 326.
- Xiao, J., Fiscella, K. A., & Gill, S. R. (2020). Oral microbiome: possible harbinger for children's health. *International Journal of Oral Science*, 12(1), 12. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0082-x>
- Xu, S., Zhao, C., Jia, L., Ma, Z., Zhang, X., & Shi, H. (2022). Relationship between preterm, low birth weight, and development defects of enamel in the primary dentition: A meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 975340.
- Yang, E. Y., Tanner, A. C. R., Milgrom, P., Mokeem, S. A., Riedy, C. A., Spadafora, A. T., ... Bruss, J. (2002). Periodontal pathogen detection in gingiva/tooth and tongue flora samples from 18-to 48-month-old children and periodontal status of their mothers. *Oral Microbiology and Immunology*, 17(1), 55–59.
- Yatsunenکو, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., ... Anokhin, A. P. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222–227.
- Yenen, Z., & Ataçağ, T. (2019). Oral care in pregnancy. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*, 20(4), 264–268. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2019.19038>
- Yilmaz, F., Carti Dorterler, O., Eren Halici, S., Kasap, B., & Demirbas, A. (2024). The effects of pregnancy on oral health, salivary pH and flow rate. *BMC Oral Health*, 24(1), 1286.
- Zhang, J., Zhou, C., Zheng, L., Wang, J., Xia, B., Zhao, W., ... Ge, S. (2025). Expert consensus on the treatment of oral diseases in pregnant women and infants. *International Journal of Oral Science*, 17(1), 62.



BÖLÜM 51

Diyabet ve Periodontitis Arasındaki Çift Yönlü İlişki

Özge Yüksekaya¹

1. Giriş ve Epidemiyoloji

1.1. Diyabet ve Periodontitis Tanımları

Diyabet mellitus (DM), insülin direnci ve/veya yetersiz insülin salgılanması sonucu ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile karakterize yaygın bir metabolik bozukluktur. Tip 2 diyabet mellitus (T2DM), tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturur ve kardiyovasküler hastalıklar, nefropati, nöropati ve periodontal hastalıklar dahil olmak üzere ciddi sistemik komplikasyonlarla ilişkilidir (1). Diyabetin daha az araştırılmış oral belirtileri arasında, apikal periodontitis (AP), inflamatuvar yapısı ve endodontik tedavi sonuçları üzerindeki potansiyel etkisi nedeniyle özellikle endişe vericidir (2). Apikal periodontitis, kök ucunu çevreleyen periapikal dokuları etkileyen enfeksiyöz ve inflamatuvar bir hastalıktır. Esasen tedavi edilmemiş diş çürüğü veya başarısız kök kanal tedavisi sonucu ortaya çıkar ve pulpaya mikrobiyal istilaya ve periapikal kemik yıkımına yol açar (3). Diyabetli hastalarda kronik hiperglisemi, bağışıklık tepkilerini değiştirir, mikrovasküler perfüzyonu azaltır ve oksidatif stresi artırarak onları endodontik enfeksiyonlara ve bozulmuş periapikal iyileşmeye daha yatkın hale getirir (4).

Periodontitis, diş plağı biyofilmi tarafından tetiklenen kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Temel patolojik süreci, periodontal destek dokularının ilerleyici yıkımını içerir ve bu da ileri evrelerde diş gevşemesine ve kaybına yol açarak dünya çapında yetişkinlerde diş kaybının önde gelen nedenlerinden biri haline gelir (Sadek et al., 2023). Hastalık spektrumunun anlaşılması geliştikçe, periodontitis ile sistemik durumlar arasındaki ilişkiye giderek daha fazla dikkat çekilmiştir. 2017 Dünya Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkları ve Durumlarının Sınıflandırılması Çalıştayına göre, periodontitis üç kategoriye ayrılır: periodontitis, nekrotizan periodontitis ve sistemik durumların bir tezahürü olarak periodontitis (Papapanou et al., 2018). Bu çerçevede, diyabet ayrı bir tanısal varlık olmaktan ziyade önemli bir değiştirici faktör olarak kabul edilir.

1.2. İki Hastalık Arasındaki Epidemiyolojik İlişki

Diyabet ve periodontitis arasındaki iyi bilinen çift yönlü ilişki, önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir (Corbella et al., 2023). Kötü glisemik kontrol,

¹ Uzm. Dt., Sağlık Bakanlığı Şehitkamil Ağız Ve Diş Sağlığı Merkezi
Orcid : 0000-0001-7542-7736

periodontiti birden fazla mekanizma yoluyla şiddetlendirir: hiperglisemi, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşumunu teşvik eder ve bu da ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) yoluyla proinflamatuvar sitokin salınımını tetikler; diyabetin neden olduğu oksidatif stres, nötrofil fonksiyonunu bozar ve doku onarımını geciktirir; ve mikrovasküler disfonksiyon, periodontal doku perfüzyonunu ve immün gözetimi tehlikeye atar (González, Lozano, Ros, & Solano, 2023; Ramasamy, Shekhtman, & Schmidt, 2022). Aksine, periodontal inflamasyon, dolaşıma interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar medyatörlerin salınması yoluyla sistemik insülin direncine katkıda bulunur; bu medyatörler insülin sinyal yollarına müdahale ederek kısır bir döngü oluşturur (Janem et al., 2017; Mamun & Awual, 2025). Periodontitis ve diyabeti olan hastalar, diyabeti olmayan periodontitis hastalarına kıyasla genellikle daha belirgin inflamasyon, hızlanmış ilerleme ve daha az olumlu tedavi yanıtı göstermektedir. Erken evrelerinde, DMCP, diyabeti olmayan hastalardaki periodontitisden (2017 sınıflandırmasına göre her iki grubun da "periodontitis" tek kategorisi altında yer aldığı kabul edilerek CP olarak adlandırılır) açıkça ayırt edilebilir klinik özelliklerden yoksundur. Her iki durum da genellikle diş eti kızarıklığı, kanama, periodontal cep oluşumu ve alveoler kemik rezorpsiyonu şeklinde kendini gösterir ve bu da yalnızca sunuma dayalı erken klinik farklılaştırmayı zorlaştırır (Joshi, Maddipati, Chatterjee, Lihala, & Gupta, 2019). Diyabetes Miletus (DM) ve periodontitis arasındaki ilişki, oral-sistemik tıpta en kapsamlı şekilde belgelenmiş çift yönlü bağlantılardan biridir. Periodontitis, diyabetin altıncı büyük komplikasyonu olarak yaygın olarak kabul edilmekte olup, epidemiyolojik veriler, diyabetli hastaların normoglisemik bireylere kıyasla ciddi periodontal yıkım geliştirme riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir (Mehriz, Atteya, Skipina, Mostafa, & Soliman, 2022; Qin et al., 2022). Tersine, kronik periodontal enfeksiyondan kaynaklanan sistemik inflamasyon, insülin direncini şiddetlendirebilir ve glisemik kontrolü olumsuz etkileyebilir.

2. Çift Yönlü İlişkinin Patofizyolojisi ve Mikrobiyolojisi

2.1. Hipergliseminin Periodontal Dokulara ve Bağışıklık Sistemine Etkisi

Diyabetik periodontiyumda öbiyozdan disbiyozla geçiş, İnterlökin-17'nin (IL-17) yukarı düzenlenmesine odaklanan karmaşık, çift yönlü bir immün etkileşim tarafından yönlendirilir. Diyabet mellitusun (DM) sistemik stresi altında, İleri Glikasyon Son Ürünlerinin (AGE'ler) birikimi ve bunların RAGE reseptörleriyle etkileşimi, Th17 yolunu duyarlı hale getirerek IL-17'nin abartılı bir lokal ekspresyonuna yol açar. Bu sitokin, Polimikrobiyal Sinerji ve Disbiyoz (PSD) modelinde kritik bir köprü görevi görür; RANKL yoluyla osteoklast oluşumunu ve alveoler kemik rezorpsiyonunu doğrudan yönlendirirken, aynı zamanda subgingival ortamı yeniden şekillendirir. Kronik inflamasyonu ve doku yıkımını teşvik ederek, IL-17, inflamasyona yatkın patobiyontların seçimini destekleyen

heme ve protein kaynaklı besin maddelerinin sürekli bir kaynağını sağlar. Bu immün-mikrobiyom eksenini, konakçı inflamatuvar disfonksiyonu ve mikrobiyal sinerjinin birbirini karşılıklı olarak güçlendirdiği ve periodontiyumu ilerleyici bir hastalık durumunda kilitlediği, kendi kendini sürdüren, yıkıcı bir geri bildirim döngüsü oluşturur (Bonsmann et al., 2025; Li et al., 2025). Dahası, bu disbiyozun immünolojik sonuçları ağız boşluğuyla sınırlı değildir. Ağız mikrobiyotası, sistemik yanıtları modüle edebilen bir immünolojik köprü görevi görür. Örneğin, diyabetik modellerde insan periodontitisine bağlı tükürük mikrobiyomuna maruz kalmanın, dalakta adaptif Th17 hücrelerinin yukarı regülasyonu ve TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar medyatörlerin sistemik olarak yükselmesi de dahil olmak üzere önemli sistemik immün değişiklikleri tetiklediği gösterilmiştir (Harrandah, 2026). Bağırsak-immün ekseninde gözlemlenen paralel mekanizmalar, probiyotikler veya kompleks diyet polisakkaritleri yoluyla mikrobiyomun modüle edilmesinin, tolerojenik dendritik hücreleri ve düzenleyici T hücrelerini (Treg'ler) teşvik ederek otoimmün diyabeti aktif olarak baskılayabileceğini göstermektedir (Dolpady et al., 2016; Sofi et al., 2019).

2.2. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs) ve İnflamatuvar Medyatörler

Kronik hipergliseminin fizyolojik etkileri (örneğin, ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) birikimi ve değişmiş nötrofil fonksiyonu) iyi bilinirken, yüksek verimli 16S rRNA dizilemesindeki son gelişmeler, DM'nin yerel oral ekosistemi temelden bozduğunu ortaya koymuştur. Bu metabolik bozulma, oral mikrobiyomun biyoçeşitliliğinde ve bileşiminde kritik bir kaymaya neden olur ve DM'nin periodontal doku yıkımını başlatmasının ve şiddetlendirmesinin birincil mekanizması olarak hizmet eder (Matsha et al., 2020; Zeng et al., 2024).

2.3. Diyabetik Ortamda Subgingival Mikrobiyota Değişimleri

Tarihsel olarak, periodontitisin etiyolojisi büyük ölçüde belirli periopatojenlerin, özellikle de 'Kırmızı Kompleks' konsorsiyumunun (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ve *Tannerella forsythia*) hedefli virülansına atfedilmiştir. Modern oral mikrobiyoloji tarafından geçersiz kılınmak yerine, bu patojenlerin temel önemi, çağdaş Polimikrobiyal Sinerji ve Disbiyoz (PSD) modeline mekanik olarak entegre edilmiştir. PSD modeli, Kırmızı Kompleksi ve özellikle *P. gingivalis* gibi kilit patojenleri, izole, bağımsız nedensel ajanlar olarak değil, topluluk çapında disbiyozun kritik düzenleyicileri olarak yeniden ele almaktadır. Bu patojenler, konakçı bağışıklık yanıtını alt üst ederek, daha geniş mikrobiyal biyofilmde patojenik bir kaymayı teşvik eder. Disbiyotik mikrobiyal topluluk ile ortaya çıkan orantısız, yıkıcı konak-bağışıklık etkileşimleri arasındaki bu sinerji, periodontitisin patogenezi yönlendirir ve bu döngü, diyabet gibi sistemik metabolik bozukluklarla daha da güçlendirilir (Hajishengallis & Lamont, 2012; Qin et al., 2022).

3. Diyabetin Periodontal Klinik Tabloya Etkileri

3.1. Diyabetik Hastalarda Periodontal Yıkım ve Kemik Kaybı Şiddeti

Bu disbiyotik değişim, ağız florasının genel patojenitesini artırır. Önemli olarak, fare modelleri kullanan çalışmalar, diyabetik ağız mikrobiyomunun doğası gereği daha yıkıcı olduğunu göstermiştir; diyabetik farelerden alınan ağız mikrobiyotası, vahşi tip mikropsuz alıcılara aktarıldığında, sağlıklı donörlerden alınan mikrobiyotaya göre önemli ölçüde daha fazla periodontal inflamasyon ve kemik kaybına neden olur. Bu, diyabetik hastalardaki mikrobiyal toplulukların sadece patojenik gözlemciler olmadığını, aynı zamanda hastalığın ilerlemesini bağımsız olarak yönlendirebilen daha virülen bir duruma aktif olarak yeniden programlandığını göstermektedir (Harrandah, 2026).

3.2. Diyabet Varlığında Periodontal Yara İyileşmesi

Diyabet, hem cerrahi olan hem de cerrahi olmayan tüm periodontal tedavilerin ardından ağız içi dokuların iyileşme kapasitesini doğrudan ve olumsuz etkilemektedir (Sanz et al., 2018). Hiperglisemi varlığında yara iyileşmesinin gecikmesi, kronik yüksek kan şekerinin dokularda İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs) birikimine yol açmasıyla başlar; bu durum fibroblast fonksiyonlarını bozup matris metalloproteinaz (MMP) enzimlerini artırarak yeni kollajen sentezini ve doku onarımını engeller (Polak, Sanui, Nishimura, & Shapira, 2020). Eş zamanlı olarak mikrovasküler bazal membran kalınlaşması ve oksidatif stres nedeniyle periodontal dokularda kan dolaşımı azalırken, hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu yavaşlatan bu süreç lokal diş eti yara onarımını sekteye uğratar (Kido et al., 2017). Yeni damar gelişimi (anjyogenez) ve re-epitelizasyon için kritik olan büyüme faktörlerinin (VEGF vb.) ekspresyonu diyabetik oral dokularda hücrel ve epigenetik düzeyde baskılandığından, yara bölgesindeki granülasyon dokusu ve kemik içi matris oluşumu belirgin şekilde gecikir (Ko, Sculean, & Graves, 2021). Tüm bu hücrel yetersizlikler klinik tabloya; tedavi sonrasında yetersiz ataşman kazancı, cep derinliğinde sınırlı azalma, operasyon sonrası iyileşme sürelerinin uzaması ve diş çekimi veya flep cerrahileri sonrasında kemik/yumuşak doku iyileşmesinde defekt riskinin artması olarak yansır (Ko et al., 2021; Sanz et al., 2018).

4. Periodontitisin Glisemik Kontrol Üzerine Etkileri

4.1. Periodontal Enflamasyonun İnsülin Direncine Etkisi

Periodontitis, subgingival patojenlerin ve lipopolisakkaritlerin (LPS) sistemik dolaşıma sızmasıyla kronik, düşük yoğunluklu bir enflamasyona yol açarak İnsülin Direncine (İD) neden olur (Preshaw et al., 2012). Artan pro-enflamatuar sitokinler (TNF- α , IL-6), hücrel stres kinazlarını (JNK/IKK β) aktive ederek İnsülin Reseptör Substratı-1'in (IRS-1) serin fosforilasyonunu artırır ve insülin sinyalini bloke eder (Herrera et al., 2024). Bu mekanizma, GLUT-4 proteinlerinin

hücre membranına göçünü engelleyerek periferik dokularda insülin direnci ve glukoz metabolizmasında bozulma ile sonuçlanır (Polak et al., 2020).

4.2. Periodontitisin HbA1c Seviyeleri ve Diyabet Komplikasyonları ile İlişkisi

Tip 2 diyabet ile apikal periodontitis arasındaki ilişki geniş çapta incelenmiş olup, glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyelerinin yükselmesiyle yansıyan zayıf glisemik kontrolün, apikal periodontitisin daha yüksek prevalansı ve şiddetiyle bağlantılı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Chaudhary & Chaudhary, 2025). HbA1c, uzun vadeli glisemik kontrolü değerlendirmek için yaygın olarak kabul edilen bir biyobelirteçtir ve yüksek seviyeler, bağışıklık yanıtlarının düzensizliğine, pro-enflamatuar sitokin üretiminin artmasına ve kemik iyileşmesinin gecikmesine yol açabilen uzun süreli hiperglisemiyi gösterir. Bu faktörler, diyabetli hastalarda periapikal enfeksiyonların kronikleşmesine ve endodontik tedavilerin başarı oranlarının düşmesine katkıda bulunur (8). Artan görülme sıklığını açıklamak için çeşitli patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmüştür. Diyabetik hastalarda apikal periodontitis. Hiperglisemi, reseptör aracılı yolları aktive eden ve interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasının artmasına yol açan ileri glikasyon son ürünlerini (AGE'ler) indükler (Chaudhary & Chaudhary, 2025). Bu inflammatuar medyatörler kemik rezorpsiyonuna ve periapikal iyileşmenin gecikmesine katkıda bulunur. Ek olarak, diyabet, bozulmuş nötrofil fonksiyonu, değişmiş kollajen sentezi ve azalmış anjiyogenez ile ilişkilidir ve apikal periodontitisin ilerlemesini daha da kötüleştirerek endodontik tedavi sonuçlarını zorlaştırır (Chaudhary & Chaudhary, 2025). Klinik çalışmalar, diyabetli hastaların diyabetli olmayan bireylere kıyasla apikal periodontitis prevalansının daha yüksek olduğunu, daha yaygın periapikal lezyonlara ve endodontik tedavi başarısızlığı oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Chaudhary & Chaudhary, 2025). HbA1c düzeyleri kötü kontrol edilen diyabetli hastalarda kök kanal tedavisinin başarısı önemli ölçüde daha düşüktür; bu da endodontik prognozda glisemik kontrolün kritik bir faktör olduğunu vurgulamaktadır (Chaudhary & Chaudhary, 2025).

5. Sonuç

Diyabet ve periodontitis arasındaki çift yönlü ilişki, her iki hastalığın yönetiminde multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır (Sanz et al., 2018). Hiperglisemi; subgingival disbiyozis ve artan enflamatuar yanıt yoluyla periodontal yıkımı şiddetlendirirken; kronik periodontal enfeksiyonlar da sistemik sitokin yükünü artırarak insülin direncini ve HbA1c seviyelerini olumsuz etkilemektedir (Polak et al., 2020; Preshaw et al., 2012). Cerrahi olmayan mekanik periodontal tedavi, lokal enflamasyonu baskılayanın yanı sıra glisemik kontrolde sağladığı anlamlı klinik iyileşmelerle diyabet komplikasyonlarının önlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Simpson et al.,

2022). Sonuç olarak, tıp ve diş hekimliği disiplinleri arasındaki aktif iş birliği, hem oral sağlığın korunması hem de sistemik metabolik kontrolün başarısında önemlidir (Sanz et al., 2018).

KAYNAKÇA

- Bonsmann, T., Mochol, M., Bonsmann, E., Jablonowski, L., Pawlik, A., Rasławska-Socha, J., . . . Mazurek-Mochol, M. (2025). The Role of IL-17 in Periodontitis and Its Systemic Connections. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(22), 10902.
- Chaudhary, G., & Chaudhary, A. (2025). Glycated Hemoglobin Level and Prevalence of Apical Periodontitis in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Contemporary Clinical Practice*, 11, 361-366.
- Corbella, S., Calciolari, E., Donos, N., Alberti, A., Ercal, P., & Francetti, L. (2023). Laser treatments as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in subjects with periodontitis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 27(4), 1311-1327.
- Dolpady, J., Sorini, C., Di Pietro, C., Cosorich, I., Ferrarese, R., Saita, D., . . . Falcone, M. (2016). Oral probiotic VSL# 3 prevents autoimmune diabetes by modulating microbiota and promoting indoleamine 2, 3-dioxygenase-enriched tolerogenic intestinal environment. *Journal of diabetes research*, 2016(1), 7569431.
- González, P., Lozano, P., Ros, G., & Solano, F. (2023). Hyperglycemia and oxidative stress: an integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9352.
- Hajishengallis, G., & Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular oral microbiology*, 27(6), 409-419.
- Harrandah, A. M. (2026). Dysbiosis and Immune Crosstalk in Experimental Diabetic Periodontitis: A Systemic Review and Meta-Analysis of Preclinical Murine Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(12), 5499.
- Herrera, D., Sanz, M., Shapira, L., Brotons, C., Chapple, I., Frese, T., . . . Hummers, E. (2024). Periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes, and respiratory diseases: Summary of the consensus report by the European Federation of Periodontology and WONCA Europe. *European Journal of General Practice*, 30(1), 2320120.
- Janem, W. F., Scannapieco, F. A., Sabharwal, A., Tsompana, M., Berman, H. A., Haase, E. M., . . . Mastrandrea, L. D. (2017). Salivary inflammatory markers and microbiome in normoglycemic lean and obese children compared to obese children with type 2 diabetes. *PLoS One*, 12(3), e0172647.
- Joshi, A., Maddipati, S., Chatterjee, A., Lihala, R., & Gupta, A. (2019). Gingival crevicular fluid resistin levels in chronic periodontitis with type 2 diabetes before and after non-surgical periodontal therapy: a clinico-biochemical study. *Indian Journal of Dental Research*, 30(1), 47-51.

- Kido, D., Mizutani, K., Takeda, K., Mikami, R., Matsuura, T., Iwasaki, K., & Izumi, Y. (2017). Impact of diabetes on gingival wound healing via oxidative stress. *PLoS One*, 12(12), e0189601.
- Ko, K. I., Sculean, A., & Graves, D. T. (2021). Diabetic wound healing in soft and hard oral tissues. *Translational Research*, 236, 72-86.
- Li, S., Li, S., Meng, L., Gao, R., Liu, H., & Li, M. (2025). Immunopathogenesis and immunotherapy of diabetes-associated periodontitis. *Clinical oral investigations*, 29(1), 44.
- Mamun, A. A., & Awual, M. R. (2025). Integrating Periodontal Care Into Diabetes Management: A Narrative Perspective for Bangladesh With Global Relevance. *Health Science Reports*, 8(11), e71465.
- Matsha, T. E., Prince, Y., Davids, S., Chikte, U., Erasmus, R. T., Kengne, A., & Davison, G. (2020). Oral microbiome signatures in diabetes mellitus and periodontal disease. *Journal of dental research*, 99(6), 658-665.
- Mehriz, B. M., Atteya, M. A., Skipina, T. M., Mostafa, M. A., & Soliman, E. Z. (2022). Association between periodontitis and diabetes mellitus in the general population. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 21(2), 1249-1254.
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., . . . Graziani, F. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*, 89, S173-S182.
- Polak, D., Sanui, T., Nishimura, F., & Shapira, L. (2020). Diabetes as a risk factor for periodontal disease—plausible mechanisms. *Periodontology 2000*, 83(1), 46-58.
- Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, 55(1), 21-31.
- Qin, H., Li, G., Xu, X., Zhang, C., Zhong, W., Xu, S., . . . Song, J. (2022). The role of oral microbiome in periodontitis under diabetes mellitus. *Journal of oral microbiology*, 14(1), 2078031.
- Ramasamy, R., Shekhtman, A., & Schmidt, A. M. (2022). The RAGE/DIAPH1 signaling axis & implications for the pathogenesis of diabetic complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4579.
- Sadek, K. M., El Moshly, S., Radwan, I. A., Rady, D., Abbass, M. M., El-Rashidy, A. A., . . . Fawzy El-Sayed, K. M. (2023). Molecular basis beyond interrelated bone resorption/regeneration in periodontal diseases: a concise review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4599.

- Sanz, M., Ceriello, A., Buysschaert, M., Chapple, I., Demmer, R. T., Graziani, F., . . . Madianos, P. (2018). Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Diabetes research and clinical practice*, 137, 231-241.
- Simpson, T. C., Clarkson, J. E., Worthington, H. V., MacDonald, L., Weldon, J. C., Needleman, I., . . . Walker, A. (2022). Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4).
- Sofi, M. H., Johnson, B. M., Gudi, R. R., Jolly, A., Gaudreau, M.-C., & Vasu, C. (2019). Polysaccharide A–Dependent Opposing Effects of Mucosal and Systemic Exposures to Human Gut Commensal *Bacteroides fragilis* in Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 68(10), 1975-1989.
- Zeng, X., Huang, S., Ye, X., Song, S., He, J., Hu, L., . . . Liu, F. (2024). Impact of HbA1c control and type 2 diabetes mellitus exposure on the oral microbiome profile in the elderly population. *Journal of oral microbiology*, 16(1), 2345942.



BÖLÜM 52

Sigara ve Diş Vitalitesi: Hücresel, Vasküler ve Klinik Yansımalar

Özge Yüksekaya¹ & İrfan Yüksekaya²

1. GİRİŞ

1.1. Tütün Kullanımının Küresel ve Oral Sağlık Üzerindeki Epidemiyolojisi

Tütün kullanımı, dünya genelinde yılda yaklaşık 9 milyon ölüme (dünya çapındaki tüm ölümlerin yaklaşık %15'ine) neden olmaktadır. Bu, diğer tüm davranışsal risk faktörlerinden daha fazladır ve insan ölümüne katkısı bakımından tüm risk faktörleri arasında yalnızca yüksek sistolik kan basıncının gerisinde kalmaktadır (Murray et al., 2020). Tütün dumanı, neredeyse her insan organ sisteminin işleyişini bozarak kanser, kalp hastalığı ve kanser dışı solunum yolu hastalıkları yoluyla ölümlerin çoğuna neden olur (Health & Services, 2014). Sağlık riskleri yalnızca tütün kullanan kişiyi değil, istemeden dumana maruz kalan kişileri de (pasif içicilik) kapsar (Health & Services, 2014). Tütün denemesi genellikle ergenlik döneminde, genellikle hem sosyal etkiler hem de tütün pazarlaması nedeniyle başlar (Slater, Chaloupka, Wakefield, Johnston, & O'Malley, 2007). Daha sonraki yaşamda, çoğu yetişkin tütün kullanıcısı kendilerini kimyasal ve/veya davranışsal olarak nikotine bağımlı bulur ve tütün kullanımını bırakamaz. Ancak, bu iyi belgelenmiş yıkıma rağmen, endüstriyel olarak üretilen tütün ürünleri neredeyse her ülkede yasal olarak satılmaya ve pazarlanmaya devam etmekte ve yıllık satışları 1 trilyon ABD dolarını aşmaktadır. Kamuoyu bilgilendirme, özel tüketim vergileri, sosyal normların değiştirilmesi ve diğer birçok tütün kontrol stratejisinin birleşik çabaları sayesinde, yüksek gelirli ülkelerin çoğunda sigara içme yaygınlığı son on yıllarda önemli ölçüde azalmıştır. Ancak, mevcut küresel ölüm sayılarının da gösterdiği gibi, önemli zorluklar devam etmektedir. Çin, açık ara en büyük sigara tüketicisidir ve özellikle erkekler arasında sigara içme yaygınlığı sürekli olarak yüksektir. Afrika'da sigara içme yaygınlığı tarihsel olarak düşük olsa da, kıtadaki agresif tütün endüstrisi çabaları, sağlık uzmanlarının önümüzdeki on yıllarda tütün kullanımının artacağını öngörmesine neden olmuştur (Chaffee, Couch, Vora, & Holliday, 2021). Sigara içme yaygınlığının azaldığı ülkelerde, tütün kullanımı ve bırakmada eşitsizlikler genellikle artmış, sosyoekonomik

¹ Uzm. Dt., Sağlık Bakanlığı Şehitkamil Ağız Ve Diş Sağlığı Merkezi
Orcid : 0000-0001-7542-7736

² Arş. Gör., Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,
Orcid:0000-0001-6277-1992

dezavantaj, ırk/etnik köken, ve akıl hastalığı, gibi faktörlere göre genişleyen uçurumlarla belirginleşmiş ve sağlık eşitsizliğini daha da kötüleştirmiştir. Son on yılda, piyasaya sürülen yeni veya gelişmekte olan tütün ve/veya nikotin ürünlerinin çeşitliliği de giderek arttı; bunların en belirginleri elektronik sigaralar (genellikle e-sigara olarak adlandırılır). Isıtılmış tütün ürünleri ve nikotin içeren poşetler, giderek çeşitlenen ürün yelpazesinin diğer örnekleridir. Bu arada, daha esnek yasalar ve düzenlemeler, kenevir (marihuana) ürünlerine erişimi genişletti. Kenevir, bir tütün ürünü olmamasına rağmen, sıklıkla tütünle birlikte ve tütün kullanan kişiler tarafından tüketilmektedir (Chaffee et al., 2021). Kenevir ürünlerinden çıkan duman, tütün dumanıyla birçok kimyasal özelliği paylaşmaktadır ve potansiyel kardiyovasküler ve solunum bozuklukları da dahil olmak üzere sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir. Sigara içmek, diş hekimlerinin tedavi etmekle görevli olduğu hemen her ağız sağlığı sorununun riskini artırır ve birçok diş tedavisinin başarılı olma şansını azaltır (Chaffee et al., 2021). Sigara içmek, ağız boşluğu veya farenks kanseri riskinin artmasıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir, doz-yanıt ilişkisini destekleyen kanıtlar mevcuttur ve alkol tüketimiyle sinerjik risk de söz konusudur (Chaffee et al., 2021). Çiğneme tütününün yaygın olmadığı ülkelerde, ağız kanseri vakalarının çoğu tütün içmeye bağlıdır, ve insan papilloma virüsü enfeksiyonu giderek artan bir etkidir . Diş eti ve periodontal rahatsızlıkların yanı sıra, sigara içmek ile diş çürüğü³² ve ağız ağrısı arasında da ilişkiler bildirilmiştir; değişmiş ağız mikrobiyomu ve azalmış tükürük akışı potansiyel mekanizmalar olarak önerilmiştir, ancak bu sonuçlar için nedensel kesinlik daha azdır (Chaffee et al., 2021).

1.2. Endodontide Pulpa Sağlığı ve Vitalitenin Önemi

Endodontide, diş pulpa testi, tanı koymanın tedavi planlamasının ayrılmaz bir parçası olması nedeniyle önemli ve vazgeçilmez bir tanı yardımcısıdır (E. Chen & Abbott, 2009). Pulpa dokusu doğrudan incelenemediğinden, pulpa duyarlılık testleri gibi diş pulpasındaki sinirlerin durumunu değerlendirerek pulpa sağlığının durumunu belirleyen dolaylı yöntemlerin kullanılması gerekir. En yaygın olarak kullanılan pulpa duyarlılık testleri, sıcaklık değişimlerine bağlı dentin sıvısı akışıyla odontoblast uzantılarının hareket etmesini sağlayarak pulpa sinirlerini mekanik olarak uyan ya da diş içinden elektrik akımı geçirerek pulpa sinirlerine elektriksel uyarı veren termal testler ve elektriksel testlerdir (Alghaithy & Qualtrough, 2017). Elektrik pulpa testinin temel mekanizması, miyelinli sinirlerdeki Ranvier düğümlerinde hızlı sıçrama hareketiyle aksiyon potansiyelini etkileyen elektriksel uyarılar yoluyla sinir zarı boyunca iyonik bir değişimi başlatmaktır (Patro et al., 2022). Mevcut pulpa duyarlılığı test yöntemleri, sadece sinirsel yanıtı değerlendirerek pulpa canlılığını dolaylı olarak izler ve vasküler dolaşımı dikkate almaz; bu da geçici veya kalıcı olarak duyuusal fonksiyonlarını kaybetmiş ve sağlam bir vasküler yapıya sahip olmalarına rağmen bu testlere yanıt vermeyen dişler için yanlış pozitif sonuçlara yol açar (Alanazi et al., 2019; Gopikrishna, Tinagupta, & Kandaswamy, 2007). Pulpa duyarlılığı testinin

sınırlamaları, hastaların yanıtlarına dayanmadan pulpa kan akışını değerlendiren ve daha doğru pulpa durumu sağladığı düşünülen nabız oksimetresi (PO), lazer Doppler akış ölçümü (LDF) ve ultrason Doppler akış ölçümü (UDF) gibi pulpa canlılığı test yöntemleriyle aşılmıştır (Janani, Palanivelu, & Sandhya, 2020; Karayılmaz & Kirzioğlu, 2011). PO, dişlere göre ayarlanmış iki diyetli invaziv olmayan bir kateter kullanarak pulpa odası içindeki oksijen doygunluğunu değerlendirirken, LDF ve UDF, kan akışının ve pulpa canlılığının belirtilerini yansıtan "kan hücrelerinin konsantrasyonu ve hızı" yoluyla diş pulpasının vasküler akışını değerlendirir (Bargrizan, Ashari, Ahmadi, & Ramezani, 2016; Lima, Dos Santos, da Silva Fidalgo, & Silva, 2019).

2. HÜCRESEL YANSIMALAR: SİGARA VE PULPA BİYOLOJİSİ

2.1. Nikotin ve Diğer Tütün Bileşenlerinin Sitotoksik Etkileri

Sigaranın birçok sistemik hastalık üzerindeki etkisi hakkında çok şey bilinmesine rağmen, kök hücre tedavisi üzerindeki etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Sigara dumanına maruz kalma, farelerin kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinin (BMMSC) göçünü ve proliferasyonunu bozmuştur (Tura-Ceide et al., 2017). Endometrial kök hücrelerin kendi kendini yenilemesi, göçü ve osteojenik ve adipojenik farklılaşması, sigara dumanına maruz kalma sonrasında bozulmuştur (Park et al., 2022). Sigara içenlerden elde edilen insan yağ dokusu kök hücreleri (ASC'ler), hayvanların iskemik uzuvlarında perfüzyonu iyileştirememiş ve epitel hücrelerinin hayatta kalmasını, proliferasyonunu ve anjiyogenezini desteklemede daha az etkili olmuştur. Sigara içmeyenlerden elde edilen ASC'ler, sigara içenlerden elde edilen hücrelere kıyasla önemli ölçüde daha düşük seviyelerde stromal kaynaklı büyüme faktörü (SDF-1) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) ifade etmiştir (Barwinska et al., 2018). Nikotin hücresel etkisi, tedavi dozuna ve hücre tipine bağlı olarak değişir. Nikotin, fare embriyonik kök hücrelerinin 0,01 μM ve 0,1 μM 'de proliferasyonunu teşvik ettiği, ancak 1 μM ve 10 μM 'de proliferasyonu baskıladığı bildirilmiştir (Qu, Zhang, Zhang, & Yin, 2017). Bronşiyal alveoler akciğer karsinomu hücre hattı A549'un proliferasyonu ve migrasyonu, 1 μM nikotin ile uyarılmıştır (Dasgupta et al., 2009).

2.2. Odontoblastlar ve Pulpa Fibroblastlarının Fonksiyonlarındaki Değişimler

Diş kökenli kök hücreler, örneğin diş pulpası kök hücreleri (DPSC'ler) ve periodontal ligament kök hücreleri (PDLSC'ler), kolay erişilebilirlikleri ve kemik iliği kaynaklı kök hücrelere (BMMSC'ler) benzer özellikleri nedeniyle kök hücre kaynakları olarak daha fazla ilgi görmektedir. Sigaranın diş kök hücreleri üzerindeki etkisi hakkında farklı raporlar arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır. Sigara içmeyenlerden elde edilen DPSC'lerin hücre çoğalmasının sigara içenlere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Kamel, Kamal, & AbuBakr, 2020).

Nikotin ayrıca insan diş eti fibroblastlarının göç oranlarını 0,5 µM'de %50 oranında azalttığı bulunmuştur. Sementoblastların göçü, 1 mM nikotinde %78,4'ten fazla azalmıştır(C.-S. Chen, Lee, Yu, Huang, & Chang, 2015).

2.3. Pulpal Enflamasyon ve İmmün Yanıt Mekanizmaları

2.3.1. Pro-enflamatuar Sitokinlerin (IL-1β, TNF-α, IL-6) Regülasyonu

TNF-α Baskılanması: Sigara kullanımı, dental pulpanın bakteriyel iritanlara karşı geliştirdiği lokal immün yanıtı baskılar; sigara içenlerin pulpa dokusunda TNF-α seviyeleri içmeyenlere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Ayoub et al., 2017).

IL-1β Stabilizasyonu: Sigara içen ve içmeyen bireylerin dental pulpa dokuları karşılaştırıldığında, IL-1β ekspresyon seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Ayoub et al., 2017).

2.3.2. Matriks Metalloproteinazlar (MMP'ler) ve Dokümental Yıkım

Nikotin, DPSC'lerde çoğalmayı hızlandırmış ve matriks metalloproteinaz (MMP)-2 ve MMP-28 ekspresyonunu artırmıştır. Sigara içenlerden izole edilen PDLSC'ler, sigara içmeyenlerden elde edilen hücrelere kıyasla daha düşük çoğalma ve göç yeteneği göstermiştir (C.-S. Chen et al., 2015). Çürük veya diğer lezyonlara maruz kalan pulpalarda bulunan prostaglandinler, süperoksit dismutaz, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α), madde P ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) gibi inflamatuvar aracı bileşenler, pulpa durumunu gösterebilir ve pulpa örtüleme veya pulpotomi tedavilerinin sonucunu tahmin edebilir (Patro et al., 2022).

3. VASKÜLER YANSIMALAR: MİKROSİRKÜLASYON VE HİPOKSİ

3.1. Pulpa Mikrosirkülasyonunun Anatomik ve Fizyolojik Özellikleri

Dental pulpa, esneme veya hacimsel genişleme kabiliyeti olmayan rijit dentin duvarlarıyla çevrili, düşük kompliyanslı kapalı bir odada yer alır. Kollateral damar desteğinden yoksun terminal bir mikrosirkülasyon sistemine sahip olan pulpanın tüm vasküler giriş ve çıkışları apikal foramenden sağlanır. Bu kısıtlı anatomi nedeniyle, lokal bir enflamasyonda artan intrapulpal basınç ince duvarlı venülleri sıkıştırarak kapiler tıkanmaya ve hızla doku nekrozuna yol açar (Özsezer Demiryürek, Sakallıoğlu, Kalyoncuoğlu, Yılmaz Miroğlu, & Sakallıoğlu, 2015).

3.2. Nikotin Vazokonstriktör Etkisi ve Pulpal Kan Akımı (PBF) Değişimleri

Nikotin, otonom sinir sisteminin sempatik kanadını uyararak noradrenalin salınımını tetikler ve pulpa arteriollerinde şiddetli damar daralmasına (vazokonstriksiyona) yol açar. Sürekli sigara kullanımı bu durumu

kronikleştirerek pulpal kan akımını (PBF) düşürür ve fokal iskemi odakları oluşturur. Klinik çalışmalarda, sigara kullanımının pulpa dokusunun ozmotik basınç (OP) dengesini bozduğu ve tüketilen sigara miktarı arttıkça pulpal ozmotik basıncın anlamlı derecede düştüğü saptanmıştır (Özsezer Demiryürek et al., 2015).

3.3. Pulpa Dokusunda Kronik Hipoksi ve İskemi Mekanizmaları

Memeli nöronları oksijenin mevcudiyetine duyarlıdır ve oksijenin geçici olarak azalması karmaşık elektrofizyolojik, hemodinamik ve biyokimyasal basamakları tetikler (Nieber, 1999). Hipoksi, sinaptik etkileşimi değiştirir ve hücrel K^+ çıkışı ve Na^+ ve Ca^{2+} artışı ile karakterize edilen hemostazı bozar. Hücre içi akış, ardından hücre dışı asidoz (Koto et al., 2007). Hipoksiden kısa bir süre sonra depolarizasyon meydana gelir ve nöral hipereksitabiliteye neden olur (Kazemipoor, Vatanchian, Jambarsang, & Owlia, 2022). Sitoplazmadaki daha yüksek Ca^{2+} konsantrasyonu, Ca^{2+} bağımlı proteaz, fosfolipaz ve endonükleazı aşırı uyabilir. Hipoksi ayrıca nörotransmitterlerin salınımına ve membran potansiyelinde değişikliklere neden olarak nöronal fonksiyonun geri dönüşümlü kaybına yol açar (Kazemipoor et al., 2022). Sinir sisteminin normal işleyişi ayrıca, esas olarak endotel hücreleri arasındaki karmaşık sıkı bağlantıların varlığına atfedilen nöral vaskülatürün bariyer etkisine de bağlıdır. Sıkı bağlantı oluşumunda kilit bir molekül olan Claudine 5, trans endotel elektriksel direncin artışıyla yakından ilişkilidir. Hipoksi, proteinin plazma zarındaki konumunu değiştirerek trans endotel elektriksel direncin azalmasına neden olur (Koto et al., 2007).

3.4. Anjiyojenez (Yeni Damar Oluşumu) Süreçlerinin Baskılanması ve VEGF Ekspresyonu

VEGF Baskılanması: Sigara dumanı ve kronik nikotin maruziyeti, hipoksi durumunda bile dental pulpanın ana anjiyojenik faktörü olan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ekspresyonunu baskılar (Konishi, Wu, & Cooke, 2010).

Anjiyojenez Engeli: Azalan VEGF seviyeleri nedeniyle endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve yeni kapiller tüp oluşumu engellenir; bu durum pulpa dokusunun kendini tamir etme potansiyelini ortadan kaldırır (Liu et al., 2022).

Klinik Sonuç: Rejeneratif ve anjiyojenik kapasitesi baltalanan pulpa dokusunda, derin çürüklere karşı kollateral damar ağı geliştirilemez ve bu durum irreversibl patolojilerin hızlanarak fokal/total pulpa nekrozuna dönüşmesine yol açar (Cabanillas-Balsera et al., 2020).

4. KLİNİK YANSIMALAR: VİTALİTE TESTLERİ VE TANI ZORLUKLARI

4.1. Sigara Kullanan Hastalarda Pulpa Duyarlılık (Sensibilite) Testleri

4.1.1. Termal Testlere (Soğuk ve Sıcak) Verilen Yanıtların Değişimi

Pulpa duyarlılığı testleri (termal ve elektrik), diş pulpası içindeki sinirlerin durumunu değerlendirerek pulpa sağlığının durumunu dolaylı olarak belirlemek için kullanılmıştır. Bu tür testlerde yanlış pozitif ve yanlış negatif yanıtlarla sıklıkla karşılaşılır (Gopikrishna, Pradeep, & Venkateshbabu, 2009), özellikle incelenen dişler olgunlaşmamışsa (Gopikrishna et al., 2009) veya duyu sinirlerini geçici olarak devre dışı bırakan yaralanmalara maruz kalmışsa (Zadik, Chosack, & Eidelman, 1979). Bu durumlarda diş pulpasının mikro dolaşım bileşenleri hala normal olabilir (Bhaskar & Rappaport, 1973). Soğuk testler için mevcut malzemeler arasında kuru buz (CO₂), buz ve soğutucu spreylere (tetrafloroeten, bütan, propan, izobüten, dikloroflorometan (DDM) ve etil klorür gibi) bulunmaktadır (Weisleder, Yamauchi, Caplan, Trope, & Teixeira, 2009). Sağlıklı bir pulpa dokusunu tespit etmek için farklı soğuk testler aynı yeteneğe sahiptir, ancak hastalıklı pulpada CO₂ karı ve Endo-Ice'in neden olduğu sıcaklık düşüşündeki büyük farklılıklar nedeniyle sonuçlar etil klorür ve buz çubuklarına göre tanısız olarak daha üstündür (Weisleder et al., 2009).

4.1.2. Elektrikli Pulpa Testi (EPT) Eşik Değerlerindeki Sapmalar

EPT, yaşlanma, dentin sklerozu ve pulpa boşluğunun kalsifikasyonu sonucu dentin tüplerinden sıvı akışının sınırlı olduğu durumlarda özellikle etkilidir . Soğuk testle karşılaştırıldığında, EPT, pulpa durumunun değerlendirilmesi için birincil tercih olarak düşünülmemelidir çünkü soğuk test daha doğru bir yanıt verir ve uygulanması ve yorumlanması daha kolaydır . Üstelik EPT'nin hastalıklı olanlara kıyasla sağlıklı pulpa dokularını tespit etmede daha güvenilir olduğu bildirilmiştir . Araştırmalar, pulpa sinir liflerinin duyarlılığını belirlemede CO₂ ve soğutucuların doğruluğunun elektriksel pulpa testine göre daha üstün olduğunu göstermiştir (Kazemipoor et al., 2022).

4.2. Gerçek Vitalite Testlerinin Güvenilirliği (Lazer Doppler Flowmetry ve Pulse Oksimetre)

Pulpa duyarlılığı testinin sınırlamaları, hastaların yanıtlarına dayanmadan pulpa kan akışını değerlendiren ve daha doğru pulpa durumu sağladığı düşünülen nabız oksimetresi (PO), lazer Doppler akış ölçümü (LDF) ve ultrason Doppler akış ölçümü (UDF) gibi pulpa canlılığı test yöntemleriyle aşılmıştır . PO, dişlere göre ayarlanmış iki diyotlu invaziv olmayan bir kateter kullanarak pulpa odası içindeki oksijen doygunluğunu değerlendirirken, LDF ve UDF, kan akışının ve pulpa canlılığının belirtilerini yansıtan "kan hücrelerinin konsantrasyonu ve hızı" yoluyla diş pulpasının vasküler akışını değerlendirir . Açık teknolojik zorluklar nedeniyle, PO ve LDF kullanılarak yapılan pulpa testinin doğruluğu konusunda

çelişkili yorumlar olmuştur (Patro et al., 2022). Lazer Doppler akış ölçümü (LDF) ve nabız oksimetresinin (PO), diş pulpası içindeki kan akışını doğrudan değerlendirebildiği bildirilmektedir. Canlılık testleri, dişin pulpa sağlığının durumunun daha iyi bir göstergesi olmasına ve pulpa duyarlılığı testleriyle ilişkili sorunların çoğunun üstesinden gelebilmesine rağmen, diş pulpasının hastalıklı olduğu ancak geçerli bir kan akışını sürdürdüğü klinik durumlarda diş pulpasının gerçek sağlık durumunu yansıtmada başarısız olabilir; yani kan akışının pozitif olarak tespit edilebildiği zamandır. Canlılık testleri sınırlamadan bağımsız değildir ve bunların kullanımı karmaşıktır ve optimum uygulama tekniklerine sıkı sıkıya bağlı kalmayı gerektirir; bu da bu testlerin günlük pratikte kullanılmasının yararlarını sorgulanabilir hale getirir (Alghaithy & Qualtrough, 2017).

5. YENİ NESİL TÜTÜN ÜRÜNLERİNİN ETKİLERİ (GÜNCEL PERSPEKTİF)

5.1. Elektronik Sigaralar (E-Sigara) ve Aerosollerin Pulpa Hücrelerine Etkisi

Sitotoksik Aerosol Etkisi: E-sigara aerosollerinde yer alan aroma kimyasalları ve propilen glikol/glisero türevleri, dental pulpa kök hücrelerinde (DPSC) doğrudan hücresel hasara ve sitotoksitiye neden olur (Doya et al., 2025; Riad, Nour Eldin, & Hamouda, 2024).

Alkalen Fosfataz (ALP) Baskılanması: Aerosol bileşenlerine maruz kalan pulpa hücrelerinde, odontoblastik farklılaşmanın ve sert doku tamirinin ana göstergesi olan ALP aktivitesi ile kalsiyum nodülü oluşumu anlamlı derecede azalır (Riad et al., 2024).

Dentin Matris Proteinlerinin Azalması: E-sigara kaynaklı nikotin ve aldehitler, pulpa hücrelerinin fonksiyonel diferansiyasyonunu bozarak dentin matris asidik fosfoprotein-1 (DMP-1) gibi kritik tamir proteinlerinin gen ekspresyonunu baskılar (Riad et al., 2024).

5.2. Isıtılmış Tütün Ürünlerinin (HTPs) Termal ve Kimyasal Etkileri

Matris Yıkıcı Enziminin Artışı: Isıtılmış tütün ürünlerinin (HTP) ürettiği kimyasal aerosoller, yanma içermese dahi pulpa ve çevre bağ dokusu fibroblastlarında matris metalloproteinaz (MMP-1 ve MMP-3) gen ekspresyonunu güçlü şekilde artırır (Riad et al., 2024).

Hücre Gç (Migrasyon) Engeli: HTP ekstraktları, doku fiksasyonunu sağlayan aktin filamanlarının yapısını bozarak pulpa hücrelerinin hasarlı bölgeye doğru gç etme (migrasyon) ve yarayı kapatma yeteneğini bloke eder.

Klinik Yansıması: Yeni nesil tütün alternatifleri geleneksel sigaralardan tamamen bağımsız veya zararsız değildir; benzer moleküler yollar üzerinden dental pulpanın rejeneratif kapasitesini baltalayarak vitalite kaybını ve fokal nekroz süreçlerini tetikler (Doya et al., 2025; Riad et al., 2024).

6. SONUÇ VE GELECEKTEKİ ARAŞTIRMA EĞİLİMLERİ

Özet ve Mevcut Durum: Konvansiyonel sigara, e-sigara ve ısıtılmış tütün ürünleri; dental pulpanın mikrosirkülasyonunu bozarak, anjiyojenik kapasitesini (VEGF) ve lokal immün yanıt regülasyonunu (TNF- α , IL-1 β) baltalamaktadır. Bu durum vitalite testlerinde yanıltıcı sonuçlara yol açmakta ve pulpayı sessiz/hızlı bir nekroz sürecine sokmaktadır.

Klinik Teşhiste standardizasyon İhtiyacı: Gelecekteki araştırmalar, tütün ürünü kullanan bireylerde sensibilibite (soğuk/elektrik) testlerinin "yalancı negatif" oranlarını düşürmek adına, Lazer Doppler Flowmetry (LDF) ve pulse oksimetre gibi objektif vitalite ölçüm cihazlarının klinik protokollerini standartlaştırmaya odaklanmalıdır.

Hücrel ve Rejeneratif Endodonti Çalışmaları: Yeni nesil tütün alternatiflerinin (e-sigara aromaları, aerosoller, HTP'ler) dental pulpa kök hücrelerinin (DPSC) proliferasyonu ve odontoblastik farklılaşması üzerindeki uzun dönemli genotoksik etkilerini moleküler düzeyde inceleyecek *in vivo* ve boyutsal klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKÇA

- Alanazi, M. H., Barnawi, N. I., Almohaimel, S. A., Almutairi, M. A., Alanezi, O. K., Qureshi, L. W., . . . Shahadah, R. F. (2019). Evaluation of dental pulp testing: Simple literature review. *Archives of Pharmacy Practice*, 10(3-2019), 37-39.
- Alghaithy, R., & Qualtrough, A. (2017). Pulp sensibility and vitality tests for diagnosing pulpal health in permanent teeth: a critical review. *International Endodontic Journal*, 50(2), 135-142.
- Ayoub, C. G., Aminoshariae, A., Bakkar, M., Ghosh, S., Bonfield, T., Demko, C., . . . Mickel, A. K. (2017). Comparison of IL-1 β , TNF- α , hBD-2, and hBD-3 expression in the dental pulp of smokers versus nonsmokers. *Journal of Endodontics*, 43(12), 2009-2013.
- Bargrizan, M., Ashari, M. A., Ahmadi, M., & Ramezani, J. (2016). The use of pulse oximetry in evaluation of pulp vitality in immature permanent teeth. *Dental Traumatology*, 32(1), 43-47.
- Barwinska, D., Traktuev, D. O., Merfeld-Clauss, S., Cook, T. G., Lu, H., Petrache, I., & March, K. L. (2018). Cigarette smoking impairs adipose stromal cell vasculogenic activity and abrogates potency to ameliorate ischemia. *Stem Cells*, 36(6), 856-867.
- Bhaskar, S. N., & Rappaport, H. M. (1973). Dental vitality tests and pulp status. *The Journal of the American Dental Association*, 86(2), 409-411.
- Cabanillas-Balsera, D., Segura-Egea, J. J., Jimenez-Sanchez, M. C., Areal-Quecuty, V., Sánchez-Domínguez, B., Montero-Miralles, P., . . . Martín-González, J. (2020). Cigarette smoking and root filled teeth extraction: systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine*, 9(10), 3179.
- Chaffee, B. W., Couch, E. T., Vora, M. V., & Holliday, R. S. (2021). Oral and periodontal implications of tobacco and nicotine products. *Periodontology 2000*, 87(1), 241-253.
- Chen, C.-S., Lee, S.-S., Yu, H.-C., Huang, F.-M., & Chang, Y.-C. (2015). Effects of nicotine on cell growth, migration, and production of inflammatory cytokines and reactive oxygen species by cementoblasts. *Journal of Dental Sciences*, 10(2), 154-160.
- Chen, E., & Abbott, P. V. (2009). Dental pulp testing: a review. *International journal of dentistry*, 2009(1), 365785.
- Dasgupta, P., Rizwani, W., Pillai, S., Kinkade, R., Kovacs, M., Rastogi, S., . . . Coppola, D. (2009). Nicotine induces cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition in a variety of human cancer cell lines. *International Journal of Cancer*, 124(1), 36-45.
- Doya, K., Imamura, K., Mori, S., Nakane-Koyachi, S., Kokubu, E., Ishihara, K., & Saito, A. (2025). Investigating the effects of heated tobacco products on

- periodontal healing: insights from in vivo and in vitro experiments. *Cureus*, 17(3), e80733-e80733.
- Gopikrishna, V., Pradeep, G., & Venkateshbabu, N. (2009). Assessment of pulp vitality: a review. *International journal of paediatric dentistry*, 19(1), 3-15.
- Gopikrishna, V., Tinagupta, K., & Kandaswamy, D. (2007). Evaluation of efficacy of a new custom-made pulse oximeter dental probe in comparison with the electrical and thermal tests for assessing pulp vitality. *Journal of Endodontics*, 33(4), 411-414.
- Health, U. D. o., & Services, H. (2014). US Department of Health and Human Services The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, Atlanta, GA*.
- Janani, K., Palanivelu, A., & Sandhya, R. (2020). Diagnostic accuracy of dental pulse oximeter with customized sensor holder, thermal test and electric pulp test for the evaluation of pulp vitality: an in vivo study. *Brazilian dental science*, 23(1), 8 p.-8 p.
- Kamel, A. H. M., Kamal, S. M., & AbuBakr, N. (2020). Effect of smoking on the proliferation capacity and osteogenic potential of human dental pulp stem cells (DPSCs). *Dental and Medical Problems*, 57(1), 19-24.
- Karayilmaz, H., & Kirzioğlu, Z. (2011). Comparison of the reliability of laser Doppler flowmetry, pulse oximetry and electric pulp tester in assessing the pulp vitality of human teeth. *Journal of Oral Rehabilitation*, 38(5), 340-347.
- Kazemipoor, M., Vatanchian, M. K., Jambarsang, S., & Owlia, F. (2022). Evaluation of the response to pulpal sensibility tests (cold, EPT) in anemic and healthy women. *International journal of dentistry*, 2022(1), 3518817.
- Konishi, H., Wu, J., & Cooke, J. P. (2010). Chronic exposure to nicotine impairs cholinergic angiogenesis. *Vascular medicine*, 15(1), 47-54.
- Koto, T., Takubo, K., Ishida, S., Shinoda, H., Inoue, M., Tsubota, K., . . . Ikeda, E. (2007). Hypoxia disrupts the barrier function of neural blood vessels through changes in the expression of claudin-5 in endothelial cells. *The American journal of pathology*, 170(4), 1389-1397.
- Lima, T. F. R., Dos Santos, S. L., da Silva Fidalgo, T. K., & Silva, E. J. N. L. (2019). Vitality tests for pulp diagnosis of traumatized teeth: a systematic review. *Journal of Endodontics*, 45(5), 490-499.
- Liu, Z., Zhang, Y., Youn, J. Y., Zhang, Y., Makino, A., Yuan, J. X.-J., & Cai, H. (2022). Flavored and nicotine-containing E-cigarettes induce impaired

- angiogenesis and diabetic wound healing via increased endothelial oxidative stress and reduced NO bioavailability. *Antioxidants*, 11(5), 904.
- Murray, C. J., Aravkin, A. Y., Zheng, P., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi-Kangevari, M., . . . Abdollahpour, I. (2020). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet*, 396(10258), 1223-1249.
- Nieber, K. (1999). Hypoxia and neuronal function under in vitro conditions. *Pharmacology & therapeutics*, 82(1), 71-86.
- Özsezer Demiryürek, E., Sakallıoğlu, E. E., Kalyoncuoğlu, E., Yılmaz Miroğlu, Y., & Sakallıoğlu, U. (2015). The effects of smoking on the osmotic pressure of human dental pulp tissue. *Medical Principles and Practice*, 24(5), 465-469.
- Park, S.-R., Kim, S.-K., Kim, S.-R., Yu, W.-J., Lee, S.-J., & Lee, H.-Y. (2022). Effects of smoking on the tissue regeneration-associated functions of human endometrial stem cells via a novel target gene SERPINB2. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 404.
- Patro, S., Meto, A., Mohanty, A., Chopra, V., Miglani, S., Das, A., . . . Fiorillo, L. (2022). Diagnostic accuracy of pulp vitality tests and pulp sensibility tests for assessing pulpal health in permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(15), 9599.
- Qu, Q., Zhang, F., Zhang, X., & Yin, W. (2017). Bidirectional regulation of mouse embryonic stem cell proliferation by nicotine is mediated through Wnt signaling pathway. *Dose-Response*, 15(4), 1559325817739760.
- Riad, D., Nour Eldin, A., & Hamouda, M. A. (2024). The effect of cigarette and e-cigarette smoke on dental pulp stem cells proliferation capacity and differentiation [in vitro study]. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 13(1), 38.
- Slater, S. J., Chaloupka, F. J., Wakefield, M., Johnston, L. D., & O'Malley, P. M. (2007). The impact of retail cigarette marketing practices on youth smoking uptake. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(5), 440-445.
- Tura-Ceide, O., Lobo, B., Paul, T., Puig-Pey, R., Coll-Bonfill, N., García-Lucio, J., . . . Peinado, V. I. (2017). Cigarette smoke challenges bone marrow mesenchymal stem cell capacities in guinea pig. *Respiratory research*, 18(1), 50.
- Weisleder, R., Yamauchi, S., Caplan, D. J., Trope, M., & Teixeira, F. B. (2009). The validity of pulp testing: a clinical study. *The Journal of the American Dental Association*, 140(8), 1013-1017.

Zadik, D., Chosack, A., & Eidelman, E. (1979). The prognosis of traumatized permanent anterior teeth with fracture of the enamel and dentin. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 47(2), 173-175.



BÖLÜM 53

Kaynaştırma Ortamında Özel Gereksinimli Çocukların Karşılaştıkları Psikolojik Zorluklar ve Çözüm Stratejileri

Cumhur Demiralp¹ & Çiğdem Müge Haylı² &

Dilek Demir Kösem³ & Mehmet Zeki Avcı⁴

Kaynaştırma ortamında özel gereksinimli çocukların karşılaştıkları psikolojik zorluklar **Şekil 1.** 'de yer almaktadır (Wang ve ark., 2025):



Şekil 1. Özel Gereksinimli Çocukların Karşılaştıkları Psikolojik Zorluklar (Wang ve ark., 2025).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hakkari Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Yüksekokulu, Çocuk Bakımı ve Gençlik Hizmetleri Bölümü, Hakkari, Türkiye, 0000-0001-7138-2964

² Doç. Dr., Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, , Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye, 0000-0001-7630-9619

³ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye, 0000-0001-9914-8299

⁴ Prof. Dr., Kıbrıs Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanı, Girne, KKTC, 0000-0001-6614-9447

Sosyal Kabul ve Akran İlişkilerindeki Zorluklar

Özel ihtiyaçları olan çocuklar genellikle sosyal kabul ve akran ilişkilerinde önemli zorluklarla karşılaşır ve kaynaştırma ortamlarında sıklıkla dışlanma, düşük popülerlik ve daha az karşılıklı arkadaşlık yaşarlar. Bu zorluklar, sınırlı sosyal becerilerden, iletişim engellerinden ve davranışsal farklılıklardan kaynaklanır ve genellikle artan yalnızlık ve kaygıya yol açar. Akran reddi ve marjinalleşme yaygındır ve bu da hedefli sosyal yeterlilik eğitimine duyulan ihtiyacı vurgular (Özokçu, 2018).

Akran İlişkilerindeki Temel Zorluklar:

Sosyal İzolasyon ve Dışlanma: Özel eğitim ihtiyacı olan öğrenciler genellikle sosyal ağlarda göz ardı edilir veya dışlanır, bu da yakın arkadaşlıklar kurmalarını zorlaştırır (Linder ve ark., 2022).

Düşük Akran Kabulü: Sınıf arkadaşlarından daha az olumlu adaylık alırlar ve akran reddine veya tacizine daha yatkındırlar (Linder ve ark., 2022).

İletişim ve Davranışsal Engeller: Okul öncesi çocuklar ve engelli çocuklar üzerinde yapılan çalışmaların da belirttiği gibi, sosyal beceriler ve iletişimdeki zorluklar, oyun veya işbirlikçi etkinliklere etkili bir şekilde katılmalarını engelleyebilir (Koster ve ark., 2009).

Sosyal Ağlarda Marjinalleşme: Kaynaştırıcı sınıflarda bile, bu öğrenciler genellikle marjinal bir konumdadır ve çoğunlukla özel eğitim ihtiyacı olan diğer çocuklarla etkileşim kurarlar (Koster ve ark., 2009).

Sosyal Kabulü Etkileyen Faktörler: Damgalama ve olumsuz tutumlar: akranlardan gelen ön yargılar veya yanlış anlamalar, kabul eksikliğine yol açabilir (Locke ve ark., 2019).

Etkileşim Fırsatlarının Yetersizliği: Olumlu etkileşim için yeterli yapılandırılmış fırsatların olmaması, karşılıklı anlayışın gelişimini engeller (Mamas ve ark., 2019).

Bireysel Faktörler: Duygusal, bilişsel ve davranışsal sorunlar, çocuğun karmaşık sosyal durumlarda yol almasını zorlaştırabilir (Mamas ve ark., 2019).

Sosyal Dahil Etmeyi Geliştirme Stratejileri:

Yapılandırılmış Sosyal Beceri Eğitimi: Özel ihtiyaçları olan çocuklara akran etkileşimlerini başlatmayı ve sürdürmeyi öğretmek.

Kapsayıcı Grup Aktiviteleri: İşbirlikçi, yapılandırılmış oyunları ve etkileşimi ve takım çalışmasını teşvik eden aktiviteleri teşvik etmek.

Akran Aracılı Müdahaleler: Tipik olarak gelişen akranları empati, anlayış ve destekleyici davranışları geliştirmek için eğitmek.

Öğretmen Desteği ve Koçluğu: Olumlu akran etkileşimlerini kolaylaştırmak ve sosyal dahil etmeyi izlemek için okul personelinin proaktif katılımı sağlanmalıdır (Koller ve Stoddart, 2021; Woodgate ve ark., 2020).

Benlik Algısı ve Özgüven Sorunları

Özel ihtiyaçları olan çocuklar genellikle önemli öz saygı sorunlarıyla karşı karşıya kalırlar ve akademik zorluklar, sosyal güçlükler ve "farklı" olma hissi nedeniyle sıklıkla düşük öz değer bildirirler. Olumsuz öz algı, genellikle sosyal damgalanma, zorbalık ve nörotipik akranlar için belirlenen beklentileri karşılamaya çalışmaktan kaynaklanan hayal kırıklığıyla daha da kötüleşir. Bununla birlikte, kişisel güçlü yönleri odaklanarak, olumlu pekiştirme sunarak ve destekleyici, kapsayıcı ortamlar sağlayarak olumlu bir öz imaj geliştirmek mümkündür (Gurney, 2018).

Öz Algı ve Öz Saygıda Temel Sorunlar:

Akademik ve Sosyal Hayal Kırıklığı: Öğrenme güçlüğü çeken çocuklar genellikle okul görevlerinde zorlanırlar ve bu da akranlarına kıyasla "aptal" veya "yavaş" hissetmelerine yol açar.

Sosyal İzolasyon/Damgalanma: Engelli çocuklar sosyal dışlanma ve zorbalıkla karşı karşıya kalabilirler ve bu da özgüvenlerini etkileyebilir.

"Farklılık" Farkındalığı: Çocuklar büyüdükçe, akranlarından nasıl farklı olduklarının daha çok farkına varırlar; bu da sosyal kaygıya ve olumsuz öz değerlendirmeye yol açabilir.

Yüksek Hassasiyet/Negatif Önyargı: Bu çocuklar olumsuz geri bildirimlere daha duyarlı olabilirler ve bu da kendilerini son derece eleştirmelerine neden olabilir.

Açık ve Örtük Öz Saygı: İçsel, örtük benlik algıları normal olsa da, açık öz saygıları (kendileri hakkında nasıl hissettiklerini bildirmeleri) genellikle düşüktür, özellikle otizmlili olanlarda yaygın olarak görülmektedir (Augestad, 2017; Lodal ve Bond, 2016).

Özsaygıyı Etkileyen Faktörler:

Sosyal Çevre: Öğretmenlerin, akranların ve ebeveynlerin tutumları kritik bir rol oynar. Destekleyici ortamlar özsaygıyı artırırken, damgalanma özsaygıyı azaltır.

Teşhis ve Yaş: Yaş ve belirli engellilik türü (örneğin, Otizm Spektrum Bozukluğu, Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu) farklı özsaygı puanlarına yol açabilir.

İçsel Kontrol Odağı: Başarıları veya başarısızlıkları üzerinde az kontrol sahibi olduklarını hisseden çocukların özsaygıları daha düşük olma eğilimindedir (Sarris ve ark., 2024; Saeed ve ark., 2023).

Özsaygıyı Geliştirme Stratejileri:

Güçlü Yönlere Odaklanın: Çocuğun benzersiz yeteneklerini (spor, müzik veya sanat gibi) belirleyin ve kutlayın; bu, özgüveni artıracaktır.

Olumlu Pekiştirme Sağlayın: Değer gördüklerini hissetmelerine yardımcı olmak için sürekli övgü ve olumlu geri bildirim sunun.

Sosyal Katılımı Teşvik Edin: Sosyal becerileri geliştirmek ve akranlar tarafından kabul görmeyi teşvik etmek için grup etkinliklerine katılımı teşvik edin.

Sosyal Hikayeler Kullanın: Çocukların stresli durumlara hazırlanmalarına ve tepkilerini daha iyi kontrol etmelerine yardımcı olmak için sosyal hikayeler kullanın.

Öz Farkındalığı ve İfadeyi Teşvik Edin: Çocukların duygularını tanımlamalarına ve etkili bir şekilde iletmelerine yardımcı olun.

Kabul Edici Bir Model Olun: Evde ve okulda destekleyici ve kapsayıcı bir ortam oluşturun (Gurney, 2018; Kumar ve Raja, 2009).

Duygusal Durum ve Kaygı Bozuklukları

Öğrenme güçlüğü, otizm ve gelişimsel gecikmeler de dahil olmak üzere özel ihtiyaçları olan çocuklar, okulda yaşadıkları hayal kırıklığı, iletişim sorunları ve katı rutinler nedeniyle ruh hali ve kaygı bozuklukları açısından önemli ölçüde daha yüksek risk altındadır. Yaygın sorunlar arasında kaygı bozuklukları (bazı çalışmalarda %33,9'a kadar), depresyon ve şiddetli sinirlilik yer almaktadır (Gordon-Lipkin ve ark., 2018).

Sık Görülen Sıkıntı Belirtileri:

Davranış Değişiklikleri: Artan sinirlilik, taşkınlık veya inatçılık, genellikle akademik hayal kırıklığını gizlemek için bir "maske" olarak kullanılır.

Duygusal ve Fiziksel Belirtiler: Artan ağlama, duygusal patlamalar ve mide ağrısı veya baş ağrısı gibi fiziksel belirtiler.

Katılık: Artan takıntılı davranış, rutinelere daha sıkı bağlılık veya özel ilgi alanlarına çekilme.

Azalan Motivasyon: Aktivitelere olan ilginin kaybı veya öz saygının azalması (Green ve ark., 2015; assiotis ve ark., 2013).

Özel İhtiyaçları Olan Çocukları Destekleme:

Yapı ve Öngörülebilirlik: Geçişlere yardımcı olmak ve değişimle ilgili kaygıyı azaltmak için görsel programlar kullanın.

Olumlu Pekiştirme: Cezalandırma yerine, güven oluşturmak için övgü ve ödüllere odaklanın (Davis ve ark., 2008).

Aşamalı Maruz Kalma: Çocukları yeni ortamlar gibi korkularla küçük, yönetilebilir adımlarla yüzleşmeye teşvik edin.

Özel Terapiler: Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT), genellikle nörodiverjan bireyler için uyarlanmış, oldukça etkili ve kanıta dayalı bir müdahaledir (Davis ve ark., 2008; Baron ve Faubert, 2005).

Yaygınlık ve Risk Faktörleri: Özel ihtiyaçları olan çocukların ruh sağlığı sorunları yaşama olasılığı daha yüksektir; bir çalışmada, anaokulundaki özel eğitim ihtiyacı olan çocukların %40'ından fazlasına 16 yaşına kadar bir ruh sağlığı bozukluğu teşhisi konulduğu bulunmuştur. Kaygı, Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) olan çocuklarda en sık görülen eşlik eden rahatsızlıklardan biridir ve sosyal kaygı, özgül fobiler ve obsesif-kompulsif davranışları içerir (Bunting ve ark., 2022).

Okul İklimi ve Öğretmen Tutumlarının Etkisi

Olumlu bir okul iklimi ve destekleyici öğretmen tutumları, özel ihtiyaçları olan çocukların akademik başarısı, sosyal entegrasyonu ve duygusal refahı için temel teşkil eder. Saygı, iş birliği ve uygun eğitimle karakterize edilen kapsayıcı ortamlar, öğrenci motivasyonunu doğrudan artırırken, olumsuz öğretmen tutumları ve destekleyici olmayan ortamlar öğrenci kaygısını ve dışlanmasını artırır (Weisel ve Dror, 2006).

Özel Gereksinimli Öğrenciler Üzerindeki Temel Etkileri:

Akademik ve Sosyal Gelişim: Öğretmenler olumlu tutumlar sergilediğinde ve uyarlanabilir stratejiler kullandığında, özel gereksinimli çocuklarda daha yüksek akademik ilerleme, gelişmiş sosyal etkileşim ve daha yüksek öz saygı geliştirirler.

Aidiyet ve Güvenlik: Güvenli alanlar ve olumlu akran ilişkileri de dahil olmak üzere, sıcak bir okul ortamı, öğrencilerin aidiyet duygusu hissetmelerine yardımcı olur, zorbalığı ve izolasyonu azaltır.

Azaltılmış Psikolojik Stres: Destekleyici ortamlar ve öğretmenler, özel gereksinimli çocukların sıklıkla karşılaştığı damgalanma ve kırılganlık riskini azaltır (Sun, 2019).

Öğretmen Tutumlarının Rolü:

Kaynaştırma Başarısının Anahtarı: Öğretmen tutumları, başarılı kaynaştırmada en kritik faktördür. Olumlu, coşkulu öğretmenlerin etkili kaynaştırma stratejilerini uygulama olasılığı daha yüksektir.

Destek ve Eğitimin Etkisi: Uygun eğitim, kaynaklar ve idari desteğe erişimi olan öğretmenler daha özgüvenlidir ve kaynaştırmaya ilişkin olumsuz görüşlere sahip olma olasılıkları daha düşüktür.

Öğretmen İşbirliği: Öğretmenlerin meslektaşlarıyla stratejiler paylaştığı ve ailelerle etkileşim kurduğu işbirlikçi bir kültür, kaynaştırmaya yönelik daha olumlu tutumları teşvik eder (Azevedo ve ark., 2025; Fu ve ark., 2023).

Olumlu Kapsayıcı Bir Ortamın Bileşenleri:

Kapsayıcı Pedagoji: Öğretmenlerin, farklı öğrenme ihtiyaçlarına uygun öğretim yöntemlerini uyarlayabilmeleri için gerekli beceri ve kaynaklara sahip olmalarını sağlamak.

Fiziksel ve Sosyal Ortam: Çeşitliliği önemseyen ve farklılıklara saygı duyan bir kültürle birleştirilmiş güvenli ve erişilebilir bir fiziksel alan oluşturmak.

Paydaş İşbirliği: Okul müdürleri, öğretmenler, veliler ve uzmanlar, uyumlu bir destek sistemi oluşturmak için birlikte çalıştıklarında başarı artar. Olumsuz öğretmen tutumları genellikle kayıtsızlık veya düşük beklentiler olarak kendini gösterir ve bu da engelli öğrencilerin gelişimini ve katılımını doğrudan engeller (Aryani ve ark., 2025).

Savunma Mekanizmaları ve Davranışsal Yansımalar

Özel ihtiyaçları olan çocuklar, kaygı, hayal kırıklığı ve bunaltıcı duyguları yönetmek için genellikle savunma mekanizmalarını bilinçaltı zihinsel süreçleri kullanırlar. Yaygın mekanizmalar arasında yansıtma, inkar, gerileme ve dışa vurma yer alır; bunlar kaçınma davranışları, öfke patlamaları veya katı rutinler olarak kendini gösterebilir. Bu savunmaları anlamak, altta yatan stres faktörlerini belirlemeye yardımcı olur ve bakım verenlerin ve eğitimcilerin davranışsal tepkiselliğin ötesine geçerek empatik destek sağlamalarına olanak tanır; bu da genellikle daha uyumlu başa çıkma stratejilerini teşvik etmek için müdahale gerektirir (Chereneva, 2013).

Özel Gereksinimli Çocuklarda Sık Görülen Savunma Mekanizmaları:

Çocuklar, özellikle Otizm Spektrum Bozukluğu (ASD) veya Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) gibi yüksek stres altındayken, egolarını acıdan veya hayal kırıklığından korumak için belirli bilinçsiz stratejiler kullanabilirler.

Yansıtma: Bir çocuk, istenmeyen kendi duygularını, düşüncelerini veya davranışlarını başkalarına yansıtır; örneğin, kendi saldırgan davranışlarından dolayı bir akranını suçlamak gibi.

Tepki Oluşturma: Bir çocuk, gerçekte hissettiğinin tam tersi şekilde davranır; örneğin, hoşlanmadığı veya korktuğu bir kişiye karşı aşırı sevgi göstermek gibi.

Gerileme: Bir çocuk, stresle başa çıkmak veya rahatlık aramak için daha önceki gelişimsel davranışlara (örneğin, öfke nöbetleri, anlamsız konuşmalar, tuvalet kazaları) geri döner.

İnkâr: Bir durumun gerçekliğini kabul etmeyi reddetmek; örneğin, zor bir sınırlamanın var olmadığını iddia etmek gibi.

Davranışsal İfade: Yasaklanmış duyguları kelimeler yerine eylemlerle ifade etmek, genellikle yıkıcı davranışlara yol açar.

Yer Değiştirme: Öğretmene yönelik öfke gibi duyguları, oyuncak veya kardeş gibi daha savunmasız bir hedefe yönlendirmek (Takyun ve Ogwo, 2020; Abbasi ve Pirani, 2017).

Davranışsal Etkiler ve Belirtiler: Bu savunma mekanizmaları genellikle sadece itaatsizlik olarak yanlış anlaşılabilecek ancak aslında başa çıkma mekanizmaları olan dışa vurulan davranışlar yaratır.

Kaçınmacı Davranış: Kaygıya neden olan görevlerden kaçınmak için yansıtma veya inkârı kullanmak.

Duygusal Patlamalar/Davranışsal Davranışlar: Olgunlaşmamış savunmalar başarısız olduğunda, çocuklar öfke nöbetleri yoluyla yüksek düzeyde hayal kırıklığı sergileyebilirler.

Düşük Uyarlanabilirlik: Çok sayıda savunma mekanizması düşük uyarlanabilirlik puanlarıyla ilişkilidir; bu da özel ihtiyaçları olan çocukların katı davranış kalıpları gösterebileceği ve değişimle mücadele edebileceği anlamına gelir.

İçselleştirme/Dışsallaştırma Davranışları: Özdeşleştirme, davranışsal davranışları azaltmaya yardımcı olabilirken, yansıtma genellikle daha yüksek stres seviyeleriyle ilişkilidir (Takyun ve Ogwo, 2020; Jamilian ve ark., 2014).

Çocukların Savunma Mekanizmalarını Desteklemek:

Ebeveynler ve uzmanlar, çocukların daha işlevsel başa çıkma mekanizmaları geliştirmelerine yardımcı olmak için şu stratejileri benimseyebilirler:

Duyguları Adlandırma: Çocuğun altta yatan duyguyu tanımlamasına ve adlandırmasına yardımcı olun, böylece savunma mekanizmasına duyulan ihtiyacı

azaltın (örneğin, "Hayır, yapmayacağım!" tepkisine karşılık "Korkuyor gibi görünüyorsun" demek gibi).

Duyguları Doğrulama: Davranışsal ifade uygun olmasa bile, yoğun duyguların gerçek olduğunu kabul edin.

Stres Faktörlerini Belirleme: Savunma mekanizmaları kaygı tarafından tetiklendiğinden, çevresel stres faktörlerini azaltmak, otomatik savunmalara duyulan ihtiyacı azaltabilir.

Terapötik Destek: Belirli savunma kalıplarını belirlemek için Çocuklar İçin Savunma Mekanizmaları Derecelendirme Ölçekleri Q-sıralaması (DMRS-Q-C) gibi araçlar kullanan terapistler tarafından önerilen davranışsal müdahaleleri kullanması önerilir.

Popülasyondaki Farklılıklar: Araştırmalar, birçok çocuğun bu mekanizmaları kullandığını gösterirken, fiziksel veya zihinsel engelli bireylerin stresli ortamlarla başa çıkmak için inkâr veya pasif saldırganlık gibi olgunlaşmamış savunmalara daha fazla güvenebileceğini göstermektedir (Abu Al Rub ve ark., 2026; Robinson ve ark., 2023; Lamba ve ark., 2022).

Sonuç ve Öneriler

Kaynaştırma ortamlarında özel ihtiyaçları olan çocuklar, akademik baskı ve yetersiz destek sistemleri nedeniyle sıklıkla sosyal izolasyon, zorbalık, düşük öz saygı ve şiddetli kaygı ile karşı karşıya kalırlar. Etkili çözümler için; kişiselleştirilmiş eğitim planları, öğretmenler için özel eğitim, yardımcı teknolojiler ve destekleyici bir sosyal ortamın oluşturulmasını gerektirir. Ek olarak; çevresel uyarılma, akran destek sistemleri, işbirlikçi yaklaşımlar ve psikososyal danışmanlık destekleride alınması önerilmektedir.

Kaynakça

- Abbasi, M., & Pirani, Z. (2017). Pathological defense mechanisms of parents of deaf children and children with intellectual disabilities: A search for corrective solutions. *Middle East J Disabil Stud*, 7, 1-7.
- Abu Al Rub, M., & Mabreah, S. M. Compassionate Communication as a Protective Mechanism for Psychological Flexibility and Family Adaptation among Parents of Children with Disabilities. Shooroq Mohammed, Compassionate Communication as a Protective Mechanism for Psychological Flexibility and Family Adaptation among Parents of Children with Disabilities.
- Aryani, W. D., Dermawan, O., Kayadibi, S., & Sain, Z. H. (2025). Inclusive Education Management: A Systematic Review of Practices, Challenges, and Solutions in Educational Institutions. *Nidhomul Haq: Jurnal Manajemen Pendidikan Islam*, 10(3), 853-866.
- Augestad, L. B. (2017). Self-concept and self-esteem among children and young adults with visual impairment: A systematic review. *Cogent Psychology*, 4(1), 1319652.
- Azevedo, H., Barat, B., Coelho, V., Machado, F., Soares, M., Dias, P., Peixoto, C. (2025). Exploring teachers' attitudes towards inclusive education: Role of self-efficacy and perceived school climate. *Journal of Research in Special Educational Needs*, 25(4), 1002-1020.
- Baron, L. J., & Faubert, C. (2005). The role of Tai Chi Chuan in reducing state anxiety and enhancing mood of children with special needs. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 9(2), 120-133.
- Bunting, L., Nolan, E., McCartan, C., Davidson, G., Grant, A., Mulholland, C., Shevlin, M. (2022). Prevalence and risk factors of mood and anxiety disorders in children and young people: Findings from the Northern Ireland Youth Wellbeing Survey. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 27(3), 686-700.
- Chereneva, E. A. (2013). Defensive mechanisms of behavior and conceptual sets in socio-psychological adaptation of children with intellectual disabilities.
- Davis, E., Saeed, S. A., & Antonacci, D. J. (2008). Anxiety disorders in persons with developmental disabilities: Empirically informed diagnosis and treatment: Reviews literature on anxiety disorders in DD population with practical take-home messages for the clinician. *Psychiatric Quarterly*, 79(3), 249-263.
- Fu, W., He, X., Sun, Y., Wang, C., Wang, J., & Dong, Y. (2023). The relationship between school climate and general teachers' attitude toward inclusion in China: the mediation effect of teachers' efficacy. *International Journal of Developmental Disabilities*, 69(4), 602-610.

- Green, S. A., Berkovits, L. D., & Baker, B. L. (2015). Symptoms and development of anxiety in children with or without intellectual disability. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 44(1), 137-144.
- Gordon-Lipkin, E., Marvin, A. R., Law, J. K., & Lipkin, P. H. (2018). Anxiety and mood disorder in children with autism spectrum disorder and ADHD. *Pediatrics*, 141(4).
- Gurney, P. W. (2018). *Self-esteem in children with special educational needs*. Routledge.
- Hassiotis, A., Stueber, K., Thomas, B., & Charlot, L. (2013). Mood and anxiety disorders. In *Handbook of psychopathology in intellectual disability: Research, practice, and policy* (pp. 161-175). New York, NY: Springer New York.
- Jamilian, H. R., Zamani, N., Darvishi, M., & Khansari, M. R. (2014). Study of defensive methods and mechanisms in developmental, emotional (internalization), and disruptive behavior (externalization) disorders. *Global Journal of Health Science*, 6(7), 109.
- Koller, D., & Stoddart, K. (2021, August). Approaches that address social inclusion for children with disabilities: A critical review. In *Child & Youth Care Forum* (Vol. 50, No. 4, pp. 679-699). New York: Springer US.
- Koster, M., Nakken, H., Pijl, S. J., & Van Houten, E. (2009). Being part of the peer group: A literature study focusing on the social dimension of inclusion in education. *International Journal of Inclusive Education*, 13(2), 117-140.
- Kumar, S. P., & Raja, B. W. D. (2009). High self-esteem as a coping strategy for students with learning disabilities. *i-Manager's Journal on Educational Psychology*, 2(4), 14.
- Lamba, N., Van Tonder, A., Shrivastava, A., & Raghavan, A. (2022). Exploring challenges and support structures of mothers with children with Autism Spectrum Disorder in the United Arab Emirates. *Research in Developmental Disabilities*, 120, 104138.
- Lindner, K. T., Hassani, S., Schwab, S., Gerdenitsch, C., Kopp-Sixt, S., & Holzinger, A. (2022). Promoting factors of social inclusion of students with special educational needs: Perspectives of parents, teachers, and students. In *Frontiers in Education* (Vol. 7, p. 773230). Frontiers Media SA.
- Locke, J., Shih, W., Kang-Yi, C. D., Caramanico, J., Shingledecker, T., Gibson, J., & Mandell, D. S. (2019). The impact of implementation support on the use of a social engagement intervention for children with autism in public schools. *Autism*, 23(4), 834-845.

- Lodal, K., & Bond, C. (2016). The relationship between motor skills difficulties and self-esteem in children and adolescents: A systematic literature review. *Educational Psychology in Practice*, 32(4), 410-423.
- Mamas, C., Daly, A. J., & Schaelli, G. H. (2019). Socially responsive classrooms for students with special educational needs and disabilities. *Learning, Culture and Social Interaction*, 23, 100334.
- Ozokcu, O. (2018). Investigation of peer relationships of children with and without special needs in the preschool period. *International Journal of Early Childhood Special Education*, 10(2), 92-105.
- Robinson, L. E., Clements, G., Drescher, A., El Sheikh, A., Milarsky, T. K., Hanebutt, R., & Rose, C. A. (2023). Developing a multi-tiered system of support-based plan for bullying prevention among students with disabilities: Perspectives from general and special education teachers during professional development. *School Mental Health*, 15(3), 826-838.
- Sarris, D., Tsodoulos, K., Skordilis, E., Zaragas, H., Koutras, V., Papadimitropoulou, P., & Chatzipetrou, P. (2024). Factors Influencing Self-esteem in Children with Autism: The Role of Psychomotor Clumsiness. *European Journal of Special Education Research*, 10(8).
- Saeed, K. M., Ahmed, A. S., Rahman, Z. M., & Sleman, N. A. (2023). How social support predicts academic achievement among secondary students with special needs: the mediating role of self-esteem. *Middle East Current Psychiatry*, 30(1), 46.
- Sun, C. (2019, October). Impacts of school climate on preschool teachers' attitudes towards inclusion of students with special needs in china. In 2019 3rd International Conference on Economic Development and Education Management (ICEDEM 2019) (pp. 161-165). Atlantis Press.
- Takyun, C. J., & Ogwo, A. (2020). Psychological defense mechanisms and Coping behavior: Parenting of young children with psychological developmental disorders. *International Journal for Psychotherapy in Africa*, 4(1).
- Wang, Z., Huang, J., Wang, L., & Liu, C. (2025). Social participation for students with special needs in inclusive schools: a scoping review. *International Journal of Developmental Disabilities*, 71(5), 643-662.
- Weisel, A., & Dror, O. (2006). School climate, sense of efficacy and Israeli teachers' attitudes toward inclusion of students with special needs. *Education, Citizenship and Social Justice*, 1(2), 157-174.
- Woodgate, R. L., Gonzalez, M., Demczuk, L., Snow, W. M., Barriage, S., & Kirk, S. (2020). How do peers promote social inclusion of children with disabilities? A mixed-methods systematic review. *Disability and Rehabilitation*, 42(18), 2553-2579.



BÖLÜM 54

Sağlıkta İnovasyon Dersi Kapsamında Paramedik Öğrencilerinin Geliştirdiği Projelerin Tematik Analizi

Esra Demirci Ecevit¹ & Yeter Çuvarlar Baş²

Yapay zekâ (YZ), sağlık hizmetlerinde tanı , tedavi ve klinik karar verme süreçlerine yardımcı olma potansiyeli nedeniyle son on yılda hızla gelişen bir araştırma alanı haline gelmiştir. Özellikle derin öğrenme ve makine öğrenimine dayalı teknikler, geleneksel yaklaşımların ötesine geçen büyük ve karmaşık sağlık verilerini analiz etme seçenekleri sunmaktadır (Jiang ve ark., 2017). Bu teknolojiler, karar verme sürecinin tamamen yerini almak yerine, sağlık çalışanlarının klinik muhakemelerine yardımcı olan araçlar olarak kabul edilmektedir (Shortliffe ve Sepúlveda, 2018).

YZ tabanlı uygulamaların sağlık hizmetlerine entegrasyonu, sağlık çalışanlarının eğitimi ve klinik uygulama için yeni ihtiyaçlar yaratmıştır . Sağlık meslekleri öğrencileri için , klinik karar verme süreçlerinde kullanılan yapay zekâ tabanlı sistemleri anlama ve eleştirel olarak analiz etme yeteneği giderek daha önemli bir beceri olarak kabul edilmektedir (Esteva ve ark., 2019). Bu durum, sağlık eğitiminde yapay zekâ okuryazarlığının ve inovasyon tabanlı yaklaşımların önemini vurgulamaktadır .

Sınırlı zaman , eksik klinik veriler ve yüksek belirsizlik, hastane öncesi acil sağlık hizmetlerini hızlı ve doğru kararlar vermeyi gerektiren benzersiz bir bakım ortamı haline getirmektedir . Bu sistemlerdeki paramedikler, hastanın ilk değerlendirmesini yapmaktan, klinik durumu önceliklendirmekten ve uygun müdahaleyi başlatmaktan sorumludur (Al-Shaqsi, 2010). Bu bağlamda , hastane öncesi tedavi karar verme süreçlerine yardımcı olabilecek teknolojik çözümler, hasta güvenliğini ve bakım kalitesini iyileştirme konusunda önemli bir potansiyele sahiptir .

Son yıllarda, yapay zekâ tabanlı sistemlerin acil tıbbi bakımın erken aşamalarında karar verme süreçlerine yardımcı olabileceğini gösteren giderek

¹ Öğr. Gör., İstanbul Gedik Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-1014-939X

² Öğr. Gör., İstanbul Gedik Üniversitesi, ORCID: 0000-0001-9020-1655

daha fazla çalışma yapılmaktadır. Acil çağrı merkezlerinde kullanılan makine öğrenimi tabanlı bir modelin, kalp durması vakalarını belirlemede destekleyici bir araç olarak hizmet edebileceği belirtilmektedir (Blomberg ve ark., 2019). Bu bulgu, özellikle karar destek için, hastane öncesi bakım zincirinde yapay zeka uygulamalarının kullanımının erken bir aşamada mümkün olabileceğini göstermektedir. Ek olarak, yapay zeka tabanlı sistemlerin sağlık hizmetlerinde karmaşık veri modellerini analiz etme ve klinik karar verme süreçlerini destekleme konusunda analitik yeteneklere sahip olduğu bildirilmiştir (Esteva ve ark., 2019).

Bununla birlikte, yapay zeka tabanlı teknolojilerin sağlık hizmetlerine entegrasyonu sadece teknik altyapı meselesi değildir. Teknolojinin kabulü ve etkinliği, sağlık çalışanlarının bu sistemlere ilişkin algıları, güven düzeyleri ve kullanım modellerinden önemli ölçüde etkilenmektedir (Longoni ve ark., 2019). Sağlık eğitimi alan öğrencilerin yapay zeka tabanlı sistemleri nasıl gördüklerini ve hangi klinik sorunlara çözüm olarak gördüklerini incelemek çok önemlidir.

Sağlık eğitiminde proje tabanlı ve deneyimsel öğrenme yaklaşımları, öğrencilerin gerçek dünya sorunlarını analiz etmelerine ve çözmelerine yardımcı olmak için başarılı yöntemler olarak kabul edilmektedir (Kolb ve Kolb, 2005). Ayrıca, tasarım odaklı düşünme yaklaşımı, kullanıcı gereksinimlerini önceliklendiren yaratıcı problem çözme süreçlerini teşvik eder (Brown, 2008).

Mevcut literatür, yapay zeka ve inovasyon tabanlı öğretim yöntemlerinin öncelikle tıp ve hemşirelik öğrencileri için kullanıldığını, paramedik eğitimine özel olarak odaklanan az sayıda çalışma olduğunu göstermektedir. Ancak paramedik öğrencileri, prehospital bakımın özgün koşullarını doğrudan deneyimleyen ve sahaya özgü klinik sorunları yakından tanıyan bir grubu temsil etmektedir. Bu öğrencilerin yapay zekâ temelli inovatif çözüm fikirleri geliştirmesi, prehospital acil sağlık hizmetlerinin geleceğine ilişkin önemli ipuçları sunma potansiyeline sahiptir.

Sağlık İnovasyonu dersi bağlamında, bu araştırma, paramedik öğrencilerinin yapay zekâ tabanlı yenilikler için geliştirdiği yaratıcı fikirleri tematik olarak analiz etmeyi amaçlamaktadır. Araştırma, bu proje fikirlerinin ele aldığı spesifik klinik ihtiyaçları, yapay zekânın tasarlanma amacını ve hastane öncesi acil tıp bakımı bağlamında öne çıkan çözümleri incelemektedir. Bu bağlamda, çalışma, paramedik eğitiminde yenilik tabanlı yaklaşımların mevcut durumuna ilişkin sistematik bir genel bakış sunarak literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmayı hedeflemektedir.

YÖNTEM

Araştırma Tasarımı

Bu çalışma, nitel araştırma yaklaşımlarından doküman incelemesi ve tematik analiz yöntemi kullanılarak yürütülmüştür. Araştırma, İstanbul Gedik Üniversitesi İlk ve Acil Yardım Programı *Sağlıkta İnovasyon* dersi kapsamında yürütülen dönem projelerinin içerik analizine dayanmaktadır. Çalışmanın amacı, öğrenciler tarafından geliştirilen inovatif sağlık teknolojisi fikirlerinin ortak temalarını, odaklandıkları problem alanlarını ve inovasyon yaklaşımlarını sistematik biçimde ortaya koymaktır.

Araştırma Evreni ve Örneklem

Araştırmanın evrenini, 2025–2026 akademik yılı güz döneminde *Sağlıkta İnovasyon* dersi kapsamında üretilen tüm dönem projeleri oluşturmaktadır. Bu kapsamda toplam 30 öğrenci projesi çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmada örnekleme yapılmamış, evrenin tamamı analiz edilmiştir. Değerlendirmeye alınan projeler, ders kapsamında iki aşamalı (Aşama 1 ve Aşama 2) olarak sunulan ve notlandırılan projelerdir.

Veri Kaynakları

Araştırmada kullanılan veriler aşağıdaki kaynaklardan elde edilmiştir:

- Öğrencilerin dönem projesi kapsamında hazırladığı yazılı proje metinleri
- “Sağlıkta İnovasyon Dersi – Dönem Projesi Not Çizelgesi”
- Proje başlıkları ve proje içeriklerine ilişkin açıklamalar

Not çizelgesinde yer alan puanlar nicel karşılaştırma amacıyla değil, projelerin içeriksel çeşitliliğini ve tematik yoğunluğu desteklemek amacıyla kullanılmıştır.

Veri Analizi

Verilerin analizinde tematik analiz yöntemi uygulanmıştır. Analiz süreci, Braun ve Clarke’ın tematik analiz yaklaşımı temel alınarak aşağıdaki aşamalar doğrultusunda yürütülmüştür:

1. **Veriye aşinalık:** Tüm proje başlıkları ve metinleri birden fazla kez okunarak projelerin genel kapsamı ve odaklandıkları alanlar belirlenmiştir.

2. **Başlangıç kodlarının oluşturulması:** Projelerde tekrar eden kavramlar, amaçlar ve problem alanları doğrultusunda açık kodlar oluşturulmuştur. Bu kodlar; *hasta güvenliği, sağlık çalışanı yükünün azaltılması, yapay zekâ*

kullanımı, sensör teknolojileri, erken tanı, dijital kayıt ve izlem gibi ifadeler etrafında şekillenmiştir.

3. **Temaların oluşturulması:** Benzer kodlar bir araya getirilerek üst düzey temalar belirlenmiştir. Kodlama süreci sonunda projeler, içeriklerine göre ana temalar altında sınıflandırılmıştır.

4. **Temaların gözden geçirilmesi ve netleştirilmesi:** Oluşturulan temalar proje içerikleriyle tekrar karşılaştırılmış, temalar arası örtüşmeler ve ayrışmalar değerlendirilmiştir.

5. **Temaların adlandırılması:** Her tema, projelerin ortak yönlerini yansıtabilecek şekilde açık ve kapsayıcı biçimde adlandırılmıştır.

Geçerlik ve Güvenirlik

Çalışmanın güvenilirliğini artırmak amacıyla:

- Tüm projeler aynı değerlendirme kriterleriyle hazırlanmış ve notlandırılmıştır.
- Analiz sürecinde yalnızca metinlerde açıkça ifade edilen içerikler dikkate alınmış, yorumlayıcı ekleme yapılmamıştır.
- Kodlama ve tema oluşturma süreci, proje metinleriyle sürekli karşılaştırılarak yürütülmüştür.

Etik Hususlar

Çalışma kapsamında bireysel öğrenci isimleri analiz sürecinde kullanılmamış, projeler anonimleştirilerek değerlendirilmiştir. Araştırma yalnızca eğitim amaçlı üretilmiş dokümanlar üzerinden yürütülmüş olup herhangi bir insan veya hayvan deneyi içermemektedir.

BULGULAR

Genel Başarı Düzeyi

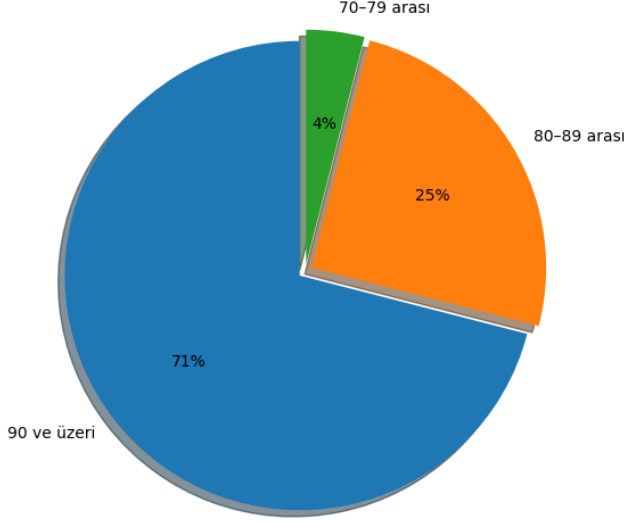
İncelenen 29 geçerli projenin genel başarı ortalaması 90,5 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu, öğrencilerin sağlıkta inovasyon kavramını büyük ölçüde kavradığını ve projelerini yüksek akademik yeterlilikle sunduğunu göstermektedir.

Projelerden:

- 5 proje tam puan (100) almıştır.
- 1 proje, geçerli projeler içinde en düşük puan olan 70 puanı almıştır.
- 1 öğrenci projeyi teslim etmediği için değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Bu dağılım, notların büyük bölümünün yüksek başarı aralığında toplandığını ortaya koymaktadır.

Şekil 1. Projelerin Genel Başarı Dağılımı



Aşama Bazlı Performans Bulguları

Projeler iki aşamalı olarak değerlendirilmiştir:

- Aşama 1 (problem tanımı, inovatif yön, etki analizi)
- Aşama 2 (teknolojik özellikler, sağlık sistemine katkı, eleştirel değerlendirme)

Veriler incelendiğinde, öğrencilerin özellikle problem tanımı ve fikir geliştirme boyutlarında güçlü performans sergiledikleri; buna karşın eleştirel değerlendirme ve teknolojik sınırlılıkları tartışma alanlarında görece daha düşük puanlar aldıkları görülmüştür.

Proje Konularının Dağılımına İlişkin Bulgular

Proje başlıkları incelendiğinde, sağlıkta inovasyon fikirlerinin belirli temalarda yoğunlaştığı görülmektedir. Özellikle:

- Yapay zekâ destekli karar ve izlem sistemleri
 - Giyilebilir ve sensör tabanlı sağlık teknolojileri
 - Acil sağlık hizmetlerinde hasta ve personel güvenliğini artırmaya yönelik sistemler
 - Temassız, non-invaziv veya otomasyon odaklı çözümler
- ön plana çıkan ana odak alanlarıdır.

Bu durum, öğrencilerin saha deneyimleri ve klinik gözlemlerini teknoloji temelli çözümlere dönüştürme eğiliminde olduklarını göstermektedir.

Yüksek Başarı Gösteren Projelerin Ortak Özellikleri

Tam puan alan projelerde ortak olarak:

- Problemin açık ve sahaya dayalı tanımlanması
- Mevcut sistemlerin yetersizliklerinin net biçimde ortaya konması
- Teknolojinin yalnızca araç değil, süreç iyileştirici olarak konumlandırılması
- Hasta güvenliği ve sağlık personeli iş yükü üzerindeki etkilerin birlikte ele alınması

gibi özelliklerin öne çıktığı belirlenmiştir.

TEMATİK ANALİZ

Bu çalışmada incelenen dönem projeleri, içerik analizi yoluyla değerlendirildiğinde sağlıkta inovasyon alanında belirgin temalar etrafında kümelendiği görülmüştür. Temalar, proje başlıkları, problem tanımları ve önerilen çözümlerin ortak özellikleri dikkate alınarak oluşturulmuştur.

Tema 1: Yapay Zekâ Destekli Karar ve Süreç Destek Sistemleri

Projelerin önemli bir bölümü, sağlık profesyonellerinin karar verme sürecini desteklemeyi amaçlayan yapay zekâ tabanlı sistemler üzerine odaklanmıştır. Bu projelerde yapay zekâ; hasta verilerinin analizi, risklerin önceden öngörülmesi, klinik hataların azaltılması ve zaman baskısı altında çalışan sağlık personeline destek sağlama aracı olarak konumlandırılmıştır.

Bu tema altında geliştirilen projelerde, yapay zekâ yalnızca teknik bir yenilik olarak değil, hasta güvenliğini ve bakım kalitesini artıran bir karar destek unsuru olarak ele alınmıştır.

Tema 2: Sensör Tabanlı ve Giyilebilir Sağlık Teknolojileri

İkinci güçlü tema, sensör teknolojileri ve giyilebilir sistemler etrafında şekillenmiştir. Bu projelerde fizyolojik parametrelerin anlık izlenmesi, hasta hareketlerinin değerlendirilmesi ve erken uyarı mekanizmalarının geliştirilmesi ön plana çıkmıştır.

Bu temaya ait projelerde ortak olarak:

- Sürekli izlem,
- Erken risk tespiti,

- Klinik müdahalenin hızlandırılması

amaçlarının vurgulandığı görülmüştür. Sensör teknolojileri, özellikle acil sağlık hizmetleri ve hasta güvenliği bağlamında yenilikçi çözümler sunacak şekilde tasarlanmıştır.

Tema 3: Acil Sağlık Hizmetlerinde Hasta ve Personel Güvenliğini Artırmaya Yönelik İnovasyonlar

Projelerin önemli bir kısmı, acil sağlık hizmetlerinde karşılaşılan fiziksel, bilişsel ve operasyonel riskleri azaltmaya odaklanmıştır. Bu tema kapsamında geliştirilen inovasyonlar; hasta transferi, sedye stabilizasyonu, müdahale sırasında hata riskinin azaltılması ve personelin fiziksel yükünün hafifletilmesi gibi konuları ele almaktadır.

Bu projelerde inovasyon, çoğunlukla mevcut uygulamaların güvenlik açıklarını kapatmaya yönelik süreç iyileştirmeleri şeklinde kurgulanmıştır.

Tema 4: Non-invaziv, Temassız ve Hasta Konforunu Önceleyen Teknolojiler

Bazı projeler, invaziv işlemleri azaltmayı ve hasta konforunu artırmayı hedefleyen temassız veya non-invaziv teknolojilere odaklanmıştır. Bu tema altında geliştirilen çözümler, özellikle çocuklar, yaşlılar ve hassas hasta grupları için daha güvenli ve kabul edilebilir uygulamalar sunmayı amaçlamaktadır.

Bu projelerde hasta deneyimi, inovasyonun merkezinde yer almakta; teknoloji, klinik gerekliliklerle birlikte etik ve konfor boyutlarıyla ele alınmaktadır.

Tema 5: Dijital Kayıt, İzleme ve Sağlık Sistemine Entegrasyon

Bazı projelerde ise odak noktası, dijital kayıt sistemleri, veri bütünlüğü ve sağlık hizmetlerinde standardizasyon olmuştur. Bu temadaki projelerde, manuel işlemlerin azaltılması, kayıtların güvenli ve izlenebilir hale getirilmesi ve sağlık sistemleriyle entegrasyon ön plana çıkmaktadır.

Bu yaklaşım, inovasyonun yalnızca hasta düzeyinde değil, sağlık sistemi ölçeğinde ele alındığını göstermektedir.

Tematik Bulguların Genel Değerlendirmesi

Tematik analiz sonuçları, *Sağlıkta İnovasyon* dersi kapsamında geliştirilen öğrenci projelerinin belirli kavramsal eksenler etrafında yoğunlaştığını göstermektedir. İncelenen projelerde inovasyonun, çoğunlukla soyut veya teorik bir kavram olarak değil; saha deneyimine dayalı, uygulanabilir ve problem odaklı bir yaklaşım çerçevesinde ele alındığı görülmüştür.

Projelerin büyük bölümünde inovatif fikirlerin çıkış noktasını, acil sağlık hizmetlerinde gözlemlenen zaman baskısı, hasta güvenliği riskleri ve sağlık personelinin bilişsel ve fiziksel yükü oluşturmaktadır. Bu durum, öğrencilerin inovasyonu yalnızca yeni bir teknoloji geliştirme olarak değil, mevcut sistemlerdeki kırılgan noktaları güçlendirmeye yönelik bir araç olarak konumlandıklarını ortaya koymaktadır.

Temalar birlikte değerlendirildiğinde, öğrencilerin inovatif çözümleri üç temel düzeyde ele aldığı görülmektedir. İlk düzeyde, hasta güvenliğini doğrudan artırmaya yönelik çözümler ön plana çıkmaktadır. Bu projelerde erken tanı, sürekli izlem, hataların önlenmesi ve travma riskinin azaltılması gibi unsurlar merkezde yer almaktadır. Hasta odaklı bu yaklaşım, inovasyonun klinik çıktılarla ilişkilendirildiğini göstermektedir.

İkinci düzeyde, sağlık profesyonellerinin iş yükünü azaltmaya ve karar süreçlerini desteklemeye yönelik çözümler öne çıkmaktadır. Yapay zekâ destekli karar sistemleri, otomatik kayıt ve izlem mekanizmaları ile sensör tabanlı destekleyici teknolojiler, sağlık çalışanlarının stres altında daha güvenli ve hızlı karar almasını amaçlamaktadır. Bu durum, öğrencilerin sağlık hizmetlerinin insan faktörüne duyarlı bir bakış açısıyla ele aldıklarını düşündürmektedir.

Üçüncü düzeyde ise inovasyonun sağlık sistemi ölçeğinde sürdürülebilirlik ve standardizasyon boyutu dikkat çekmektedir. Dijital kayıt sistemleri, veri bütünlüğü, sistem entegrasyonu ve süreçlerin otomasyonu gibi temalar, bireysel hasta bakımının ötesinde kurumsal ve sistemik faydaları hedeflemektedir. Bu yaklaşım, öğrencilerin sağlıkta inovasyonu mikro düzeydeki klinik uygulamalardan makro düzeydeki sağlık sistemi işleyişine kadar geniş bir perspektifte değerlendirdiklerini göstermektedir.

Tematik bulguların dikkat çekici bir diğer yönü, projelerde ürün odaklı inovasyonlardan ziyade süreç ve sistem odaklı inovasyonların baskın olmasıdır. Öğrenciler, tamamen yeni bir cihaz geliştirmekten çok; mevcut uygulamaları daha güvenli, daha verimli ve daha izlenebilir hale getirmeyi hedefleyen çözümler üretmiştir. Bu durum, sağlık alanında inovasyonun doğasına uygun bir yaklaşım olarak değerlendirilebilir.

Genel olarak tematik analiz, öğrencilerin sağlıkta inovasyon kavramını etik, klinik, teknolojik ve operasyonel boyutlarıyla bütüncül bir şekilde ele aldıklarını ortaya koymaktadır. Projelerin içerikleri, öğrencilerin yalnızca teknik bilgiye değil; aynı zamanda hasta güvenliği, sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği ve insan merkezli tasarım ilkelerine de duyarlı olduklarını göstermektedir.

Tablo1:

	ANA TEMA	TEMANIN KAPSAMI
1	Yapay zekâ destekli karar ve süreç destek sistemleri	Klinik karar verme, otomasyon, hata azaltma, zaman yönetimi
2	Sensör tabanlı ve giyilebilir sağlık teknolojileri	Sürekli izlem, erken uyarı, fizyolojik veri takibi
3	Acil sağlık hizmetlerinde hasta ve personel güvenliği	Ergonomi, stabilizasyon, müdahale güvenliği
4	Non-invaziv ve temassız çözümler	Hasta konforu, invaziv işlemlerin azaltılması
5	Dijital kayıt, izleme ve sistem entegrasyonu	Veri sürekliliği, dijitalleşme, sistem standardizasyonu

TARTIŞMA

Bu çalışmada, sağlıkta inovasyon dersi kapsamında geliştirilen paramedik öğrenci projeleri tematik analiz yöntemiyle incelenmiş ve projelerin belirli amaç temaları etrafında yoğunlaştığı görülmüştür. Elde edilen bulgular, hasta güvenliği, erken tanı ve izlem, sağlık personelinin iş yükünün azaltılması, klinik karar destek mekanizmaları, non-invaziv ve hasta konforu odaklı yaklaşımlar, zaman yönetimi ve dijitalleşme temalarının ön plana çıktığını göstermektedir. Bu temalar, güncel sağlık teknolojileri literatüründe bildirilen eğilimlerle büyük ölçüde örtüşmektedir.

Hasta güvenliğine odaklanan projelerin yaygınlığı, sağlık teknolojilerindeki inovasyonun temel hedeflerinden birinin klinik riskleri azaltmak olduğunu göstermektedir. Özellikle prehospital ve acil bakım ortamlarında insan hatasına bağlı risklerin yüksek olduğu, teknolojik çözümlerin bu risklerin azaltılmasında önemli bir rol üstlendiği belirtilmektedir (Carayon ve ark.,2014; Wachter, 2017). Akıllı izlem sistemleri, otomatik uyarı mekanizmaları ve dijital süreç düzenlemeleri, hasta güvenliğini destekleyen başlıca inovasyon alanları arasında yer almaktadır. Öğrenci projelerinde hata önleme ve komplikasyon riskini azaltmaya yönelik yaklaşımların öne çıkması da bu literatürle uyumlu bir tablo ortaya koymaktadır.

Erken tanı ve sürekli izlem teması, analiz edilen projelerde öne çıkan bir diğer önemli bulgudur. Sağlık hizmetlerinde gecikmiş tanı ve müdahalenin mortalite ve morbiditeyi artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, hayati parametrelerin sürekli ve gerçek zamanlı izlenmesine olanak tanıyan teknolojiler son yıllarda yoğun biçimde araştırılmaktadır. Özellikle giyilebilir sensörler, uzaktan izlem sistemleri

ve mobil sağlık uygulamalarının erken klinik bozulmayı saptamada etkili olduğu gösterilmiştir (Truijen ve ark., 2012 ; Steinhubl ve ark., 2015). Öğrenci projelerinde erken uyarı ve sürekli izleme odaklı yaklaşımların yaygınlığı, öğrencilerin sahadaki klinik ihtiyaçları doğru şekilde tanımlayabildiğini göstermektedir.

Sağlık personelinin iş yükünü azaltmaya yönelik projeler, tematik analizde dikkat çeken bir diğerk bulgudur. Literatürde, özellikle acil sağlık hizmetlerinde çalışan personelin yüksek bilişsel yük, zaman baskısı ve çoklu görev nedeniyle hata yapma riskinin arttığı bildirilmektedir. Dijital otomasyon, karar destek sistemleri ve kayıt süreçlerinin sadeleştirilmesi, bu yükü azaltmaya yönelik temel stratejiler arasında yer almaktadır (Holden ve ark., 2013; Ratwani ve ark., 2018). Öğrenci projelerinin manuel işlemleri azaltmayı ve süreçleri otomatikleştirmeyi hedeflemesi, sağlık bilişimi literatürüyle paralellik göstermektedir.

Karar verme süreçlerini desteklemeye yönelik inovatif yaklaşımlar da projelerde belirgin biçimde yer almıştır. Klinik karar destek sistemlerinin, özellikle acil ve prehospita bakımda karar verme sürecini hızlandırdığı ve standartlaştırdığı bilinmektedir. Yapay zekâ ve algoritma tabanlı sistemlerin, klinik verileri analiz ederek sağlık profesyonellerine rehberlik edebildiğı ve karar kalitesini artırabildiğı gösterilmiştir (Rajkomar ve ark., 2019; Sutton ve ark., 2020). Öğrenci projelerinde karar destek mekanizmalarına odaklanılması, gelecekte paramediklerin teknolojiyle birlikte çalışan profesyoneller olarak konumlanacağına işaret etmektedir.

Non-invaziv ve hasta konforu odaklı bakım teması da çalışmada dikkat çeken bulgular arasındadır. Güncel literatürde, invaziv girişimlerin azaltılmasının hasta deneyimini iyileştirdiğı, tedaviye uyumu artırdığı ve komplikasyon riskini azalttığı vurgulanmaktadır. Özellikle non-invaziv izlem teknolojilerinin hem klinik güvenliği koruduğı hem de hasta memnuniyetini artırdığı bildirilmektedir (Truijen ve ark., 2012). Öğrenci projelerinde non-invaziv çözümlerin sıkça tercih edilmesi, hasta merkezli bakım anlayışının benimsendiğini göstermektedir.

Acil sağlık hizmetlerinde zaman yönetimi, projelerin önemli bir bölümünde temel amaçlardan biri olarak tanımlanmıştır. Prehospita bakımda geçen sürenin klinik sonuçlar üzerindeki etkisi uzun süredir bilinmektedir. Literatürde, müdahale süresinin kısaltılmasının özellikle travma, kardiyak arrest ve akut solunum yetmezliği gibi durumlarda sağkalımı artırdığı bildirilmektedir (Blackwell ve Kaufman, 2002; Lerner ve ark., 2015). Öğrenci projelerinin olay yeri, transfer ve hastane öncesi süreçlere odaklanması, sahadaki gerçek zaman baskısının doğru algılandığını göstermektedir.

Son olarak, sağlık hizmetlerinde dijitalleşme ve kayıt güvenliği teması, projelerin önemli bir bölümünde ortak amaç olarak öne çıkmıştır. Sağlık bilgi sistemlerinde veri sürekliliğinin sağlanması, kayıt hatalarının azaltılması ve bilgi kaybının önlenmesi, hasta güvenliği açısından kritik öneme sahiptir. Literatürde, dijital kayıt sistemlerinin uygun şekilde tasarlandığında klinik süreçleri desteklediği ve bakım kalitesini artırdığı, ancak kullanıcı merkezli olmayan sistemlerin yeni riskler de oluşturabileceği vurgulanmaktadır (Wachter, 2017; Menachemi ve Collum, 2011). Öğrenci projelerinde kayıt güvenliği ve dijitalleşme odaklı çözümlerin yer alması, bu farkındalığın erken aşamada geliştiğini göstermektedir.

Genel olarak, bu çalışmada elde edilen tematik bulgular, sağlık teknolojileri ve inovasyon literatüründe tanımlanan temel eğilimlerle büyük ölçüde örtüşmektedir. Öğrencilerin geliştirdiği projeler, yalnızca teknik yenilikleri değil; hasta güvenliği, klinik etkinlik ve sistem verimliliğini merkeze alan bütüncül bir bakış açısını yansıtmaktadır.

Kaynakça

1. Shaqsi, S. (2010). Models of international emergency medical service (EMS) systems. *Oman Medical Journal*, 25(4), 320–323.
2. Blackwell, T. H., & Kaufman, J. S. (2002). Response time effectiveness: Comparison of response time and survival in an urban emergency medical services system. *Academic Emergency Medicine*, 9(4), 288–295.
3. Blomberg, S. N., Folke, F., Ersbøll, A. K., Christensen, H. C., Torp-Pedersen, C., & Sayre, M. R. (2019). Machine learning as a supportive tool to recognize cardiac arrest in emergency calls. *Resuscitation*, 138, 322–329.
4. Brown, T. (2008). Design thinking. *Harvard Business Review*, 86(6), 84–92.
5. Carayon, P., Wetterneck, T. B., Rivera-Rodriguez, A. J., et al. (2014). Human factors systems approach to healthcare quality and patient safety. *Applied Ergonomics*, 45(1), 14–25.
6. Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B., Kuleshov, V., DePristo, M., Chou, K., Cui, C., Corrado, G., Thrun, S., & Dean, J. (2019). A guide to deep learning in healthcare. *Nature Medicine*, 25(1), 24–29.
7. Holden, R. J., Carayon, P., Gurses, A. P., et al. (2013). SEIPS 2.0: A human factors framework for studying and improving the work of healthcare professionals and patients. *Ergonomics*, 56(11), 1669–1686.
8. Jiang, F., Jiang, Y., Zhi, H., Dong, Y., Li, H., Ma, S., Wang, Y., Dong, Q., Shen, H., & Wang, Y. (2017). Artificial intelligence in healthcare: Past, present and future. *Stroke and Vascular Neurology*, 2(4), 230–243.
9. Kolb, A. Y., & Kolb, D. A. (2005). Learning styles and learning spaces: Enhancing experiential learning in higher education. *Academy of Management Learning & Education*, 4(2), 193–212.
10. Lerner, E. B., Moscati, R. M., & Hauswald, M. (2015). Does EMS time affect survival? *Prehospital Emergency Care*, 19(4), 475–482.
11. Longoni, C., Bonezzi, A., & Morewedge, C. K. (2019). Resistance to medical artificial intelligence. *Journal of Consumer Research*, 46(4), 629–650.
12. Menachemi, N., & Collum, T. H. (2011). Benefits and drawbacks of electronic health record systems. *Risk Management and Healthcare Policy*, 4, 47–55.
13. Rajkomar, A., Dean, J., & Kohane, I. (2019). Machine learning in medicine. *New England Journal of Medicine*, 380(14), 1347–1358.
14. Ratwani, R. M., Reider, J., & Singh, H. (2018). A decade of health information technology usability challenges and the path forward. *JAMA*, 320(8), 743–744.

15. Seppänen, K., Tanninen, A., & Venesoja, A. (2025). Paramedic nursing students' experiences of clinical placement in an ambulance where the teacher is another clinical supervisor: A qualitative study. *International Emergency Nursing*, 83, 101698.
16. Shortliffe, E. H., & Sepúlveda, M. J. (2018). Clinical decision support in the era of artificial intelligence. *JAMA*, 320(21), 2199–2200.
17. Steinhubl, S. R., Muse, E. D., & Topol, E. J. (2015). Can mobile health technologies transform health care? *JAMA*, 310(22), 2395–2396.
18. Sutton, R. T., Pincock, D., Baumgart, D. C., et al. (2020). An overview of clinical decision support systems: Benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digital Medicine*, 3, 17.
19. Truijen, J., van Lieshout, J. J., Wesselink, W. A., & Westerhof, B. E. (2012). Noninvasive continuous hemodynamic monitoring. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 26(4), 267–278.
20. Wachter, R. M. (2017). *The digital doctor: Hope, hype, and harm at the dawn of medicine's computer age*. McGraw-Hill Education.



BÖLÜM 55

Maksiller Gömülü Santral Keserler: Etiyoloji, Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Tuğçe Kayacı¹ & Mine Geçgelen Cesur²

Giriş

Diş sürmesinin engellenmesi sonucu sürmenin başarısız olması ve dişin sürmesi gereken zamanda sürememesi gömülü kalma durumu olarak adlandırılmaktadır (Bondemark & Tsiopa, 2007).

Gron'un (1962) ortaya koyduğu prensiplere dayanarak, normal koşullarda bir dişin, kök gelişimi devam ederken ve nihai kök uzunluğunun yaklaşık dörtte üçüne ulaştığında sürdüğü genel olarak kabul edilmektedir (GRON, 1962). Bu nedenle, sürmüş bir diş normalden daha az kök gelişimi gösteriyorsa, bu diş "erken sürmüş" olarak değerlendirilebilir. Bu durum genellikle süt dişinin erken kaybının bir sonucudur. Buna karşılık, sürmemiş bir diş daha ileri derecede kök gelişimi gösteriyorsa, bu dişin sürme sürecinin engellendiği düşünülmelidir (Becker, 2012).

Daimi dişlerin gömülü kalması karışık dişlenme döneminde sık görülmeyen bir durumdur; ancak gömülü santral keser dişler genellikle dişin sürmemesi ile fark edilir. Maksiller kanin dişler daha sık gömülü kalmasına rağmen, maksiller santral keser dişlerin gömülü kalması daha erken yaşlarda problem oluşturur (Becker, 2002). Bu dişler genellikle kaninlerden birkaç yıl önce, çocuk 8–10 yaşları arasındayken sürer ve gömülmeleri ebeveynler tarafından daha kolay fark edilir (Crawford, 1997). Maksiller anterior bölgede gömülü kalan dişler , bulundukları konum nedeniyle dental ve yüz estetiği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve hastanın beslenme ile psikososyal durumunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Singh et al., 2018).

Maksiller santral keser dişlerin gömülü kalması, üçüncü molar dişler (%24,4) ve maksiller daimi kaninlerden (%2) sonra sıklık açısından üçüncü sırada yer almakta olup, prevalansının %0,03 ile %2,1 arasında değiştiği bildirilmektedir (Al-Zoubi, Alharbi, Ferguson, & Zafar, 2017; Carter &

¹ Arş. Gör. Dt., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Ortodonti Anabilim Dalı
0009-0006-9422-3353

² Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Ortodonti Anabilim Dalı
0000-0002-4234-3496

Worthington, 2016; Ericson & Kurol, 1986; Gisakis, Palamidakis, Farmakis, Kamberos, & Kamberos, 2011; Grover & Lorton, 1985; Thilander & Jakobsson, 1968).

1.Maksiller Gömülü Santral Keserlerin Etiyolojisi

1.1. Lokal Faktörler

Santral keser dişlerin gömülü kalması multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir. Bu süreçte yer alan başlıca faktörler süpernümerer dişler, odontomalar ve travmadır. Süpernümerer dişler ve odontomalar, maksiller keser dişlerin sürmesinde gecikmenin en yaygın nedenleri olup, süpernümerer dişlerin %56–60’ı sürme yoluna doğrudan mekanik engel oluşturarak gömülü kalmaya neden olmaktadır (GREGG & KINIRONS, 1991; Mathias, Lobo-Piller, & Corrêa, 2011).

Süpernümerer dişler maksillada daha sık görülmekte olup prevalansının yaklaşık %2,6 olduğu bildirilmektedir ve maksiller santral keser dişlerin %43’ünde sürmenin gecikmesine veya başarısız olmasına neden olmaktadır (Di Biase, 1969). Morfoloji ve şekillerine göre süpernümerer dişler; konik (küçük ve peg şeklinde), tüberkülat (daha büyük ve fıçı şeklinde), süplemental (normal diş serisinin duplikasyonu) ve odontom (kompleks veya bileşik hamartomatöz oluşumlar) olarak sınıflandırılmaktadır (Di Biase, 1969, 1971a; Foster & Taylor, 1969; Rajab & Hamdan, 2002).

Konik tipteki süpernümerer dişler (mesiodens), tüm süpernümerer dişlerin %89,6’sını oluşturmakta ve sıklıkla anterior maksillada görülmektedir. Genellikle konik şekilli olup normal ya da ters vertikal pozisyonda bulunabilirler. Çoğunlukla sürmemiş olup sıklıkla palatinal konumda bulunmaktadırlar (Rajab & Hamdan, 2002).

Özellikle tüberkülat tip süpernümerer dişlerin maksiller keser dişlerin gömülü kalması ve sürme başarısızlığı ile daha sık ilişkili olduğu belirtilmektedir. Süpernümerer dişlerin komşu yapılar ve oklüzyon üzerindeki etkileri; morfoloji, boyut, sürme durumu ve dental ark içerisindeki konumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Di Biase, 1969; Foster & Taylor, 1969) .

Odontomalar, diş oluşumuna katılan dokulardan gelişen en yaygın tümör tipleri arasında yer almaktadır. 1089 vakayı içeren bir çalışmaya göre odontomlar, tüm odontojenik tümörlerin yaklaşık %42,5’ini oluşturmaktadır (Kokubun et al., 2022). Bu lezyonlar genellikle benign hamartomlar olarak kabul edilmekte olup, morfolojik özelliklerine göre iki ana gruba ayrılmaktadır: Rudimenter diş benzeri yapılar içeren bileşik odontomlar ve normal diş morfolojisine benzemeyen düzensiz doku kitleleri ile karakterize kompleks

odontomlar. Kompozit odontomlar daha sık görülmekle birlikte, kompleks odontomlar tüm odontojenik tümörlerin yaklaşık %5–30'unu oluşturduğu bildirilmektedir (Hidalgo-Sánchez, Leco-Berrocal, & Martínez-González, 2008).

Genellikle asemptomatik olan odontomlar, çoğunlukla rutin radyografik incelemeler sırasında tesadüfen saptanmaktadır. Bununla birlikte, daimi dişlerin gelişimini geciktirebilir ve klinik olarak sürme gecikmesi, süt dişlerinin retansiyonu veya komşu dişlerin yer değiştirmesi gibi bulgulara yol açabilirler (Sivapathasundharam, Biswas, & Preethi, 2019). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan odontojenik ve maksillofasiyal kemik tümörleri sınıflamasına göre odontomlar cinsiyet açısından belirgin bir farklılık göstermemektedir (Adhikari et al., 2021).

Odontomlar sıklıkla anterior maksillada, özellikle keser diş bölgesinde lokalize olmaktadır. Bununla birlikte, kompleks odontomların gömülü maksiller santral keser dişlerle birlikte görülmesi nispeten nadirdir. Bu lezyonlar malign karakter taşımamakta olup, nüks bildirilmemiştir. Odontom oluşumunun; süt dişlerinin sürme döneminde meydana gelen travmalar, enfeksiyonlar, periodontal Malassez artıkları, odontoblast aktivitesindeki artış, kalıtsal hastalıklar ve genetik mutasyonlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenebileceği düşünülmektedir (Samieirad et al., 2022).

Gömülü maksiller kesici dişi olan bir hasta geldiğinde ebeveyn dikkatli bir şekilde sorgulanmalı; geçmişte bir travma öyküsü olup olmadığı ve çocuğun travmaya yatkınlık öyküsü değerlendirilmelidir. Bisiklet kazaları, sandalyeden, merdivenden veya ağaçtan düşme ya da oyun sırasında ağız bölgesine darbe alma gibi travmaya yönelik ayrıntılı sorular sorulmalıdır. Alınan tüm ilgili yanıtlar ve olayların yaklaşık gerçekleşme tarihleri dikkatlice kaydedilmelidir. Ayrıca, olası çocuk istismarı da göz önünde bulundurulmalıdır (Becker, 2012) .

1.2. Gelişimsel Anomaliler ve Sistemik Faktörler

Başarısız sürmenin bir diğer nedeni ise diş malformasyonları veya dilaserasyonlardır. Dilaserasyonlar sıklıkla süt dişine gelen travma sonucu oluşmakta olup, gelişmekte olan daimi diş tomurcuğu süt dişi ile yakın komşuluğu nedeniyle bu travmadan etkilenmektedir. Bu durum, kökün labio-lingual veya medio-distal yönde eğrilik göstermesine yol açmaktadır (Huber, Suri, & Taneja, 2008; Zilberman, Fuks, Ben Bassat, Brin, & Lustmann, 1986). Daimi santral keser dişlerde görülen kök dilaserasyonunun yönü ve konumu, travma anında dişin gelişim evresine bağlı olarak değişmektedir (Ben Bassat, Fuks, Brin, & Zilberman, 1985). Bununla birlikte, bazı dilaserasyon vakalarında travmatik bir etiyolojiye dair herhangi bir bulgu saptanamamakta olup, bu

durumun diş tomurcuğunun ektopik gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (McNamara, Woolfe, & McNamara, 1998).

Dilaserasyonlu dişlerde kökün yönü kron ile uyumlu olmadığından, normal sürme yolu bozulabilir veya diş hiç süremeyebilir. Bununla birlikte, daha hafif dereceli veya daha apikal yerleşimli dilaserasyonlarda dişlerin spontan olarak sürebildiği bildirilmektedir (Zilberman et al., 1986).

Gömülü maksiller santral keser dişlerin oluşumuna katkıda bulunan diğer olası faktörler arasında diş germinin ektopik konumu, sürme yolundaki patolojik engeller, vitalitesini kaybetmiş veya ankilozlu süt keser dişler, süt dişlerinin erken kaybı, mukozal bariyerler, endokrin bozukluklar ve kemik hastalıkları yer almaktadır (Bodenham, 1967a, 1967b; J W Jones & Husain, 1996; J. Warren Jones, 1999).

2. Klinik Bulgular

Gömülü veya sürmemiş dişlerin tanısı genellikle klinik ve radyografik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Süt dişinin ağızda kalmaya devam etmesi, sürmemiş diş bölgesinde yetersiz yer bulunması, gecikmiş sürme ve palatal veya labial mukozada atipik yumuşak doku şişliği, gömülü dişin klinik belirtileri arasında yer almaktadır (Duncan, Ashrafi, Meister, & Pruhs, 1983).

Dişin gömülü olduğunun doğrulanması, gömülü dişin konumu ve yöneliminin belirlenmesi ve komşu dişlerde kök rezorpsiyonu olasılığının değerlendirilmesi için radyolojik inceleme gereklidir. Bununla birlikte, sürmemiş dişin morfolojisinin preoperatif olarak belirlenmesi de tanı ve tedavi planlamasında önemli bir faktördür. Lin ve ark.'na göre , alveoler kret ile daha aşağı konumda bulunan dişlerde, geniş açılı kök dilaserasyonu olanlarda ve kök gelişimi tamamlanmamış dişlerde ortodontik traksiyonun olası prognozu daha iyidir (Lin, 1999a).

Konvansiyonel radyografi, yapıların üç boyutta değerlendirilmesine her zaman olanak tanımamakta ve sıklıkla diğer anatomik yapıların süperpozisyonu nedeniyle görüntülerde örtüşmeler meydana gelmektedir. Bodner ve ark., gömülü dişlerin değerlendirilmesinde konvansiyonel radyografi ile bilgisayarlı tomografinin (BT) görüntü doğruluğunu karşılaştırmıştır. Elde edilen sonuçlar, kron şekli, kök şekli, kron-kök ilişkisi ve dişin eğiminin, iki boyutlu radyografiye kıyasla BT'de anlamlı derecede daha net görüntülendiğini göstermiştir (Bodner, Bar-Ziv, & Becker, 2001).

Son yıllarda konik ışınli bilgisayarlı tomografi (CBCT), gömülü dişlerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir tanı aracı haline gelmiştir. Tıbbi BT'ye kıyasla daha düşük radyasyon dozuna sahip olmasının yanı sıra,

zaman ve maliyet açısından daha avantajlıdır ve farklı açılardan üç boyutlu görüntü elde edilmesine olanak tanımaktadır (Abdelkarim, 2019; Chaushu, Chaushu, & Becker, 2004) .

3. Tedavi Yöntemleri

Tek taraflı veya çift taraflı sürmemiş santral keser dişi bulunan çocukların ebeveynleri, diğer ortodontik problemlere kıyasla genellikle daha erken dönemde tedavi arayışına girmektedir. Klinik açıdan erken tedavi önemlidir, çünkü:

1. Sürmemiş maksiller santral keser diş, estetik, fonksiyon ve konuşma açısından olumsuzluklara yol açabilmektedir,
2. Komşu dişlerin yer değiştirmesine neden olarak sürmemiş diş için gerekli alanı azaltabilmektedir,
3. Aynı taraftaki maksiller kanin dişin sürme yolunu geciktiren ve değiştiren önemli bir çevresel faktör oluşturmaktadır (Kokich & Mathews, 1993).

Gömülü santral keser dişlerin tedavisinde mevcut seçenekler şunlardır;

1. Dişin çekimi ve büyüme tamamlandıktan sonra köprü veya implant ile restorasyonu,
2. Dişin çekimi sonrası lateral keserin santral keser yerine konumlandırılması ve ardından protetik restorasyon uygulanması,
3. Cerrahi ekspozisyon, ortodontik olarak yer açılması ve gömülü dişin doğru pozisyona ortodontik olarak sürdürülmesi. (Lin, 1999b; Tanaka et al., 2006).

Tedavi planlanırken, diş dokularına ve periodonsiyuma en az zarar verecek yaklaşımlar tercih edilmelidir (FRANK, 2000).

Gömülü santral keser dişler nedeniyle tedavi arayan hastaların büyük çoğunluğu çocuk yaş grubundadır. Bu nedenle uygulanabilecek protetik çözümler genellikle geçici nitelikte olup, büyümenin tamamlandığı yaklaşık 18 yaşına kadar birkaç kez modifiye edilmesi gerekmektedir. Ayrıca gömülü dişin çekimi, ileride planlanacak implant tedavisini olumsuz etkileyebilecek ciddi alveoler kemik kaybına neden olabilmektedir. Buna karşılık ortodontik-cerrahi yaklaşım, doğal dişlerin ark içine sürdürülmesini hedeflemekte olup protetik bir destek gerektirmemektedir. Gömülü dişin sürdürülmesi, çevre alveoler kemiğin de eş zamanlı olarak gelişmesini sağlayarak komşu dişlerle benzer kemik kret yüksekliği ve periodontal yapı oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Geçmişte, yer açılması ve etiyolojik faktörün ortadan kaldırılmasının gömülü dişin spontan olarak sürmesi için yeterli olacağı düşünülmekteydi. Ancak kanıta dayalı çalışmalar, spontan sürmenin yalnızca %54–78 oranında gerçekleştiğini , bunun

da 3 yıla kadar gecikebildiğini ve kabul edilebilir spontan hizalanmanın ise oldukça az sayıda hastada görüldüğünü ortaya koymuştur. Ayrıca başarılı vakalarda bile kabul edilebilir hizalanmanın sağlanıp sağlanmadığı net olarak belirtilmemiş olup, birçok hastada ortodontik tedavinin yine gerekli olacağı ve erken faz (faz 1) tedavisinin önemini desteklediği düşünülmektedir (Ashkenazi, Greenberg, Chodik, & Rakocz, 2007; Di Biase, 1971b; Mitchell & Bennett, 1992; Munns, 1981; Witsenburg & Boering, 1981).

Dilaserasyonlu gömülü santral keser dişlerin tedavisi ise daha farklı bir yaklaşım gerektirmekte olup genellikle daha uzun ve komplike bir süreçtir. Bu nedenle birçok hasta, diş hekimi ve ortodontist cerrahi reposition veya çekim sonrası protetik rehabilitasyonu alternatif bir seçenek olarak tercih edebilmektedir (TSAI, 2002a). Cerrahi ekspozisyon sonrası ortodontik traksiyon ve gerekli durumlarda endodontik tedavi ile kombine yaklaşım, uygun vakalarda etkin bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (Uematsu, Uematsu, Furusawa, Deguchi, & Kurihara, 2004). Bununla birlikte, ileri derecede dilaserasyonlu köke sahip gömülü keser dişler; ankiloz ve ektopik sürme riski nedeniyle tanı, tedavi ve prognoz açısından klinisyen için önemli zorluklar oluşturmaktadır. Ayrıca kökün labial kortikal plağı penetre etmesi, ataşman kaybı ve eksternal kök rezorpsiyonu gibi komplikasyonlar da tedavi sürecini daha da karmaşık hale getirebilmektedir (Chang et al., 2016; Topouzelis, Tsaousoglou, Pisoka, & Zouloumis, 2010). Buna rağmen son yıllarda literatürde ortodontik tedavi ile başarılı sonuçların bildirildiği olgu sunumlarının sayısında artış gözlenmektedir (Batra, Duggal, & Parkash, 2005; Kuvvetli, Seymen, & Gencay, 2007).

Czochrowska ve arkadaşlarının, 17–41 yaş aralığındaki bireylerde ototransplantasyon tedavisinin uzun dönem sonuçlarını inceledikleri çalışmada, yöntemin yaklaşık %90 oranında başarı gösterdiği ve elde edilen sonuçların implant destekli protetik tedavilerle benzer düzeyde olduğu bildirilmiştir.(Czochrowska, Stenvik, Bjercke, & Zachrisson, 2002). Ancak bu prosedürün karmaşık iyileşme periyodu nedeniyle, ankiloz ve inflamatuvar kök rezorpsiyonu olmak üzere iki ana komplikasyonu bildirilmiştir (Moss, 1975).

Gömülü maksiller santral kesiciyi cerrahi olarak ekspoze etmek için kullanılan yöntemler şunlardır:

1. Gingivektomi,
2. Apikale pozisyone flep,
3. Kapalı erüpsiyon tekniği,
4. Cerrahi replantasyon,
5. Lazer (Fornaini et al., 2007; Kokich & Mathews, 1993).

Santral kesiciler genellikle labial yönde gömülü bulunur. Kesicinin apikal konumu, hangi açığa çıkarma tekniğinin seçileceğini belirler. Doğru yöntemin seçilmesi, gömülü dişin ortodontik olarak sürdürülmesinden sonra daha stabil ve estetik bir sonuç elde edilmesini sağlar (Kokich & Mathews, 1993).

Gingivektomi, açığa çıkarma sonrasında ekspoz edilen dişin çevresinde en az 3 mm dişeti kalacaksa uygulanabilir. Gingivektomi, gömülü dişin kronunu örten dokunun yaklaşık üçte ikisini kaldıracak şekilde yapılmalıdır. Dokunun diş tekrar örtmesini önlemek amacıyla braket ve/veya periodontal pat yerleştirilebilir. Gömülü maksiller santral kesicilerin açığa çıkarılmasında bu yöntemin endikasyonları oldukça sınırlıdır. Çoğu durumda gömülü diş, mukogingival birleşim seviyesinde ya da bu seviyenin üzerinde konumlanır. Diş bu seviyedeysen eksizyonel bir yaklaşım uygulanırsa, dişetinin büyük bir kısmı uzaklaştırılmış olur ve kronun labial yüzeyi üzerinde yetersiz yapışık dişeti kalır (Kokich & Mathews, 1993).

Apikale pozisyone flep, gömülü santral kesicinin üzerine labial dişetini apikale taşıdığı için öngörülebilir bir yapışık dişeti bandı oluşturur. Ancak bu teknikle ilişkili iki önemli problem vardır: Bunlar yeniden intrüzyon olması ve estetik sorunlardır. Bu nedenle yazarlar artık maksiller santral kesicilerin açığa çıkarılmasında bu tekniği kullanmamaktadır. Bunun istisnası, cerrahi sonrası açık bırakılması gereken ektopik labial gömülü dişlerdir. Bu durumda dişin doğru konumlandırılabilmesi için uygun ortodontik mekaniklerin uygulanmasına olanak sağlamak amacıyla apikale pozisyone flep gereklidir (Becker, 2012; Kokich & Mathews, 1993).

Kapalı erüpsiyon tekniği; flebin kaldırılması, gömülü dişin açığa çıkarılması, diş bir ataşman yerleştirilmesi, flebin yeniden pozisyonlandırılması ve dişin alveolar kret üzerinden sürdürülmesini içerir. Bu yöntem, sürdürülmüş diş üzerinde en doğal görünümlü dişetinin elde edilmesini sağlar. Kron uzunluğu genellikle karşı taraftaki sürmüş maksiller santral kesiciyle uyumlu olur ve böylece daha estetik bir sonuç elde edilir. Ayrıca kapalı erüpsiyon tekniği, dişin sürdürülmesinden sonra yeniden intrüzyon problemini de ortadan kaldırır (Fournier, Turcotte, & Bernard, 1982; Vermette, Kokich, & Kennedy, 1995). Bu yöntemlerle dişler spontan olarak sürebilir ya da bağlanan ataşmanlar aracılığıyla ekstrüviz kuvvet uygulanarak doğal sürme kuvveti desteklenebilir (Kokich & Mathews, 1993; Vanarsdall & Corn, 1977).

Gömülü maksiller santral kesicinin açığa çıkarılmasında kullanılan dördüncü yöntem cerrahi replantasyondur. Bu teknik, özellikle horizontal veya vertikal yönde ciddi derecede rotasyona sahip dişler için uygulanır. Bu dişlerin uygun pozisyonda yeniden konumlandırılması, ortodontik hareketi büyük ölçüde kolaylaştırır (Agrait, Levy, Gil, & Singh, 2003; TSAI, 2002b).

Lazer kullanımı, kanamanın olmaması nedeniyle ağız cerrahisinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu yeni teknik, birçok ortodontik cerrahi işlem için önemli bir tamamlayıcı yöntem olarak kullanılmaktadır (Fornaini et al., 2007).

Çelik ligatür veya altın zincir genellikle ataşmanın üzerindeki eyeletten geçirilerek tamamen kapatılmış cerrahi flebin suture edilmiş kenarından dışarı çıkarılır. Ancak daha önce belirtilen nedenlerden dolayı spontan sürme olasılığı yine de oldukça düşüktür. Komşu dişlerin kökleri arasında yalnızca kron seviyesinde değil, tüm kök uzunluğu boyunca yeterli boşluğu oluşturabilmek için sabit braketli bir ankraj ünitesi gereklidir. Daha sonra bu ankraj ünitesi, gömülü dişe ligatür veya zincir aracılığıyla ekstrüviz kuvvetler uygular. Diş genellikle oldukça hızlı yanıt verir ve hafif kuvvetler uygulanarak ağız ortamına sürer. Diş sürdükten sonra da bu sabit ortodontik sistem; daha önce gömülü olan kesici dişin hizalanması, rotasyonunun düzeltilmesi, dikleştirilmesi ve sıklıkla lingual kök torkunun verilmesi için gerekli olmaya devam eder. Lingual kök torkuna çoğu zaman ihtiyaç duyulur; çünkü süpernümerer dişin kesici dişin lingualindeki fiziksel varlığı, sürmemiş kesici dişi labiale doğru yer değiştirmiştir (Becker, 2012).

Dişlerin sürdürülmesi sürecinde palatinalden uzanan uzatılmış kollu TPA, Ballista loop tekniği, minividalar, kantilever mekanikleri gibi farklı teknikler uygulanabilmektedir (Becker, 2012; Yordanova & Gurgurova, 2021).

Gömülü maksiller santrallerin sürdürülmesi tedavisi her ne kadar komplike olsa da pedodontist, ortodontist, çene cerrahı, endodontist ve periodontologdan oluşan multidisipliner bir ekip ile dikkatli planlama sayesinde başarılı şekilde yönetilebilir (Pomarico, de Souza, & Primo, 2005). Başarılı ortodontik tedaviden sonra bile, gingival çekilme ve/veya klinik kron boyunun uzaması nedeniyle gingival marjinin son konumu estetik açıdan kabul edilebilir değilse periodontal estetik cerrahi gerekli olabilir (Lin, 1999b).

Kaynakça

- Abdelkarim, A. (2019). Cone-Beam Computed Tomography in Orthodontics. *Dentistry Journal*, 7(3), 89. <https://doi.org/10.3390/dj7030089>
- Adhikari, P., Chatterjee, R. P., Gayen, S., Paul, M., Sultana, M., Mahmud, Sk. A., & Das, S. K. (2021). Complex Odontoma: A Case Report. *European Journal of Dental and Oral Health*, 2(2), 1–4. <https://doi.org/10.24018/ejdent.2021.2.2.43>
- Agrait, E. M., Levy, D., Gil, M., & Singh, G. D. (2003). Repositioning an inverted maxillary central incisor using a combination of replantation and orthodontic movement: a clinical case report. *Pediatric Dentistry*, 25(2), 157–160.
- Al-Zoubi, H., Alharbi, A. A., Ferguson, D. J., & Zafar, M. S. (2017). Frequency of impacted teeth and categorization of impacted canines: A retrospective radiographic study using orthopantomograms. *European Journal of Dentistry*, 11(01), 117–121. https://doi.org/10.4103/ejd.ejd_308_16
- Ashkenazi, M., Greenberg, B. P., Chodik, G., & Rakocz, M. (2007). Postoperative prognosis of unerupted teeth after removal of supernumerary teeth or odontomas. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(5), 614–619. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2005.09.032>
- Batra, P., Duggal, R., & Parkash, H. (2005). Managing morphologically atypical impacted teeth orthodontically. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 29(2), 105–112. <https://doi.org/10.17796/jcpd.29.2.b208l383k15n4t28>
- Becker. (2012). *The orthodontic treatment of impacted teeth*. Oxford, United Kingdom: Wiley-Blackwell.
- Becker, A. (2002). Early treatment for impacted maxillary incisors. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 121(6), 586–587. <https://doi.org/10.1067/mod.2002.124171>
- Ben Bassat, Y., Fuks, A., Brin, I., & Zilberman, Y. (1985). Effect of trauma to the primary incisors on permanent successors in different developmental stages. *Pediatric Dentistry*, 7(1), 37–40.
- Bodenham, R. S. (1967a). The treatment and prognosis of unerupted maxillary incisors associated with the presence of supernumerary teeth. *British Dental Journal*, 123(4), 173–177.
- Bodenham, R. S. (1967b). The treatment and prognosis of unerupted maxillary incisors associated with the presence of supernumerary teeth. *British Dental Journal*, 123(4), 173–177.
- Bodner, L., Bar-Ziv, J., & Becker, A. (2001). Image accuracy of plain film radiography and computerized tomography in assessing morphological abnormality of impacted teeth. *American Journal of Orthodontics and*

- Dentofacial Orthopedics*, 120(6), 623–628.
<https://doi.org/10.1067/mod.2001.118780>
- Bondemark, L., & Tsiopa, J. (2007). Prevalence of Ectopic Eruption, Impaction, Retention and Agenesis of the Permanent Second Molar. *The Angle Orthodontist*, 77(5), 773–778. <https://doi.org/10.2319/072506-306.1>
- Carter, K., & Worthington, S. (2016). Predictors of Third Molar Impaction. *Journal of Dental Research*, 95(3), 267–276.
<https://doi.org/10.1177/0022034515615857>
- Chang, N.-Y., Park, J. H., Kim, S.-C., Kang, K.-H., Cho, J.-H., Cho, J.-W., ... Chae, J.-M. (2016). Forced eruption of impacted maxillary central incisors with severely dilacerated roots. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 150(4), 692–702.
<https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2016.04.018>
- Chaushu, S., Chaushu, G., & Becker, A. (2004). The role of digital volume tomography in the imaging of impacted teeth. *World Journal of Orthodontics*, 5(2), 120–132.
- Crawford, L. B. (1997). Impacted maxillary central incisor in mixed dentition treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 112(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(97\)70266-X](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(97)70266-X)
- Czochrowska, E. M., Stenvik, A., Björcke, B., & Zachrisson, B. U. (2002). Outcome of tooth transplantation: Survival and success rates 17–41 years posttreatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 121(2), 110–119. <https://doi.org/10.1067/mod.2002.119979>
- Di Biase, D. D. (1969). Midline supernumeraries and eruption of the maxillary central incisor. *The Dental Practitioner and Dental Record*, 20(1), 35–40.
- Di Biase, D. D. (1971a). The effects of variations in tooth morphology and position on eruption. *The Dental Practitioner and Dental Record*, 22(3), 95–108.
- Di Biase, D. D. (1971b). The effects of variations in tooth morphology and position on eruption. *The Dental Practitioner and Dental Record*, 22(3), 95–108.
- Duncan, W. K., Ashrafi, M. H., Meister, F., & Pruhs, R. J. (1983). Management of the Nonerupted Maxillary Anterior Tooth. *The Journal of the American Dental Association*, 106(5), 640–644.
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.1983.0144>
- Ericson, S., & Kurol, J. (1986). Longitudinal study and analysis of clinical supervision of maxillary canine eruption. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 14(3), 172–176. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1986.tb01526.x>
- Foster, T. D., & Taylor, G. S. (1969). Characteristics of supernumerary teeth in the upper central incisor region. *The Dental Practitioner and Dental Record*, 20(1), 8–12.

- Fournier, A., Turcotte, J.-Y., & Bernard, C. (1982). Orthodontic considerations in the treatment of maxillary impacted canines. *American Journal of Orthodontics*, 81(3), 236–239. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(82\)90056-2](https://doi.org/10.1016/0002-9416(82)90056-2)
- FRANK, C. A. (2000). TREATMENT OPTIONS FOR IMPACTED TEETH. *The Journal of the American Dental Association*, 131(5), 623–632. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2000.0236>
- Gisakis, I. G., Palamidakis, F. D., Farmakis, E. R., Kamberos, G., & Kamberos, S. (2011). Prevalence of impacted teeth in a Greek population. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 2(2), 102–109. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2010.00041.x>
- GREGG, T. A., & KINIRONS, M. J. (1991). The effect of the position and orientation of unerupted premaxillary supernumerary teeth on eruption and displacement of permanent incisors. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 1(1), 3–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.1991.tb00314.x>
- GRON, A. M. (1962). Prediction of tooth emergence. *Journal of Dental Research*, 41, 573–585. <https://doi.org/10.1177/00220345620410030801>
- Grover, P. S., & Lorton, L. (1985). The incidence of unerupted permanent teeth and related clinical cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 59(4), 420–425. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(85\)90070-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(85)90070-2)
- Hidalgo-Sánchez, O., Leco-Berrocal, M. I., & Martínez-González, J. M. (2008). Metaanalysis of the epidemiology and clinical manifestations of odontomas. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 13(11), E730–4.
- Huber, K., Suri, L., & Taneja, P. (2008). Eruption Disturbances of the Maxillary Incisors: A Literature Review. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 32(3), 221–230. <https://doi.org/10.17796/jcpd.32.3.m175g3281100x745>
- Jones, J W, & Husain, J. (1996). Management of the unerupted incisor. *Dental Update*, 23(1), 36–39.
- Jones, J. Warren. (1999). A Medico-legal Review of Some Current UK Guidelines in Orthodontics: A Personal View. *British Journal of Orthodontics*, 26(4), 307–324. <https://doi.org/10.1093/ortho/26.4.307>
- Kokich, V. G., & Mathews, D. P. (1993). Surgical and orthodontic management of impacted teeth. *Dental Clinics of North America*, 37(2), 181–204.
- Kokubun, K., Yamamoto, K., Nakajima, K., Akashi, Y., Chujo, T., Takano, M., ... Matsuzaka, K. (2022). Frequency of Odontogenic Tumors: A Single Center Study of 1089 Cases in Japan and Literature Review. *Head and Neck Pathology*, 16(2), 494–502. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01390-w>
- Kuvvetli, S. S., Seymen, F., & Gencay, K. (2007). Management of an unerupted dilacerated maxillary central incisor: a case report. *Dental Traumatology*, 23(4), 257–261. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2005.00424.x>

- Lin, Y.-T. J. (1999a). Treatment of an impacted dilacerated maxillary central incisor. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 115(4), 406–409. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(99\)70260-X](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(99)70260-X)
- Lin, Y.-T. J. (1999b). Treatment of an impacted dilacerated maxillary central incisor. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 115(4), 406–409. [https://doi.org/10.1016/S0889-5406\(99\)70260-X](https://doi.org/10.1016/S0889-5406(99)70260-X)
- Mathias, M. F., Lobo-Piller, R. G., & Corrêa, M. S. (2011). Treatment of supernumerary teeth. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 12(4), 275–278.
- McNamara, T., Woolfe, S. N., & McNamara, C. M. (1998). Orthodontic management of a dilacerated maxillary central incisor with an unusual sequela. *Journal of Clinical Orthodontics : JCO*, 32(5), 293–297.
- Mitchell, L., & Bennett, T. G. (1992). Supernumerary Teeth Causing Delayed Eruption—A Retrospective Study. *British Journal of Orthodontics*, 19(1), 41–46. <https://doi.org/10.1179/bjo.19.1.41>
- Moss, J. P. (1975). The indications for the transplantation of maxillary canines in the light of 100 cases. *British Journal of Oral Surgery*, 12(3), 268–274. [https://doi.org/10.1016/0007-117X\(75\)90057-8](https://doi.org/10.1016/0007-117X(75)90057-8)
- Munns, D. (1981). Unerupted Incisors. *British Journal of Orthodontics*, 8(1), 39–42. <https://doi.org/10.1179/bjo.8.1.39>
- Pomarico, L., de Souza, I. P. R., & Primo, L. G. (2005). Multidisciplinary therapy for treating sequelae of trauma in primary teeth: 11 years of follow-up and maintenance. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 36(1), 71–75.
- Rajab, L. D., & Hamdan, M. A. M. (2002). Supernumerary teeth: review of the literature and a survey of 152 cases. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 12(4), 244–254. <https://doi.org/10.1046/j.1365-263X.2002.00366.x>
- Samieirad, S., Asadpour, N., Mohtasham, N., EbrahimZadeh, N., Mahrokh, F. M. Z., & Tohidi, E. (2022). A Giant Case of Complex Odontoma in the Posterior Mandible of a Young Adult Female: A Spectacular Case Report. *WORLD JOURNAL OF PLASTIC SURGERY*, 11(1), 141–147. <https://doi.org/10.52547/wjps.11.1.141>
- Singh, H., Kapoor, P., Sharma, P., Dudeja, P., Maurya, R. K., & Thakkar, S. (2018). Interdisciplinary management of an impacted dilacerated maxillary central incisor. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 23(3), 37–46. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.23.3.037-046.oar>
- Sivapathasundharam, B., Biswas, P. G., & Preethi, S. (2019). The World Health Organization classification of odontogenic and maxillofacial bone tumors:

- An appraisal. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 23(2), 178–186.
https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_211_19
- Tanaka, E., Hasegawa, T., Hanaoka, K., Yoneno, K., Matsumoto, E., Dalla-Bona, D., ... Tanne, K. (2006). Severe crowding and a dilacerated maxillary central incisor in an adolescent. *The Angle Orthodontist*, 76(3), 510–518.
[https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2006\)076\[0510:SCAADM\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2006)076[0510:SCAADM]2.0.CO;2)
- Thilander, B., & Jakobsson, S. O. (1968). Local factors in impaction of maxillary canines. *Acta Odontologica Scandinavica*, 26(1–2), 145–168.
<https://doi.org/10.3109/00016356809004587>
- Topouzelis, N., Tsaousoglou, P., Pisoka, V., & Zouloumis, L. (2010). Dilaceration of maxillary central incisor: a literature review. *Dental Traumatology*, 26(5), 427–433. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2010.00915.x>
- TSAI, T.-P. (2002a). Surgical repositioning of an impacted dilacerated incisor in mixed dentition. *The Journal of the American Dental Association*, 133(1), 61–66. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2002.0022>
- TSAI, T.-P. (2002b). Surgical repositioning of an impacted dilacerated incisor in mixed dentition. *The Journal of the American Dental Association*, 133(1), 61–66. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2002.0022>
- Uematsu, S., Uematsu, T., Furusawa, K., Deguchi, T., & Kurihara, S. (2004). Orthodontic treatment of an impacted dilacerated maxillary central incisor combined with surgical exposure and apicoectomy. *The Angle Orthodontist*, 74(1), 132–136. [https://doi.org/10.1043/0003-3219\(2004\)074<0132:OTOAID>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(2004)074<0132:OTOAID>2.0.CO;2)
- Vanarsdall, R. L., & Corn, H. (1977). Soft-tissue management of labially positioned unerupted teeth. *American Journal of Orthodontics*, 72(1), 53–64.
[https://doi.org/10.1016/0002-9416\(77\)90124-5](https://doi.org/10.1016/0002-9416(77)90124-5)
- Vermette, M. E., Kokich, V. G., & Kennedy, D. B. (1995). Uncovering labially impacted teeth: apically positioned flap and closed-eruption techniques. *The Angle Orthodontist*, 65(1), 23–32; discussion 33.
[https://doi.org/10.1043/0003-3219\(1995\)065<0023:ULITAP>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/0003-3219(1995)065<0023:ULITAP>2.0.CO;2)
- Witsenburg, B., & Boering, G. (1981). Eruption of impacted permanent upper incisors after removal of supernumerary teeth. *International Journal of Oral Surgery*, 10(6), 423–431. [https://doi.org/10.1016/S0300-9785\(81\)80079-8](https://doi.org/10.1016/S0300-9785(81)80079-8)
- Yordanova, G., & Gurgurova, G. (2021). Impacted upper central incisors - frequency and factors complicating the treatment protocol. *Folia Medica*, 63(3), 405–412. <https://doi.org/10.3897/folmed.63.e55145>
- Zilberman, Y., Fuks, A., Ben Bassat, Y., Brin, I., & Lustmann, J. (1986). Effect of trauma to primary incisors on root development of their permanent successors. *Pediatric Dentistry*, 8(4), 289–293.



BÖLÜM 56

Periodontitis ve Osteoporoz: Ortak Patofizyolojik mekanizmalar ve Klinik Etkileşimler

Elif Mercan Topcu¹ & Tuğba Aydın²

GİRİŞ

Dünya genelinde birçok insanı etkileyen ve görülme sıklığı yaşla birlikte artan, kronik inflamasyonla ilişkili olan bu iki ayrı hastalık; ortak karakteristik özelliklere sahip olmaları, prognozlarının ortak risk faktörlerinden etkilenmesi ve hormonal değişimlere benzer cevaplar vermeleri nedeniyle ilgi çeken araştırma konuları haline gelmişlerdir.

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kemik mikromimarisinde bozulma ile karakterize, kemik kırığı riskinde artışa yol açan sistemik bir iskelet hastalığıdır (Compston et al., 2019). Özellikle postmenopozal kadınlarda ve ileri yaş popülasyonunda sık görülmekte, buna bağlı olarak sağlık harcamalarında ciddi artışa neden olmaktadır (Kanis et al., 2021).

Periodontitis, subgingival biyofilmden disbiyozis ile başlayan, konağa ait inflamatuvar yanıt tetiklenerek periodontal dokuların yıkımına yol açan bir hastalıktır (Hajishengallis, 2015; Kinane ve ark., 2017). İlerlediğinde diş mobilitesi, diş kaybı, çiğneme yetisinde azalma ve estetik sorunlar baş göstermektedir (Papapanou et al., 2018).

Her iki hastalık da kemik rezorpsiyonunda artış ile ilişkili olup ortak risk faktörleri ve benzer mekanizmalar paylaşmaktadırlar (Natto et al., 2019). İleri yaş, sigara kullanımı, hormonal değişiklikler, vitamin D eksikliği, yetersiz beslenme, diyabet ve kronik inflamasyon gibi faktörler her iki hastalığın gelişiminde rol oynayabilmektedir (Preshaw et al., 2012; Compston et al., 2019). Ayrıca osteoklast aktivasyonunda merkezi öneme sahip RANK/RANKL/OPG sinyal yolu, hem sistemik kemik kaybında hem de alveoler kemik destrüksiyonunda etkili temel mekanizmalardan biridir (Boyce & Xing, 2008).

Payne ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada osteoporozun alveoler kemik yoğunluğunu azaltarak periodontal dokuların destrüksiyona daha yatkın hale gelmesi ihtimali öne sürülmüştür (Payne et al., 2000). Benzer şekilde

periodontitis kaynaklı kronik inflamasyonun da sistemik kemik metabolizmasını etkileyebileceği öne sürülmektedir (Hajishengallis, 2015). Bu nedenle iki hastalık arasındaki ilişki, karşılıklı etkilerin yani çift yönlü ve ortak risk faktörlerinin rol aldığı yani çok faktörlü bir süreç olarak görülmektedir (Penoni et al., 2017).

Bu bölümde osteoporoz ve periodontitis arasındaki epidemiyolojik ve klinik ilişkiyi güncel literatür ışığında ele almayı; ortak patofizyolojik mekanizmalar, tedavi stratejileri ve gelecekteki araştırma alanlarını ayrıntılı biçimde değerlendirmeyi planlamaktayız.

1. OSTEOPOROZUN PATOFİZYOLOJİSİ

Hastalığın temelinde, yaşam boyu devam eden kemik yeniden yapılanması (bone remodeling) dengesinin bozulduğu görülmektedir. Kemik remodeling süreci, temelde üç hücre tipi: osteoklastlar, osteoblastlar ve osteositler tarafından düzenlenmektedir. Osteoporoz gelişiminde osteosit apoptozu, osteoblast fonksiyon kaybı ve osteoklast aktivite artışı önemli rol oynamaktadır (Florencio-Silva et al., 2015).

Kemik metabolizmasının düzenlenmesinde en önemli sistem RANK/RANKL/OPG sistemidir. Osteoklast öncülleri (monosit/makrofaj), yüzeylerindeki RANK reseptörüne osteoblast kaynaklı RANKL bağlanmasıyla olgunlaşırlar; osteoklasta farklılaşarak osteoklast aktivasyonunu artırmaktadırlar. OPG ise bu bağlanmayı çözünebilir yalancı reseptör görevi görerek engeller ve kemik yıkımını durdurur. Osteoporozda RANKL/OPG oranının artması, kemik rezorpsiyonunun hızlanmasına neden olmaktadır (Boyce & Xing, 2008).

Postmenopozal osteoporoz, en sık görülen osteoporoz tipidir ve östrojen düzeyindeki keskin düşüşe bağlı olarak gelişmektedir. Bu östrojen eksikliği, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin düzeyini artırmakta; osteoklast aktivitesini uyarak kemik kaybını hızlandırmakta, kemik yeniden yapılanma dengesini bozarak kemik yoğunluğunu azaltıp kemik mikromimarisini değiştirmektedir (Khosla et al., 2012). Bunun sonucunda özellikle omurga ve kalçada kırık riski oluşabilir. Genellikle bir kemik kırılana kadar belirti göstermeyebilir.

Osteoporozun patofizyolojisinin anlaşılması yalnızca kırık riskinin azaltılması açısından değil, aynı zamanda alveoler kemik kaybı ile ilişkili oral hastalıkların değerlendirilmesi açısından da önem taşımaktadır.

2. PERİODONTİTİSİN PATOGENEZİ

Periodontitis, dental plak biyofilmi ile ilişkili gelişen, periodontal ligament, sement ve alveoler kemiğin progresif yıkımı ile karakterize mikrobiyal disbiyozis ile konağın düzensiz yanıtı arasında gelişen kompleks kronik inflamatuvar bir

hastalıktır (Kinane et al., 2017). Doku yıkımının şiddetini esas olarak konağın inflamatuvar yanıtı belirlemektedir.

Sağlıklı periodontal dokularda oral mikrobiyota ile konak arasında dengeli bir simbiyotik ilişki bulunmaktadır. Ancak yetersiz plak kontrolü, sigara kullanımı, sistemik hastalıklar ve immünolojik değişiklikler gibi faktörler bu dengenin bozulmasına neden olarak disbiyozise yol açmaktadır. Disbiyotik biyofilm içinde özellikle *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ve *Treponema denticola* gibi türlerin artışı görülmektedir. Bu mikroorganizmalar virülans faktörleriyle konak savunmasını bozmakta ve inflamasyonun ilerlemesine sebebiyet vermektedirler (Hajishengallis, 2015).

Bakteriyel ürünler ve lipopolisakkaritler (LPS), gingival epitel hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar ve dendritik hücreler üzerindeki Toll-like reseptörler (TLR) aracılığıyla tanınmaktadır. Bu tanıma sonrası nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) gibi sinyal yolları aktive olmakta ve proinflamatuvar mediyatörlerin salınımı başlamaktadır. Sonuç olarak, interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve prostaglandin E2 (PGE2) düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Bu mediyatörler hem bağ dokusu yıkımını artırmakta hem de osteoklast aktivitesini uyarak alveoler kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunmaktadır (Graves et al., 2011).

Patogenezinde nötrofiller önemli ilk savunma hücreleridir. Nötrofillerin bakteri eliminasyonunda önemli rolü olsa da, aşırı aktivasyonu periodontal doku hasarına neden olur. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve proteolitik enzimler aşırı miktarda salındığında çevre dokularda destrüksiyona neden olabilir. Böylece periodontitiste hem yetersiz hem de aşırı nötrofil yanıtı patolojik sonuçlar doğurabilmektedir (Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Bağ dokusu yıkımında ise matris metalloproteinazlar (MMP'ler) önemli rol oynamaktadır. Özellikle MMP-8, MMP-9 ve MMP-13 kollajen liflerinin parçalanmasına neden olmaktadır. Gingival bağ dokusunda kollajen kaybı, periodontal ligament destrüksiyonu ve cep derinliğinde artış bu süreçle ilişkilidir (Sorsa et al., 2016).

Alveoler kemik kaybının temel mekanizması osteoklast aktivasyonudur. Periodontal inflamasyon sırasında osteoblastlar, fibroblastlar, T ve B lenfositler tarafından RANKL üretimi artarken, osteoprotegerin (OPG) düzeyi görece azalabilmektedir. Artmış RANKL/OPG oranı osteoklast öncüllerinin olgunlaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu hızlandırmaktadır. Bu nedenle periodontitiste görülen alveoler kemik kaybı, yalnızca bakteriyel etkiyle değil, konağın inflamatuvar kemik cevabı ile ortaya çıkmaktadır (Cochran, 2008).

Sonuç olarak, periodontitisin patogenezinin anlaşılması, periodontal tedavilerin geliştirilmesi ve sistemik hastalıklarla olan ilişkilerin açıklanması açısından büyük önem taşımaktadır.

3. OSTEOPOROZ VE PERİODONTİTİS ARASINDAKİ BİYOLOJİK BAĞLANTI

3.1. Ortak Kemik Remodeling Mekanizmaları

Bu bağlamda RANK/RANKL/OPG sistemi iki hastalık arasındaki en önemli ortak moleküler bağlantılardan biridir. Osteoporozda östrojen eksikliği ve yaşlanmaya bağlı olarak RANKL düzeyi artmakta, periodontitiste ise inflamatuvar hücreler ve periodontal fibroblastlar tarafından RANKL üretimi yükselmektedir. Her iki durumda da artmış RANKL/OPG oranı kemik kaybını hızlandırmaktadır (Boyce & Xing, 2008).

3.2. İnflamasyon ve Sitokinler

Kronik inflamasyon osteoporoz ve periodontitis arasındaki temel biyolojik köprülerden biridir. Periodontitis sırasında lokal olarak salınan IL-1 β , IL-6, TNF- α ve PGE2 gibi mediyatörler yalnızca periodontal dokularda değil, sistemik dolaşımında da yükselebilmektedir. Bu sitokinler osteoklastogenezi artırarak sistemik kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilir. Özellikle TNF- α ve IL-6, kemik rezorpsiyonunda güçlü uyarıcı etkiye sahiptir (Graves et al., 2011).

3.3. Östrojen Eksikliği ve Hormonal Etkiler

Östrojen, kemik metabolizmasında osteoklastları baskılayıcı ve osteoblastları destekleyici etki göstermektedir. Aynı zamanda periodontal dokularda vasküler bütünlük, kollajen metabolizması ve inflamatuvar yanıt üzerinde de düzenleyici rol oynamaktadır. Menopoz sonrası östrojen azalması, alveoler kemikte yoğunluk kaybına ve periodontal yıkıma yatkınlığa neden olabilir (Lerner, 2006).

Klinik çalışmalar, postmenopozal kadınlarda düşük kemik mineral yoğunluğu ile artmış klinik ataşman kaybı, cep derinliği ve diş kaybı arasında ilişki bildirmiştir. Bu bulgular hormonal değişikliklerin her iki hastalıkta ortak risk zemini oluşturduğunu düşündürmektedir (Mashalkar et al., 2012).

3.4. Alveoler Kemik Üzerine Sistemik Kemik Kaybının Etkisi

Osteoporoz yalnızca vertebra, femur veya radius gibi iskelet bölgelerini değil, çene kemiklerini de etkileyebilmektedir. Alveoler kemik trabeküler yapısı nedeniyle metabolik değişimlere duyarlı bir bölgedir. Sistemik kemik yoğunluğundaki azalma, alveoler kemiğin mekanik dayanıklılığını azaltabilir ve periodontal inflamasyona karşı daha hassas hale getirebilir. Bu durum periodontitis varlığında kemik kaybının daha hızlı ilerlemesine neden olabilir

(Payne et al., 2000).Bu nedenle dental radyografiler osteoporoz açısından yardımcı tarama aracı olarak da değerlendirilmektedir (Taguchi, 2010).

3.5. Vitamin D, Kalsiyum ve Mineral Metabolizması

Vitamin D, intestinal kalsiyum emilimini artırmasının yanı sıra immünomodülatör etki de göstermektedir. Yetersiz vitamin D düzeyi kemik mineralizasyonunu bozmakta, aynı zamanda inflamatuvar cevabı artırabilmektedir. Periodontal dokularda antimikrobiyal peptid üretimi ve immün denge açısından da önemlidir (Dietrich et al., 2005).

Düşük serum vitamin D düzeyi ile artmış periodontal ataşman kaybı ve alveoler kemik kaybı arasında ilişki bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte, vitamin D ve kalsiyum desteğinin periodontal tedavi sonuçlarını iyileştirebileceği öne sürülmektedir (Bashutski et al., 2011).

3.6. Oksidatif Stres ve Yaşlanma

Yaşlanma sürecinde artan oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve hücrel senesens osteoblast fonksiyonunu azaltırken osteoklast aktivitesini artırabilmektedir. Benzer şekilde periodontal dokularda yaşlanmaya bağlı immün disregülasyon kronik inflamasyonu kolaylaştırmaktadır (Bartold et al., 2010). Bu süreç “inflammaging” olarak tanımlanmakta olup osteoporoz ve periodontitisin birlikte görölme sıklığını açıklayan önemli kavramlardan biridir.

3.7. Ortak Risk Faktörleri

Osteoporoz ve periodontitis birçok ortak çevresel ve sistemik risk faktörünü paylaşmaktadır. Bunlar arasında ileri yaş, sigara kullanımı, diyabet, yetersiz beslenme, fiziksel inaktivite, düşük sosyoekonomik durum ve kronik stres yer almaktadır. Özellikle sigara, osteoblast fonksiyonunu baskılayarak kemik kaybını artırırken periodontal iyileşmeyi de olumsuz etkilemektedir. Diyabet ise hem kemik kalitesini bozmakta hem periodontal inflamasyonu şiddetlendirmektedir (Preshaw et al., 2012).

3.8. Çift Yönlü İlişki Hipotezi

Güncel literatürde osteoporozun periodontitis riskini artırabileceği, periodontitisin ise sistemik inflamasyon aracılığıyla kemik metabolizmasını etkileyebileceği düşünülmektedir. Ancak bu ilişkinin kesin nedensel yönü henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Büyük olasılıkla ilişki tek yönlü değil; ortak risk faktörleri, inflamasyon ve kemik biyolojisinin kesiştiği çift yönlü bir etkileşim söz konusudur (Natto et al., 2019).

4. KLİNİK KANITLAR VE EPİDEMİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Özellikle postmenopozal kadınlarda yapılan araştırmalarda, düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) ile artmış cep derinliği, klinik ataşman kaybı (CAL) ve alveoler kemik kaybı arasında ilişki saptanmıştır. Tezal ve arkadaşları, sistemik kemik yoğunluğu düşük bireylerde periodontal ataşman kaybının daha fazla olduğunu göstermiştir (Tezal et al., 2000).

Benzer şekilde NHANES verileri kullanılarak yapılan bazı analizlerde, osteopeni ve osteoporozu olan bireylerde diş kaybı prevalansının arttığı bildirilmiştir. Diş kaybı multifaktöriyel olsa da, uzun dönem periodontal yıkımın önemli bir sonucu olması nedeniyle anlamlı bir gösterge kabul edilmektedir (Wactawski-Wende, 2001).

Payne ve arkadaşları tarafından yürütülen longitudinal bir çalışmada, postmenopozal kadınlarda düşük sistemik BMD'ye sahip bireylerde alveoler kemik kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir (Payne et al., 2000).

Brennan-Calanan ve arkadaşlarının çalışmaları da postmenopozal kadınlarda düşük mandibular kemik yoğunluğu ile daha yüksek periodontal destrüksiyon arasında ilişki bildirmiştir. Bu bulgular, hormonal değişikliklerin iki hastalık arasında ortak zemin oluşturduğunu desteklemektedir (Brennan et al., 2007).

Son yıllarda yayımlanan sistematik derleme ve meta-analizler, osteoporoz ile periodontitis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğunu göstermektedir. Penoni ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde, osteopeni veya osteoporozu olan bireylerde periodontal hastalık görülme olasılığının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (Penoni et al., 2017).

Wu ve arkadaşlarının havuz analizinde ise osteoporozu olan bireylerde periodontitis riskinin arttığı, özellikle kadın popülasyonda bu ilişkinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (Wu et al., 2020).

Çok sayıda çalışma osteoporozu olan bireylerde diş kaybının daha fazla olduğunu göstermiştir. Krall ve arkadaşları, düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip kadınlarda diş kaybı riskinin arttığını bildirmiştir (Krall et al., 1996).

Panoramik ve periapikal radyografiler kullanılarak yapılan birçok çalışma, osteoporotik bireylerde mandibular kortikal kemikte incelmeye, trabeküler yoğunluğun azalması ve alveoler kret seviyesinde düşüş bildirmiştir. Taguchi ve arkadaşları, dental panoramik radyografilerin osteoporoz açısından tarama aracı olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür (Taguchi, 2010).

Bazı yeni çalışmalar periodontal tedavi sonrası sistemik inflamatuvar belirteçlerde azalma olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, periodontitis kontrolünün

sistemik kemik metabolizması üzerine dolaylı olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Ancak periodontal tedavinin osteoporoz progresyonunu doğrudan azaltıp azaltmadığı henüz net değildir (D'Aiuto et al., 2013).

Bugünkü literatür genel olarak şu görüşü desteklemektedir:

- Düşük BMD ile periodontal yıkım arasında ilişki vardır.
- Osteoporoz özellikle postmenopozal kadınlarda periodontitis şiddetini artırabilir.
- Ortak risk faktörleri önemli rol oynar.
- İlişki muhtemelen tek yönlü değil, multifaktöriyel ve çift yönlüdür.

5. BİSFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA PERİODONTAL TEDAVİ: PLANLAMA VE DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN NOKTALAR

Bisfosfonatlar, osteoporoz başta olmak üzere Paget hastalığı, kemik metastazları ve hiperkalsemi gibi durumlarda yaygın olarak kullanılan antiresorptif ilaçlardır. Bu ajanlar kemik mineral yoğunluğunu artırarak kırık riskini düşürürler. Ancak özellikle uzun süreli kullanımda çene kemiklerinde iyileşme kapasitesinin azalması ve MRONJ (ilaca bağlı çene osteonekrozu) gelişme riski nedeniyle dental tedavi planlamasında özel dikkat gerektirir (Ruggiero et al., 2022).

Periodontal cerrahi, flap operasyonları, kemik grefti uygulamaları ve çekim gerektiren ileri periodontal vakalar MRONJ açısından dikkatle değerlendirilmelidir (Khan et al., 2015). Bisfosfonat tedavisi altındaki bireylerde amaç yalnızca periodontitis tedavisi değil, aynı zamanda invaziv işlemleri minimize ederek oral enfeksiyon yükünü azaltmaktır.

Bu kapsamda, periodontal tedavi öncesi ayrıntılı medikal anamnez alınmalıdır. Özellikle aşağıdaki noktalar sorgulanmalıdır:

- Kullanılan ilacın tipi (oral/IV)
- Kullanım süresi
- Endikasyon
- Eş zamanlı denosumab veya steroid kullanımı
- Diyabet varlığı
- Sigara kullanımı
- Önceden geçirilmiş MRONJ öyküsü

- Kemoterapi / immünsüpresyon öyküsü

MRONJ riski, osteoporoz nedeniyle oral bisfosfonat kullanan hastalarda düşük, malignite nedeniyle yüksek doz IV bisfosfonat kullanan hastalarda ise belirgin şekilde daha yüksektir (Ruggiero et al., 2022).

Bu hastalarda, cerrahi olmayan periodontal tedavi ile inflamasyon azaltılabilir, cep derinlikleri düşürülebilir ve cerrahi gereksinim azaltılabilir. Bu yaklaşım MRONJ riskini düşürmek açısından önemlidir (Otomo-Corgel, 2012). Cerrahi tedavi ise risk-fayda analizi yapılarak planlanmalıdır. İnvaziv tedaviler içerisinde: flap operasyonları, osseöz rezektif cerrahi, diş çekimi ile kombine periodontal cerrahi, kron uzatma operasyonları, rejeneratif tedaviler, kemik greftleme gibi tedaviler bulunmaktadır.

Bifosfonat kullanan hastada 8 haftadan uzun açık kemik yüzeyi, iyileşmeyen çekim soketi, ağrı, fistül, supürasyon, diş mobilitesi, şişlik, alt dudakta parestezi gibi bulgular görülüyorsa ileri periodontal tedavi durdurulmalıdır (Khan et al., 2015).

Klinik Yaklaşım Özeti

Hasta Grubu	Periodontal Yaklaşım
Oral bisfosfonat <4 yıl, ek risk yok	Rutin tedavi, dikkatli cerrahi
Oral bisfosfonat >4 yıl veya steroid kullanımı	Cerrahide dikkat, hekim konsültasyonu
IV bisfosfonat (onkoloji)	İnvaziv işlemlerden mümkünse kaçın
Aktif MRONJ şüphesi	Cerrahiye sevk

6. GELECEK PERSPEKTİFLER VE ARAŞTIRMA ALANLARI

Güncel literatür, bu iki hastalığın kesişim noktasında çok sayıda yeni araştırma alanı bulunduğunu göstermektedir. Özellikle kişiselleştirilmiş tıp, biyobelirteçler, yapay zekâ destekli tanı sistemleri ve konak yanıtını modüle eden tedaviler ön plana çıkmaktadır (Papapanou et al., 2020).

6.1. Ortak Biyobelirteçlerin Belirlenmesi

Serum, tükürük ve gingival sulkus sıvısında ölçülebilen RANKL, OPG, IL-6, TNF- α , osteokalsin ve DKK-1 gibi belirteçlerin hem sistemik kemik kaybı hem de periodontal destrüksiyon ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu belirteçler sayesinde yüksek riskli bireylerin erken dönemde saptanması mümkün olabilir

(Bostanci et al., 2021). Özellikle tükürük temelli tanı testleri non-invaziv olmaları nedeniyle gelecekte periodontal kliniklerde osteoporoz risk taraması için potansiyel taşımaktadır.

6.2. Yapay Zekâ ve Dijital Tanı Sistemleri

Yapay zekâ uygulamaları, dental radyograflerden osteoporoz taraması için umut verici sonuçlar vermektedir. Panoramik radyograflerde mandibular kortikal kalınlık, trabeküler yapı ve kemik yoğunluğu analiz edilerek osteoporoz riski tahmin edilebilmektedir. Aynı şekilde periodontal kemik kaybı otomatik olarak değerlendirilebilmektedir (Lee et al., 2022). Gelecekte tek bir panoramik radyografi üzerinden hem periodontal hastalık şiddeti hem de sistemik osteoporoz riski hakkında eşzamanlı bilgi elde edilmesi mümkün olabilir.

6.3. Konak Modülasyon Terapisi

Periodontitis tedavisinde yalnızca bakteriyel yükü azaltmak değil, konağın aşırı inflamatuvar yanıtını modüle etmek de önemli hale gelmiştir. Subantimikrobiyal doz doksisisiklin, omega-3 yağ asitleri, resolvinler, statinler ve anti-sitokin ajanlar host modülasyon terapisi kapsamında değerlendirilmektedir. Bu ajanların hem periodontal inflamasyonu hem de kemik rezorpsiyonunu azaltabileceği düşünülmektedir (Hastürk & Kantarcı, 2015).

6.4. Kemik Anabolik Tedaviler ve Periodontal Rejenerasyon

Paratiroid hormon analogları osteoporoz tedavisinde kemik yapımını artırmaktadır. Son yıllarda teriparatidin periodontal cerrahi sonrası kemik rejenerasyonunu artırabileceğini gösteren çalışmalar yayımlanmıştır. Bu bulgu, sistemik kemik anabolik ajanların periodontal rejeneratif tedavilerde yardımcı kullanımını gündeme getirmiştir (Bashutski et al., 2010).

İlerleyen dönemde sklerostin inhibitörlerinin ve yeni kemik yapıcı ajanların alveoler kemik kaybı tedavisindeki yeri araştırılacaktır.

6.5. Mikrobiyom ve Osteoimmünoloji

Oral mikrobiyom ile sistemik kemik metabolizması arasındaki ilişki yeni gelişen alanlardan biridir. Disbiyotik oral mikrobiyotanın sistemik inflamasyon nedeniyle kemik remodeling sürecini etkileyebileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda bağırsak mikrobiyotası da kalsiyum emilimi, bağışıklık yanıtı ve kemik yoğunluğu üzerinde rol oynamaktadır (Hajishengallis & Chavakis, 2021). Bu nedenle gelecekte oral ve intestinal mikrobiyomun modülasyonu, probiyotik ve prebiyotik yaklaşımlar ile hem periodontitis hem osteoporoz yönetimi hedeflenebilir.

6.6. Kişiselleştirilmiş Risk Modelleri

Her osteoporotik bireyde periodontitis gelişmemekte, her periodontitis hastasında da sistemik kemik kaybı görülmemektedir. Bu nedenle genetik yatkınlık, yaşam tarzı faktörleri, inflamatuvar biyobelirteçler ve radyolojik verileri birleştiren kişiselleştirilmiş risk modellerine ihtiyaç vardır. Bu modeller sayesinde hangi hastaların periodontal takip ya da osteoporoz değerlendirmesi gerektirdiği öngörülebilir (Tonetti et al., 2018).

6.7. Multidisipliner Klinik Yaklaşım

Gelecekte periodontologlar, endokrinologlar, romatologlar, aile hekimleri ve geriatri uzmanlarının daha entegre çalışması beklenmektedir. Dental kliniklerde osteoporoz taraması; tıp kliniklerinde ise oral sağlık değerlendirmesi yaygınlaşabilir. Bu yaklaşım yaşlanan toplumlarda koruyucu sağlık hizmetleri açısından önemlidir (Compston et al., 2019).

SONUÇ

Osteoporoz ve periodontitis, farklı anatomik bölgeleri etkileyen iki ayrı hastalık olarak tanımlansa da, güncel kanıtlar bu hastalıkların ortak biyolojik mekanizmalar ve benzer risk faktörleri üzerinden birbirleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Her iki hastalıkta da osteoklast aktivasyonunda artış, RANK/RANKL/OPG dengesinin bozulması, kronik inflamasyon, yaşlanma, hormonal değişiklikler ve yaşam tarzı faktörleri önemli rol oynamaktadır. Osteoporoz sistemik kemik kaybı yoluyla alveoler kemiğin direncini azaltabilirken, periodontitis kaynaklı kronik inflamasyon da kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilmektedir.

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar özellikle postmenopozal kadınlarda düşük kemik mineral yoğunluğu ile periodontal yıkım, diş kaybı ve alveoler kemik rezorpsiyonu arasında anlamlı ilişkiler bildirmiştir. Bununla birlikte, mevcut veriler, ilişkinin tek yönlü nedensel bir bağdan ziyade çok faktörlü ve çift yönlü bir etkileşim şeklinde değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Bu nedenle osteoporoz tanısı alan bireylerde periodontal sağlık değerlendirmesi yapılması, ileri periodontitisli hastalarda ise sistemik kemik sağlığının sorgulanması önem taşımaktadır. Multidisipliner yaklaşım sayesinde erken tanı, koruyucu uygulamalar ve daha etkili tedavi planlaması mümkün olabilir.

Sonuç olarak, osteoporoz ve periodontitis ilişkisi, yalnızca iki hastalığın kesişimi değil, sistemik sağlık ile oral sağlığın ayrılmaz bütünlüğünü gösteren önemli bir klinik modeldir.

KAYNAKLAR

1. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393:364–376.
2. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2021.
3. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:30–44.
4. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038.
5. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: consensus report and classification. *J Clin Periodontol*. 2018.
6. Natto ZS, et al. Association between osteoporosis and periodontal disease: systematic review. *Oral Dis*. 2019.
7. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55:21–31.
8. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473:139–146.
9. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic women. *J Periodontol*. 2000.
10. Penoni DC, et al. Association between osteoporosis/osteopenia and periodontal disease: systematic review. *Braz Oral Res*. 2017.
11. Florencio-Silva R, et al. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int*. 2015.
12. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012.
13. Graves DT, Li J, Cochran DL. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *J Dent Res*. 2011;90:143–153.
14. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:426–440.
15. Sorsa T, Gursoy UK, Nwhator S, et al. Analysis of matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva. *J Clin Periodontol*. 2016.
16. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol*. 2008;79:1569–1576.

17. Lerner UH. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res*. 2006.
18. Mashalkar PP, et al. Osteoporosis and periodontal disease in postmenopausal women. *J Indian Soc Periodontol*. 2012.
19. Taguchi A. Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs. *Oral Dis*. 2010
20. Dietrich T, Nunn M, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:575–580.
21. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *J Dent Res*. 2011;90:1007–1012.
22. Bartold PM, Ivanovski S, Darby IB. Imflammation: the link between aging, periodontitis and systemic disease. *Periodontol 2000*. 2010;72:112–133
23. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, et al. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2000.
24. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol*. 2001.
25. Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, et al. Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2007.
26. Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, et al. Associations between osteoporosis and risk of periodontitis: pooled analysis. *Oral Dis*. 2020.
27. Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss associated with osteoporosis. *J Periodontol*. 1996.
28. D’Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and systemic outcomes. *J Clin Periodontol*. 2013.
29. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw—2022 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80:920–943.
30. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30:3–23.
31. Otomo-Corgel J. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *J Periodontol*. 2012.
32. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis classification and future perspectives. *J Clin Periodontol*. 2020.

33. Bostanci N, Belibasakis GN. Biomarkers of periodontal disease and bone metabolism. *Front Oral Health*. 2021.
34. Lee KS, Jung SK, Ryu JJ, et al. Deep learning applications in panoramic radiography for osteoporosis screening. *Sci Rep*. 2022.
35. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol 2000*. 2015;69:255–273.
36. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med*. 2010;363:2396–2405.
37. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis framework and future risk assessment. *J Periodontol*. 2018.



BÖLÜM 57

Le Fort 1 Osteotomisi ve Modifikasyonları

Emine Diker¹ & Onur Yılmaz²

1. GİRİŞ

Le Fort I osteotomisi, maksillanın sagittal, aksiyal ve koronal düzlemlerde üç boyutlu olarak repozisyonuna olanak tanıyan temel bir ortognatik cerrahi prosedürdür.

Bu teknik, maksillofasiyal kompleksin sert ve yumuşak doku bileşenlerindeki morfolojik, fonksiyonel ve estetik deformitelerin cerrahi rekonstrüksiyonunda güvenilir ve öngörülebilir sonuçlar sağlamaktadır.

2. TARİHÇE

Le Fort I osteotomisi, bugün modern ortognatik cerrahinin temelini oluşturan en önemli prosedürlerden biri olup, gelişimi 19. yüzyılın ortalarına kadar uzanır.

1859 yılında Von Langenbeck tarafından nazofarengeal poliplerin eksizyonu için maksillaya ilk cerrahi erişimi tanımladı. 1867 yılında Cheever, epistaksis tedavisinde ilk hemi-maksiller down-fracture uygulamasını gerçekleştirdi. 1901'de René Le Fort kadavra çalışmalarıyla maksilladaki doğal kırık hatlarını tanımladı; Le Fort I–II–III sınıflandırması oluşturdu. 1927'de Wassmund, orta yüz deformitelerinin düzeltilmesi için ilk planlı Le Fort I osteotomisini tanımladı. 1934 yılında Axhausen, maksillanın tam mobilizasyonunu gerçekleştirdi. 1942'de Schuchardt, pterigomaksiller ayrımın stabilite açısından gerekliliğini vurguladı. 1965 yılında Obwegeser, yumuşak doku ve kemik direncinden arındırılmış tam mobilizasyon konseptini geliştirdi. Bu konsept, günümüzdeki Le Fort I osteotomisinin temelini oluşturur. Obwegeser'in çalışmalarıyla birlikte maksilla ve mandibulanın birlikte hareket ettirilebildiği bimaksiller cerrahi dönemi başlamıştır. 1975'te Bell, total down-fracture sonrası vasküler bütünlüğün korunduğunu gösterdi; maksiller revaskülarizasyon kavramını tanımladı. 1973–1985 yılları arasında Michelet, Luhr, Horster, Luyk & Ward-Booth, rijit internal fiksasyon (RİF) tekniklerini geliştirdi; modern stabilite anlayışı oluştu.

3. KLASİK (GELENEKSEL) LE FORT 1 OSTEOTOMİSİ

Klasik Le Fort I osteotomisi, maksillanın monoblok hâlinde mobilizasyonunu sağlayan, orta yüz deformitelerinin tedavisinde en sık kullanılan ortognatik cerrahi prosedürdür.

Bu cerrahi teknik, maksillanın nazal taban düzeyinde horizontal osteotomi hattı oluşturulması esasına dayanmaktadır.

4. MODİFİYE TEKNİKLER

4.1. KLASİK LE FORT I BASAMAK (STEP) OSTEOTOMİSİ

Klasik Le Fort 1 basamak osteotomisi, Bennett & Wolford (1985) tarafından tanımlanan, klasik le fort I osteotomisine zigomatikomaksiller bölgede eklenen basamak osteotomisi ile karakterize bir tekniktir.

Klasik Le Fort I osteotomisinde görülen horizontal osteotomi hattına bağlı istenmeyen superior translasyon ve azalmış kemik temas yüzeyine bağlı mekanik stabilite problemlerini azaltmak amacıyla geliştirilmiştir.

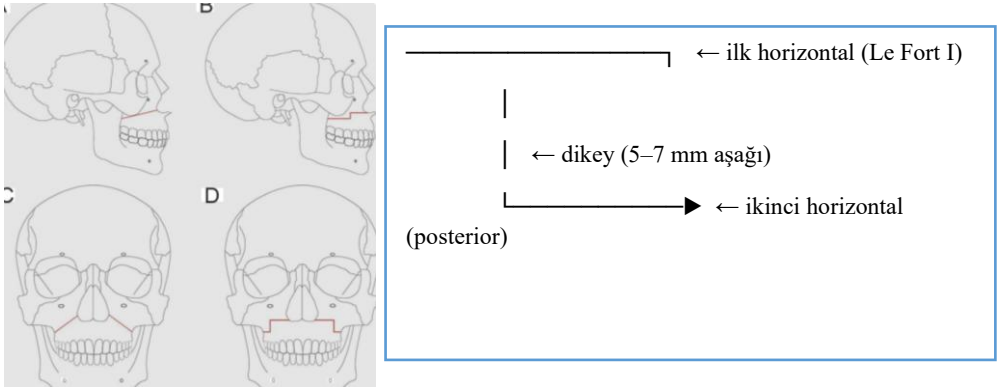
ENDİKASYONLAR

- Saf anteroposterior maksiller ilerletme gereksinimi
- Vertikal maksiller hareket planlanmayan olgular
- Maksiller retrüzyona bağlı Sınıf III iskeletsel ilişki

KONTRENDİKASYONLAR

- Estetik beklentinin orta yüz–paranasal projeksiyona odaklandığı hastalar
- Vertikal maksiller hareket planlanan olgular
- Orta yüz (zigomatik–infraorbital) hipoplazisi

CERRAHİ TEKNİK



Klasik basamak osteotomisi, standart Le Fort I horizontal osteotomisine posterior zigomatikomaksiller bölgede eklenen inferior bir vertikal osteotomi ve tekrar posteriora giden bir horizontal osteotomi ile oluşturulur.

STEINMANN PİN FİKSASYONU

Bennett ve Wolford, orijinal teknikte klasik basamak osteotomisini Steinmann pin stabilizasyonu ile birlikte tanımlamış; bu yöntem, modern rijit internal fiksasyon sistemlerinin yaygınlaşmasıyla günümüzde yerini miniplak-vida stabilizasyonuna bırakmıştır.

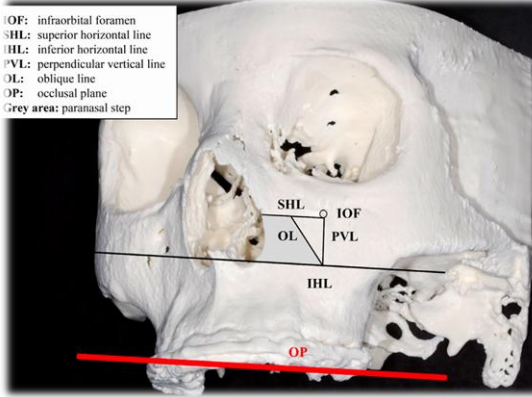
4.2. Modifiye Le Fort I Basamak (Step) Osteotomisi

Bennett ve Wolford tarafından tanımlanan klasik maksiller basamak osteotomisi, konvansiyonel Le Fort I osteotomisinin stabilite sorunlarını azaltmayı amaçlamıştır. Ancak bu teknik, öncelikle mekanik stabiliteye odaklanmış olup, paranazal estetik iyileştirmeyi hedeflememektedir.

Lee ve ark. 2015 yılında paranazal projeksiyonu artırmak amacıyla modifiye bir Le Fort I basamak osteotomisi tanımlamışlardır.

Posterior yerleşimli basamak yerine, anterior/paranazal bölgede oluşturulan basamak sayesinde orta yüz estetiğinde belirgin iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca teknik, daha invaziv olan high Le Fort osteotomilerine kıyasla daha az morbiditeye sahiptir.

CERRAHİ TEKNİK



Osteotomi tasarımı, paranazal bölgede maksimum basamak yüksekliği sağlayacak şekilde planlanmıştır. Aynı zamanda, rijit internal fiksasyon için yeterli kemik yüzeyi bırakılması hedeflenmiştir.

Subspinal Le Fort I Osteotomisi

Klasik Le Fort I osteotomisi sonrası nazal ve nazolabial bölgede meydana gelen yumuşak doku değişiklikleri, cerrahi sonuçların estetik açıdan öngörülebilirliğini azaltan önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Özellikle alar taban genişlemesi, interalar mesafede artış, septum deviasyonu, burun ucu rotasyonu ve üst dudak morfolojisindeki değişiklikler, klasik Le Fort I osteotomisi sonrası en sık bildirilen istenmeyen bulgular arasındadır.

Le Fort I osteotomisini takiben oluşabilecek nazolabial değişiklikleri kontrol altına almak amacıyla alar cinch sütürü, V-Y kapama gibi çeşitli yardımcı cerrahi teknikler tanımlanmıştır. Ancak bu yöntemlerin uygulanmasına rağmen, özellikle belirgin maksiller ilerletme ve impaksiyon olgularında nazal yumuşak doku değişikliklerinin tamamen önlenmesi her zaman mümkün olmamaktadır.

Bu nedenle, perinazal kas insersiyonlarını ve anterior nazal spina–nazal septum kompleksini korumayı hedefleyen subspinal Le Fort I osteotomisi, klasik tekniğe alternatif bir modifikasyon olarak 1997 yılında tanımlanmıştır.

ENDİKASYONLAR

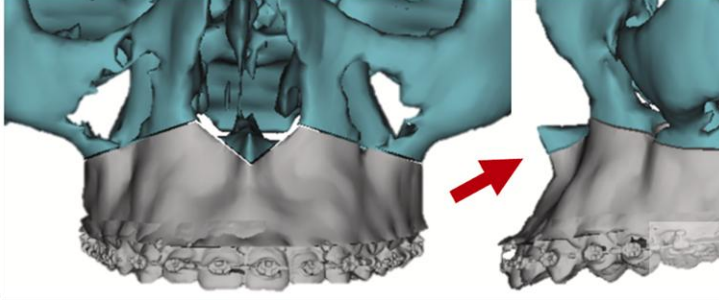
- Nazal ve nazolabial bölgede minimal yumuşak doku değişimi hedeflenen estetik odaklı vakalar
- Maksiller ilerletme planlanan vakalar
- Maksiller impaksiyon planlanan vakalar

KONTRENDİKASYONLAR

- Ciddi nazal deformitesi olup eş zamanlı rinoplasti planlanan hastalar
- Ciddi anterior maksiller segment manipulasyonu gereken vakalar

- Önceden geçirilmiş midfasiyal cerrahi veya travma

CERRAHİ TEKNİK



Maksillaya erişim amacıyla sağ birinci premolardan sol birinci premolara kadar uzanan sirkumvestibüler insizyon yapılır. Subperiostal flep elevasyonu aşamasında anterior nazal spina bilinçli olarak açığa çıkarılmaz ve perinazal kasların periostal bağlantıları korunur.

Nazal mukoza, uygun bir elevatör yardımıyla nazal tabandan dikkatlice diseksiyon edilir. Diseksiyon sırasında myrtiformis, transvers nasalis ve depressor septi kaslarının insersiyonlarının korunmasına özen gösterilir.

4.3. LE FORT 1 Z OSTEOTOMİSİ

Le Fort I downsliding osteotomisi olarak da bilinen Z osteotomisi, ilk olarak Reyneke ve Masureik tarafından 1985 yılında vertikal maksiller yetersizlik olgularında alternatif bir stabilizasyon yaklaşımı olarak tanımlanmıştır.

Amaç, inferior ve anterior repozisyon sırasında oluşan kemik boşluğunu ve greft ihtiyacını azaltmak, buttress bölgelerinde daha geniş kemik teması sağlayarak vertikal relapsı minimize etmektir.

Teknik; klasik horizontal Le Fort I hattının belirli bir açıyla oblik planlanması ve maksillanın bu eğimli osteotomi düzlemi boyunca anteriora kaydırılırken aynı anda inferior konumlandırılması prensibine dayanır.

ENDİKASYONLAR

- İzole anterior ve inferior hareket planlanan vakalar
- Vertikal maksiller yetersizlik
- Hafif-orta dereceli inferior ve anterior repozisyon gereksinimi olan vakalar

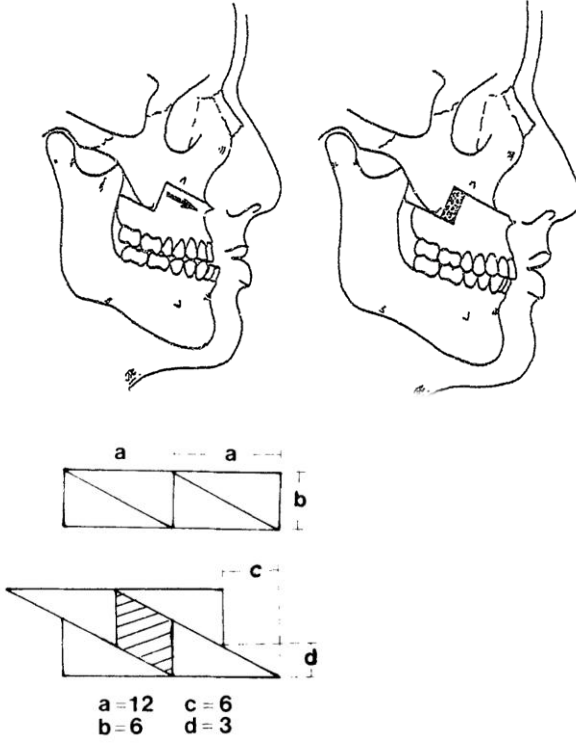
Buttress bölgelerinde kemik temasını artırarak inferior relapsın azaltılmasının hedeflendiği durumlar.

KONTRENDİKASYONLAR

- Aşırı miktarda inferior ve anterior hareket gerektiren vakalar

- Planlanan inferior hareket miktarı > planlanan anterior hareket miktarı

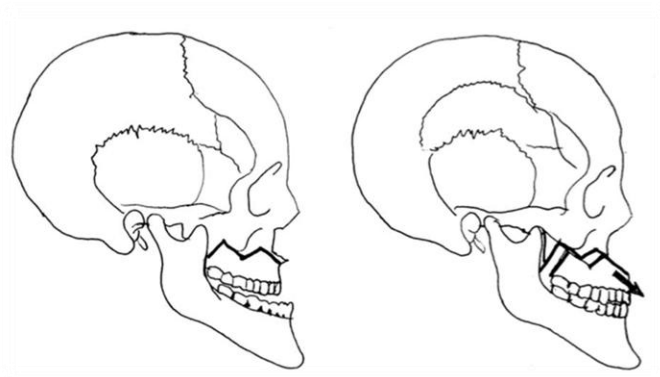
CERRAHİ TEKNİK



Osteotomi hattı posterokraniyalden anterokaudale eğimli tasarlanır. Maksilla bu eğimli düzlem boyunca öne ve aşağı kaydırılır. osteotomi eğimi şu oranla belirlenir: $a/b=c/d$

a = piriform kenardan zigomatik-maksiller butresteki dikey basamağa ve basamaktan tüberositeye olan mesafe (12 mm). b = zigomatik-maksiller basamaktaki yükseklik (6 mm). c = anterior hareket miktarı (6 mm). d = inferior hareket miktarı (3 mm).

4.4. LE FORT 1 M OSTEOTOMİSİ



M osteotomisi, Z osteotomisine kıyasla zigomatikomaksiller buttress bölgesinde daha belirgin bir angulasyon değişimi oluşturarak posterior kortikal temas yüzeyini artırmayı ve segmentin anterokaudal kaymasını daha kontrollü hale getirmeyi amaçlayan bir tekniktir.

4.5. AT NALI (HORSESHOE) LE FORT 1 OSTEOTOMİSİ

At nalı (horseshoe) Le Fort I osteotomisi, 1975 yılında Bell ve McBride tarafından tanımlanan klasik Le Fort I osteotomisi ile dentoalveoler segmenti palatal segmentten ayıran at nalı şeklinde bir palatal osteotominin kombine edilmesini sağlayan modifiye bir tekniktir.

Bu teknik, maksillada belirgin posterior ve/veya superior repozisyonun planlandığı, klasik Le Fort I osteotomisinin anatomik sınırlamalar nedeniyle yetersiz kalabileceği olgularda endike bir cerrahi yaklaşımdır. Ayrıca nazal hava yolu hacminin mümkün olduğunca korunmasını da hedefler.

ENDİKASYONLAR

- Belirgin vertikal maksiller fazlalık ve özellikle posterior impaksiyon gereksinimi
- Total maksiller setback gereksinimi olan iskeletsel Sınıf II veya maksiller protrüzyon vakaları
- Büyük miktarda (>3–4 mm) superior ve/veya posterior maksiller hareket planlanan olgular
- Klasik Le Fort I osteotomisinde anatomik sınırlamalar (descenden palatin arter, pterigoid interferens vb.) nedeniyle güvenli ve yeterli kemik uzaklaştırmanın zor olduğu durumlar

- Nazal fossaların ve nazal hava yolu hacminin korunmasının istendiği vakalar
- Şiddetli maksiller atrofi olgularında, implant destekli protetik rehabilitasyon amacıyla alveoler segmentin repozisyonu ve/veya interpozisyonel greftleme ile kombine implant cerrahisi
- Segmental (multipiece) Le Fort I osteotomilerinde, posterior segmentin kontrollü ve stabil repozisyonunun gerektiği durumlar

KONTRENDİKASYONLAR

- Yetersiz posterior alveoler kemik yüksekliği
- Palatal vasküler pedikülün güvenli şekilde korunamayacağı durumlar
- Ciddi palatal skar dokusu veya geçirilmiş palatal cerrahi öyküsü
- Minimal maksiller hareket gereksinimi olan vakalar
- DDY (Relatif)

AVANTAJLARI

Daha fazla posterior ve superior hareket imkânı

Anatomik yapıların korunması

Nazal fossalar ve nazal hava yolu hacminin daha iyi korunması

Derin ve yüksek kubbeli palatinal yapının daha sık hale getirilebilmesi sayesinde dil fonksiyonlarının iyileşmesi

Atrofik maksillada implant cerrahisine olanak sağlaması

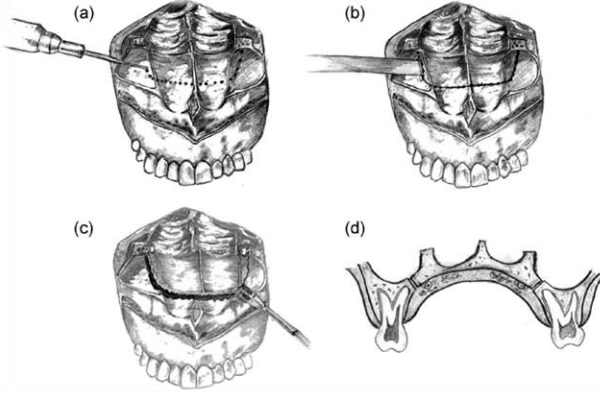
Postoperatif stabilite iyi

(Doğru endikasyonda büyük hareketlerde relaps oranı genellikle düşüktür).

DEZAVANTAJLARI

- Teknik olarak daha kompleks
- Palatal mukozanın disseksiyonu nedeniyle vasküler risk
- Segmental nekroz riski (nadiren)
- Kanama riski
- Palatal mukoperiostal flep laserasyonu ve/veya oroantral fistül gelişimi (nadiren)

CERRAHİ TEKNİK



Down-fracture sonrasında Palatal taraftan yapılan osteotomi ile maksilla iki segmente ayrılır: 1. Palatal segment (nazal septum ve DPA'yı içerir). 2. Dentoalveoler segment (repoze edilecek kısım)

Osteotomi Hattının Anatomik Sınırları:

Anterior sınır:Premaxilla posterioru, nasopalatinal kanalın hemen posteriorunda

Lateral sınır:Maksiller sinüs tabanı boyunca, molar köklerinden medialde

Posterior sınır:Son molar palatal kökü ile posterior palatal pedikül arası

4.6.SEGMENTAL (MULTİ-PIECE) LE FORT I OSTEOTOMİSİ

Erişkin hastalarda transvers maksiller darlığın tedavisinde cerrahi yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır. Cerrahi destekli hızlı maksiller genişletme (SARPE) ve segmental Le Fort I osteotomisi başlıca seçenekler olarak değerlendirilmektedir.

1969 yılında, Obwegeser geleneksel Le Fort I osteotomisinin down-fracture aşaması sonrası maksillanın segmentlere ayrılabilceğini ve böylece transvers problemlerin düzeltilebileceğini ilk kez cerrahi prensip olarak ortaya koymuştur.

Segmental (multi-piece) Le Fort I osteotomisi, ortognatik cerrahide maksillanın tek seansta transversal, sagittal ve vertikal repozisyonuna izin veren etkili bir cerrahi seçenek olarak kabul edilmektedir.

ENDİKASYONLAR

- Erişkin hastada transversal maksiller yetersizlik
- Transversal darlıkla birlikte sagittal ve/veya vertikal maksiller deformite

- Anterior open bite, artmış spee eğrisi ve oklüzal düzlem uyumsuzlukları
- Şiddetli anterior diş inklinasyonu / dental kompanzasyon
- Tek aşamalı tedavinin tercih edildiği olgular

KONTRENDİKASYONLAR

- Büyük transversal maksiller yetersizlik (>7–8 mm)
- Yetersiz periodontal destek / riskli dişler
- Aşırı maksiller hareket gereksinimi + segmentasyon
- Önceden geçirilmiş maksiller cerrahi veya ciddi skar dokusu
- Yetersiz ortodontik hazırlık

AVANTAJLARI

- Transvers problemi tek aşamada düzeltme imkanı
- Dental ve iskeletsel hareket arasında daha iyi korelasyon
- İskeletsel tabanda yüksek stabilite
- Rijid fiksasyon ile stabilite artışı

DEZAVANTAJLARI

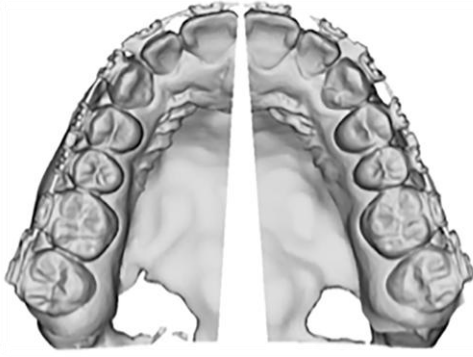
- Büyük transversal hareketlerde relaps riski
- Osteosentez materyali çıkarılma oranı yüksek
- Daha fazla osteosentez materyali kullanımı
- Oklüzal kontrol zorluğu
- Enfeksiyon ve irritasyon riski

Segmental (multi-piece) le fort 1 osteotomisi (dentoalveoler segment sayısına göre):

1. İki Parçalı (Two-Piece) Segmental Le Fort I Osteotomisi
2. Üç Parçalı (Three-Piece) Segmental Le Fort I osteotomisi
3. Dört Parçalı (Four-Piece) Segmental Le Fort I Osteotomisi

4.6.1. İKİ PARÇALI (TWO-PIECE) SEGMENTAL LE FORT I OSTEOTOMİSİ

İlki parçalı segmental le fort I osteotomisi, esas olarak transversal maksiller darlığın düzeltilmesi amacıyla, anterior bölgede santral keser dişler arasından başlatılan midline osteotominin down-fracture aşaması sonrası posteriora doğru palatal bölgede midpalatal sütür boyunca ilerletilerek iki segmente ayrılması ve rijit internal fiksasyon ile stabilize edilmesine dayanan, teknik olarak nispeten basit ancak anterior genişleme kontrolü sınırlı bir cerrahi yaklaşımdır.



Bu teknik, maksillanın anterior yönde menteşelenmiş gibi açılmasına olanak tanınması nedeniyle özellikle posterior bölgede daha fazla transvers genişletmenin hedeflendiği olgularda tercih edilir.

ENDİKASYONLAR

- Posterior çapraz kapanışın ön planda olduğu hafif–orta transversal maksiller darlık
- Anterior bölgede minimal veya hiç genişletme gereksinimi

KONTRENDİKASYONLAR

- Şiddetli transvers maksiller darlık ($>7-8$ mm)
- Zayıf periodontal destek
- Yetersiz interradiküler mesafe
- Tek taraflı veya belirgin asimetrik transvers deformite
- DDY ve ciddi skar dokusu

AVANTAJLARI

- Teknik olarak en basit segmental Le Fort I osteotomisidir.
- Komplikasyon riski diğer segmental osteotomilere göre daha düşüktür.
- Operasyon süresi daha kısadır.

DEZAVANTAJLARI

- Transvers planda relaps riski
- Anterior genişleme sınırlı
- Diş kökü hasarı riski
- Cerrahi teknik hassasiyet gereksinimi
- Geniş ($>7-8$ mm) transvers darlıklarda yetersizlik

4.6.2. ÜÇ PARÇALI (THREE-PIECE) SEGMENTAL LE FORT I OSTEOTOMİSİ

Üç parçalı segmental le fort I osteotomisi, maksillanın anterior segmentinin iki posterior segmentinden bağımsız olarak repozisyonunu mümkün kılan segmental ortognatik cerrahi tekniğidir.

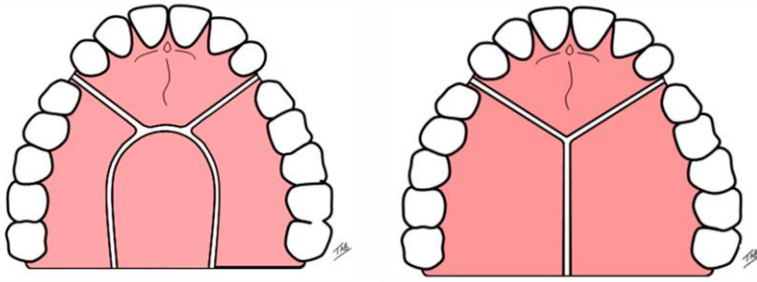
Bu teknik anterior–posterior oklüzal düzlem uyumsuzluğu ile birlikte seyreden transvers maksiller yetersizliklerin tek aşamalı cerrahi tedavisinde etkili bir yaklaşımdır.

CERRAHİ TEKNİK

Üç parçalı Le Fort I osteotomisi, anterior maksiller segmentin iki posterior segmentten ayrılmasını sağlayan bilateral interdental osteotomilerle gerçekleştirilir. Osteotomi hatları genellikle kanin–lateral kesici veya kanin–premolar bölgelerinden geçirilir.

Cerrahi planlama aşamasında premolar diş çekimi gereksinimi dikkatle değerlendirilmeli, çekim endikasyonu bulunmayan olgularda interdental osteotomiler kanin ile lateral kesici diş kökleri arasından ya da kanin–premolar aralığından güvenli biçimde uygulanmalıdır. Vasküler pedikülün korunması amacıyla osteotominin kanin–premolar aralığından yapılması tercih edilir ve özellikle alt anterior dişlerle yeterli interdigitasyon mevcutsa bu yaklaşım önerilmektedir.

PALATİNAL OSTEOTOMİ



Palatinal orta hatta mukoza incedir, kemik ise kalındır. Ancak orta hattın 5 mm ve 10 mm laterali arasındaki alanda durum tam tersidir. Palatinal osteotomi 2 farklı şekilde yapılabilir: Y şekilli ve Palatal ada tekniği

Üç parçalı Le Fort I segmental osteotomisinde palatinal Y osteotomisi, midpalatal sütür boyunca uzanan santral bir hat ile, kanin–birinci premolar arasındaki interdental osteotomilere bağlanan iki anterolateral koldan oluşacak şekilde planlanır; osteotomi hattının konumu diş köklerinin yerleşimi ve palatinal vasküler yapılar dikkate alınarak belirlenir. Buna karşılık U-şekilli osteotomiler, orta hattan daha uzakta, kemiğin daha ince ve yumuşak dokunun daha kalın olduğu bölgelerde yapılmaktadır. Bu durum, özellikle transvers maksiller genişletme sırasında palatal perforasyon riskini azaltmaktadır. Ayrıca U-şekilli osteotomi, orta palatal segmentin aşağıya hareketine izin vererek palatal mukozadaki gerilimi azaltmaktadır.

ENDİKASYONLAR

- Anterior–posterior oklüzal düzlem uyumsuzluğu
- Anterior open bite
- Anterior segmentin bağımsız vertikal repozisyon gereksinimi

- Anterior maksiller protrüzyon veya retrüzyon
- Segmental transvers maksiller yetersizlik

KONTRENDİKASYONLAR

- Şiddetli transvers maksiller darlık (>7–8 mm)
- Zayıf periodontal destek
- Yetersiz interradiküler mesafe
- DDY ve ciddi skar dokusu

AVANTAJLARI

- Anterior ve posterior segmentlerin bağımsız hareketi
- Open bite olgularında en sık tercih edilen segmentasyon tipi
- Tek aşamada kompleks deformite düzeltme imkânı

DEZAVANTAJLARI

- Transvers planda relaps riski
- Cerrahi teknik hassasiyet gereksinimi
- Geniş (>7–8 mm) transvers darlıklarda yetersizlik
- Dental relaps riski
- Oral fistül ve diş hasarı riski gibi cerrahi komplikasyon ihtimali iki parçalıya göre daha yüksek

4.6.3. DÖRT PARÇALI (FOUR-PIECE) SEGMENTAL LE FORT I OSTEOTOMİSİ

Dört parçalı Le Fort I segmental osteotomisi, maksillanın iki anterior ve iki posterior dentoalveoler segmente ayrılarak her bir segmentin üç boyutlu olarak bağımsız repozisyonuna olanak tanıyan ileri düzey bir ortognatik cerrahi tekniğidir.

Bu yaklaşım sayesinde posterior segmentlerde diferansiyel impaksiyon uygulanabilirken, anterior segmentlerin pozisyonu estetik ve fonksiyonel gereksinimlere göre ayrı ayrı düzenlenebilmektedir.

Bu teknik sıklıkla horseshoe (at nalı) palatal osteotomisi ile kombine edilerek uygulandığı için 4 parçalı segmental at nalı le fort I osteotomisi olarak da bilinmektedir.

ENDİKASYONLAR

- Şiddetli iskeletsel anterior open bite
- Diferansiyel maksiller impaksiyon gereksinimi
- Birden fazla oklüzal düzlem anomalisi
- Yüksek arklı damak ve transversal düzensizlik
- Posterior segmentin superior yönde büyük miktarda hareket gerektirdiği durumlar
- Kısa köklü dişlere sahip olup yoğun ortodontik kuvvet uygulanmasının riskli olduğu vakalar

KONTRENDİKASYONLAR

- Hafif-orta dereceli open bite
- Zayıf periodontal destek
- Yetersiz interradiküler mesafe
- DDY ve ciddi skar dokusu
- Yetersiz cerrahi deneyim (yüksek teknik kompleksitesi)

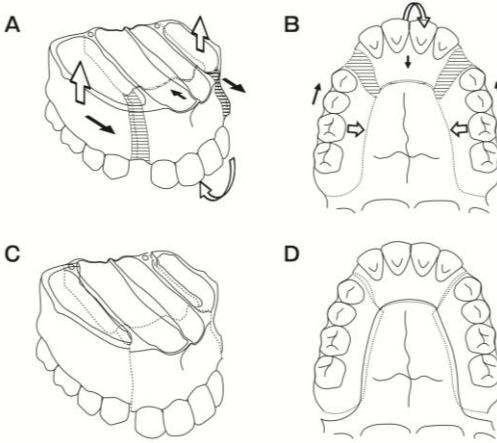
AVANTAJLARI

- Segmentlerin bağımsız üç boyutlu hareketi
- Diferansiyel posterior impaksiyon imkânı
- Yüz profili, dudak kapanışı ve estetik görünümde belirgin iyileşme sağlanması
- Kemik interferansının azaltılması (horseshoe osteotomi ile)
- Şiddetli open bite’da etkili vertikal kontrol

DEZAVANTAJLARI

- Yüksek cerrahi kompleksite
- Uzun operasyon süresi
- Artmış kanama riski
- Palatal mukoperiosteum ve diş hasarı riski
- Relaps olasılığı

CERRAHİ TEKNİK



Dört parçalı segmental (horseshoe) Le Fort I osteotomisi tekniğinde, önce klasik Le Fort I hattından maksilla mobilize edilir, ardından sert damakta at nalı (horseshoe) şeklinde osteotomi yapılarak palatal kemik mukoperiostu korunacak şekilde ayrılır ve maksilla dört segmente bölünür (iki posterior dentoalveoler segment, iki anterior segment ve palatal ada). Osteotomi sonrası segmentler uygun pozisyonda rijit fiksasyonla sabitlenir.

4.7. LE FORT 1 ARK OSTEOTOMİSİ

Asya toplumlarında belirgin zigomatik projeksiyonun estetik açıdan her zaman arzu edilen bir özellik olarak değerlendirilmemesi nedeniyle, midface hipoplazisinin tedavisinde malar augmentasyon içermeyen çeşitli modifiye cerrahi yaklaşımlar uygulanmıştır.

Bu modifiye tekniklerden en güncel olanı Le Fort I ark osteotomisi, Chen ve ark. tarafından 2023 yılında tanımlanmıştır.

AVANTAJLARI

- Ark osteotomi hattı ve otolog kemik greftlerinin kombinasyonu, yumuşak doku profilinde doğal bir geçiş sağlar.
- Keskin dönüşlerin önlenmesi, daha doğal bir kemik geçişi oluşturur.
- Keskin köşelerden kaçınılması gelecekteki kemik rezorpsiyonu riskini azaltabilir.
- Arkın boyutu ve konumu deformite şiddetine göre ayarlanabilir.
- Osteotomi hattının başlangıç ve yüksekliği inferior konka, nazolakrimal kanal ve infraorbital sinire zarar vermeyecek şekilde tasarlanmıştır.
- Otolog kemik greftleri osteotomi hattının yüksekliğini artırır, cerrahi etkiyi güçlendirir ve kemik konsolidasyonunu artırır.

CERRAHİ TEKNİK



Modifiye osteotomi hattı başlangıç ve bitiş açısından standart osteotomi hattına benzemektedir. Ancak fark, maksiller sinüsün anterior duvarında bir ark osteotomi hattının tasarlanmış olmasıdır (üstte infraorbital foramenin 5 mm altına kadar, medialde piriform apertürün dış kenarından 5 mm, lateralde birinci moların üzerinde olacak şekilde).

Maksilla, downfracture yapıldıktan ve preoperatif plana göre ileri alındıktan sonra titanyum plak ve vidalar ile fiks edildi.

4.8. HIGH (YÜKSEK SEVİYELİ) LE FORT 1 OSTEOTOMİSİ

High Le Fort I osteotomisi, 1969 yılında Obwegeser tarafından tanımlanan klasik Le Fort I osteotomisinin daha superior seviyeden uygulanmasıyla orta yüz projeksiyonunu arttırmayı amaçlayan modifiye bir tekniktir.

Klasik Le Fort I osteotomisi, izole maksiller hipoplazide yeterli olurken, özellikle infraorbital ve zigomatik bölgede belirgin hipoplazisi olan olgularda daha yüksek seviyeden yapılan osteotomi ihtiyacı doğmuştur.

ENDİKASYONLAR

- Orta yüz hipoplazisi
- Dish face deformitesi
- Sınıf III maloklüzyon + maksiller retrüzyon olguları
- Yarık dudak-damak sekeline bağlı maksiller yetersizlik
- Sendromik kraniofasiyal anomaliler
- Kısa orta yüz + uzun diş kökleri olan hastalar
- Malar implant ihtiyacını azaltma amacı

KONTRENDİKASYONLAR

- İzole alveolar maksiller hipoplazi
- Infraorbital foramen ve inferior konka ile anatomik yakınlığın risk oluşturduğu durumlar
- Geniş segmental osteotomiler gerektiren kompleks vakalar
- İleri derecede sinüs patolojisi
- Kötü sistemik durum / cerrahiye uygun olmayan hastalar

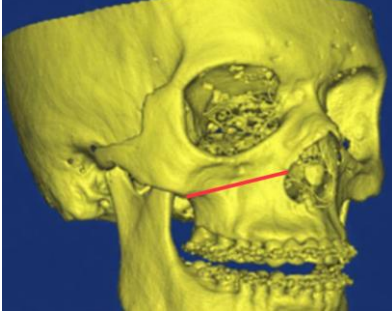
AVANTAJLARI

- Malar projeksiyonu artırır.
- Paranasal ve infraorbital yumuşak doku desteğini artırır.
- Le Fort III'e göre daha az invazivdir.
- Ek malar implant ihtiyacını azaltabilir.
- Nazal yapı, hava yolu hacmi ve fonksiyonel solunum parametreleri üzerinde olumlu etkileri vardır.

DEZAVANTAJLARI

- İnfraorbital sinir hasarı riski
- İnférieur konka ile anatomik sınır nedeniyle “gerçek high osteotomi” her vakada mümkün olmayabilir.
- Cerrahi teknik daha zor
- Daha geniş diseksiyon (ödem ve morbidite artışı)
- Sinüs ve nazal yapı komplikasyon riski

CERRAHİ TEKNİK



High Le Fort I osteotomisi, klasik hatta göre daha superior başlangıç noktasına sahiptir ve superior alar kıvrım seviyesinde veya üzerinde konumlandırılarak üst maksillanın daha geniş bir segmentinin mobilizasyonunu amaçlar. Osteotomi tamamlandıktan sonra maksilla down-fracture edilerek preoperatif planlamaya uygun şekilde ileri alınır ve rijit internal fiksasyonla stabilize edilir.

4.9. QUADRANGULAR LE FORT I OSTEOTOMİSİ

Quadrangular Le Fort I Osteotomisi, Keller ve Sather tarafından 1990 yılında tanımlanan infraorbital düzeye kadar yükseltilmiş anterior osteotomi hattının, zigomatik buttress üzerinden ilerleyerek posterior klasik Le Fort I hattı ile birleştirildiği ve maksillo-zigomatik kompleksin tek blok hâlinde mobilize edildiği dört köşeli (quadrangular) bir tekniktir.

Bu sayede maksilla yalnızca horizontal yönde ilerletilmekle kalmaz, aynı zamanda infraorbital ve zigomatik-maksiller kompleksin projeksiyonu artırılarak orta yüz estetiğinde belirgin iyileşme sağlanır.

Teknik, hem horizontal maksiller ilerletmeye hem de vertikal artış ve/veya impaksiyona olanak tanınması bakımından klasik Le Fort I osteotomisine göre daha geniş bir cerrahi endikasyon alanı sunmaktadır.

ENDİKASYONLAR

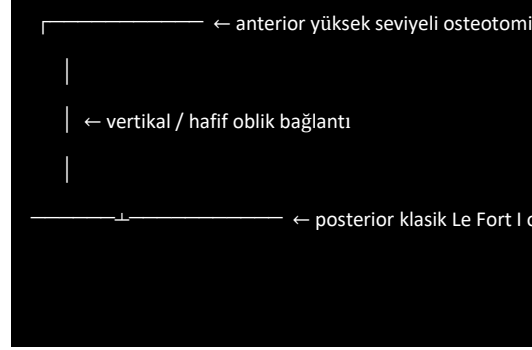
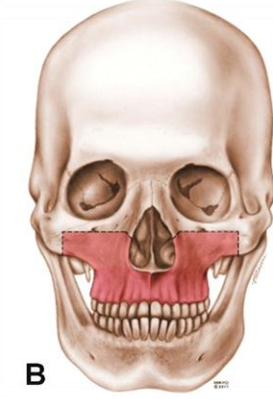
- Orta yüz hipoplazisi
- Maksiller retrüzyona bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyon
- Konvansiyonel Le Fort I osteotomisi ile yeterli orta yüz projeksiyonu sağlanamayacak vakalar
- Nazal-etmoidal projeksiyonu normal olan, ancak maksillo-zigomatik projeksiyonu yetersiz hastalar
- Paranasal konkavite ve “dish-face” görünümü bulunan olgular
- Dudak ve damak yarığına bağlı maksiller büyüme kısıtlılığı olan hastalar
- Yumuşak doku profilinin (yanak-burun tabanı-üst dudak ilişkisi) iyileştirilmesinin hedeflendiği hastalar

KONTRENDİKASYONLAR

- Belirgin nazo-etmoidal hipoplazi bulunan hastalar

- Fronto-nazal veya orbital rim yetersizliği eşlik eden olgular
- Şiddetli zigomatik kemik yetersizliği ve zigomatik ilerletme gereksinimi olan vakalar

CERRAHİ TEKNİK



Quadrangular (high) Le Fort I osteotomisi genel anestezi altında, üst mukogingival bileşkenin yaklaşık 4 mm superiorundan yapılan intraoral insizyon ile başlatılır; subperiosteal disseksiyonla piriform aperturdan pterigoid plaklara ve superior olarak infraorbital rim seviyesine kadar maksilla ekspozite edilir. Osteotomi hattı piriform aperturdan başlayarak infraorbital foramenin hemen inferiorundan lateral yönde zigoma korpusuna uzanır ve klasik Le Fort I'den daha superior yerleşimlidir. Lateralde zigomatik buttress boyunca vertikal kesiler tamamlanır, pterigomaksiller ayrım sağlanır ve maksilla down-fracture edilerek tamamen mobilize edilir. Planlanan miktarda horizontal ilerletme ve gerektiğinde vertikal augmentasyon veya impaksiyon uygulanır; uygun kemik teması yetersiz olduğunda posteriora (pterigoid–palatin bölge) interpozisyonel ve infraorbital rim ile zigoma üzerine onlay şeklinde otolog kortikokansellöz iliak kemik greftleri yerleştirilerek hem stabilizasyon hem de orta yüz projeksiyonu artırılır. Segment, interoklüzal splint rehberliğinde konumlandırıldıktan sonra rijit internal fiksasyon ile stabilize edilir.

4.10. MODİFİYE QUADRANGULER LE FORT I OSTEOTOMİSİ

2014 yılında Kwon ve Lee tarafından tanımlanan modifiye quadrangular Le Fort I osteotomisi, quadrangular Le Fort I konseptinin osteotomi seviyelerinin yeniden düzenlenmiş bir modifikasyonu olarak geliştirilmiştir.

Bu teknik, anterior bölgede sınırlı bir quadrangular osteotomi uygulanırken posterior bölgede klasik Le Fort I seviyesinin korunması esasına dayanır.

Malar (zigomatik) projeksiyon gerektirmeyen maksiller hipoplazili Sınıf III hastalar için geliştirilen bu yaklaşım, iskeletsel stabiliteyi korumayı ve cerrahi morbiditeyi azaltmayı amaçlayan bir cerrahi yöntem olarak literatürde yerini almıştır.

ENDİKASYONLAR

- İskeletsel Sınıf III maloklüzyon ile birlikte maksiller hipoplazi.
- Midfasiyal hipoplazi (özellikle infraorbital–paranazal)
- Normal zigomatik prominens (malar projeksiyon gereksinimi olmayan olgular Özellikle Asya popülasyonunda).

KONTRENDİKASYONLAR

- Travma sonrası deformiteler.
- Belirgin malar projeksiyon gerektiren olgular

CERRAHİ TEKNİK

Modifiye quadrangular Le Fort I osteotomisi (MQLI), bimaxiller cerrahi kapsamında uygulanmakta olup, posterior horizontal osteotomi hattı konvansiyonel Le Fort I ile aynı seviyede planlanırken anterior horizontal osteotomi hattı infraorbital rim inferiorunda ve inferior konka seviyesinde konumlandırılır, ancak zigomatik buttress'e kadar uzatılmaz. Anterior ve posterior horizontal osteotomiler, maksiller birinci molar ve infraorbital foramenin lateralinde yer alan vertikal osteotomi ile birleştirilerek kuadrangüler bir segment oluşturulur. Osteotomiler tamamlandıktan sonra maksilla mobilize edilir, planlanan miktarda ilerletilir ve dört miniplak ile rijit internal fiksasyon sağlanır.



4.11. MAKSİLLER-ZİGOMATİK LE FORT 1 OSTEOTOMİSİ

Maksiller-zigomatik le fort 1 osteotomisi, 1991 yılında Abubaker ve Sotereanos tarafından tanımlan maksiller-zigomatik yetersizlik ile birlikte görülen Sınıf III iskeletsel maloklüzyon olgularının tedavisi için geliştirilen modifiye bir tekniktir.

Bu modifikasyon, osteotomi hattının zigomatik kompleks yönünde superior ve posterior olarak genişletilmesiyle, maksiller ilerletme ile eş zamanlı olarak malar ve paranazal bölge projeksiyonunun artırılmasını hedefleyen bir yaklaşımdır.

Amaç; estetik iyileşmeyi artırmak, güçlü kortikal zigomatik kemik içinde fiksasyon sağlayarak iskeletsel stabiliteyi arttırmak ve ek greftleme prosedürlerine bağlı morbiditeyi azaltmaktır.

ENDİKASYONLAR

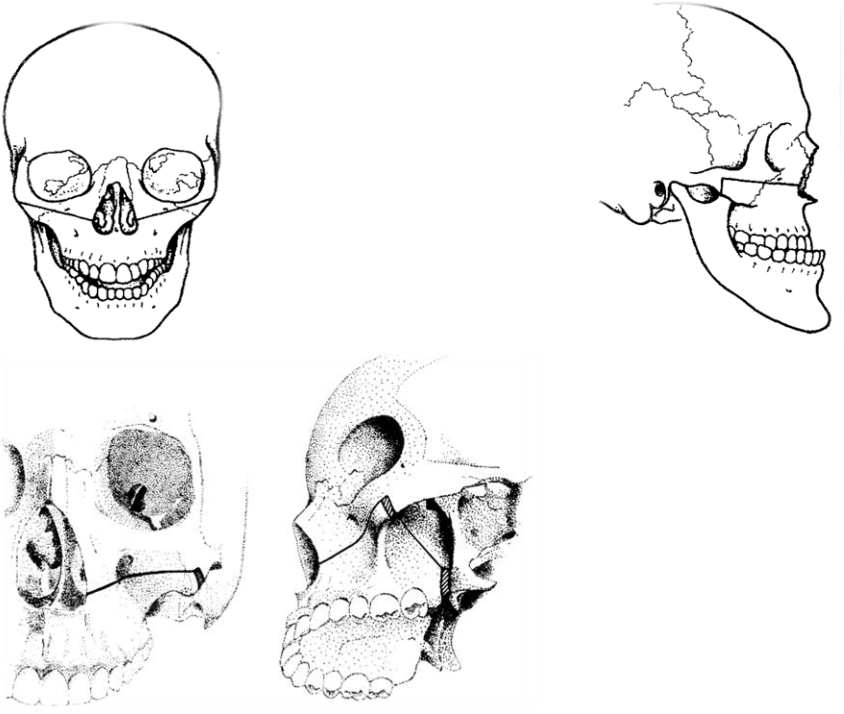
- Sınıf III iskeletsel maloklüzyon ile birlikte maksiller-zigomatik hipoplazi
- Nazal projeksiyonun normal olduğu ancak midface estetik yetersizliğinin belirgin olduğu olgular
- Le Fort I ile birlikte kemik grefti veya alloplastik implant gereksinimini azaltma amacı

KONTRENDİKASYONLAR

- Maksillanın aşırı posterior ve superior repozisyonu gerektiren durumlar (zigomatik kemik temasından dolayı teknik sınırlılık)
- Ciddi zigomatik asimetri
- Nazal-etmoidal projeksiyon eksikliği olan olgular (bu durumda Le Fort II/III daha uygun olabilir)

CERRAHİ TEKNİK

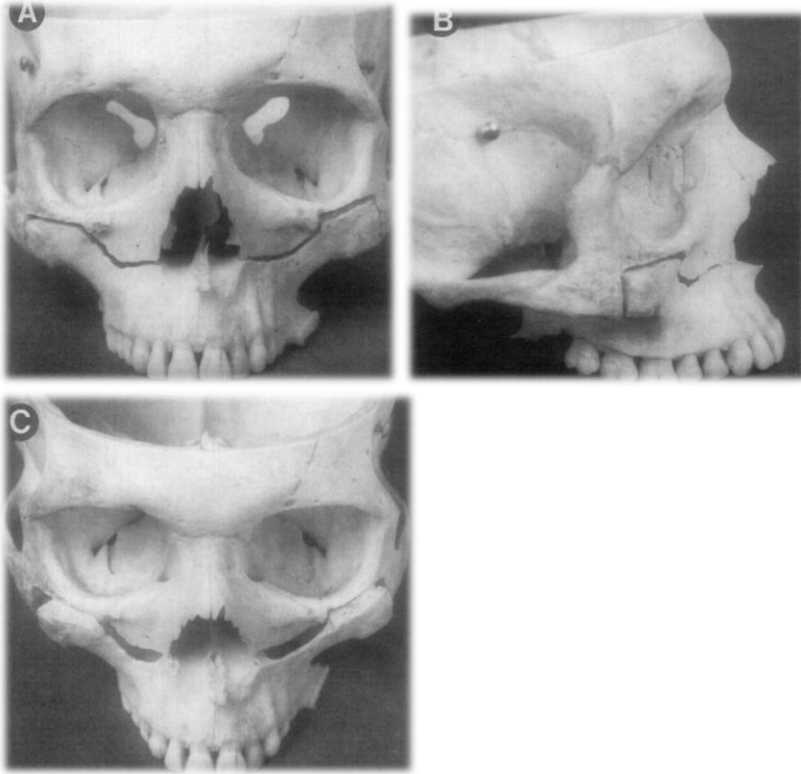
Osteotomi piriform aperturdan nazal tabanın yaklaşık 10–12 mm üzerinden başlatılarak infraorbital foramenin hemen inferiorundan posterolaterale doğru zigomaya uzatılır; horizontal hat zigomatikomaksiller sütürü geçerek zigomatik arkın yoğun kortikal kemiği içine yaklaşık 18–20 mm posteriora ilerletilir ve distal uçtan inferiora doğru vertikal tam kat osteotomi ile tamamlanır. terigomaksiller ayırım sağlandıktan sonra maksilla klasik Le Fort I’de olduğu gibi down-fracture edilerek mobilize edilir, prefabrike interoklüzal splint rehberliğinde planlanan pozisyona alınır ve uygun kemik teması sağlandıktan sonra plak veya transosseöz tel ile rijit fiksasyon yapılır.



4.12. GENİŞLETİLMİŞ LE FORT I OSTEOTOMİSİ

1996 yılında Sven Erik Nørholt, Steen Sindet-Pedersen ve John Jensen tarafından tanımlanan Genişletilmiş (Uzatılmış) Le Fort I osteotomisi, maksilla ile birlikte zigomatik prominensin monoblok mobilizasyonuna olanak tanıyan modifiye bir tekniktir.

Bu teknik, ek kemik grefti veya alloplastik implant gereksinimi olmaksızın orta yüz projeksiyonu ve malar konturu eş zamanlı olarak iyileştirerek estetik ve fonksiyonel açıdan rasyonel bir cerrahi yaklaşım sunar.



AVANTAJLARI

- Daha üst seviye Le Fort II–III’e göre daha az invaziv
- İnfraorbital sinir, lakrimal sistem ve orbital taban hasar riskinin azalması
- Ek kemik grefti gerektirmeden zigomatik projeksiyon artışı
- Fonksiyonel + estetik iyileşmenin birlikte sağlanması

DEZAVANTAJLARI

- Piriform rim seviyesindeki osteotomi hattının nispeten inferior seviyede olması
- Zigomatik prominensin simetrik olarak ilerletilmesini gerektirmesidir. (Asimetrik zigomatik deformitelerde, yalnızca maksillanın ilerletilmesi veya rotasyonu ile ideal simetri sağlanamayabilir.)
- Zigomatikomaksiller sütür bölgesinde istemsiz kırıklar

CERRAHİ TEKNİK

Osteotomi hattı piriform apturdan fossa kaninaya uzanır, infraorbital sinirin lateralinden infraorbital rim’in yaklaşık 3–4 mm inferiorundan geçerek zigomatik komplekse doğru ilerletilir ve lateral zigomada orbital tabanın altından devam ettirilir. Kesiler zigomadan vertikal olarak aşağı ve posterior maksilla yüzü boyunca pterigoid plaklara kadar tamamlanır; nazal septum ve lateral nazal duvarlar osteotomlarla ayrılır, pterigomaksiller ayrım sağlanır ve maksilla ile bağlantılı olan zigomanın anterior bukkal kısmı birlikte down-fracture edilerek

mobilize edilir. Kemik interferansları uzaklaştırıldıktan sonra kompleks cerrahi splint rehberliğinde planlanan pozisyona getirilir, vertikal kontrol için referans vidası kullanılabilir ve segment piriform apertur laterale yerleştirilen titanyum miniplaklar ile zigomatik bölgeye uygulanan plak veya vidalarla rijit olarak fikse edilir.

4.13. MODİFİYE MAKSİLLER BASAMAK OSTEOTOMİSİ

Maksiller step osteotomisi ilk olarak Wolford tarafından tanımlanmış, daha sonra Davis tarafından zigomatikomaksiller buttress bölgesine uzatılması önerilerek stabilite artırılmıştır. 1986 yılında Dale E. Stringer ve Philip J. Boyne, bu iki prensibi birleştirerek superior step osteotomisini tanımlamış ve tekniği titanyum mesh ile rijit stabilizasyon yöntemiyle modifiye ederek yayınlamışlardır.

Maksiller basamak osteotomisi ve titanyum mesh ile stabilizasyon tekniği, estetik projeksiyon artırımından ziyade, maksillanın üç boyutlu olarak doğru konumlandırılması ve postoperatif stabilitenin artırılması amacıyla geliştirilmiş, biyomekanik odaklı bir Le Fort I osteotomisi modifikasyonudur.

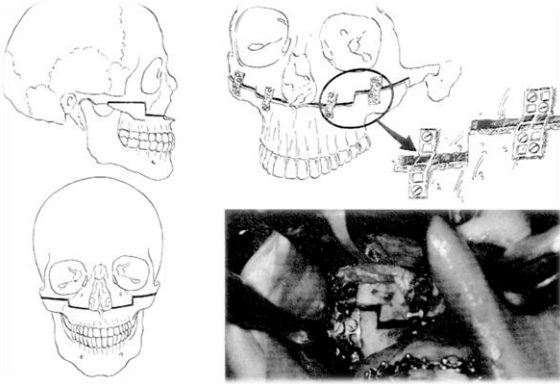
ENDİKASYONLAR

- Maksiller sagittal ve vertikal repozisyon gerektiren vakalar
- Maksiller stabilitenin artırılmasının hedeflendiği vakalar

KONTRENDİKASYONLAR

- Zigomatik buttress bölgesinde ciddi kemik defekti
- İleri derecede osteoporotik kemik yapısı
- Zigomatik buttress bölgesinde projeksiyon artışı istenmeyen vakalar

CERRAHİ TEKNİK



Modifiye superior maksiller step osteotomisi, klasik Le Fort I insizyonu ile başlatılır; mukoperiosteal flep zigomatik ark üzerine kadar genişletilir, masseter kası serbestlenir ve infratemporal fossa içeriklerini korumak amacıyla arkın medialine tampon yerleştirilir. Horizontal osteotomi piriform aperturdan başlayarak posteriora doğru maksiller buttress bölgesine uzatılır; burada vertikal osteotomi inferiora değil superiora doğru taşınarak zigomatik bölgedeki horizontal osteotomi seviyesine kadar yükseltilir ve horizontal hat zigomatik ark

zerinden posteriora doğru yoğun kemik içine ilerletilir. Posterior vertikal kesiler inferior ve mediale doğru tamamlanır, lateral nazal duvar ve septum osteotomileri yapılır, pterigoid plaklar ayrılır ve maksiller kompleks down-fracture edilerek mobilize edilir. Osteotomi hattı referans alınarak maksilla planlanan pozisyona getirilir ve stabilizasyon amacıyla zigomatik bölgede iki sıralı, piriform bölgede tek sıralı olacak şekilde adapte edilen titanyum mesh plaklar vidalarla fıkse edilir; vida sayısı ve uzunluğu kemik yoğunluğuna göre belirlenir.

KAYANKÇA

- BeCatherine Z, Scolozzi P. Modified Le Fort I step osteotomy for improvement of paranasal flatness in maxillary deficiency: Technical note and series of 24 cases. **Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery.** 2019;120:559–565.
- nnett MA, Wolford LM. The maxillary step osteotomy and Steinmann pin stabilization. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.** 1985;43:307–311.
- Kurohara K, Tomomatsu N, Nakakuki K, Arai N, Yoda T. Skeletal stability after maxillary step osteotomy compared with original Le Fort I osteotomy during one-year follow-up. **Scientific Reports.** 2019;9:9742.
- Akbulut N, Akbulut S, Bayrak S, Şen E, Altan A, Kaymaz G, Çolak S. Effects of modified step Le Fort I advancement surgery on nostril area and inferior nasal structures volume in class III patients: a retrospective clinical study. **Clinical Oral Investigations.** 2023;27:807–815.
- İzgi N, Akbulut S, Akbulut N. Soft tissue response after maxillary step surgery with or without ANS reduction. **Cumhuriyet Dental Journal.** 2021;24(2).
- Auxhausen G. Zur Behandlung der angeborenen und erworbenen Oberkieferdefekte. **Deutsche Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.** 1934.
- Wassmund M. Lehrbuch der Praktischen Chirurgie des Mundes und der Kiefer. 1935.
- Dowling PA, Espeland L, Krogstad O, Stenvik A. Le Fort I maxillary advancement: relapse rates and stability. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.**
- Politi M, Costa F, Robiony M, Polini F. Stability of maxillary advancement with rigid fixation. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.**
- Arnett GW, Bergman RT. Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.**
- Wagner ZS. The Le Fort I downsliding osteotomy: a study of long-term hard tissue stability. Master of Science in Dentistry Thesis, University of the Witwatersrand, Johannesburg; 1998.
- Junger TH, Krenkel C, Howaldt HP. Le Fort I sliding osteotomy—a procedure for stable inferior repositioning of the maxilla. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.** 2003;31:92–96.
- Strickland SL. Long-term stability of Le Fort I maxillary downgraft with rigid internal fixation. Master of Science Thesis, University of Alabama at Birmingham; 2015.
- Berridge N, Heliotis M. The ‘downsliding’ osteotomy: highlighting an under-used surgical technique to manage vertical maxillary deficiency. **Plastic Surgery.** 2014.

- Hogeman KE. Le Fort I maxillary downgrafting technique. *Acta Chirurgica Scandinavica.* 1974.
- Wilmar K. Vertical stability after maxillary downgrafting. *International Journal of Oral Surgery.* 1974.
- Freihofer HPM. Stability of maxillary inferior repositioning. *Journal of Maxillofacial Surgery.* 1977.
- Hedemark A, Freihofer HPM. Relapse following maxillary downgrafting procedures. *International Journal of Oral Surgery.* 1978.
- Bell WH, Proffit WR. Surgical correction of dentofacial deformities. *WB Saunders*.
- Kretschmer WB, Baciut G, Baciut M, Zoder W, Wangerin K. Changes in bone blood flow in segmental Le Fort I osteotomies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108:178–183.
- Starch-Jensen T, Blæhr TL. Transverse expansion and stability after segmental Le Fort I osteotomy versus surgically assisted rapid maxillary expansion: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res*. 2016;7(4):e1.
- Trevisiol L, Lanaro L, Favero V, Lonardi F, Vania M, D'Agostino A. The effect of subspinal Le Fort I osteotomy and alar cinch suture on nasal widening. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2020;48:832–838.
- Chen RF, Chuang KT, Hsu SSP, Wang PF, Chou PY, Chen CT, Chen YR. A modified Le Fort I osteotomy designed to minimize nasal changes associated with maxillary advancement performed for maxillary hypoplasia. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2025;36:2868–2871.
- Yamashita Y, Iwai T, Honda K, Fujita K, Imai H, Takasu H, Omura S, Hirota M, Mitsudo K. Effectiveness of subspinal Le Fort I osteotomy in preventing postoperative nasal deformation. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2020;73:1326–1330.
- Meira CLS, Bueno SC, Toledo GL, Chiavaioli GMO, Silveira RL, Amaral MBF. Does subspinal Le Fort I osteotomy reduce nasolabial soft tissue changes compared to the conventional technique? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2025;83:1363–1372.
- Stringer DE, Boyne PJ. Modification of the maxillary step osteotomy and stabilization with titanium mesh. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1986;44:487–488.
- Nørholt SE, Sindet-Pedersen S, Jensen J. An extended Le Fort I osteotomy for correction of midface hypoplasia: A modified technique and results in 35 patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1996;54:1297–1304.

- Abubaker AO, Sotereanos GC. Modified Le Fort I (maxillary-zygomatic) osteotomy: Rationale, basis, and surgical technique. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1991;49:1089–1097.
- Wagner ZS. *The Le Fort I Downsliding Osteotomy: A Study of Long-Term Hard Tissue Stability.* Master of Science in Dentistry Thesis, University of the Witwatersrand, Johannesburg; 1998.



BÖLÜM 58

Prematüre Bebeklerde Bağışıklama: Güncel Yaklaşımlar ve Özel Durumlar

Sedanur Tetik¹ & Damla Geçkalan²

1.GİRİŞ

Prematüre doğum, Dünya Sağlık Örgütü tarafından gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanmakta olup dünya genelinde neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (World Health Organization [WHO], 2020; Blencowe et al., 2012). Prematürelilik, gebelik haftasına göre klinik olarak üç ana alt grupta sınıflandırılır (WHO, 2012; Blencowe et al., 2012). Bu sınıflandırma, yenidoğanın fizyolojik olgunluğu, komplikasyon riski ve klinik yönetimi açısından önem taşır.

İleri derecede prematüre (27 hafta 6 gün altında doğanlar)

Orta derecede prematüre (28 ile 31 hafta 6 gün arasında doğanlar)

Geç prematüre (32 ile 36 hafta 6 gün arasında doğanlar)

Neonatal bakım alanındaki gelişmeler sayesinde özellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve aşırı prematüre bebeklerin yaşam oranları belirgin şekilde artmıştır (Robinson & Kumar, 2021). Ancak bu başarı, enfeksiyonlar başta olmak üzere çeşitli kısa ve uzun dönem komplikasyonların daha sık görülmesine yol açmıştır (Fortmann et al., 2023).

Güncel küresel veriler, prematüre doğum yükünün halen yüksek olduğunu göstermektedir. 2020 yılında dünyada yaklaşık 13,4 milyon bebek prematüre doğmuş olup prematüre doğuma bağlı komplikasyonlar beş yaş altı çocuk ölümlerinin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (WHO, 2023; March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, & WHO, 2023). Türkiye'de 2024 yılında 937.559 canlı doğum bildirilmiş olup prematüre doğumların izlem ve bağışıklama programlarına sistematik entegrasyonu neonatal sağ kalımdaki artışla birlikte daha görünür hale gelmiştir (Türkiye İstatistik Kurumu [TÜİK], 2025).

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.
Orcid: 0000-0002-5652-8627

² İzmir Bakırçay Üniversitesi, Çiğli EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.
Orcid: 0000-0001-6344-7035

Prematüre bebekler, immün sistemlerinin yapısal ve fonksiyonel immatüritesi nedeniyle enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır (Robinson & Kumar, 2021; Kollmann, Kampmann, Mazmanian, Marchant, & Levy, 2020). Maternal immünoglobulin G (IgG) transferinin gebeliğin son trimesterinde gerçekleşmesi nedeniyle erken doğan bebeklerde pasif bağışıklık düzeyleri düşüktür (Leuridan & Van Damme, 2007; Muñoz, 2018). Bunun yanı sıra doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerindeki yetersizlikler, deri ve mukozal bariyerlerin tam gelişmemiş olması ve yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatış gereksinimi enfeksiyon riskini artırmaktadır (Robinson & Kumar, 2021; Bonhoeffer, Siegrist, & Heath, 2006; Kollmann et al., 2020).

Aşı ile önlenabilir hastalıklar prematüre bebeklerde önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır (Robinson & Kumar, 2021; Esposito et al., 2015). Özellikle boğmaca, invaziv pnömokok enfeksiyonları, influenza ve rotavirüs enfeksiyonları bu hasta grubunda daha ağır klinik seyir gösterebilmektedir. Bu nedenle bağışıklama uygulamaları prematüre bebeklerin korunmasında temel koruyucu sağlık hizmetlerinden biri olarak kabul edilmektedir (AAP, 2024; CDC, 2025; WHO, 2024).

Geçmişte prematüre bebeklerde immün sistem immatüritesi nedeniyle aşılardan ertelenmesi gerektiği düşünülmüş olsa da günümüzde bu yaklaşım geçerliliğini yitirmiştir. Çok sayıda klinik çalışma, prematüre bebeklerde rutin çocukluk çağı aşılarının yeterli immünojenite oluşturduğunu ve güvenli olduğunu göstermektedir (Esposito et al., 2015; Robinson & Kumar, 2021). Mevcut kanıtlar, aşılardan prematüre bebeklerde yeterli immün yanıt oluşturduğunu, ciddi advers olayların son derece nadir görüldüğünü ve gözlenen yan etkilerin büyük çoğunluğunun hafif, geçici ve kendini sınırlayan nitelikte olduğunu göstermektedir (AAP, 2024; CDC, 2025).

Aşılanma sonrasında görülebilen lokal reaksiyonlar, hafif sistemik belirtiler ve bazı ileri derecede prematüre bebeklerde bildirilen geçici apne veya bradikardi atakları uygun klinik izlem ile yönetilebilmekte olup rutin bağışıklama programının ertelenmesini gerektirmemektedir. Buna karşılık prematüre bebekler aşı ile önlenabilir enfeksiyonlar açısından yüksek risk taşıdıklarından, aşılanmanın gecikmesi ciddi enfeksiyonlar, hastane yatışları ve mortalite riskinde artışa neden olabilmektedir. Bu nedenle güncel uluslararası rehberler, klinik olarak stabil prematüre bebeklerde tüm rutin çocukluk çağı aşılarının kronolojik yaş esas alınarak zamanında uygulanmasını önermektedir. Prematüre doğum tek başına aşılardan ertelenmesi, dozlarının değiştirilmesi veya alternatif bir aşılanma şemasının uygulanması için bir endikasyon oluşturmamaktadır (AAP, 2024; CDC, 2025; WHO, 2024).

Sonuç olarak, prematüre bebeklerde bağışıklama uygulamalarında temel yaklaşım, aşılardan güvenliliğine ilişkin mevcut bilimsel kanıtlar doğrultusunda zamanında ve eksiksiz aşılanmanın sağlanmasıdır. Bu yaklaşım enfeksiyonlara

bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasının yanı sıra uzun dönem sağlık sonuçlarının iyileştirilmesine de önemli katkı sağlamaktadır.

2. Prematüre Bebeklerde İmmün Sistem ve Enfeksiyon Duyarlılığı

2.1. Fetal ve Neonatal İmmün Sistemin Gelişimi

İnsan immün sistemi fetal yaşam boyunca gelişmeye başlamakla birlikte doğum esnasında tam fonksiyonel olgunluğa ulaşmamıştır (Robinson & Kumar, 2021; Kollmann, Kampmann, Mazmanian, Marchant, & Levy, 2020). İntrauterin dönemde immün sistemin temel hücresel bileşenleri oluşurken, birçok immünolojik fonksiyon doğum sonrasında olgunlaşmaktadır (Bonhoeffer, Siegrist, & Heath, 2006; Kollmann et al., 2020). Prematüre doğum, bu gelişim sürecinin tamamlanmadan kesintiye uğramasına neden olmakta ve yenidoğanı enfeksiyonlara karşı daha savunmasız hale getirmektedir (Robinson & Kumar, 2021; Bonhoeffer et al., 2006; Fortmann, Engelkes, van Rossum, & Kuijpers, 2023).

Gebeliğin özellikle üçüncü trimesteri, immün sistem gelişimi açısından kritik öneme sahiptir (Robinson & Kumar, 2021; Kollmann et al., 2020). Bu dönemde lenfosit fonksiyonları olgunlaşmakta, sitokin yanıtları güçlenmekte ve plasental immünoglobulin G (IgG) transferi belirgin şekilde artmaktadır (Leuridan & Van Damme, 2007; Palmeira et al., 2012). Erken doğum nedeniyle bu süreçlerin tamamlanamaması prematüre bebeklerde enfeksiyon duyarlılığını artırmaktadır (Robinson & Kumar, 2021; Leuridan & Van Damme, 2007; Kollmann et al., 2020).

Prematüre bebeklerde immün sistem yetersizlikleri yalnızca neonatal dönemde değil, yaşamın ilk ayları boyunca da devam edebilmektedir (Robinson & Kumar, 2021; Esposito, Serra, Gualtieri, Cesati, & Principi, 2015; Fortmann et al., 2023). Bu durum özellikle aşı ile önlenabilir enfeksiyonların daha ağır klinik seyretmesine katkıda bulunmaktadır (Esposito et al., 2015; Fortmann et al., 2023). Bununla birlikte güncel çalışmalar, prematüre bebeklerde immün sistem immatüritesine rağmen kronolojik yaşa göre uygulanan rutin çocukluk çağı aşılarının yeterli immünojenisite oluşturduğunu ve güvenli olduğunu göstermektedir (Robinson & Kumar, 2021; Fortmann et al., 2023; American Academy of Pediatrics [AAP], 2024).

2.2. Doğal Bağışıklık Sistemindeki Yetersizlikler

Doğal bağışıklık sistemi, mikroorganizmalarla karşılaşıldığında hızlı yanıt oluşturan ve adaptif immün yanıt gelişinceye kadar konağı koruyan ilk savunma hattını oluşturmaktadır. Prematüre bebeklerde doğal bağışıklık sisteminin yapısal ve fonksiyonel olarak tam gelişmemiş olması, yaşamın ilk haftalarından itibaren bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara yatkınlığın artmasına neden olmaktadır. Deri ve mukozal bariyerler, fagositik hücreler, kompleman sistemi ve doğal öldürücü (NK) hücrelerde görülen immatürite, prematüre bebeklerde

enfeksiyonların daha sık ve daha ağır seyretmesinin temel nedenleri arasında yer almaktadır (Robinson & Kumar, 2021; Kollmann et al., 2020; Simon, Hollander, & McMichael, 2015).

Deri ve Mukozal Bariyerler

Deri ve mukozalar, mikroorganizmaların vücuda girişini engelleyen ilk fiziksel savunma mekanizmalarıdır. Prematüre bebeklerde epidermis daha ince yapıdadır, stratum korneum tam olarak gelişmemiştir ve transepidermal su kaybı artmıştır. Bu durum yalnızca sıvı kaybını artırmakla kalmayıp mikroorganizmaların deri bütünlüğünü aşmasını da kolaylaştırmaktadır. Ayrıca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sık uygulanan invaziv girişimler, damar yolu kateterleri ve mekanik ventilasyon gibi işlemler doğal bariyerlerin bozulmasına katkıda bulunarak enfeksiyon riskini daha da artırmaktadır. Benzer şekilde gastrointestinal ve solunum sistemi mukozalarında da gelişimsel immatürite bulunmaktadır. Mukozal bağışıklığın temel bileşenlerinden biri olan sekretuar immünoglobulin A (IgA) üretiminin yetersiz olması, patojenlerin mukozal yüzeylere tutunmasını ve çoğalmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca mukosiliyer klirensin tam gelişmemiş olması, özellikle solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı artırmaktadır (Robinson & Kumar, 2021; Simon et al., 2015).

Nötrofil Fonksiyonları

Nötrofiller bakteriyel enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bağışıklığın en önemli hücresel elemanlarıdır. Prematüre bebeklerde kemik iliği nötrofil rezervleri sınırlıdır ve nötrofillerin kemotaksi, adezyon, fagositoz ile oksidatif öldürme fonksiyonlarında belirgin yetersizlik bulunmaktadır. Bu nedenle enfeksiyon geliştiğinde mikroorganizmaların hızla elimine edilmesi güçleşmekte ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonların görülme riski artmaktadır (Robinson & Kumar, 2021; Kollmann et al., 2020).

Monosit ve Makrofaj Fonksiyonları

Monositler ve makrofajlar, patojenlerin tanınması, fagositozu, sitokin üretimi ve antijen sunumu gibi doğal ve kazanılmış bağışıklık arasında köprü oluşturan temel hücrelerdir. Prematüre bebeklerde bu hücrelerin fagositik aktivitesi ile proinflatuvar sitokin üretimi azalmış olup, enfeksiyon etkenlerine karşı erken inflamatuvar yanıtın oluşması gecikebilmektedir. Bu durum enfeksiyonların daha hızlı yayılmasına ve daha ağır klinik tablo gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Robinson & Kumar, 2021; Kollmann et al., 2020).

Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi, mikroorganizmaların opsonizasyonu, kemotaksisi ve lizisinde önemli görev üstlenen doğal bağışıklık bileşenlerinden biridir. Prematüre bebeklerde kompleman sistemine ait proteinlerin serum düzeyleri term bebeklere ve erişkinlere göre belirgin olarak daha düşüktür. Sonuç olarak

opsonizasyon kapasitesi azalmakta, fagositik hücrelerin etkinliği sınırlanmakta ve özellikle kapsüllü bakterilere karşı duyarlılık artmaktadır (Robinson & Kumar, 2021; Simon et al., 2015).

Doğal Öldürücü Hücreler

Doğal öldürücü (Natural Killer, NK) hücreler, özellikle viral enfeksiyonlara karşı erken dönemde sitotoksik aktivite göstererek enfekte hücrelerin ortadan kaldırılmasında önemli rol oynamaktadır. Prematüre bebeklerde NK hücrelerinin sayısı genellikle korunmuş olmakla birlikte fonksiyonel aktiviteleri ve sitotoksik kapasiteleri erişkinlere göre daha düşüktür. Bu immatürite, özellikle RSV, influenza ve diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarına karşı artmış duyarlılığa katkıda bulunmaktadır (Robinson & Kumar, 2021; Kollmann et al., 2020).

2.3. Adaptif Bağışıklık Sistemindeki Yetersizlikler

Adaptif (kazanılmış) bağışıklık sistemi, enfeksiyon etkenlerine karşı özgül immün yanıt geliştiren ve immünolojik hafızanın oluşmasını sağlayan temel savunma mekanizmasıdır. Prematüre bebeklerde adaptif bağışıklık sistemi hem hücresel hem de humoral bileşenler açısından fonksiyonel olarak immatürdür. Bu immatürite, enfeksiyonlara karşı koruyucu immün yanıtın gecikmesine ve yaşamın ilk aylarında enfeksiyonlara duyarlılığın artmasına katkıda bulunmaktadır (Robinson & Kumar, 2021; Kollmann et al., 2020; Simon et al., 2015).

T Lenfosit Fonksiyonları

T lenfositler, hücresel bağışıklığın temel elemanları olup enfekte hücrelerin ortadan kaldırılması, sitokin üretimi ve diğer immün hücrelerin aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır. Prematüre bebeklerde T hücre proliferasyonu, sitokin üretimi ve efektör fonksiyonları term bebeklere göre daha düşük düzeydedir. Ayrıca yardımcı T hücreleri ile sitotoksik T hücrelerinin fonksiyonel olgunlaşmasının tamamlanmamış olması, özellikle viral enfeksiyonlara karşı etkin hücresel bağışıklık yanıtının gelişmesini sınırlandırmaktadır. Bu durum RSV, influenza ve diğer viral enfeksiyonların prematüre bebeklerde daha ağır seyretmesine katkıda bulunan önemli mekanizmalardan biridir (Robinson & Kumar, 2021; Kollmann et al., 2020).

B Lenfosit Fonksiyonları

Prematüre bebeklerde B lenfositleri mevcut olmakla birlikte, antikor üretim kapasitesi ve immünolojik hafıza gelişimi tam olarak olgunlaşmamıştır. Antijenlerle ilk karşılaşma sonrasında gelişen primer antikor yanıtı term bebeklere göre daha düşük düzeyde olabilmekte ve yüksek afiniteli antikor üretimi zaman alabilmektedir. Ayrıca bellek B hücrelerinin fonksiyonel olgunlaşmasının devam ediyor olması, yaşamın ilk aylarında humoral immün

yanıtın etkinliğini sınırlayan diğ er bir faktördür (Robinson & Kumar, 2021; Kollmann et al., 2020; Simon et al., 2015).

Bununla birlikte prematüre bebeklerde adaptif bağışıklık sistemindeki bu immatürite, rutin çocukluk  ağı aşılarnın etkisiz olduğu anlamına gelmemektedir. Yapılan klinik çalışmalar, prematüre bebeklerin aşılama sonrasında koruyucu düzeyde antikor yanıtı oluşturabildiğini ve rutin bağışıklama programlarının yeterli immünojenisite sağladığını göstermektedir. Her ne kadar bazı aşılarda antikor düzeyleri term bebeklere göre nispeten daha düşük olabilse de, çoğu prematüre bebekte koruyucu bağışıklık gelişmekte ve standart aşılama takviminde değişiklik yapılmasını gerektirecek klinik bir yetersizlik bulunmamaktadır (Martín n-Torres et al., 2015; Esposito et al., 2015; Fortmann et al., 2023).

Sonuc olarak, prematüre bebeklerde adaptif bağışıklık sisteminin immatür olması enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırmakta; ancak mevcut bilimsel kanıtlar, kronolojik yaşa göre zamanında uygulanan rutin çocukluk  ağı aşılarnın bu immünolojik yetersizliğe rağmen etkili ve güvenli olduğunu göstermektedir (Robinson & Kumar, 2021; Martín n-Torres et al., 2015; Fortmann et al., 2023; AAP, 2024).

2.4. Maternal Antikor Transferinin Yetersizliği

Maternal immünoglobulin G (IgG) antikorlarının fetüse transplasental transferi, gebelikte edinilmiş bağışıklığın yenidoğana aktarılmasını sağlayan en önemli mekanizmalardan biridir. Bu süreç aktif transport yoluyla gerçekleşir ve başlıca neonatal Fc reseptörü (FcRn) aracılığıyla düzenlenir. IgG transferi gebeliğin özellikle ikinci yarısında başlar, üçüncü trimesterde belirgin şekilde hızlanır ve term gebelikte maksimum düzeye ulaşır. Bu nedenle doğum haftası, yenidoğanın pasif bağışıklık düzeyini doğrudan belirleyen kritik bir faktördür (Leuridan & Van Damme, 2007; Palmeira et al., 2012; Kollmann et al., 2020).

Prematüre doğumlarda, özellikle 32. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlarda, plasental IgG transfer süreci tamamlanmadan sonlandığı için yenidoğanın serum IgG düzeyleri belirgin şekilde düşük kalır (Palmeira et al., 2012; Leuridan & Van Damme, 2007; Mu oz, 2018). Bu durum, maternal antikorların koruyucu etkisinin yetersiz olmasına ve yaşamın ilk aylarında enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılığa yol açar. Özellikle bakteriyel sepsis, boğmaca, influenza ve respiratuvar sinsityal virüs (RSV) gibi etkenlere karşı koruyucu immün yanıtın zayıflaması, prematüre bebeklerde morbidite ve hastaneye yatış oranlarını artıran önemli bir risk faktörüdür (Hall et al., 2009; Shi et al., 2017; Cherry, 2016; Hammitt et al., 2022).

Literatür, maternal IgG transferinin hem gestasyonel yaşa hem de plasental fonksiyonlara bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır (Palmeira et al., 2012; Muñoz, 2018; Kampmann et al., 2023). Ayrıca maternal aşılama stratejileri (örneğin boğmaca, influenza ve RSV aşıları), maternal antikor titrelerini artırarak transplasental geçiş yoluyla yenidoğan korumasını güçlendirmektedir (Muñoz, 2018; Kampmann et al., 2023; AAP, 2024). Bununla birlikte prematüre doğumlarda bu koruyucu etkinin sınırlı kalması nedeniyle neonatal dönemde ek koruyucu yaklaşımlar (uzun etkili RSV monoklonal antikorları gibi) giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Griffin et al., 2020; Hammitt et al., 2022; WHO, 2025).

Bu durum maternal aşılama stratejilerinin önemini daha da artırmıştır (Muñoz, 2018). Son yıllarda gebelik döneminde uygulanan boğmaca, influenza ve RSV aşılarının yenidoğanı yaşamın erken dönemlerinde koruyabildiği gösterilmiş olup, maternal immünizasyon prematüre bebeklerde enfeksiyon yükünün azaltılmasına yönelik en önemli koruyucu stratejilerden biri olarak kabul edilmektedir (Amirthalingam et al., 2014; Kampmann et al., 2023; AAP, 2024).

2.5. Prematürelerde Enfeksiyon Riskinin Klinik Sonuçları

İmmün sistem immatüritesi prematüre bebeklerde enfeksiyonların hem sıklığını hem de şiddetini artırmaktadır (Robinson & Kumar, 2021; Kollmann et al., 2020). Bu hasta grubunda geç başlangıçlı sepsis, invaziv pnömokok enfeksiyonları, boğmaca, influenza, rotavirüs gastroenteriti ve RSV enfeksiyonları daha sık görülmektedir (Fortmann et al., 2023). Ayrıca pnömokok enfeksiyonları prematürelerde bakteriyemi, menenjit ve ağır pnömoni tablolarına yol açabilmektedir. Bu nedenle pnömokok konjuge aşılarının zamanında uygulanması büyük önem taşımaktadır (AAP, 2024; CDC, 2025) (Tablo 1).

Prematüre bebeklerde RSV enfeksiyonları yoğun bakım yatışı, mekanik ventilasyon gereksinimi ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir (Hammitt et al., 2022; Shi et al., 2017). Benzer şekilde boğmaca enfeksiyonları ciddi apne ataklarına, solunum yetmezliğine ve ölümcül komplikasyonlara neden olabilmektedir (Cherry, 2016; Amirthalingam et al., 2014).

İnfluenza enfeksiyonları da prematüre bebeklerde daha yüksek hastaneye yatış oranları, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve yoğun bakım gereksinimi ile ilişkilidir. Rotavirüs enfeksiyonları ise ağır dehidratasyon ve hastane yatışına neden olabilmekte, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde klinik seyir daha ağır olabilmektedir (Esposito et al., 2015; Fortmann et al., 2023).

Tüm bu veriler prematüre bebeklerde zamanında ve eksiksiz bağışıklamanın önemini açıkça ortaya koymaktadır. Aşı ile önlenabilir hastalıklara karşı sağlanan

koruma, ciddi enfeksiyonların, hastane yatışlarının, yoğun bakım gereksiniminin ve enfeksiyona bağlı mortalitenin azaltılmasına önemli katkı sağlamaktadır (AAP, 2024; CDC, 2025; WHO, 2024).

Tablo 1. Prematüre bebeklerde enfeksiyon riskini artıran başlıca immünolojik mekanizmalar ve klinik sonuçları.

İmmünolojik değişiklik	Mekanizma	Klinik sonucu
Maternal IgG transferinin azalması	Pasif bağışıklığın yetersizliği	RSV, boğmaca, influenza ve invaziv bakteriyel enfeksiyonlarda artış
Deri bariyerinin immatüritesi	Mikroorganizmaların girişinin kolaylaşması	Kateter ilişkili enfeksiyonlar, sepsis
Mukozal düzeyinin düşük olması	Mukozal savunmanın zayıflaması	Solunum ve gastrointestinal enfeksiyonlarda artış
Nötrofil fonksiyon bozukluğu	Kemotaksi ve fagositoz azalması	Geç başlangıçlı sepsis
Monosit-makrofaj immatüritesi	Sitokin üretiminde azalma	Enfeksiyonun kontrolünde gecikme
Kompleman sisteminin düşük aktivitesi	Opsonizasyonun azalması	Kapsüllü bakterilere yatkınlık
NK hücre fonksiyon bozukluğu	Viral eliminasyonun azalması	RSV ve influenza enfeksiyonlarının ağır seyri
T lenfosit immatüritesi	Hücre sel immünitenin yetersizliği	Viral enfeksiyonların uzaması
B lenfosit immatüritesi	Antikor yanıtının gecikmesi	Primer immün yanıtın zayıflaması

3. Prematüre Bebeklerde Aşılanmanın Temel İlkeleri

Prematüre bebekler için 2025 yılı güncel önerilerinde beş pratik mesaj öne çıkarılmaktadır: aşılamada düzeltilmiş yaş değil kronolojik yaş kullanılmalı; 2000 g ve üzerindeki bebeklerde Hepatit B aşısı term bebeklerle aynı kurallara göre uygulanmalı; 2000 g altında doğanlarda doğumda yapılan ilk Hepatit B dozu üç dozluk primer şema içinde sayılmamalı; 6 ayını dolduran tüm prematüre bebeklere influenza sezonunda yaşına uygun şekilde inaktive influenza aşısı uygulanmalı; gebelere her gebelikte Tdap önerilmelidir (Ekemen Keleş & Kara,

2025; American Academy of Pediatrics [AAP], 2024; Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2025).

Prematüre bebekler enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık göstermelerine rağmen, geçmiş yıllarda bu hasta grubunda aşılamanın zamanlaması, immünojenisitesi ve güvenliği konusunda çeşitli tereddütler yaşanmıştır (Esposito et al., 2015; Fortmann et al., 2023). Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve aşırı prematüre bebeklerde immün sistem immatüritesi nedeniyle yeterli bağışıklık yanıtı oluşamayacağı düşünülmüş, bu nedenle aşı uygulamalarında gecikmeler ortaya çıkmıştır (Esposito et al., 2015; Robinson & Kumar, 2021). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, prematüre bebeklerin rutin çocukluk çağı aşılarına yeterli immün yanıt oluşturabildiğini, koruyucu antikor düzeylerine ulaştığını ve aşıların güvenli olduğunu göstermiştir (Martinón-Torres et al., 2015; Fortmann et al., 2023; Robinson & Kumar, 2021).

Bu doğrultuda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından yayımlanan güncel rehberler, Hepatit B aşısına ilişkin doğum ağırlığına bağlı özel öneriler dışında prematüre bebeklerin kronolojik yaşlarına göre, standart dozlarda ve ulusal çocukluk çağı bağışıklama takvimine uygun olarak aşılmasını önermektedir (AAP, 2024; CDC, 2025; WHO, 2024).

3.1. Kronolojik Yaşın Esas Alınması

Prematüre bebeklerde bağışıklama planlanırken temel prensip kronolojik yaşın esas alınmasıdır. Kronolojik yaş, doğumdan itibaren geçen süreyi ifade ederken düzeltilmiş yaş prematürite derecesi dikkate alınarak hesaplanan gelişimsel yaşı göstermektedir.

Büyüme ve nörogelişimsel değerlendirmelerde düzeltilmiş yaşın kullanılması uygun olmakla birlikte aşılama uygulamalarında bu yaklaşım önerilmemektedir. Bunun temel nedeni prematüre bebeklerin enfeksiyon riskinin doğumdan itibaren başlaması ve aşılamanın geciktirilmesinin korumasız dönemi uzatmasıdır (AAP, 2024; CDC, 2025; WHO, 2024). Örneğin gebeliğin 28. haftasında doğmuş bir bebek iki aylık kronolojik yaşa ulaştığında rutin iki aylık aşılarını almalıdır. Düzeltilmiş yaşının henüz term yaşa ulaşmamış olması aşıların ertelenmesi için bir gerekçe oluşturmamaktadır (AAP, 2024; CDC, 2025; Robinson & Kumar, 2021).

Çeşitli çalışmalarda prematüre bebeklerde aşılama gecikmelerinin oldukça yaygın olduğu ve bunun aşı ile önlenabilir hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir (Langkamp, Hoshaw-Woodard, Boye, & Lemeshow, 2001; Martinón-Torres et al., 2015; Fortmann et al., 2023).

3.2. Standart Doz Uygulaması

Prematüre bebeklerde aşı dozlarının azaltılması önerilmemektedir. Geçmişte düşük vücut ağırlığı nedeniyle daha düşük doz uygulanmasının daha uygun olabileceği düşünülmüş olsa da günümüzde bunun koruyucu bağışıklığı azaltılabileceği bilinmektedir. Rutin çocukluk çağı aşılarının tamamı prematüre bebeklerde standart dozlarda uygulanmalıdır. Aşı içeriğinin azaltılması, enjeksiyon hacminin düşürülmesi veya dozların bölünmesi önerilmez (AAP, 2024; CDC, 2025). Prematürelerde bazı aşılarla karşı gelişen başlangıç antikör düzeyleri term bebeklere göre daha düşük olabilmekle birlikte, çoğu çalışmada koruyucu düzeylere ulaşıldığı gösterilmiştir (Martinón-Torres et al., 2015).

3.3. Klinik Stabilitenin Değerlendirilmesi

Aşı uygulaması öncesinde prematüre bebeğin klinik durumu değerlendirilmelidir. Bununla birlikte hafif veya orta dereceli klinik sorunlar çoğu zaman aşılama için kontrendikasyon oluşturmaz (AAP, 2024; CDC, 2025; Robinson & Kumar, 2021).

Aşağıdaki durumlarda aşılama genellikle ertelenmemektedir:

- Hafif üst solunum yolu enfeksiyonu
- Hafif prematüre anemisi
- Beslenme güclüğü
- Nazal oksijen desteği kullanımı
- Stabil bronkopulmoner displazi

Buna karşın ciddi sepsis, ağır dolaşım bozukluğu veya akut yaşamı tehdit eden klinik instabilite durumlarında aşılama geçici olarak ertelenebilir (AAP, 2024; CDC, 2025; WHO, 2024).

3.4. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Aşılama

Prematüre bebeklerin önemli bir bölümü iki aylık kronolojik yaşa ulaştıklarında halen yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmaktadır. Güncel rehberler, klinik olarak stabil olan prematürelerde yoğun bakımda bulunmanın aşıların ertelenmesi için bir neden olmadığını vurgulamaktadır (AAP, 2024; CDC, 2025; WHO, 2024). Bu bebeklerde zamanında uygulanması gereken aşılar; DaBT-İPA-Hib, konjuge pnömokok ve Hepatit B aşısı ile ülkeye özgü önerilen diğer rutin aşılardır (AAP, 2024; Robinson & Kumar, 2021).

Özellikle gebelik haftası 28 haftanın altında olan veya doğum ağırlığı 1000 gramın altında bulunan bebeklerde ilk aşı uygulamasından sonra 24-48 saat

kardiyorespiratuvar monitörizasyon, apne ve bradikardi açısından yakın izlem önerilmektedir (Klein et al., 2008; Robinson & Kumar, 2021; AAP, 2024).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde aşılama kararı "yatıyor olmak" üzerinden değil, klinik stabilite üzerinden verilmelidir. Örnek bölümde tıbbi stabilite; ciddi enfeksiyon, akut metabolik bozukluk, akut böbrek hasarı veya sürekli yoğun tedavi gerektiren kardiyovasküler, nörolojik ya da solunum yolu hastalığı bulunmaması ve bebeğin klinik olarak toparlanarak stabil büyüme göstermesi şeklinde ele alınmıştır (Ekemen Keleş & Kara, 2025; AAP, 2024). Bu nedenle taburculuk beklenerek aşıların geciktirilmesi, özellikle uzun yatışlı ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde gereksiz korumasız dönem yaratabilir (Fortmann et al., 2023).

3.5. Halk Sağlığı Açısından Önemi

Prematüre bebeklerde bağışıklama yalnızca bireysel korunma sağlamamakta, aynı zamanda toplum sağlığı açısından da önemli katkılar sunmaktadır. Bu bebeklerde aşı ile önlenebilir enfeksiyonlar daha ağır seyredebildiğinden, zamanında uygulanan aşılar hastaneye yatışların, yoğun bakım gereksiniminin ve enfeksiyona bağlı mortalitenin azaltılmasına yardımcı olmaktadır (AAP, 2024; WHO, 2024; Fortmann et al., 2023).

Prematüre bebeklerin kronolojik yaşa göre eksiksiz aşılanması, toplum bağışıklığının güçlenmesine katkıda bulunurken aşı ile önlenebilir hastalıkların yayılımının kontrol altına alınmasını da desteklemektedir. Bu nedenle prematürelerde aşıların geciktirilmeden uygulanması, bireysel yararın yanı sıra önemli bir halk sağlığı stratejisi olarak kabul edilmektedir (WHO, 2024; CDC, 2025; AAP, 2024).

44. Prematüre Bebeklerde Rutin Çocukluk Çağı Aşıları

Prematüre bebeklerde rutin çocukluk çağı aşılarının uygulanmasındaki temel amaç, enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılığın neden olduğu morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır (Esposito, Serra, Gualtieri, Cesati, & Principi, 2015; Fortmann, Engelkes, van Rossum, & Kuijpers, 2023). Günümüzde mevcut bilimsel veriler, prematüre bebeklerin büyük çoğunluğunun rutin çocukluk çağı aşılarına yeterli immün yanıt oluşturabildiğini ve aşıların güvenli olduğunu göstermektedir (Esposito et al., 2015; Martín-Torres, Czajka, & Center, 2015; Fortmann et al., 2023). Bu nedenle uluslararası kılavuzlar, özel birkaç istisna dışında, prematüre bebeklerin kronolojik yaşlarına göre ve standart dozlarda aşılanmasını önermektedir (AAP, 2024; CDC, 2025; WHO, 2024).

4.1. Hepatit B Aşısı

Prematürelerde özel uygulama gerektiren en önemli rutin aşı Hepatit B aşısıdır (AAP, 2024). Bunun temel nedeni, özellikle 2000 gramın altında doğan bebeklerde doğumda uygulanan ilk Hepatit B aşısı dozuna karşı immünojenik yanıtın yetersiz olabilmesidir (Omenaca et al., 2005; Robinson & Kumar, 2021; Fortmann et al., 2023). Prematüre bebeklerde immün sistem immatüritesi, maternal antikor düzeylerinin düşüklüğü ve transplasental IgG transferinin tamamlanmamış olması primer antikor yanıtını zayıflatmakta, özellikle yaşamın ilk haftalarında HBV enfeksiyonuna karşı koruyuculuğu azaltmaktadır.

Bu nedenle Hepatit B aşılamaında doğum ağırlığı ve maternal HBsAg durumu temel belirleyiciler olarak kabul edilmektedir. HBsAg pozitif anneden doğan bebeklerde Hepatit B aşısına ek olarak HBIG uygulanması vertikal bulaş riskini azaltmada en etkili koruyucu yaklaşımdır. Düşük doğum ağırlıklı prematürelerde doğumda uygulanan ilk dozun immünojenitesi düşük olabileceğinden, birçok uluslararası rehber bu dozun primer seri içinde değerlendirilmemesini ve ek dozlarla aşılama şemasının tamamlanmasını önermektedir (AAP, 2024; CDC, 2025a; Robinson & Kumar, 2021).

Türkiye 2025 Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi kapsamında, doğumda uygulanan Hepatit B aşısına ek olarak 2., 4., 6. ve 18. aylarda DaBT-İPA-Hib-HepB bileşenlerini içeren altı bileşenli karma aşı uygulanmaktadır. Bu nedenle prematüre bebeklerin doğum ağırlığı ile maternal HBsAg durumunun dikkatle kaydedilmesi ve Hepatit B aşılama şemasının bu bilgiler doğrultusunda bireysel olarak düzenlenmesi gerekmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2025) (Şekil 1).

Anne HBsAg negatif ise

Doğum ağırlığı ≥ 2000 gram olan prematüre bebeklerde Hepatit B aşısı, term bebeklerde olduğu gibi doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde uygulanmalıdır (AAP, 2024; CDC, 2025a). Bu grupta standart çocukluk çağı aşılama takvimi aynen sürdürülür.

Doğum ağırlığı < 2000 gram olan ve annesi HBsAg negatif olan prematürelerde ise ilk Hepatit B aşısı dozunun 1 aylık kronolojik yaşta veya hastane taburculuğunda uygulanması önerilmektedir. Bu yaklaşım daha yüksek serokonversiyon oranları ve daha güçlü antikor yanıtı sağlamaktadır (AAP, 2024; CDC, 2025a; Omenaca et al., 2005).

Anne HBsAg pozitif ise

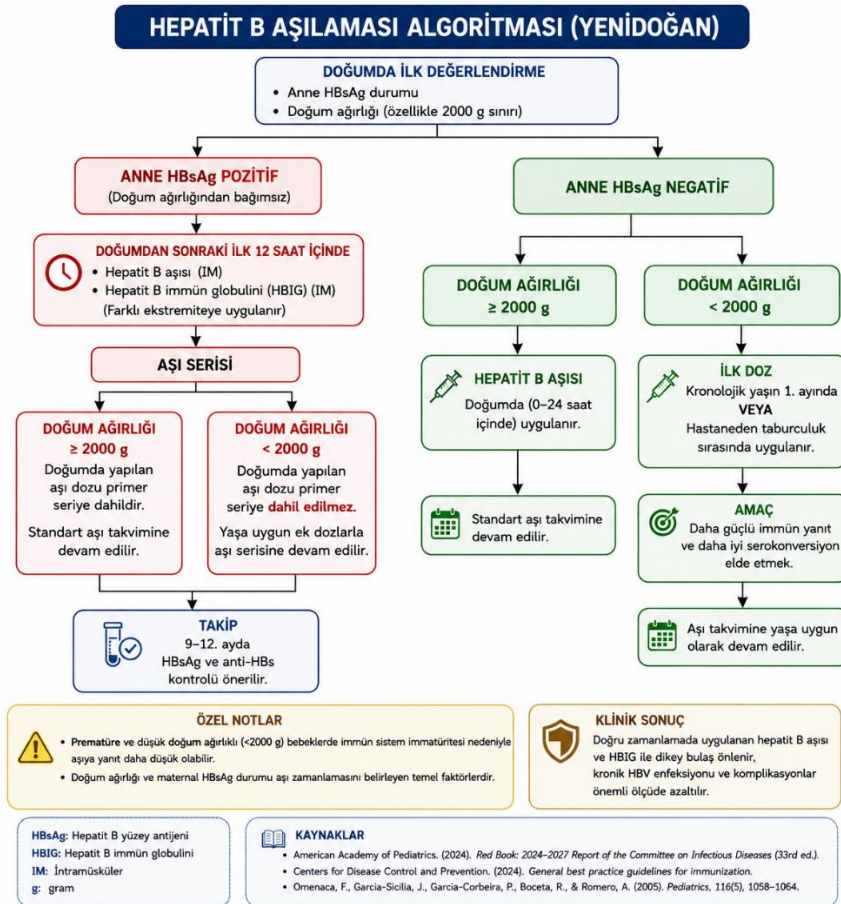
Anne HBsAg pozitif olduğunda doğum ağırlığından bağımsız olarak ilk 12 saat içinde Hepatit B aşısı ile birlikte HBIG farklı anatomik bölgelere

uygulanmalıdır (AAP, 2024; CDC, 2025a). <2000 gram doğan prematürelere doğumda uygulanan Hepatit B aşı dozu primer seri içinde sayılmaz ve yeterli immün yanıtın sağlanabilmesi amacıyla ek dozlarla aşılama tamamlanır (AAP, 2024; Robinson & Kumar, 2021).

Anne HBsAg durumu bilinmiyorsa

Anne HBsAg sonucu bilinmiyorsa bebek yüksek riskli kabul edilmeli ve profilaksi geciktirilmemelidir. Hepatit B aşısı ilk 12 saat içinde uygulanmalı, maternal test sonucu pozitif saptanırsa HBIG mümkün olan en kısa sürede (tercihen ilk 12 saat içinde, en geç 7 gün içinde) uygulanmalıdır (AAP, 2024; CDC, 2025a).

Şekil 1. Prematüre Bebeklerde Hepatit B Aşı Uygulama Algoritması



4.2. BCG Aşısı

BCG (Bacillus Calmette-Guérin) aşısı, özellikle tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde çocukluk çağı tüberkülozunun ağır klinik formlarına karşı etkili koruma sağlayan canlı atenüe bir aşıdır. Aşı, özellikle tüberküloz menenjit ve miliyer tüberküloz gibi yaşamı tehdit eden yaygın hastalık formlarının önlenmesinde önemli rol oynamaktadır (WHO, 2025). Bu nedenle tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkelerde ulusal bağışıklama programlarının temel bileşenlerinden biri olarak yer almaktadır.

Prematüre bebeklerde BCG aşısının uygulanma zamanı konusunda uluslararası öneriler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar; ülkelerin tüberküloz epidemiyolojisi, ulusal aşılama politikaları ve prematüre bebeklerde aşının immünojenitesi ile güvenlik verilerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Bazı ülkelerde kronolojik yaş esas alınarak rutin aşılama önerilirken, bazı ülkelerde doğum ağırlığının yaklaşık 2000 grama ulaşması veya bebeğin klinik olarak stabil hale gelmesi beklenmektedir (AAP, 2024; WHO, 2025).

Mevcut bilimsel kanıtlar, klinik olarak stabil prematüre bebeklerde BCG aşısının yeterli immün yanıt oluşturabildiğini ve güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir. Aşıya bağlı ciddi advers olaylar oldukça nadir olup, komplikasyon riski esas olarak ciddi primer immün yetmezliği bulunan bebeklerde artmaktadır. Bu nedenle prematüre bebeklerde BCG uygulama kararı verilirken klinik stabilite, primer immün yetmezlik açısından değerlendirme ve ülkenin ulusal bağışıklama programındaki öneriler birlikte dikkate alınmalıdır (WHO, 2025; AAP, 2024; Fortmann et al., 2023) (Tablo 2).

Tablo 2. Prematüre Bebeklerde BCG Aşısı İçin Klinik Yaklaşım

Klinik durum	Öneri
Klinik olarak stabil premature	Ulusal takvime göre BCG uygulanabilir
<2000 g, klinik instabil	Stabilizasyon sonrası değerlendirilir
Primer immün yetmezlik şüphesi	BCG kontrendikedir
SCID	Kesin kontrendikasyon
HIV enfeksiyonu açısından yüksek riskli olgular	Uzman değerlendirmesi gerekir

4.3. Difteri-Tetanoz-Aselüler Boğmaca Aşısı (DaBT)

Boğmaca, *Bordetella pertussis*'in neden olduğu ve özellikle yaşamın ilk aylarında ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili olan aşı ile önlenebilir bir solunum yolu enfeksiyonudur. Prematüre bebeklerde immün sistemin tam olarak olgunlaşmamış olması, maternal antikor düzeylerinin daha düşük olması ve eşlik eden kronik akciğer hastalığı gibi komorbiditelerin daha sık görülmesi nedeniyle boğmaca enfeksiyonu daha ağır seyretmektedir (Cherry, 2016; AAP, 2024).

Özellikle prematüre bebeklerde boğmaca enfeksiyonu aşağıdaki ciddi komplikasyonların görülme riskini artırmaktadır (Apne, solunum yetmezliği, uzamış hastane yatışı, yoğun bakım gereksinimi, sekonder bakteriyel pnömoni, ölüm). Bu yüksek risk nedeniyle difteri-aselüler boğmaca-tetanoz (DaBT) içeren aşılarda önerilen zamanda uygulanması büyük önem taşımaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), prematüre bebeklerin gestasyon haftası veya doğum ağırlığından bağımsız olarak, klinik olarak stabil olduklarında kronolojik yaşlarına göre standart çocukluk çağı aşılamaya uygun şekilde aşılanmalarını önermektedir (AAP, 2024; CDC, 2025; WHO, 2024).

Prematüre bebeklerde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda DaBT içeren kombine aşılarda yüksek seroproteksiyon oranları oluşturduğu ve yeterli immün yanıt sağladığı gösterilmiştir. Her ne kadar bazı antijenlere karşı oluşan antikor düzeyleri term bebeklere göre nispeten daha düşük olabilse de koruyucu düzeylere ulaşıldığı ve rutin aşılamaya şemasında değişiklik yapılmasını gerektirecek klinik açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (Omenaca et al., 2005; Martínón-Torres et al., 2015; Fortmann et al., 2023).

Prematüre, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve halen yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklerde aşılama sonrasında geçici apne, bradikardi veya oksijen desatürasyonu gibi kardiyorespiratuvar olaylar görülebilmektedir. Ancak bu olaylar çoğunlukla hafif, geçici ve kendini sınırlayan nitelikte olup tedavi gerektirmeden düzelmektedir. Bu nedenle aşılamanın ertelenmesi önerilmemekte, yalnızca yüksek riskli prematürelerde ilk aşılama sonrasında 24–48 saat kardiyorespiratuvar monitörizasyon yapılması önerilmektedir (Klein et al., 2008; Robinson & Kumar, 2021; AAP, 2024).

Klinik İpucu

İlk DaBT dozu sonrası görülen apne, sonraki dozların kontrendikasyonu değildir. Gerekli görülen olgularda izlem koşulları sağlanarak aşılama programı sürdürülmelidir.

⚠ Dikkat

Aşağıdaki bebeklerde ilk doz sonrası 24–48 saat monitörizasyon düşünülmelidir:

- Gestasyon haftası <28–32 hafta
- Doğum ağırlığı <1500 g
- Devam eden apne öyküsü
- Mekanik ventilasyondan yeni ayrılmış bebek

4.4. İnaktif Polio Aşısı (İPA)

Poliomyelit, poliovirüsün neden olduğu, kalıcı paralizi ve ölüme yol açabilen ciddi bir enfeksiyon hastalığıdır. Küresel aşılama programlarının yaygınlaşması sayesinde hastalığın görülme sıklığı dünya genelinde büyük ölçüde azalmış olmakla birlikte eradikasyon henüz tamamlanmamış olup bazı bölgelerde virüs dolaşımı devam etmektedir. Bu nedenle poliomyelite karşı bağışıklamanın sürdürülmesi hem bireysel korunma hem de toplum bağışıklığının devamı açısından önemini korumaktadır (AAP, 2024; WHO, 2024).

Prematüre bebeklerde inaktif polio aşısına (İPA) karşı gelişen immün yanıtın yeterli düzeyde olduğu ve koruyucu antikor yanıtlarının term bebeklerle benzer olduğu gösterilmiştir. Düşük doğum ağırlığı veya gestasyon yaşının küçük olması, İPA'nın etkinliğini klinik açıdan anlamlı ölçüde azaltmamaktadır. Bu nedenle prematüre bebeklerde aşılama kronolojik yaş esas alınarak standart çocukluk çağı aşılama takvimine göre uygulanmalıdır (Esposito et al., 2015; Fortmann et al., 2023).

İPA günümüzde çoğunlukla difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, *Haemophilus influenzae* tip b ve Hepatit B aşılı ile kombine preparatlar içinde uygulanmaktadır. Kombine aşılarıdaki İPA bileşeni için prematüre bebeklerde ek doz uygulanması, doz azaltılması veya aşının ertelenmesi önerilmemektedir. Klinik olarak stabil olan prematürelerde rutin aşılamaya şemasına uyulması yeterli olup, mevcut kanıtlar bu yaklaşımın hem güvenli hem de etkili olduğunu göstermektedir (AAP, 2024; CDC, 2025; Fortmann et al., 2023).

4.5. *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) Aşısı

Haemophilus influenzae tip b (Hib), çocukluk çağında menenjit, epiglottit, pnömoni ve bakteriyemi gibi ciddi invaziv enfeksiyonlara neden olabilen önemli bir bakteriyel etkidir. Konjuge Hib aşılarının yaygın kullanıma girmesiyle bu enfeksiyonların görülme sıklığında ve buna bağlı mortalite ile morbiditede belirgin azalma sağlanmıştır (AAP, 2024; WHO, 2024).

Prematüre bebeklerde yapılan çalışmalar, Hib aşılarının yeterli immünojeniteye sahip olduğunu ve koruyucu antikor yanıtı oluşturduğunu göstermektedir (Omenaca et al., 2005; Martín-Torres et al., 2015).

Bu nedenle prematüre bebeklerde Hib aşısı, diğer rutin çocukluk çağı aşılarında olduğu gibi kronolojik yaş esas alınarak ulusal bağışıklama takvimine uygun şekilde uygulanmalıdır. Prematüre doğuma bağlı olarak doz değişikliği veya ek doz önerilmemektedir (AAP, 2024; CDC, 2025; Fortmann et al., 2023).

4.6. Konjuge Pnömonokok Aşıları

Streptococcus pneumoniae, beş yaş altı çocuklarda bakteriyemi, menenjit, pnömoni ve sepsis gibi ciddi invaziv enfeksiyonların en önemli etkenlerinden biridir. Prematüre doğum, immün sistemin olgunlaşmamış olması, maternal antikor düzeylerinin daha düşük olması ve kronik akciğer hastalığı gibi ek risk faktörlerinin daha sık görülmesi nedeniyle invaziv pnömonokok hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde hastalık daha ağır seyredebilmekte ve hastaneye yatış ile mortalite riski artmaktadır (AAP, 2024; Fortmann et al., 2023).

Pnömonokok konjuge aşılarının (PCV) rutin çocukluk çağı bağışıklama programlarına dahil edilmesiyle birlikte invaziv pnömonokok hastalıklarının, pnömonokok menenjitinin ve bakteriyemik pnömoninin görülme sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır. Bu nedenle prematüre bebeklerde de zamanında aşılamaya büyük önem taşımaktadır (WHO, 2024).

Güncel uluslararası uygulamalarda çocukluk çağı pnömonokok bağışıklamasında **PCV15** veya **PCV20** (Kobayashi ve ark., MMWR 2023 (ACIP), 2., 4., 6. ve 12–15. aylarda uygulanan dört dozluk şema ile önerilmektedir (CDC, 2025). Türkiye'de ise ulusal bağışıklama programında yer alan konjuge pnömonokok aşısı uygulanmalı; prematüre doğum, kronik akciğer

hastalığı, immünsüpresyon veya beyin omurilik sıvısı kaçağı gibi ek risk faktörleri bulunan olgularda ulusal rehberler ve çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı önerileri doğrultusunda tamamlayıcı aşılama şemaları değerlendirilmelidir (Tablo 3).

Prematüre bebeklerde pnömokok konjuge aşılarının immünojenisitesini değerlendiren çalışmalarda koruyucu düzeyde antikor yanıtı geliştiği ve aşının güvenli olduğu gösterilmiştir. Martinón-Torres ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde prematüre bebeklerde pnömokok konjuge aşılarının iyi tolere edildiği, ciddi aşıya bağlı advers olayların son derece nadir olduğu ve yeterli bağışıklık yanıtı oluşturduğu bildirilmiştir (Martinón-Torres et al., 2015; Fortmann et al., 2023). Bazı serotiplere karşı antikor düzeyleri term bebeklere göre nispeten daha düşük olabilse de bu farklılık rutin aşılama programında değişiklik yapılmasını gerektirecek klinik öneme sahip değildir.

Bu nedenle güncel uluslararası kılavuzlar prematüre bebeklerde pnömokok konjuge aşılarının kronolojik yaş esas alınarak, standart çocukluk çağı bağışıklama takvimine uygun şekilde uygulanmasını önermektedir. Prematüre doğuma bağlı olarak aşının ertelenmesi, doz azaltılması veya ek doz uygulanması önerilmemektedir (AAP, 2024; CDC, 2025; WHO, 2024).

Tablo 3. Güncel Konjuge Pnömokok Aşıları

Aşı	Serotip sayısı	Güncel kullanım
PCV13	13	Uzun yıllar standart aşı olarak kullanılmaktadır.
PCV15	15	Ek serotip kapsamı nedeniyle bazı ülkelerde kullanılmaktadır.
PCV20	20	Geniş serotip kapsamı sayesinde erişkinlerde ve seçilmiş pediatrik gruplarda kullanımı artmaktadır.

4.7. Rotavirüs Aşısı

Rotavirüs, bebek ve küçük çocuklarda akut gastroenteritin en sık etkenlerinden biri olup özellikle yaşamın ilk yılında ciddi dehidratasyon, elektrolit bozuklukları ve hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Prematüre bebeklerde immün sistemin tam gelişmemiş olması, daha düşük maternal antikor düzeyleri ve eşlik eden kronik hastalıkların daha sık görülmesi nedeniyle rotavirüs enfeksiyonu daha ağır seyretmekte ve komplikasyon riski artmaktadır (AAP, 2024; WHO, 2021; Fortmann et al., 2023).

Rotavirüs aşıları canlı atenüe virüs içeren, oral yolla uygulanan aşılardır ve yaşamın ilk aylarında ağır rotavirüs gastroenteriti ile buna bağlı hastane yatışlarını belirgin ölçüde azaltmaktadır. Mevcut çalışmalar, prematüre

bebeklerde de rotavirüs aşılarının güvenli olduğunu ve yeterli immün yanıt oluşturarak ağır rotavirüs enfeksiyonlarına karşı etkili koruma sağladığını göstermektedir (WHO, 2021; Martínón-Torres et al., 2015; Fortmann et al., 2023).

Prematüre bebeklerde rotavirüs aşılamaında aşağıdaki temel ilkeler uygulanmalıdır (AAP, 2024; CDC, 2025; ESPGHAN, 2022):

- Bebek klinik olarak stabil olmalıdır.
- Aşılama zamanlamasında kronolojik yaş esas alınmalıdır.
- İlk doz, ruhsatlı aşı için önerilen üst yaş sınırı aşılmadan uygulanmalıdır.
- Aşı serisi önerilen aralıklarla sürdürülmeli ve en geç 8 ay 0 günlük yaşa kadar tamamlanmalıdır.

CDC verilerine göre rotavirüs aşıları yaşamın ilk yılında ağır rotavirüs gastroenteriti ve buna bağlı hastaneye yatışlara karşı yaklaşık %85–98 oranında koruma sağlamaktadır (CDC, 2025). Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uygulama sırasında canlı oral aşı virüsünün dışkı ile saçılabilmesi nedeniyle el hijyenine dikkat edilmesi, bez değişimi sonrası standart temas önlemlerinin uygulanması ve ağır immünsüpre hastalarla gereksiz temasın önlenmesi önerilmektedir (AAP, 2024; ESPGHAN, 2022).

Rotavirüs aşı serisi başladıktan sonra sonraki dozlar önerilen aralıklarla sürdürülmeli ve seri 8 ay 0 günlük yaştan önce tamamlanmalıdır. Özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uzun süre izlenen prematüre bebeklerde aşının gereksiz yere ertelenmesi, ilk doz için belirlenen üst yaş sınırının kaçırılmasına ve bebeğin rotavirüs enfeksiyonuna karşı korunmasız kalmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle klinik olarak stabil hale gelen prematürelerde aşının zamanında uygulanması önerilmektedir (AAP, 2024; CDC, 2025; Fortmann et al., 2023).

Canlı aşı olması nedeniyle geçmişte yoğun bakım ünitelerinde aşı virüsünün dışkı yoluyla saçılımı konusunda çekinceler bulunmakla birlikte, güncel kanıtlar uygun enfeksiyon kontrol önlemleri uygulandığında nozokomiyal bulaş riskinin son derece düşük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle yalnızca hastanede yatıyor olması, klinik olarak stabil prematürelerde rotavirüs aşısının ertelenmesi için tek başına bir neden olarak kabul edilmemektedir. Prematüre bebeklerde rotavirüs aşısı uygulanırken doğum ağırlığı veya gestasyon haftası tek başına aşılanmanın ertelenmesi için bir neden değildir. Bununla birlikte bebeğin klinik olarak stabil olması, enteral beslenmeye başlamış olması ve ciddi akut hastalığının bulunmaması önerilmektedir. Uzun süre yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen prematürelerde, ilk doz için belirlenen yaş sınırının

kaçırılmaması amacıyla taburculuk beklenmeden, uygun enfeksiyon kontrol önlemleri altında aşılama yapılması önerilmektedir (AAP, 2024; CDC,2025).

★ Klinik İpucu

Rotavirüs aşısında en önemli hata yaş sınırının kaçırılmasıdır. Prematüre bebeklerde taburculuğu beklemek yerine, yaşı uygunsa ve klinik olarak stabil ise aşılama planlanmalıdır.

⚠ Dikkat

Rotavirüs aşısı oral yolla uygulanır ve canlı atenüe aşıdır. Ciddi kombine immün yetmezlik (SCID) tanısı olan bebeklerde uygulanmamalıdır.

Akılda Kalsın; Rotavirüs aşısında üç temel ilke: Kronolojik yaş kullanılır. Doz değiştirilmez. Yaş sınırı kaçırılmaz.

4.8. İnfluenza Aşısı

İnfluenza, bebek ve küçük çocuklarda mevsimsel salgınlara neden olan, üst ve alt solunum yollarını etkileyen önemli bir viral enfeksiyondur. Prematüre bebeklerde immün sistemin immatür olması, maternal antikor düzeylerinin daha düşük olması ve bronkopulmoner displazi gibi kronik hastalıkların daha sık görülmesi nedeniyle influenza enfeksiyonu daha ağır seyredebilmektedir. Bu bebeklerde bronşiolit, pnömoni, solunum yetmezliği, yoğun bakım gereksinimi ve hastane yatışı riski term bebeklere göre anlamlı düzeyde artmaktadır (AAP, 2024; Grohskopf et al., 2024). Prematüre doğum, ağır influenza enfeksiyonu gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Özellikle bronkopulmoner displazi, kronik akciğer hastalığı, uzun süreli oksijen tedavisi öyküsü veya kardiyopulmoner rezervi azaltan ek kronik hastalıkları bulunan prematüre bebeklerde ciddi komplikasyon riski daha yüksektir (AAP, 2024).

Prematüre doğum influenza aşısının uygulama zamanı veya doz şemasını değiştirmemektedir. Klinik olarak stabil prematüre bebeklerde inaktif influenza aşısı kronolojik yaş esas alınarak uygulanmalıdır. Altı aylık yaşını dolduran tüm prematüre bebekler yıllık mevsimsel influenza aşısı için adaydır. İlk kez influenza aşısı olacak 6 ay–8 yaş arasındaki çocuklarda en az dört hafta arayla iki doz uygulanması önerilmekte, sonraki influenza sezonlarında ise tek doz yeterli olmaktadır (AAP, 2024; CDC, 2025).

Altı aydan küçük bebeklerde influenza aşısı uygulanamadığından, bu dönemde dolaylı korunma stratejileri büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla

ebeveynlerin, kardeşlerin, bakım veren kişilerin ve sağlık çalışanlarının yıllık influenza aşılarını yaptırmaları önerilmektedir. "Koza stratejisi" (cocooning) olarak adlandırılan bu yaklaşım, bebeğin influenza virüsü ile karşılaşma olasılığını azaltarak yaşamın ilk aylarında önemli düzeyde dolaylı koruma sağlamaktadır (Munoz, 2018).

Maternal influenza aşılması da prematüre bebeklerin korunmasında önemli bir tamamlayıcı yaklaşımdır. Gebelik sırasında uygulanan influenza aşısı sonucunda oluşan maternal antikorlar plasenta yoluyla fetüse geçerek yaşamın ilk aylarında influenza enfeksiyonuna karşı pasif bağışıklık sağlamaktadır. Bu nedenle gebelikte influenza aşılması hem anne hem de yenidoğan açısından önemli bir koruyucu sağlık uygulaması olarak önerilmektedir (Munoz, 2018; AAP, 2024).

Sonuç olarak prematüre doğum influenza aşılama sırasında herhangi bir doz değişikliği veya ek aşılamaya gerektirmemektedir. Altı aylık yaşını dolduran tüm prematüre bebeklerde yıllık inaktif influenza aşısı kronolojik yaş esas alınarak standart çocukluk çağı bağışıklama programına uygun şekilde uygulanmalıdır (AAP, 2024; CDC, 2025).

4.9. Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) Aşısı

Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık çocukluk çağının aşı ile önlenabilir önemli viral enfeksiyonlardır. Özellikle kızamık; yüksek bulaştırıcılığı nedeniyle pnömoni, ensefalit, uzun dönem nörolojik sekeller ve ölüme kadar ilerleyebilen ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Prematüre bebeklerde immün sistemin tam olarak olgunlaşmamış olması ve maternal antikor düzeylerinin daha düşük olması nedeniyle enfeksiyonların daha ağır seyretme riski artmaktadır (AAP, 2024).

Prematüre doğum KKK aşısının uygulanma zamanı veya doz şemasında herhangi bir değişiklik gerektirmemektedir. Klinik olarak stabil prematüre bebeklerde aşılamaya kronolojik yaş esas alınarak ulusal çocukluk çağı bağışıklama takvimine uygun biçimde gerçekleştirilmelidir (AAP, 2024; CDC, 2024). Yapılan çalışmalar prematüre çocuklarda KKK aşısının yeterli immünojenisiteye sahip olduğunu ve serokonversiyon oranlarının term bebeklerle benzer düzeyde gerçekleştiğini göstermektedir. Bu nedenle prematüre doğum tek başına aşının ertelenmesi, ek doz uygulanması veya farklı bir aşılamaya şeması kullanılmasını gerektirmemektedir (Esposito et al., 2015).

Kızamık salgınları sırasında veya uluslararası seyahat planlanan durumlarda ulusal rehberler doğrultusunda risk altındaki 6–11 aylık bebeklere erken KKK aşısı uygulanabilmektedir. Ancak bu erken doz rutin çocukluk çağı aşı serisinin yerine geçmemekte olup önerilen yaşlarda rutin KKK dozlarının tekrar uygulanması gerekmektedir (AAP, 2024; CDC, 2024).

Sonuç olarak prematüre bebeklerde KKK aşısı kronolojik yaş esas alınarak standart çocukluk çağı bağışıklama takvimine uygun şekilde uygulanmalı; prematüre doğuma bağlı olarak aşının ertelenmesi, doz değiştirilmesi veya ek doz uygulanması önerilmemektedir.

4.10. Suçiçeği (Varisella) Aşısı

Varisella-zoster virüsü (VZV), çocukluk çağında genellikle hafif seyirli ve kendini sınırlayan bir enfeksiyona neden olmakla birlikte, prematüre bebeklerde ve immünsüprese çocuklarda daha ağır klinik tabloya yol açabilmektedir. Prematüre bebeklerde immün sistemin tam olarak olgunlaşmamış olması ve eşlik eden kronik hastalıkların daha sık görülmesi nedeniyle varisella enfeksiyonu yaygın deri lezyonları, sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, pnömoni, ensefalit ve nadiren dissemine hastalık gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkili olabilmektedir (AAP, 2024).

Canlı atenüe virüs içeren varisella aşısı, suçiçeği enfeksiyonunun ve buna bağlı komplikasyonların önlenmesinde yüksek etkinlik ve uzun süreli koruma sağlamaktadır. Prematüre doğum tek başına aşının uygulanma zamanını veya doz şemasını değiştirmemektedir. Klinik olarak stabil prematüre çocuklarda aşılama, kronolojik yaş esas alınarak ulusal çocukluk çağı bağışıklama takvimine uygun şekilde gerçekleştirilmelidir (AAP, 2024; CDC, 2024).

Prematüre bebeklerde yapılan çalışmalar, varisella aşısının immünojenisitesi ve güvenlik profilinin term bebeklerle benzer olduğunu göstermektedir. Bu nedenle prematüre doğuma bağlı olarak aşının ertelenmesi, doz değişikliği yapılması veya ek doz uygulanması önerilmemektedir (Esposito et al., 2015).

Bununla birlikte varisella aşısı canlı atenüe bir aşı olduğundan, primer immün yetmezlik, hematolojik maligniteler, organ veya hematopoietik kök hücre nakli sonrası immünsüpresyon ya da yüksek doz immünsüpresif tedavi alan çocuklarda aşılama kararı bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu olgularda güncel ulusal ve uluslararası rehberler doğrultusunda çocuk enfeksiyon hastalıkları ve immünoloji uzmanlarıyla birlikte karar verilmesi önerilmektedir (AAP, 2024; CDC, 2024).

Varisella ile temas eden, aşısız ve yüksek riskli prematüre bebeklerde temas sonrası korunma da önem taşımaktadır. Gerekli durumlarda varisella-zoster immün globulini (VarizIG) uygulanması ve uygun olgularda antiviral profilaksi değerlendirilmelidir (AAP, 2024).

Sonuç olarak, klinik olarak stabil prematüre çocuklarda varisella aşısı kronolojik yaş esas alınarak standart çocukluk çağı bağışıklama programına uygun şekilde uygulanmalı; prematüre doğum tek başına aşının ertelenmesi veya farklı bir aşılama şeması uygulanması için endikasyon oluşturmamaktadır.

4.11. Hepatit A Aşısı

Hepatit A virüsü (HAV), fekal-oral yolla bulaşan ve akut viral hepatite neden olan önemli bir enfeksiyon etkenidir. Çocukluk çağında enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik veya hafif seyretmesine rağmen, toplum içinde virüs dolaşımının sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Yaygın aşılama programları sayesinde hepatit A enfeksiyonu, buna bağlı hastane yatışları ve salgınların sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır (AAP, 2024).

Prematüre doğum hepatit A aşısının uygulanma zamanı, dozu veya aşılama şemasında herhangi bir değişiklik gerektirmemektedir. Mevcut çalışmalar prematüre çocuklarda hepatit A aşısının güvenli olduğunu ve yeterli immün yanıt oluşturduğunu göstermektedir. Bu nedenle aşılama kronolojik yaş esas alınarak ulusal çocukluk çağı bağışıklama programına uygun şekilde gerçekleştirilmelidir (AAP, 2024; Robinson & Kumar, 2021). Prematüre doğuma bağlı olarak aşının ertelenmesi, doz değişikliği yapılması veya ek doz uygulanması önerilmemektedir. Rutin aşılama dışında yalnızca kronik karaciğer hastalığı, kronik hepatit B veya C enfeksiyonu, pıhtılaşma faktörü tedavisi alan hastalar ya da endemik bölgelere seyahat edecek çocuklar gibi yüksek risk gruplarında ulusal önerilere göre ek değerlendirme yapılmalıdır (AAP, 2024; CDC, 2024).

Sonuç olarak, hepatit A aşısı prematüre çocuklarda güvenli ve etkili olup kronolojik yaş esas alınarak standart çocukluk çağı bağışıklama takvimine uygun şekilde uygulanmalıdır. Prematüre doğum tek başına aşılama şemasında değişiklik yapılmasını gerektirmemektedir.

5. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) Aşılama

Prematüre bebeklerin önemli bir bölümü yaşamlarının ilk haftaları veya ayları boyunca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) izlenmektedir. Özellikle aşırı prematüre (<28 gebelik haftası), çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) ve ileri düzey solunum desteği gereksinimi olan bebeklerde hastanede yatış süresi uzayabilmektedir. Bu nedenle birçok prematüre bebek, rutin çocukluk çağı aşılarının uygulanması gereken kronolojik yaşa ulaştığında hâlen YYBÜ'de bulunabilmektedir (American Academy of Pediatrics [AAP], 2024).

Geçmişte prematüre bebeklerde aşılanmanın taburculuk sonrasına ertelenmesi yaygın bir uygulama olmakla birlikte, güncel kanıtlar klinik olarak stabil prematüre bebeklerde rutin çocukluk çağı aşılarının güvenli, immünojenik ve etkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle yalnızca YYBÜ'de yatıyor olmak aşının ertelenmesi için bir gerekçe oluşturmamaktadır. Aşılama kararında temel belirleyici bebeğin kronolojik yaşı ve klinik stabilitesidir (AAP, 2024; Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2024; Klein et al., 2008).

5.1. YYBÜ'de Aşılamaya İçin Temel İlkeler

YYBÜ'de izlenen prematüre bebeklerin bağışıklanmasında aşağıdaki temel prensipler dikkate alınmalıdır:

- Aşılamaya kronolojik yaş esas alınarak planlanmalıdır.
- Klinik stabilite değerlendirilmeli; akut ağır hastalık tablosu bulunmayan bebeklerde rutin aşılamaya geciktirilmemelidir.
- Tüm rutin çocukluk çağı aşıları önerilen standart dozlarda uygulanmalıdır.
- Düşük doğum ağırlığı veya hastanede yatış tek başına aşılamaya için kontrendikasyon değildir.
- Gereksiz aşı gecikmelerinden kaçınılmalı ve yaş sınırları olan aşılar zamanında uygulanmalıdır (AAP, 2024; CDC, 2024; Langkamp et al., 2001).

5.2. Aşı Sonrası Kardiyorespiratuvar İzlem

YYBÜ'de uygulanan ilk rutin aşılar sonrasında en sık tartışılan güvenlik konusu apne, bradikardi ve oksijen desatürasyonu gibi geçici kardiyorespiratuvar olaylardır. Bu olaylar özellikle ileri derecede prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha sık bildirilmekle birlikte çoğunlukla hafif seyretmekte, kısa sürede düzelmekte ve kalıcı sekel bırakmamaktadır (Klein et al., 2008).

Aşağıdaki özelliklere sahip prematürelerde ilk rutin aşılamaya sonrasında 24–48 saat kardiyorespiratuvar monitörizasyon önerilmektedir:

- Gebelik haftası <28 hafta
- Doğum ağırlığı <1000 g
- Yakın dönemde apne veya bradikardi öyküsü
- Devam eden solunum desteği gereksinimi
- Ağır bronkopulmoner displazi
- Hemodinamik olarak anlamlı kardiyopulmoner hastalık

Geçici kardiyorespiratuvar olayların görülmesi sonraki aşı dozları için kontrendikasyon oluşturmamaktadır. İzlem sırasında ortaya çıkan olayların çoğu destek tedavisi dışında ek girişim gerektirmemektedir (AAP, 2024; Klein et al., 2008).

5.3. YYBÜ'de Rotavirüs Aşısı Uygulaması

Rotavirüs aşıları canlı atenüe virüs içermeleri nedeniyle YYBÜ uygulamalarında özel önem taşımaktadır. Aşı virüsü dışkıyla geçici olarak

atılabilmesine rağmen, standart temas izolasyonu ve el hijyeni önlemleri uygulandığında nozokomiyal bulaş riskinin son derece düşük olduğu gösterilmiştir (Monk et al., 2014).

Güncel uluslararası rehberler, yaş sınırlarının kaçırılmaması amacıyla klinik olarak stabil prematüre bebeklerde rotavirüs aşısının YYBÜ'de uygulanmasını desteklemektedir. Uzun süre hastanede kalan prematürelerde taburculuğun beklenmesi, ilk doz için önerilen üst yaş sınırının aşılmasına ve aşılama fırsatının tamamen kaçırılmasına neden olabileceğinden önerilmemektedir (AAP, 2024; CDC, 2025).

5.4. Taburculuk Öncesi Aşı Değerlendirmesi

Taburculuk öncesinde her prematüre bebeğin bağışıklama durumu sistematik olarak gözden geçirilmelidir. Uzun süre hastane yatışı olan bebeklerde aşı gecikmeleri daha sık görüldüğünden taburculuk öncesi yapılacak yapılandırılmış değerlendirme, bağışıklama sürekliliğinin sağlanması açısından kritik öneme sahiptir (AAP, 2024).

Taburculuk öncesi değerlendirmede;

- uygulanan tüm aşilar elektronik sağlık kayıtlarına eksiksiz işlenmeli,
- eksik veya gecikmiş dozlar belirlenmeli,
- yaş sınırı bulunan aşilar açısından uygunluk yeniden değerlendirilmeli,
- aileye yazılı ve sözlü aşılama eğitimi verilerek sonraki doz tarihleri ayrıntılı biçimde açıklanmalı,
- aile hekimi ve çocuk hekimi izlemi planlanmalı,
- gerekli kontrol ve aşılama randevuları taburculuk öncesinde oluşturulmalıdır.

Bu yapılandırılmış yaklaşım aşı gecikmelerini azaltmakta, bağışıklama oranlarını artırmakta ve prematüre bebeklerin rutin aşılama programına zamanında devam etmelerine önemli katkı sağlamaktadır (AAP, 2024; Langkamp et al., 2001).

6. Prematüre Bebeklerde Aşı Güvenliği

Prematüre bebeklerde aşı güvenliği uzun yıllardır araştırılan ve klinik uygulamada önemini koruyan konulardan biridir. Özellikle aşırı prematüre (<28 gebelik haftası) ve çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) bebeklerde görülebilen geçici kardiyorespiratuvar olaylar nedeniyle ailelerde ve sağlık profesyonellerinde aşı güvenliği konusunda kaygılar oluşabilmektedir. Bununla birlikte günümüzde elde edilen güçlü bilimsel kanıtlar, rutin çocukluk çağı aşılarının prematüre bebeklerde güvenli olduğunu ve ciddi advers olayların son

derece nadir görüldüğünü göstermektedir (American Academy of Pediatrics [AAP], 2024; Esposito et al., 2015).

6.1. Lokal Yan Etkiler

Prematüre bebeklerde aşılama sonrasında en sık gözlenen advers olaylar enjeksiyon bölgesine ait lokal reaksiyonlardır. Bu reaksiyonlar aşırıya karşı gelişen fizyolojik inflamatuvar immün yanıtın bir parçası olup görülme sıklığı ve klinik özellikleri term bebeklerle büyük ölçüde benzerdir (Esposito et al., 2015).

En sık bildirilen lokal reaksiyonlar şunlardır:

- Enjeksiyon yerinde ağrı
- Eritem (kızarıklık)
- Şişlik
- Hassasiyet

Bu bulgular çoğunlukla hafif şiddette olup herhangi bir tedavi gerektirmeden birkaç gün içerisinde kendiliğinden düzelmektedir. Lokal reaksiyonlar sonraki aşı dozları için kontrendikasyon oluşturmaz ve rutin bağışıklama programının sürdürülmesine engel değildir. Ailelerin bu beklenen reaksiyonlar konusunda önceden bilgilendirilmesi aşı tereddüdünün azaltılması ve aşılama uyumunun artırılması açısından önemlidir (AAP, 2024; Esposito et al., 2015).

6.2. Sistemik Yan Etkiler

Prematüre bebeklerde görülen sistemik reaksiyonlar genel olarak term bebeklerde bildirilen reaksiyonlarla benzerdir ve bağışıklık sisteminin aşırıya verdiği fizyolojik yanıtı yansıtır. En sık bildirilen sistemik reaksiyonlar şunlardır:

- Hafif ateş
- Huzursuzluk
- Geçici beslenme azalması
- Uyku düzeninde değişiklik
- Hafif letarji veya iritabilite

Bu belirtiler çoğunlukla aşılamadan sonraki ilk 24–48 saat içerisinde ortaya çıkmakta ve destek tedavisi dışında ek bir girişim gerektirmeden kendiliğinden düzelmektedir. Bu reaksiyonların ciddi komplikasyonlarla ilişkili olmadığı ve sonraki aşı dozları için kontrendikasyon oluşturmadığı gösterilmiştir (AAP, 2024; Esposito et al., 2015). Bununla birlikte ileri derecede prematüre veya çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülebilen apne ve bradikardi gibi kardiyorespiratuvar olaylar, rutin sistemik reaksiyonlardan farklı değerlendirilmelidir.

6.3. Apne ve Bradikardi

Prematüre bebeklerde aşılama sonrası güvenlik açısından en fazla araştırılan konu geçici apne, bradikardi ve oksijen desatürasyonu gibi kardiyorespiratuvar olaylardır. Bu olaylar özellikle ileri derecede prematüre (<32 gebelik haftası), çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) ve hâlen yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklerde daha sık bildirilmektedir (Pfister et al., 2004; Klein et al., 2008).

Çalışmalar, bu olayların çoğunlukla ilk rutin aşılama sonrasında görüldüğünü, kısa süreli olduğunu ve destekleyici izlem ile tamamen düzeldiğini göstermektedir. Uzun dönem nörolojik veya solunumsal sekellerle ilişki gösterilememiştir (Klein et al., 2008).

Apne gelişimi açısından risk oluşturan başlıca özellikler şunlardır:

- Gebelik haftasının 28 haftadan küçük olması
- Doğum ağırlığının 1000–1500 g'ın altında olması
- Yakın dönemde apne öyküsü
- Devam eden solunum desteği gereksinimi
- Ağır bronkopulmoner displazi

Bu nedenle güncel rehberler, yüksek riskli prematürelerde ilk rutin aşılama sonrasında 24–48 saat kardiyorespiratuvar monitörizasyon önermektedir. Ancak bu geçici olaylar, rutin çocukluk çağı aşılarının ertelenmesi veya sonraki dozların uygulanmaması için bir gerekçe oluşturmamaktadır (AAP, 2024).

6.4. Nörogelişimsel Güvenlik

Prematüre bebeklerde aşılamaya ilişkin ailelerin en sık dile getirdiği endişelerden biri aşıların nörogelişim üzerine olası olumsuz etkileridir. Günümüzde kullanılan rutin çocukluk çağı aşılarının prematüre bebeklerde serebral palsy, epilepsi, otizm spektrum bozukluğu, gelişimsel gerilik veya kalıcı nörolojik hasara neden olduğunu gösteren güvenilir bilimsel kanıt bulunmamaktadır (AAP, 2024; Esposito et al., 2015). Buna karşılık aşılama sayesinde sepsis, menenjit ve ağır solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi; yoğun bakım yatışlarının, hipoksi ataklarının ve ciddi enfeksiyon komplikasyonlarının azaltılması yoluyla nörogelişimsel sonuçlara dolaylı olarak olumlu katkı sağlanabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle prematüre doğum veya nörogelişimsel kaygılar nedeniyle rutin aşılamamanın ertelenmesi önerilmemektedir. Klinik olarak stabil prematüre bebeklerde tüm aşılar kronolojik yaş esas alınarak zamanında uygulanmalıdır (AAP, 2024).

6.5. Aşı Güvenliğinin Genel Değerlendirmesi

Prematüre bebeklerde rutin çocukluk çağı aşılarının güvenliliği çok sayıda randomize çalışma, gözlemsel araştırma, sistematik derleme ve uluslararası rehber tarafından desteklenmektedir. Güncel kanıtlar aşıların yeterli immün yanıt oluşturduğunu, ciddi advers olayların son derece nadir görüldüğünü ve bildirilen yan etkilerin büyük çoğunluğunun hafif, geçici ve kendini sınırlayan özellikte olduğunu göstermektedir (AAP, 2024; CDC, 2024; Esposito et al., 2015).

Aşılama sonrasında görülen lokal reaksiyonlar, hafif sistemik belirtiler ve yüksek riskli prematürelere izlenebilen geçici apne veya bradikardi atakları uygun klinik izlem ile başarıyla yönetilebilmektedir. Buna karşılık prematüre bebeklerde aşıların geciktirilmesi; boğmaca, invaziv pnömokok hastalığı, Hib enfeksiyonu, influenza, rotavirüs gastroenteriti ve diğer aşı ile önlenabilir enfeksiyonlara bağlı morbidite, hastane yatışı ve mortalite riskini artırmaktadır (AAP, 2024).

Sonuç olarak mevcut bilimsel kanıtlar, prematüre doğumun rutin çocukluk çağı aşılarının güvenliliğini olumsuz yönde etkilemediğini göstermektedir. Klinik olarak stabil prematüre bebeklerde tüm rutin aşılar kronolojik yaş esas alınarak zamanında uygulanmalı; prematüre doğum tek başına aşının ertelenmesi, dozunun değiştirilmesi veya alternatif bir bağışıklama şeması uygulanması için endikasyon olarak kabul edilmemelidir.

7. Özel Durumlarda Aşılama

Prematüre bebeklerin büyük çoğunluğunda rutin çocukluk çağı aşıları kronolojik yaş esas alınarak standart bağışıklama takvimine göre uygulanmaktadır. Bununla birlikte bazı prematüre bebekler; çok düşük doğum ağırlığı, uzun süreli yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı, bronkopulmoner displazi, immünsüpresif tedavi kullanımı, kan ürünü veya intravenöz immünglobulin uygulaması gibi nedenlerle bireyselleştirilmiş aşılama değerlendirmesi gerektirebilir (AAP, 2024; CDC, 2024).

Özel klinik durumlarda aşılama planı oluşturulurken bebeğin gestasyon haftası, doğum ağırlığı, mevcut klinik durumu, eşlik eden hastalıkları, aldığı immünsüpresif tedaviler ve uygulanacak aşının canlı ya da inaktif özellikte olması birlikte değerlendirilmelidir. Ancak bu bireyselleştirilmiş yaklaşımın temel amacı aşılamayı geciktirmek değil, bebeğin en uygun zamanda güvenli ve etkili şekilde bağışıklanmasını sağlamaktır (AAP, 2024).

Güncel uluslararası kılavuzlar, prematüre doğumun tek başına rutin aşılama takviminden sapmayı gerektirmediğini vurgulamaktadır. Bununla birlikte çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, ciddi kronik akciğer hastalığı bulunanlar, kan ürünleri veya intravenöz immünglobulin alan hastalar ile immünsüpresyonu bulunan çocuklarda bazı aşılarla ilişkin özel değerlendirme yapılması gerekebilir (AAP, 2024; CDC, 2024).

7.1. Aşırı Prematüreler (<28 Hafta)

Gebeliğin 28. haftasından önce doğan aşırı prematüre bebekler, immün sistemlerinin ileri derecede olgunlaşmamış olması, maternal IgG geçişinin büyük ölçüde tamamlanamaması ve uzun süreli yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı nedeniyle aşı ile önlenebilir enfeksiyonlar açısından en yüksek risk gruplarından birini oluşturmaktadır (Blencowe et al., 2012).

Yüksek enfeksiyon riskine rağmen mevcut kanıtlar, aşırı prematüre bebeklerde rutin çocukluk çağı aşılarının güvenli olduğunu ve çoğu bebekte yeterli koruyucu immün yanıt oluşturduğunu göstermektedir. Bazı aşılarla karşı antikor düzeyleri term bebeklere göre daha düşük olabilir de bu durum rutin aşılama şemasının değiştirilmesini gerektirmemektedir (Esposito et al., 2015). Bu nedenle aşırı prematüre bebeklerde rutin çocukluk çağı aşıları kronolojik yaş esas alınarak standart dozlarda uygulanmalıdır. Prematüre doğum nedeniyle doz azaltılması, doz artırılması veya aşının ertelenmesi önerilmemektedir (AAP, 2024; CDC, 2024).

Bununla birlikte, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı, hâlen hastanede izlenen veya yakın dönemde apne-bradikardi öyküsü bulunan aşırı prematüre bebeklerde ilk rutin aşılama sonrasında 24–48 saat kardiyorespiratuvar monitörizasyon yapılması uygun bir yaklaşımdır. Bu uygulama, olası geçici kardiyorespiratuvar olayların erken fark edilmesini sağlamak amacıyla yapılır ve aşılamanın ertelenmesi gerektiği anlamına gelmez (AAP, 2024; Klein et al., 2008).

7.2. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler

Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebekler (<1500 g), immün sistem immatüritesi, yetersiz maternal immünoglobulin geçişi ve eşlik eden neonatal morbiditeler nedeniyle aşı ile önlenebilir enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır. Bu bebeklerde enfeksiyonlar daha ağır seyredebilmekte, hastane yatışı ve mortalite riski artabilmektedir. ÇDDA bebeklerde bazı aşılarla karşı gelişen antikor düzeyleri term bebeklere kıyasla daha düşük olabilir. Ancak çoğu prematüre bebekte koruyucu antikor düzeylerine ulaşılmakta ve aşıların klinik yararı korunmaktadır. Bu nedenle düşük doğum ağırlığı tek başına aşılamanın ertelenmesi veya alternatif bir aşılama şeması uygulanması için gerekçe değildir (Esposito et al., 2015).

Güncel kılavuzlar, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde rutin çocukluk çağı aşılarının kronolojik yaş esas alınarak standart dozlarda uygulanmasını önermektedir. Doğum ağırlığına bağlı olarak aşı dozunun değiştirilmesi, aşının ertelenmesi veya ek doz uygulanması genel olarak önerilmez. Bunun en önemli istisnası, doğum ağırlığı 2000 gramın altında olan bebeklerde hepatit B aşısının annenin HBsAg durumuna göre planlanmasıdır (AAP, 2024; CDC, 2024).

Sonuç olarak çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bağışıklama yaklaşımının temelini zamanında, eksiksiz ve kronolojik yaşa göre uygulanan rutin çocukluk çağı aşıları oluşturmaktadır.

7.3. Bronkopulmoner Displazi

Bronkopulmoner displazi (BPD), özellikle aşırı prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen önemli kronik akciğer hastalıklarından biridir. Alveoler gelişimin ve akciğer fonksiyonlarının etkilenmesi nedeniyle bu çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları daha ağır seyretmekte, hastaneye yatış ve solunum desteği gereksinimi artmaktadır (Blencowe et al., 2012).

BPD'li prematürelerde özellikle RSV, influenza ve pnömokok enfeksiyonları ciddi morbiditeye neden olabilmektedir. Bu nedenle enfeksiyonlardan korunma, bu hasta grubunun uzun dönem izleminin temel bileşenlerinden biridir (AAP, 2024). Bu yüksek enfeksiyon riski nedeniyle rutin çocukluk çağı aşıları kronolojik yaş esas alınarak eksiksiz ve zamanında uygulanmalıdır. Altı aylık yaşını dolduran çocuklarda yıllık inaktive influenza aşısı önerilmeli, pnömokok aşılarının ulusal bağışıklama takvimine uygun şekilde tamamlanmasına özen gösterilmelidir (AAP, 2024; CDC, 2024). BPD'li ve RSV açısından yüksek risk taşıyan prematüre bebeklerde güncel ulusal ve uluslararası öneriler doğrultusunda RSV'ye yönelik koruyucu yaklaşımlar ayrıca değerlendirilmelidir.

7.4. İmmünsüpresif Tedavi Alan Prematüre Bebekler

Uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisi veya diğer immünsüpresif ilaçları kullanan prematüre bebeklerde aşılama planı, uygulanan tedavinin türü, dozu, süresi ve immünsüpresyonun derecesi dikkate alınarak bireysel olarak değerlendirilmelidir. İnaktif aşılar immünsüpresif tedavi alan bebeklerde genel olarak güvenli kabul edilmekte ve çoğu olguda önerilen zamanda uygulanabilmektedir. Ancak immün yanıtın azalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (AAP, 2024; CDC, 2024).

Canlı atenüe aşıların uygulanması ise immünsüpresyonun derecesine göre değerlendirilmelidir. Orta veya ağır immünsüpresyonu bulunan hastalarda canlı aşılar kontrendike olabileceğinden, aşılama zamanı tedaviyi planlayan uzmanla birlikte belirlenmelidir. İmmünsüpresif tedavi sonrasında canlı aşıların uygulanabilmesi için gerekli bekleme süreleri güncel rehberlere göre planlanmalıdır (AAP, 2024; CDC, 2024).

Sonuç olarak immünsüpresif tedavi alan prematüre bebeklerde temel yaklaşım, mümkün olan durumlarda inaktif aşıların geciktirilmeden uygulanması, canlı aşıların ise immünsüpresyon düzeyine göre bireysel olarak değerlendirilmesidir.

7.5. Kan ve Kan Ürünü Alan Prematüreler

Prematüre bebeklerde anemi, cerrahi girişimler veya diğer klinik nedenlerle eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma veya intravenöz immünglobulin (IVIG) uygulanması gerekebilir. Bu ürünlerle pasif olarak verilen antikorlar, özellikle canlı viral aşılara karşı gelişecek immün yanıtı etkileyebilir (AAP, 2024).

İnaktif aşılardan etkinliği kan ürünlerinden anlamlı düzeyde etkilenmediği için bu aşılardan rutin takvime göre uygulanmalıdır. Buna karşın KKK ve suçiçeği gibi canlı viral aşılardan uygulanma zamanı, alınan kan ürününün tipi, içerdiği immünoglobulin miktarı ve uygulanan doza göre yeniden planlanmalıdır. Bu nedenle canlı aşılardan zamanlaması güncel rehberler doğrultusunda bireysel olarak değerlendirilmelidir (AAP, 2024; CDC, 2024).

7.6. Cerrahi Hastalığı Olan Prematüreler

Prematüre bebeklerde nekrotizan enterokolit, konjenital gastrointestinal anomaliler, konjenital kalp hastalıkları veya diğer cerrahi durumlar nedeniyle uzun süre hastane yatışı ve cerrahi girişimler gerekebilir. Bu süreçte aşılamadan ertelenmesi sık görülen bir uygulama olmakla birlikte, cerrahi öyküsü tek başına rutin çocukluk çağı aşılardan kontrendikasyon değildir (AAP, 2024).

Klinik olarak stabil, akut postoperatif komplikasyonu bulunmayan ve genel durumu uygun olan prematüre bebeklerde aşılardan kronolojik yaş esas alınarak zamanında uygulanmalıdır. Gereksiz aşı gecikmelerinden kaçınılması, bu yüksek riskli hasta grubunda enfeksiyonlardan korunmanın sağlanması açısından önemlidir (AAP, 2024; CDC, 2024).

7.7. Evde Oksijen Tedavisi Alan Prematüreler

Evde oksijen tedavisi gereksinimi olan prematüre bebeklerde kronik akciğer hastalığı ve bronkopulmoner displazi sıklıkla eşlik etmekte olup, bu çocuklarda viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı hastane yatışı riski artmaktadır. Bu nedenle enfeksiyonlardan korunma, uzun dönem izlemin temel bileşenlerinden biridir (AAP, 2024).

Bu hasta grubunda rutin çocukluk çağı aşılardan kronolojik yaş esas alınarak geciktirilmeden uygulanmalı, altı aylık yaşını dolduran çocuklarda yıllık influenza aşısı önerilmeli ve pnömokok aşılardan eksiksiz tamamlanmasına özen gösterilmelidir (AAP, 2024; CDC, 2024).

8. Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)’den Korunmada Güncel Yaklaşımlar

Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), bebeklik döneminde alt solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli viral etkenlerinden biridir. Dünya genelinde bronşiolit ve pnömoniye bağlı hastane yatışlarının başlıca nedenleri arasında yer

almakta; özellikle yaşamın ilk altı ayında belirgin morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (Hall et al., 2009; Shi et al., 2017).

Prematüre bebekler, immün sistemlerinin olgunlaşmamış olması, maternal RSV antikorlarının yetersiz düzeyde transfer edilmesi, dar hava yolları ve bronkopulmoner displazi gibi kronik akciğer hastalıklarının daha sık görülmesi nedeniyle ağır RSV enfeksiyonu açısından yüksek risk grubundadır. Risk özellikle gestasyon haftası azaldıkça artmakta ve enfeksiyon daha ağır seyretmektedir (AAP, 2024; Resch, 2014).

Prematüre bebeklerde RSV enfeksiyonu bronşiolit, pnömoni, uzamış oksijen gereksinimi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakım yatışı ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir. Ayrıca ağır RSV enfeksiyonu geçiren prematürelerde sonraki yıllarda tekrarlayan hışıltı atakları ve kronik solunum sistemi sorunları daha sık bildirilmektedir (Hall et al., 2009; Resch, 2014; Shi et al., 2017).

RSV enfeksiyonunun prematüre bebeklerde oluşturduğu yüksek hastalık yükü nedeniyle korunma stratejileri son yıllarda önemli ölçüde değişmiştir. Klasik pasif immünizasyon yaklaşımını temsil eden palivizumaba ek olarak uzun etkili monoklonal antikor olan nirsevimabın klinik kullanıma girmesi ve gebelikte uygulanan maternal RSV aşılarının geliştirilmesi, RSV'den korunmada yeni bir dönemin başlamasını sağlamıştır (Hammitt et al., 2022; Kampmann et al., 2023).

Güncel önerilere göre RSV sezonuna giren veya RSV sezonunda doğan 8 aydan küçük bebeklerde, maternal RSV aşısı uygulanmamışsa ya da uygun zamanda uygulanmamışsa uzun etkili monoklonal antikor ile koruma değerlendirilmelidir. Nirsevimab, tek doz uygulama avantajı ve RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarını azaltmadaki etkinliği nedeniyle bebeklerde RSV korunmasında temel seçeneklerden biri haline gelmiştir (CDC, 2025; Jones et al., 2023).

Yüksek riskli 8–19 aylık çocuklarda, özellikle ikinci RSV sezonuna giren ağır bronkopulmoner displazili veya ileri derecede immünsüprese çocuklarda nirsevimab uygulaması ayrıca değerlendirilmektedir. Palivizumab ise daha önce yüksek riskli prematürelerde aylık dozlar halinde kullanılan temel monoklonal antikor iken, güncel yaklaşımda yerini büyük ölçüde daha uzun etkili monoklonal antikorlara bırakmaktadır (AAP, 2025; CDC, 2025).

Maternal RSV aşılması, gebeliğin geç döneminde uygulandığında plasental antikor geçişi yoluyla bebeğin yaşamın ilk aylarında ağır RSV enfeksiyonundan korunmasına katkı sağlamaktadır. Bu yaklaşım, özellikle doğumdan sonraki ilk aylarda RSV riski yüksek olan bebeklerde önemli bir tamamlayıcı koruma stratejisidir (Kampmann et al., 2023).

Sonuç olarak prematüre bebeklerde RSV'den korunma, yalnızca klasik palivizumab profilaksisiyle sınırlı değildir. Güncel yaklaşım; maternal RSV aşılması, uzun etkili monoklonal antikorlar ve yüksek riskli çocuklarda

bireyselleştirilmiş profilaksi kararlarını içeren çok bileşenli bir korunma stratejisine dönüşmüştür.

Tablo 4. Prematüre Bebeklerde Özel Klinik Durumlara Göre Aşılama Yaklaşımı

Özel klinik durum	Temel yaklaşım	Prematüreye özgü dikkat edilmesi gereken noktalar
Aşırı prematüre (<28 hafta)	Rutin aşılar kronolojik yaşa göre standart dozlarda uygulanır.	İlk DaBT içeren aşı sonrası 24–48 saat kardiyorespiratuvar monitörizasyon düşünülebilir.
Çok düşük doğum ağırlıklı bebek (<1500 g)	Rutin aşılama değiştirilmez.	Hepatit B dışında doğum ağırlığı doz veya takvimi değiştirmez.
Bronkopulmoner displazi (BPD)	Rutin aşılar eksiksiz uygulanmalıdır.	RSV korunması (nirsevimab/palivizumab uygun endikasyonda), influenza ve pnömokok aşılarının zamanında tamamlanmasına dikkat edilmelidir.
Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) izlenen bebek	Klinik olarak stabil ise aşılar hastanede uygulanabilir.	YYBÜ yatışı tek başına aşı erteleme nedeni değildir.
İmmünsüpresif tedavi alan bebek	İnaktif aşılar genellikle uygulanabilir.	Canlı aşılar immünsüpresyon düzeyine göre bireysel değerlendirilmelidir.
Kan veya kan ürünü / IVIG alan bebek	İnaktif aşılar ertelenmez.	KKK ve suçiceği gibi canlı viral aşıların zamanı alınan ürünün tipine göre yeniden planlanmalıdır.
Cerrahi hastalığı olan premature	Klinik olarak stabil ise rutin aşılama sürdürülür.	Cerrahi girişim tek başına aşı kontrendikasyonu değildir.
Evde oksijen tedavisi alan bebek	Rutin aşılar geciktirilmeden uygulanmalıdır.	Solunum yolu enfeksiyonlarından korunma için influenza, pnömokok ve RSV stratejileri önemlidir.

8.1. Prematürelere RSV Hastalık Yüğü

Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonları yaşamın ilk altı ayında en yüksek sıklıkta görülmekte ve bebeklik döneminde alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı hastane yatışlarının başlıca nedenlerinden birini oluşturmaktadır (Hall et al., 2009; Shi et al., 2017).

Prematüre bebeklerde RSV enfeksiyonunun daha ağır seyretmesinin temel nedenleri; küçük hava yolu çapı, azalmış akciğer rezervi, immün sistem immatüritesi, yetersiz maternal antikor düzeyleri ve bronkopulmoner displazi gibi eşlik eden kronik akciğer hastalıklarıdır. Özellikle gebelik haftası azaldıkça RSV ilişkili hastaneye yatış, oksijen gereksinimi, yoğun bakım yatışı ve mekanik ventilasyon riski artmaktadır (Hall et al., 2009; Resch, 2014; Shi et al., 2017).

Otuz iki gebelik haftasının altında doğan bebeklerde RSV ilişkili hastane yatış oranları term bebeklere göre belirgin olarak daha yüksektir. Bu nedenle prematüre bebekler, RSV'den korunma stratejilerinin en önemli hedef gruplarından biridir (Blencowe et al., 2012; Shi et al., 2017).

Son yıllarda RSV'den korunma yaklaşımı önemli ölçüde değişmiştir. Uzun yıllar boyunca yalnızca seçilmiş yüksek riskli bebeklerde kullanılan palivizumab temel koruyucu seçenek iken, uzun etkili monoklonal antikorlar olan nirsevimab ve clesrovimab ile gebelikte uygulanan maternal RSV aşısının kullanıma girmesi, korunma stratejilerini yeniden şekillendirmiştir. Güncel önerilerde bebeklerin RSV'ye bağlı alt solunum yolu hastalığından korunmasında üç temel seçenek yer almaktadır: maternal RSV aşılması, infantta nirsevimab uygulanması veya infantta clesrovimab uygulanması (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2025; Moulia et al., 2025).

8.2. Palivizumab

Palivizumab, RSV'nin füzyon (F) proteinine karşı geliştirilmiş humanize monoklonal bir antikor olup uzun yıllar boyunca yüksek riskli bebeklerde RSV profilaksisinin temelini oluşturmuştur. Pasif immünizasyon sağlayan bu ajan, özellikle prematüre bebekler, bronkopulmoner displazisi bulunan çocuklar ve hemodinamik olarak anlamlı konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde RSV ilişkili hastane yatışlarını azaltmak amacıyla kullanılmıştır (IMpact-RSV Study Group, 1998; Resch, 2014).

Randomize kontrollü IMpact-RSV çalışmasında palivizumab profilaksisinin prematüre bebekler ve bronkopulmoner displazisi bulunan çocuklarda RSV'ye bağlı hastaneye yatış oranlarını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte palivizumabın mortalite üzerine belirgin bir etkisi gösterilememiştir (IMpact-RSV Study Group, 1998).

Palivizumabın başlıca sınırlılıkları şunlardır:

- RSV sezonu boyunca aylık intramüsküler uygulama gerektirmesi
- Koruyuculuğun sürdürülmesi için çoklu doz gereksinimi
- Yüksek maliyet
- Sağlık sistemi ve aile açısından lojistik uygulama yükü
- Evrensel infant profilaksisi için pratik olmaması

Bu sınırlılıklar nedeniyle daha uzun etkili ve tek doz uygulanabilen yeni monoklonal antikörlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar hız kazanmış; nirsevimab ve clesrovimabın kullanıma girmesiyle RSV profilaksisinde önemli bir paradigma değişikliği ortaya çıkmıştır (Hammitt et al., 2022; Moulia et al., 2025).

2025–2026 dönemi için palivizumabın rolü belirgin biçimde daralmıştır. Güncel AAP önerilerinde, uygun yaş ve risk durumunda uzun etkili RSV monoklonal antikörleri olan nirsevimab veya clesrovimabın temel seçenekler olduğu; palivizumabın ise artık rutin olarak önerilmediği belirtilmektedir (American Academy of Pediatrics [AAP], 2025). Bu nedenle palivizumab, güncel dönemde yalnızca yerel erişim, ruhsatlandırma, geri ödeme koşulları veya uzun etkili monoklonal antikörlere erişimin mümkün olmadığı özel durumlarda değerlendirilmelidir.

8.3. Nirsevimab

Nirsevimab, RSV'nin prefizyon F proteinine bağlanan uzun etkili monoklonal bir antikördür. Palivizumabdan farklı olarak uzatılmış yarı ömrü sayesinde tek doz uygulama ile RSV sezonu boyunca koruma sağlayabilmesi hem prematüre hem de term bebeklerde kullanımını kolaylaştıran en önemli avantajıdır (Griffin et al., 2020; Hammitt et al., 2022).

Nirsevimab pasif immünizasyon sağlar; bu nedenle klasik anlamda bir aşı değildir. Uygulanan antikörler doğrudan koruma oluşturur ve bebeğin kendi immün sistemi tarafından aktif antikör üretimi gerektirmez. Bu özellik, immün sistemi immatür olan prematüre bebeklerde özellikle önemlidir (CDC, 2025).

Etkinlik

Griffin ve arkadaşları tarafından yürütülen faz 2b çalışmada, prematüre bebeklerde tek doz nirsevimab uygulamasının RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarını ve bu enfeksiyonlara bağlı hastaneye yatışları anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (Griffin et al., 2020). Hammitt ve arkadaşlarının MELODY çalışmasında ise term ve geç prematüre bebeklerde tek doz nirsevimabın RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarına karşı yüksek düzeyde koruma sağladığı bildirilmiştir (Hammitt et al., 2022).

ACIP önerilerine göre nirsevimab, RSV sezonunda doğan veya ilk RSV sezonuna girecek 8 aydan küçük bebeklerde uygulanabilmektedir. Ayrıca 8–19 aylık olup ikinci RSV sezonuna giren ve ağır RSV hastalığı açısından yüksek risk taşıyan bazı çocuklarda da önerilmektedir (Jones et al., 2023).

Güvenlik

Klinik çalışmalarda nirsevimabın güvenlik profili iyi bulunmuş, ciddi advers olayların sıklığı plasebo gruplarıyla benzer bildirilmiştir. En sık gözlenen yan etkiler hafif enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve geçici sistemik belirtilerdir.

Mevcut veriler, nirsevimabın prematüre bebeklerde de iyi tolere edildiğini desteklemektedir (Griffin et al., 2020; Hammitt et al., 2022).

Güncel Yaklaşım

CDC'nin 2025 klinik rehberine göre, ilk RSV sezonuna girecek 8 aydan küçük bebeklerde maternal RSV aşısı uygulanmamışsa, maternal aşılama durumu bilinmiyorsa veya doğum maternal aşılama sonrakı 14 gün içinde gerçekleşmişse uzun etkili RSV monoklonal antikoru önerilmektedir. Nirsevimab bu amaçla kullanılan temel seçeneklerden biridir (CDC, 2025).

Prematüre bebeklerde nirsevimab kararı yalnızca gestasyon haftasına göre değil; kronolojik yaş, RSV sezonu, maternal RSV aşısı durumu, doğuma kadar geçen süre, bronkopulmoner displazi veya ciddi immünsüpresyon gibi ek risk faktörleri birlikte değerlendirilerek verilmelidir. Nirsevimabın tek doz uygulanabilmesi, tüm sezon boyunca koruyuculuk sağlaması ve iyi güvenlik profili, prematüre bebeklerde RSV profilaksisinde önemli bir avantaj sağlamaktadır.

8.4. Clesrovimab

Clesrovimab, RSV'ye karşı geliştirilmiş uzun etkili monoklonal antikorlardan biridir ve 2025 yılında ACIP tarafından RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarından korunmada infantlar için seçeneklerden biri olarak önerilmiştir. Güncel CDC önerilerine göre bebeklerin RSV ilişkili alt solunum yolu hastalığından korunmasında üç temel seçenek bulunmaktadır: gebelikte maternal RSV aşılması, infantta nirsevimab uygulanması veya infantta clesrovimab uygulanması (CDC, 2025; Moulia et al., 2025).

Clesrovimab, nirsevimab gibi pasif immünizasyon sağlar ve tek doz intramüsküler uygulama ile RSV sezonunda koruma sağlamayı amaçlar. ACIP, clesrovimabı nirsevimaba alternatif uzun etkili monoklonal antikor seçeneği olarak değerlendirmiştir. Ürünler arasında genel bir üstünlük sıralaması yapılmamakta; seçimde ürün erişimi, yerel ruhsatlandırma durumu, sağlık sistemi uygulamaları, maliyet, aile tercihi ve ulusal rehberler dikkate alınmaktadır (AAP, 2025; CDC, 2025).

Prematüre bebeklerde clesrovimab kullanımı da, diğer RSV korunma stratejilerinde olduğu gibi kronolojik yaş, RSV sezonu, maternal RSV aşısı durumu ve altta yatan risk faktörleri birlikte değerlendirilerek planlanmalıdır. Ülke bazlı ruhsatlandırma ve geri ödeme koşulları farklılık gösterebileceğinden, uygulama kararında ulusal bağışıklama önerileri esas alınmalıdır.

8.5. Maternal RSV Aşılması

RSV'den korunmada son yıllarda geliştirilen önemli yaklaşımlardan biri gebelik döneminde uygulanan maternal RSV aşılardır. Bu stratejinin temel amacı, gebelik sırasında annede yüksek düzeyde nötralizan antikor oluşmasını

sağlamak ve bu antikorların plasenta yoluyla fetüse geçişi sayesinde bebeğin yaşamın ilk aylarında RSV enfeksiyonuna karşı pasif olarak korunmasını sağlamaktır (Kampmann et al., 2023).

Klinik Çalışmalar

Maternal RSV aşılarını değerlendiren klinik çalışmalarda, yaşamın ilk aylarında infantlarda RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarının, hastane yatışlarının ve ağır RSV hastalığının anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgular maternal RSV aşılamaının, özellikle yaşamın ilk aylarında RSV'ye bağlı hastalık yükünün azaltılmasında etkili bir korunma stratejisi olduğunu ortaya koymuştur (Kampmann et al., 2023).

CDC önerilerine göre gebelikte tek doz maternal RSV aşısı 32–36. gebelik haftaları arasında uygulanmaktadır. Amaç, doğumdan önce yeterli antikor yanıtının oluşması ve bu antikorların fetüse geçişidir (CDC, 2025).

Prematüre Bebekler Açısından Önemi

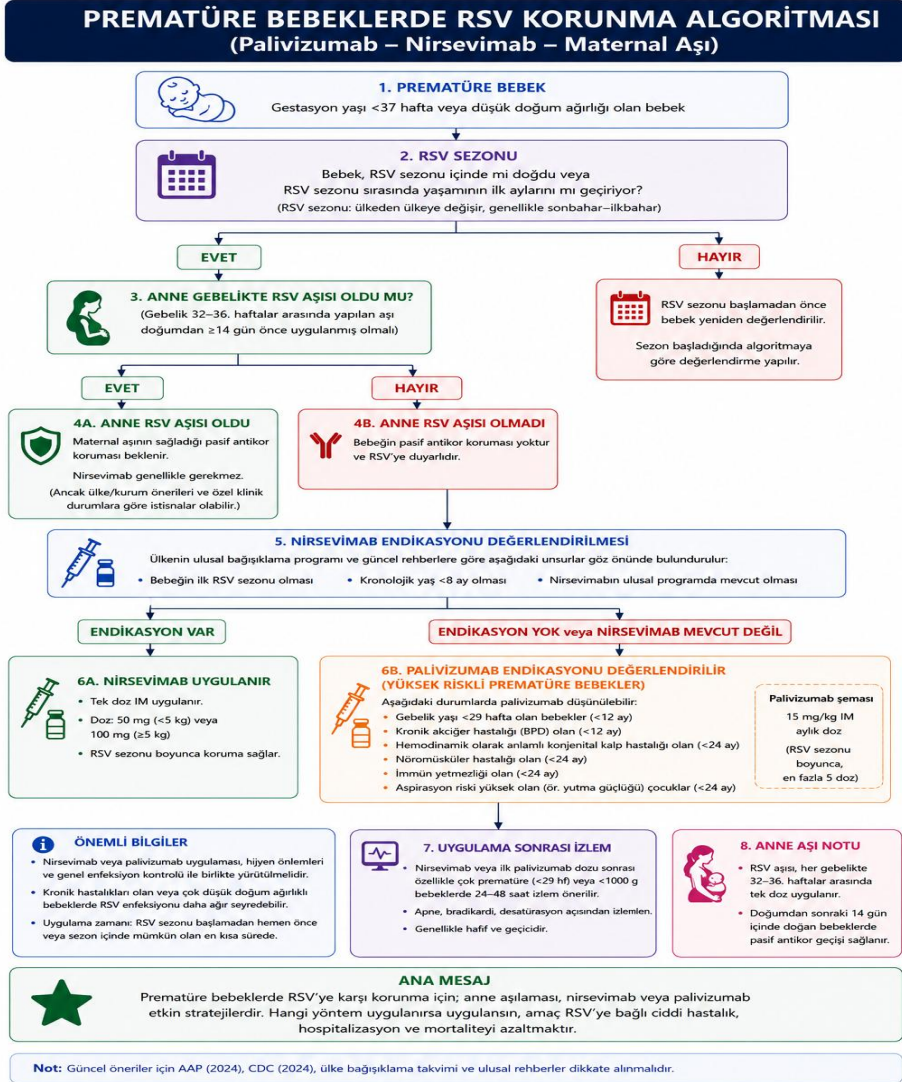
Maternal IgG antikorlarının fetüse geçişinin büyük bölümü gebeliğin üçüncü trimesterinde gerçekleşmektedir. Prematüre doğum nedeniyle bu fizyolojik süreç tamamlanamadığından, prematüre bebeklerde maternal RSV aşısı sonrasında plasental antikor transferi term bebeklere göre daha düşük düzeyde olabilir. Bu durum, özellikle ileri derecede prematüre bebeklerde pasif bağışıklığın düzeyini ve süresini sınırlayabilir (Blencowe et al., 2012; Kampmann et al., 2023).

Maternal RSV aşısı doğumdan en az 14 gün önce uygulanmışsa çoğu bebekte ek monoklonal antikor gerekmebilir. Ancak doğum maternal aşılamaadan sonraki 14 gün içinde gerçekleşmişse, maternal aşılama durumu bilinmiyorsa veya anne gebelikte RSV aşısı olmamışsa infantta uzun etkili monoklonal antikor uygulanması değerlendirilmelidir (CDC, 2025).

Bu nedenle prematüre bebeklerde RSV korunma stratejisi bireyselleştirilmelidir. Gebelik haftası çok düşük olan, bronkopulmoner displazisi bulunan, ciddi immünsüpresyonu olan veya ikinci RSV sezonunda hâlen yüksek risk taşıyan çocuklarda nirsevimab gibi uzun etkili monoklonal antikorlar güncel rehberler doğrultusunda ayrıca değerlendirilmelidir (AAP, 2025; CDC, 2025).

Sonuç olarak maternal RSV aşılamaı, prematüre bebeklerde yaşamın ilk aylarında ek koruma sağlayabilecek önemli bir stratejidir. Ancak prematüre doğum nedeniyle transplasental antikor geçişinin azalabileceği unutulmamalı ve bu bebeklerde maternal aşılama durumu ile infant monoklonal antikor gereksinimi birlikte değerlendirilmelidir.

Şekil 2.Prematüre Bebeklerde RSV'den Korunma Algoritması (Maternal RSV Aşısı, Nirsevimab ve Palivizumab Yaklaşımı)



9. Aşı Tereddüdü ve Aile Eğitimi

Aşı tereddüdü, aşı hizmetlerine erişim mümkün olmasına rağmen bireylerin aşıları geciktirmesi veya reddetmesi olarak tanımlanmakta olup, Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel halk sağlığını tehdit eden önemli sorunlardan biri olarak kabul edilmektedir (World Health Organization [WHO], 2019). Aşı tereddüdü; yanlış bilgi, güven eksikliği, risk algısı, kültürel ve dini inanışlar, sosyal medya kaynaklı yanlış bilgiler ve bireysel deneyimler gibi birçok faktörün etkileşimi sonucunda gelişmektedir (Dubé et al., 2013).

Prematüre bebeklerin ailelerinde aşı tereddüdü daha belirgin olabilmektedir. Prematüre doğumun beklenmedik şekilde gerçekleşmesi, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uzun süreli tedavi süreci, çok sayıda tıbbi girişim ve bebeğin kırılgan olduğu algısı ebeveynlerde aşılarla ilişkin kaygıyı artırabilmektedir. Bu ailelerde, prematüre bebeğin aşıları tolere edemeyeceği, aşıların ciddi yan etkilere neden olabileceği veya aşılanmanın ertelenmesinin daha güvenli olduğu yönünde yanlış inanışlar gelişebilmektedir (Dubé et al., 2013; O'Leary et al., 2015).

Oysa güncel bilimsel kanıtlar, klinik olarak stabil prematüre bebeklerde rutin çocukluk çağı aşılarının güvenli, iyi tolere edilen ve etkili olduğunu göstermektedir. Aşılanmanın geciktirilmesi ise prematüre bebeklerin aşı ile önlenebilir enfeksiyonlara karşı korunmasını geciktirerek morbidite ve hastaneye yatış riskini artırmaktadır (American Academy of Pediatrics [AAP], 2024).

Bu nedenle prematüre bebeklerin ailelerine kronolojik yaşa göre zamanında aşılanmanın önemi açık, anlaşılır ve kanıta dayalı bilgilerle anlatılmalı; ailelerin bireysel kaygıları empatik bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

9.1. Prematüre Bebek Ailelerinde Sık Görülen Endişeler

Prematüre bebek aileleri, doğum sonrası yoğun bakım süreci ve bebeğin kırılganlığı nedeniyle aşılama konusunda term bebek ailelerine göre daha fazla kaygı yaşayabilmektedir. En sık dile getirilen endişeler şunlardır:

- Prematüre bebeğin aşıları tolere edemeyeceği düşüncesi
- Aşıların ciddi yan etkilere veya kalıcı sağlık sorunlarına yol açabileceği korkusu
- Aşı sonrasında apne, bradikardi veya solunum problemleri gelişeceği endişesi
- Birden fazla aşının aynı gün uygulanmasının bağışıklık sistemini zorlayacağı düşüncesi
- Prematüre bebeklerde aşıların yeterince etkili olmayacağı inancı

Bu endişelerin büyük çoğunluğu mevcut bilimsel kanıtlarla desteklenmemektedir. Klinik olarak stabil prematüre bebeklerde rutin çocukluk çağı aşıları güvenlidir ve kronolojik yaşa göre zamanında uygulanmalıdır (AAP, 2024; Dubé et al., 2013).

9.2. Sağlık Çalışanlarının Rolü

Ailelerin aşı kararını etkileyen en önemli unsur sağlık profesyonellerinin önerisidir. Özellikle prematüre bebeklerin aileleri, en güvenilir bilgi kaynağı olarak bebeğin bakımını üstlenen sağlık ekibini görmektedir. Bu nedenle neonatologlar, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları, çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanları, aile hekimleri ve yenidoğan hemşireleri tarafından verilen mesajların tutarlı olması büyük önem taşımaktadır (O'Leary et al., 2015).

Kanıtı dayalı bilgiler sunulması, ailelerin sorularının açık biçimde yanıtlanması ve aşılanmanın rutin bakımın doğal bir parçası olarak önerilmesi aşı kabulünü artıran en etkili iletişim yöntemlerinden biridir.

9.3. Etkili İletişim Stratejileri

Prematüre bebek ailelerine yönelik danışmanlıkta güvene dayalı iletişim temel ilkedir. Aşı tereddüdü bulunan ailelerde yargılayıcı olmayan, empatik ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmelidir.

Etkili iletişim stratejileri şunlardır:

- Bilimsel kanıtların sade ve anlaşılır biçimde aktarılması
- Prematüre bebeklerde enfeksiyon riskinin açık şekilde açıklanması
- Aşıların etkinliği ve güvenliği konusunda şeffaf bilgi verilmesi
- Ailelerin sorularının sabırla dinlenmesi ve yanıtlanması
- Gerektiğinde motivasyonel görüşme tekniklerinin kullanılması
- Yazılı ve dijital eğitim materyallerinden yararlanılması

Bu yaklaşımlar sağlık profesyonellerine duyulan güveni artırmakta ve prematüre bebeklerde zamanında aşılama oranlarının yükselmesine katkı sağlamaktadır (Dubé et al., 2013; WHO, 2019).

9.4. Koza Stratejisi (Cocooning)

Yaşamın ilk aylarında prematüre bebekler birçok enfeksiyona karşı henüz tam korunamadığından, enfeksiyon etkenleriyle temasın azaltılması büyük önem taşımaktadır. Koza stratejisi, bebeğin yakın çevresindeki kişilerin bağışıklanarak enfeksiyonun bebeğe bulaşma riskinin azaltılmasını amaçlayan tamamlayıcı bir korunma yaklaşımıdır (AAP, 2024).

Koza stratejisi kapsamında aşağıdaki kişilerin ulusal bağışıklama önerilerine uygun şekilde aşılarının güncel olması önerilmektedir:

- Anne
- Baba
- Kardeşler
- Aynı evde yaşayan diğer bireyler
- Bebeğin bakımını üstlenen kişiler
- Sağlık çalışanları

Özellikle influenza, Tdap (boğmaca), COVID-19 ve kızamık bağışıklığının güncel olması prematüre bebeğin yaşamın ilk aylarında dolaylı olarak korunmasına önemli katkı sağlamaktadır. Koza stratejisi, maternal aşılama ve

bebeğin kronolojik yaşa göre zamanında aşılınması ile birlikte uygulandığında enfeksiyon yükünün azaltılmasında etkili bir tamamlayıcı yaklaşımdır (AAP, 2024; CDC, 2024; WHO, 2019).

10. Sonuç

Prematüre bebekler, immün sistem immatüritesi, yetersiz maternal antikör transferi ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle aşı ile önlenabilir enfeksiyonlar açısından en yüksek risk gruplarından birini oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonlar prematüre bebeklerde daha ağır klinik seyretmekte; hastaneye yatış, yoğun bakım gereksinimi ve mortalite riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır (AAP, 2024; Blencowe et al., 2012).

Güncel bilimsel kanıtlar, hepatit B aşısına ilişkin özel durumlar dışında prematüre bebeklerin kronolojik yaş esas alınarak standart çocukluk çağı bağışıklama takvimine göre aşılınması gerektiğini açık biçimde ortaya koymaktadır. Prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı veya yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak tek başına aşının ertelenmesi için endikasyon değildir. Klinik olarak stabil prematürelerde bağışıklamanın zamanında yapılması, enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında temel yaklaşımdır (AAP, 2024; CDC, 2024).

Son yıllarda RSV profilaksisinde yaşanan gelişmeler, prematüre bebeklerin korunmasında önemli bir paradigma değişikliği oluşturmıştır. Uzun etkili monoklonal antikörler ve maternal RSV aşılması, uygun hasta gruplarında rutin çocukluk çağı bağışıklama programını tamamlayan etkili koruyucu yaklaşımlar olarak klinik uygulamaya girmiştir. Bu stratejilerin uygulanması, ülkelerin ulusal bağışıklama programları ve güncel rehberleri doğrultusunda planlanmalıdır (Hammitt et al., 2022; Kampmann et al., 2023).

Bağışıklama başarısının sürdürülebilmesi için yalnızca uygun aşılama takviminin uygulanması yeterli değildir. Ailelerin doğru bilgilendirilmesi, aşı tereddüdünün bilimsel kanıtlarla ele alınması, sağlık profesyonelleri tarafından etkili danışmanlık verilmesi ve koza stratejisi gibi tamamlayıcı koruyucu yaklaşımların desteklenmesi de prematüre bebeklerin enfeksiyonlardan korunmasında önemli rol oynamaktadır.

Sonuç olarak prematüre bebeklerde zamanında, eksiksiz ve kanıta dayalı bağışıklama uygulamaları; rutin çocukluk çağı aşıları, uygun olgularda RSV'ye yönelik yeni koruyucu yaklaşımlar ve aile merkezli eğitim stratejileri ile birlikte değerlendirildiğinde enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmakta, yaşam kalitesini artırmakta ve uzun dönem sağlık sonuçlarının iyileştirilmesine önemli katkı sağlamaktadır. Bu nedenle prematüre bebeklerin bağışıklanması, yalnızca bireysel koruma sağlayan bir girişim değil, aynı zamanda çocuk sağlığının geliştirilmesi ve toplum bağışıklığının güçlendirilmesi açısından temel koruyucu sağlık hizmetlerinden biri olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

- American Academy of Pediatrics. (2024). Red Book: 2024–2027 Report of the Committee on Infectious Diseases (33rd ed.). Itasca, IL: American Academy of Pediatrics.
- Amirthalingam, G., Andrews, N., Campbell, H., Ribeiro, S., Kara, E., Donegan, K., ... Miller, E. (2014). Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: An observational study. *The Lancet*, 384(9953), 1521–1528. doi:10.1016/S0140-6736(14)60686-3
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A. B., Narwal, R., ... Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *The Lancet*, 379(9832), 2162–2172. doi:10.1016/S0140-6736(12)60820-4
- Bonhoeffer, J., Siegrist, C.-A., & Heath, P. T. (2006). Immunisation of premature infants. *Archives of Disease in Childhood*, 91(11), 929–935. doi:10.1136/adc.2005.086306
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024). Child and adolescent immunization schedule by age. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2025a). Perinatal Hepatitis B Vaccine Administration. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2025). Recommended child and adolescent immunization schedule for ages 18 years or younger, United States, 2025. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. Retrieved from <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2025). Rotavirus vaccination: Clinical guidance for infants. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2025). Rotavirus vaccination: Information for healthcare professionals. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2025). RSV immunization guidance for infants and young children. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services.
- Cherry, J. D. (2016). Pertussis in young infants throughout the world. *Clinical Infectious Diseases*, 63(Suppl. 4), S119–S122. doi:10.1093/cid/ciw550

- Dubé, E., Laberge, C., Guay, M., Bramadat, P., Roy, R., & Bettinger, J. A. (2013). Vaccine hesitancy: An overview. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 9(8), 1763–1773. doi:10.4161/hv.24657
- Esposito, S., Serra, D., Gualtieri, L., Cesati, L., & Principi, N. (2015). Vaccine schedule in preterm infants: An update. *Expert Review of Vaccines*, 14(11), 1517–1525. doi:10.1586/14760584.2015.1089174
- Fortmann, M. I., Engelkes, M., van Rossum, A. M. C., & Kuijpers, T. W. (2023). Vaccination in preterm infants: Current evidence and future perspectives. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1181811. doi:10.3389/fped.2023.1181811
- Griffin, M. P., Yuan, Y., Takas, T., Domachowske, J. B., Madhi, S. A., Manzoni, P., ... MELODY Study Group. (2020). Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *New England Journal of Medicine*, 383(5), 415–425. doi:10.1056/NEJMoa1913556
- Hall, C. B., Weinberg, G. A., Blumkin, A. K., Edwards, K. M., Staat, M. A., Schultz, A. F., ... Poehling, K. A. (2009). Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*, 122(2), e341–e348.
- Hall, C. B., Weinberg, G. A., Iwane, M. K., Blumkin, A. K., Edwards, K. M., Staat, M. A., ... Szilagyi, P. (2009). The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *New England Journal of Medicine*, 360(6), 588–598.
- Hammitt, L. L., Dagan, R., Yuan, Y., Baca-Cots, M., Bosheva, M., Madhi, S. A., ... Griffin, M. P. (2022). Nirsevimab for prevention of RSV-associated lower respiratory tract infection in healthy late-preterm and term infants. *New England Journal of Medicine*, 386(9), 837–846. doi:10.1056/NEJMoa2110275
- IMPact-RSV Study Group. (1998). Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*, 102(3), 531–537.
- Issa, A. N., Wodi, A. P., Moser, C. A., & Cineas, S. (2025). Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger—United States, 2025. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 74(2), 26–29. doi:10.15585/mmwr.mm7402a2
- Jones, J. M., Fleming-Dutra, K. E., Prill, M. M., Roper, L. E., Brooks, O., Sánchez, P. J., ... Kotton, C. N. (2023). Use of nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2023. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72(34), 920–925.

- Keleş, Y. E. (2025). Prematüre bebeklerde aşılama. D. Yılmaz, H. Tezer, E. Çiftçi ve A. Kara (Ed.), *Riskli çocuklarda bağışıklama* içinde (ss. 1–15). Ankara: Selen Yayıncılık.
- Klein, N. P., Massolo, M. L., Greene, J., Dekker, C. L., Black, S., Escobar, G. J., & Baxter, R. (2008). Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 121(3), 463–469. doi:10.1542/peds.2007-1462
- Kobayashi, M., Farrar, J. L., Gierke, R., Britton, A., Childs, L., Leidner, A. J., . . . Matanock, A. (2023). Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) among U.S. children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2023. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 72(39), 1072–1078. doi:10.15585/mmwr.mm7239a5
- Kollmann, T. R., Kampmann, B., Mazmanian, S. K., Marchant, A., & Levy, O. (2020). Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: Lessons from immune ontogeny. *Immunity*, 52(1), 13–27. doi:10.1016/j.immuni.2019.12.009
- Langkamp, D. L., Hoshaw-Woodard, S., Boye, M. E., & Lemeshow, S. (2001). Delays in receipt of immunizations in low-birth-weight children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 155(2), 167–172.
- Leuridan, E., & Van Damme, P. (2007). Passive transmission and persistence of naturally acquired or vaccine-induced maternal antibodies against measles in newborns. *Vaccine*, 25(34), 6296–6304. doi:10.1016/j.vaccine.2007.06.020
- Levy, O. (2007). Innate immunity of the newborn: Basic mechanisms and clinical correlates. *Nature Reviews Immunology*, 7(5), 379–390. doi:10.1038/nri2075
- Martinón-Torres, F., Czajka, H., & Center, K. J. (2015). Vaccination of preterm infants: A systematic literature review. *Expert Review of Vaccines*, 14(6), 791–802. doi:10.1586/14760584.2015.1036030
- Melville, J. M., & Moss, T. J. M. (2013). The immune consequences of preterm birth. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 79. doi:10.3389/fnins.2013.00079
- Monk, H. M., Motsney, A. J., & Wade, K. C. (2014). Safety of rotavirus vaccine in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 133(6), e1555–e1560.
- Moulia, D. L., Wallace, M., Roper, L. E., Godfrey, M., Britton, A., Kotton, C. N., ... Fleming-Dutra, K. E. (2025). Use of clesrovimab for prevention of severe respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract infection in infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2025. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 74(32), 545–551.

- Muñoz, F. M. (2018). Can we protect pregnant women and young infants from influenza by vaccinating pregnant women? *Vaccine*, 36(36), 5401–5403. doi:10.1016/j.vaccine.2017.09.063
- O’Leary, S. T., Narwaney, K. J., Wagner, N. M., Kraus, C. R., Omer, S. B., & Glanz, J. M. (2015). Efficacy of a web-based intervention to increase uptake of maternal vaccines: An RCT. *American Journal of Preventive Medicine*, 49(6), 911–922. doi:10.1016/j.amepre.2015.06.001
- Omeñaca, F., Garcia-Sicilia, J., García-Corbeira, P., Boceta, R., Romero, A., & Lopez, G. (2005). Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: First experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*, 116(6), 1292–1298.
- Palmeira, P., Quinello, C., Silveira-Lessa, A. L., Zago, C. A., & Carneiro-Sampaio, M. (2012). IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clinical & Developmental Immunology*, 2012, 985646. doi:10.1155/2012/985646
- Pfister, R. E., Aeschbach, V., Niksic-Stuber, V., Martin, B. C., & Siegrist, C. A. (2004). Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: Frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *The Journal of Pediatrics*, 145(1), 58–66.
- Resch, B. (2014). Respiratory syncytial virus infection in high-risk infants: An update on palivizumab prophylaxis. *Open Microbiology Journal*, 8, 71–77.
- Shi, T., McAllister, D. A., O'Brien, K. L., Simoes, E. A. F., Madhi, S. A., Gessner, B. D., ... Nair, H. (2017). Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: A systematic review and modelling study. *The Lancet*, 390(10098), 946–958.
- Simon, A. K., Hollander, G. A., & McMichael, A. (2015). Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1821), 20143085. doi:10.1098/rspb.2014.3085
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2025). Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi 2025. Ankara: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü.
- Türkiye İstatistik Kurumu. (2025). Doğum istatistikleri, 2024. Ankara, Türkiye: Türkiye İstatistik Kurumu. Retrieved from <https://veriportali.tuik.gov.tr/press/54196>
- Vesikari, T., Van Damme, P., Giaquinto, C., Gray, J., Mrukowicz, J., Dagan, R., Guarino, A., Szajewska, H., & Usonis, V. (2008). European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition evidence-based

recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 46(Suppl. 2), S38–S48. doi:10.1097/MPG.0b013e31816f7a10

- World Health Organization. (2019). Ten threats to global health in 2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization. (2021). Rotavirus vaccines: WHO position paper – July 2021. *Weekly Epidemiological Record*, 96(28), 301–320.
- World Health Organization. (2023). Preterm birth. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- World Health Organization. (2024). Immunization Agenda 2030: Progress report 2024. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization. (2024). Pneumococcal vaccines: WHO position paper – 2024. *Weekly Epidemiological Record*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- World Health Organization. (2025). WHO position paper on immunization to protect infants against respiratory syncytial virus disease. *Weekly Epidemiological Record*, 100(22), 193–218. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-10022-193-218>



BÖLÜM 59

Endodontik Tedavili Dişlerin Otolog Dentin Grefti Kaynağı Olarak Kullanımı: Hazırlama Protokolleri, Klinik Bulgular ve Güvenlik Açısından Değerlendirme

Hazal Faiz Arslanparçası¹

1. Giriş

Diş çekimi sonrasında alveoler kretin horizontal ve vertikal boyutlarında meydana gelen değişiklikler, implant yerleşimi ve protetik rehabilitasyon açısından önemli klinik sonuçlar doğurabilmektedir. Bu nedenle çekim sonrası alveoler kret hacminin korunması, oral implantoloji ve rejeneratif diş hekimliği uygulamalarında temel hedeflerden biri olarak kabul edilmektedir. Çekim sonrası dönemde görülen boyutsal kayıpları sınırlandırmak amacıyla farklı greft materyalleri ve kret koruma yaklaşımları kullanılmaktadır (Tan et al., 2012; Van der Weijden et al., 2009).

Otolog diş veya dentin kaynaklı greft materyalleri, hastanın kendi çekilmiş dişlerinden elde edilmeleri nedeniyle rejeneratif diş hekimliği alanında ilgi gören biyomateryaller arasında yer almaktadır. Dentin ve alveoler kemik, mineralize doku yapıları ve organik matriks içerikleri bakımından bazı benzer özellikler göstermektedir. Bu biyolojik benzerlik, çekilmiş dişlerden hazırlanan dentin greftlerinin kemik rejenerasyonu amacıyla kullanılmasına yönelik temel gerekçelerden birini oluşturmaktadır (Kim et al., 2014).

Otolog dentin greftleri, kullanılan hazırlama protokolüne bağlı olarak mineralize, kısmen demineralize veya tamamen demineralize formda hazırlanabilmektedir. Demineralizasyon derecesi, partikül yapısı ve hazırlama yöntemi, elde edilen greft materyalinin biyolojik davranışını etkileyebilecek önemli değişkenlerdir. Bu nedenle otolog dentin greftlerinin klinik değerlendirmesinde yalnızca materyalin kaynağı değil, aynı zamanda işleme ve

¹ Arş. Gör., Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti ABD
ORCID: 0009-0002-3172-6966

dekontaminasyon protokolü de dikkate alınmalıdır (Faiz Arslanparcası & Edebal, 2026; Khurshid et al., 2024; Koga et al., 2016).

Endodontik tedavili dişlerin otolog dentin grefti kaynağı olarak kullanımı ise vital veya endodontik tedavi görmemiş dişlerden farklı bir değerlendirme gerektirir. Bu dişlerde güta-perka, kök kanal patı, post, kor materyali ve restoratif materyal kalıntıları bulunabileceğinden, greft hazırlama sürecinde bu materyallerin uzaklaştırılması kritik bir basamak hâline gelmektedir. Mevcut klinik çalışmalar, endodontik tedavili veya non-vital dişlerden elde edilen otolog dentin greftlerinin çekim soketi korunması, lateral kret augmentasyonu ve horizontal kemik augmentasyonu gibi farklı klinik uygulamalarda kullanıldığını bildirmektedir (Korsch & Peichl, 2021; Minetti et al., 2019; Okubo et al., 2022; Refahi & Shaikh, 2025).

Bu kitap bölümünde, endodontik tedavili dişlerin otolog dentin grefti kaynağı olarak kullanımına ilişkin mevcut bilgiler; kaynak diş seçimi, endodontik ve restoratif materyallerin uzaklaştırılması, greft hazırlama protokolleri, klinik/histolojik/radyografik bulgular ve güvenlik sorunları açısından ele alınacaktır.

2. Otolog Dentin Greftlerinin Biyolojik Temeli

Otolog dentin greftlerinin biyolojik temeli, dentin dokusu ile alveoler kemiğin mineralize doku yapıları arasındaki benzerliklere dayanmaktadır. Dentin ve kemik, hidroksiapatit içeren mineral faza ve büyük oranda tip I kollajenden oluşan organik matrikse sahip olmaları bakımından benzer özellikler gösterir. Bu yapısal benzerlik, çekilmiş dişlerden elde edilen dentin materyalinin kemik rejenerasyonu amacıyla kullanılmasına yönelik temel biyolojik gerekçelerden birini oluşturmaktadır (Gual-Vaqués et al., 2018; Zhang et al., 2021).

Diş kaynaklı greft materyallerinin rejeneratif potansiyeli, yalnızca dentinin mineralize doku yapısından değil, aynı zamanda otolog karakterinden de kaynaklanmaktadır. Hastanın kendi çekilmiş dişinden elde edilen dentin grefti, immünolojik uyumluluk avantajı taşır ve ek bir donör saha gerektirmemesi nedeniyle klinik açıdan önemli bir üstünlük sağlayabilir. Bu nedenle otolog dentin greftleri, uygun klinik endikasyonlarda otojen kemik greftlerine alternatif veya tamamlayıcı bir biyomateriyal olarak değerlendirilmektedir (Sun et al., 2024).

Dentin greftlerinin biyolojik davranışı, materyalin mineralizasyon durumu ile yakından ilişkilidir. Klinik ve deneysel uygulamalarda dentin greftleri mineralize, kısmen demineralize veya tamamen demineralize formda hazırlanabilmektedir. Demineralizasyon işlemi, dentin matriksinin mineral içeriğini azaltarak organik matriks bileşenlerinin açığa çıkmasını kolaylaştırabilir

ve bu durum greft materyalinin hücrel yanıt, rezorpsiyon ve yeni kemik oluşumu ile ilişkisini etkileyebilir (Koga et al., 2016; Li et al., 2022).

Dentin matriksinin greft materyali olarak davranışında partikül boyutu da dikkate alınması gereken önemli bir parametredir. Partikül boyutu ve demineralizasyon derecesi, greft materyalinin yüzey alanını, biyolojik çözünürlüğünü ve yeni kemik dokusuyla etkileşimini etkileyebilir. Yapılan deneysel bir çalışmada, dentin matriksinin kemik rejenerasyonuna katkısının demineralizasyon derecesi ve partikül boyutuna bağlı olarak değişebileceği bildirilmiştir (Koga et al., 2016). Bu nedenle otolog dentin greftlerinin değerlendirilmesinde yalnızca materyalin diş kaynaklı olması yeterli değildir; hazırlama yöntemi, partikül formu ve demineralizasyon düzeyi birlikte ele alınmalıdır.

Otolog diş kaynaklı greftlerin alveoler kret korunması ve kemik augmentasyonu uygulamalarında kullanılabileceğini bildiren sistematik derlemeler, bu materyallerin rejeneratif diş hekimliğindeki potansiyelini desteklemektedir. Bununla birlikte mevcut literatür, dentin greftlerinin klinik başarısının kaynak dişin özellikleri, hazırlama protokolü, dekontaminasyon yöntemi, greft formu ve uygulama endikasyonu gibi birçok değişkene bağlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle özellikle endodontik tedavili dişlerden elde edilen greftlerde, biyolojik uygunluğun yanında güvenli hazırlama, yabancı materyal uzaklaştırma ve kontaminasyon kontrolü ayrıca değerlendirilmelidir (Gual-Vaqués et al., 2018; Solyom et al., 2023).

3. Endodontik Tedavili Dişlerin Greft Kaynağı Olarak Değerlendirilmesi

Endodontik tedavili dişlerin otolog dentin grefti kaynağı olarak kullanımı, vital veya endodontik tedavi görmemiş dişlerden elde edilen greftlerden farklı bir değerlendirme gerektirir. Bunun temel nedeni, bu dişlerde gütaperka, kök kanal patı, post, kor materyali ve restoratif materyal gibi yabancı yapıların bulunabilmesidir. Bu nedenle endodontik tedavili dişlerden greft hazırlanırken yalnızca dentin dokusunun biyolojik potansiyeli değil, aynı zamanda kanal dolgu materyallerinin ve restoratif kalıntıların güvenli biçimde uzaklaştırılması da dikkate alınmalıdır (Korsch & Peichl, 2021; Minetti et al., 2019, 2020).

Mevcut klinik kanıtlar, uygun hazırlama protokolleri uygulandığında endodontik tedavili dişlerin otolog dentin grefti kaynağı olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Minetti ve arkadaşlarının 2019 tarihli çok merkezli klinik çalışmasında, endodontik tedavili dişlerden elde edilen otolog diş greftleri çekim soketi korunması amacıyla kullanılmıştır. Çalışmada dişler greft materyaline dönüştürülmeden önce endodontik ve restoratif artık

materyallerden temizlenmiş, ardından Tooth Transformer (TT Tooth Transformer S.r.l., Milan, Italy) cihazı ile işlenmiştir. Yaklaşık dört aylık iyileşme döneminden sonra yapılan histolojik değerlendirmelerde yeni kemik oluşumu gözlenmiş ve rejenere bölgelerde implant yerleştirilebildiği bildirilmiştir (Minetti et al., 2019). 2020 tarihli çalışmalarında ise, vital dişlerden ve endodontik tedavili dişlerden hazırlanan otolog greft materyallerini karşılaştırması açısından önem taşımaktadır. Bu çalışmada her iki gruptan elde edilen greft materyalleri soket koruma işlemlerinde kullanılmış; dört aylık iyileşme sonrası yapılan histolojik ve histomorfometrik değerlendirmelerde toplam kemik hacmi, rezidüel greft miktarı ve vital kemik oranları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bildirilmemiştir. Bu bulgular, endodontik tedavili dişlerden hazırlanan greftlerin, uygun dekontaminasyon ve hazırlama protokolü sonrasında vital diş kaynaklı greftlerle benzer histolojik iyileşme özellikleri gösterebileceğini düşündürmektedir (Minetti et al., 2020).

Endodontik tedavili dişlerin yalnızca partikül greft formunda değil, dentin plak benzeri formlarda da kullanılabileceği bildirilmiştir. Korsch ve Peichl'in retrospektif klinik çalışmasında, endodontik tedavili dişlerden hazırlanan dentin plakları tooth-shell tekniği kapsamında lateral kret augmentasyonu için kullanılmıştır. Bu protokolde restorasyonlar, periodontal ligament kalıntıları ve kök dolgu materyalleri mekanik olarak uzaklaştırılmış; yaklaşık 1–1,5 mm kalınlığında dentin plakları hazırlanmış ve kalan diş dokusu partikül greft materyaline dönüştürülmüştür. Klinik takipte implantların osseointegre olduğu ve endodontik tedavili dişlerden elde edilen greftlerin endodontik tedavili olmayan dişlerle karşılaştırılabilir sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Korsch & Peichl, 2021).

Non-vital dişlerin greft materyali olarak kullanımına ilişkin olgu düzeyinde kanıtlar da bulunmaktadır. Okubo ve arkadaşlarının olgu sunumunda, non-vital bir diştten hazırlanan demineralize dentin matriksi anterior atrofik maksillada horizontal kemik augmentasyonu için kullanılmıştır. Bu çalışmada demineralize dentin matriksi blok ve granül formda uygulanmış, takip sürecinde radyolojik ve histolojik değerlendirme yapılmıştır (Okubo et al., 2022). Refahi ve Shaikh'in olgu sunumunda ise endodontik tedavili bir diştten hazırlanan kısmen demineralize dentin plak, horizontal kret augmentasyonu amacıyla kullanılmıştır. Altı aylık CBCT değerlendirmesinde implant yerleşimi için yeterli kret genişliği elde edildiği ve dentin plağın alveoler kretle entegrasyon gösterdiği bildirilmiştir (Refahi & Shaikh, 2025).

Bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, endodontik tedavili veya non-vital dişlerin otolog greft kaynağı olarak kullanılabileceğine ilişkin ön klinik kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte çalışmalar arasındaki greft formu, hazırlama

sistemi, demineralizasyon protokolü ve takip süresi farklılıkları nedeniyle mevcut bulgular temkinli yorumlanmalıdır.

4. Greft Hazırlama Protokolleri

Endodontik tedavili veya non-vital dişlerden otolog dentin grefti hazırlanmasında temel amaç, kullanılabilir dentin dokusunu endodontik ve restoratif artık materyallerden ayırarak klinik ya da deneysel kullanıma uygun bir greft formu elde etmektir. Bu süreçte kaynak dişin temizlenmesi, uygun boyuta getirilmesi, dekontaminasyon ve gerekli durumlarda demineralizasyon işlemleri birlikte değerlendirilir. Kullanılan sisteme göre elde edilen materyal partikül greft, demineralize dentin matriksi, dentin plağı şeklinde hazırlanabilir (Korsch & Peichl, 2021; Refahi & Shaikh, 2025).

Tooth Transformer cihazı, çekilmiş dişlerin olarak otolog partikül greft materyaline dönüştürülmesinde kullanılan otomatik sistemlerden biridir. Endodontik tedavili dişlerde bu sistemin kullanılabilmesi için kanal dolgu materyalleri ve restoratif kalıntılar işlem öncesinde uzaklaştırılır. Daha sonra diş dokusu cihaz protokolü doğrultusunda parçalama, dekontaminasyon ve demineralizasyon işlemlerinden geçirilerek soket koruma gibi uygulamalarda kullanılabilecek partikül otolog diş grefti formuna dönüştürülür (Dipalma et al., 2025; Franceschelli et al., 2023; Minetti et al., 2023).

Smart Dentin Grinder (KometaBio Inc., Cresskill, NJ, USA), mekanik olarak temizlenmiş diş dokusunun partikül dentin greftine dönüştürülmesini sağlayan sistemlerden biridir. Endodontik tedavili dişlerin tooth-shell tekniğiyle kullanıldığı protokollerde, kök dolgu materyalleri ve restoratif kalıntılar uzaklaştırıldıktan sonra dentin kabukları hazırlanabilir; kalan dentin dokusu ise Smart Dentin Grinder ile partikül greft formuna getirilebilir. Böylece aynı kaynak diştten hem yapısal destek sağlayan dentin kabuğu hem de defekt alanını doldurabilecek partikül greft materyali elde edilebilir (Calvo-Guirado et al., 2019; Dłucik et al., 2023).

VacuaSonic® System (CosmoBioMedicare Co., Seoul, Korea), dentin partiküllerinin demineralize dentin matriksi formunda hazırlanmasında kullanılan sistemlerden biridir. Elde edilen partiküller VacuaSonic® System ve DecalSi® PDM reagents (CosmoBioMedicare Co., Seoul, Korea) ile hidroklorik asit ortamında iki döngü hâlinde demineralizasyon ve sterilizasyon işleminden geçirilir. Bu protokol, dentin greftlerinde partikül standardizasyonu, demineralizasyon ve sterilizasyon basamaklarının birlikte yürütülebileceğini göstermektedir (Faiz Arslanparcasi & Edebal, 2026).

Dentin plağı yaklaşımı, partikül greftlerden farklı olarak dentin dokusunun yapısal destek sağlayan bir materyal formunda kullanılmasına dayanır. Bu

tekniklerde diş dokusu defekt morfolojisine uygun biçimde plak veya kabuk hâline getirilir, augmentasyon alanına adapte edilir ve gerektiğinde fiksasyon vidalarıyla stabilize edilir. Endodontik tedavili dişlerde bu yaklaşımın uygulanabilmesi için plak veya kabuk formu oluşturulmadan önce kök kanal dolgusu ve restoratif materyal kalıntılarının uzaklaştırılması gerekir (Korsch & Peichl, 2021).

Bu protokoller birlikte değerlendirildiğinde, endodontik tedavili veya non-vital dişlerden elde edilen dentin dokusunun farklı greft formlarına dönüştürülebileceği görülmektedir. Bununla birlikte bu yaklaşımların endodontik tedavili dişlerde güvenli biçimde uygulanabilmesi, kaynak dişin uygun şekilde temizlenmesine ve rezidüel yabancı materyal kontrolüne bağlıdır (Dłucik et al., 2023; Faiz Arslanparcası & Edebal, 2026; Minetti et al., 2019).

Diş kaynaklı greft materyallerinin sınıflandırılmasına ilişkin güncel yaklaşımlar, bu materyallerin yalnızca kaynak dişe göre değil, uygulanan parçalama, demineralizasyon ve detoksifikasyon/dekontaminasyon işlemlerine göre de değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Minetti et al., 2025). Bu nedenle endodontik tedavili dişlerden elde edilen greftlerde kullanılan hazırlama sistemi, yalnızca teknik bir ayrıntı değil, elde edilen materyalin biyolojik ve klinik davranışını etkileyebilecek temel bir değişken olarak ele alınmalıdır.

5. Klinik, Histolojik ve Radyografik Bulgular

Endodontik tedavili veya non-vital dişlerden elde edilen otolog diş/dentin greftlerine ilişkin klinik, histolojik ve radyografik bulgular sınırlı sayıdaki klinik çalışma ve olgu raporuna dayanmaktadır. Bu nedenle mevcut veriler, kesin klinik önerilerden çok, bu materyallerin uygun hazırlama protokolleri sonrasında kullanılabilirliğine ilişkin ön kanıtlar olarak değerlendirilmelidir. Kaynak dişin endodontik tedavili veya non-vital olduğunun açıkça bildirildiği çalışmalar, bu konuya doğrudan katkı sağlarken; kaynak dişin endodontik durumunu ayırmayan genel otolog diş/dentin grefti çalışmaları yalnızca destekleyici arka plan bilgisi sunmaktadır.

Klinik açıdan değerlendirildiğinde, endodontik tedavili veya non-vital dişlerden hazırlanan otolog greftlerin çekim soketi korunması, lateral kret augmentasyonu ve horizontal kemik augmentasyonu gibi farklı kemik rejenerasyonu uygulamalarında kullanıldığı görülmektedir. Bu çalışmalarda genel olarak yara iyileşmesi, implant yerleşimine uygun kemik hacminin elde edilmesi, greft alanının klinik stabilitesi ve komplikasyon gelişimi gibi parametreler değerlendirilmiştir. Mevcut bulgular, uygun şekilde temizlenen ve işlenen endodontik tedavili dişlerden elde edilen greftlerin klinik olarak

kullanılabilir görünüm sergileyebildiğini göstermektedir (Korsch & Peichl, 2021; Minetti et al., 2019; Okubo et al., 2022; Refahi & Shaikh, 2025).

Histolojik bulgular, bu materyallerin biyolojik davranışını anlamak açısından önemlidir. Endodontik tedavili dişlerden elde edilen greftlerin kullanıldığı çalışmalarda, iyileşme döneminden sonra greft partikülleriyle ilişkili yeni kemik oluşumu, mineralize doku gelişimi ve greft materyalinin çevre dokularla entegrasyonu değerlendirilmiştir. Vital ve endodontik tedavili dişlerden hazırlanan greftleri karşılaştıran klinik veriler, uygun hazırlama ve dekontaminasyon sonrası endodontik tedavili diş kaynaklı greftlerin histolojik iyileşme özelliklerinin vital dişlerden elde edilen greftlerle benzer olabileceğini düşündürmektedir (Minetti et al., 2020).

Radyografik değerlendirmelerde temel olarak greftlenen bölgede kret hacminin korunması, horizontal kemik kazanımı, augmentasyon alanının olgunlaşması ve implant yerleşimine uygun kemik yapısının oluşması incelenmektedir. Endodontik tedavili veya non-vital diş kaynaklı greftlerin kullanıldığı çalışmalarda konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) ve klinik takip bulguları, özellikle lateral ve horizontal kret augmentasyonu yapılan olgularda greft materyalinin hacim desteği sağlayabileceğini göstermektedir. Dentin plağı veya demineralize dentin matriksi gibi yapısal formlar, partikül greftlerden farklı olarak defekt konturunun korunmasına ve augmentasyon alanının stabilizasyonuna katkı sağlayabilir (Korsch & Peichl, 2021; Okubo et al., 2022).

Genel otolog dentin grefti literatürü de bu bulguları destekleyen arka plan verileri sunmaktadır. Sistematiik derleme ve meta-analizlerde, otolog dentin greftlerinin alveoler kret korunması ve implant ilişkili kemik augmentasyonu uygulamalarında kullanılabilir bir seçenek olabileceği bildirilmiştir (Feng et al., 2023; Mahardawi et al., 2023). Ayrıca güncel klinik çalışmalarda, otolog demineralize dentin greftlerinin radyografik ve histolojik olarak yeni kemik oluşumu ve doku entegrasyonu açısından değerlendirildiği görülmektedir (Abo-El-Saad et al., 2023; Hesham et al., 2025).

Dentin greftlerinin klinik ve histolojik davranışı, materyalin yalnızca diş kaynaklı olmasına değil; mineralizasyon durumu, partikül boyutu, demineralizasyon derecesi ve dekontaminasyon protokolü gibi hazırlama değişkenlerine de bağlıdır. Demineralize dentin matriksi üzerine yapılan biyolojik değerlendirmeler, dentin dokusunun organik matriks yapısı ve kemik ilişkili protein içeriği nedeniyle rejeneratif süreçlere katkı sağlayabilecek bir materyal olduğunu göstermektedir (Bakhshalian et al., 2014; Mazzucchi et al., 2024). Bu biyolojik özellikler, otolog dentin greftlerinin yeni kemik oluşumu ve greft entegrasyonu açısından neden ilgi gördüğünü açıklamaya yardımcı olabilir.

Bununla birlikte endodontik tedavili dişler, vital veya restorasyonsuz dişlerden farklı güvenlik değişkenleri taşır. Güta-perka, kanal patı, post, kor materyali, kompozit veya metalik restorasyon kalıntıları greft materyalinde rezidüel yabancı materyal riski oluşturabilir. Bu nedenle histolojik ve radyografik olumlu bulgular, ancak uygun mekanik temizlik, dekontaminasyon ve mümkünse rezidüel materyal kontrolü ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlıdır (Korsch & Peichl, 2021; Minetti et al., 2019).

Sonuç olarak, endodontik tedavili veya non-vital dişlerden elde edilen otolog diş/dentin greftleri, mevcut sınırlı kanıtlar ışığında klinik, histolojik ve radyografik açıdan umut verici bir biyomateryal seçeneği olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte bu alandaki doğrudan kanıtlar az sayıda çalışma ile sınırlıdır ve mevcut literatürde kullanılan greft formları, hazırlama sistemleri, demineralizasyon protokolleri ve takip süreleri arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle endodontik tedavili diş kaynaklı greftlerin klinik kullanımı, dikkatli vaka seçimi, standartlaştırılmış hazırlama protokolleri ve rezidüel materyal güvenliği dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

6. Güvenlik Sorunları ve Sınırlılıklar

Endodontik tedavili veya non-vital dişlerin otolog dentin grefti kaynağı olarak kullanımı, vital ve restorasyonsuz dişlerden elde edilen greftlere göre daha fazla güvenlik değişkeni içerir. Bu dişlerde güta-perka, kök kanal patı, post, kor materyali, kompozit rezin, metal restorasyonlar ve çürük ya da enfekte doku kalıntıları bulunabilir. Bu nedenle greft hazırlama sürecinde temel güvenlik basamağı, kullanılacak dentin dokusunun endodontik ve restoratif yabancı materyallerden mümkün olduğunca arındırılmasıdır (Korsch & Peichl, 2021; Minetti et al., 2019, 2020).

Güta-perka ve kök kanal patı kalıntıları, endodontik tedavili dişlerden hazırlanan greftlerde özel olarak değerlendirilmesi gereken materyallerdir. Kök kanal patlarının biyouyumluluğu materyal kompozisyonuna, sertleşme durumuna, temas süresine ve doku ile ilişki biçimine göre değişebilmektedir. Kanal patlarına ilişkin sistematik derlemeler, farklı materyallerin değişen düzeylerde sitotoksik veya inflamatuvar yanıt oluşturabileceğini göstermektedir (Fonseca et al., 2019; Özdemir & Kopac, 2022). Bu nedenle greft materyali içinde rezidüel kanal patı kalıntısının bulunmaması yalnızca mekanik bir temizlik konusu değil, aynı zamanda biyolojik güvenlik açısından da önemlidir.

Endodontik dolgu materyallerinin doku yanıtı üzerindeki etkileri, yalnızca sitotoksisite ile sınırlı değildir. Güncel çalışmalar, bazı endodontik patların inflamatuvar hücre yanıtını ve sitokin üretimini etkileyebileceğini, yani doku iyileşmesiyle ilişkili immünomodülatör özellikler gösterebileceğini

bildirmektedir (Guo et al., 2023). Bu nedenle endodontik tedavili dişlerden greft hazırlanırken güta-perka, kanal patı ve restoratif materyal kalıntılarının uzaklaştırılması güvenlik açısından temel bir koşul olarak değerlendirilmelidir.

Endodontik tedavili veya non-vital dişlerde bir diğer önemli konu mikrobiyolojik güvenliktir. Non-vital dişlerde veya periapikal lezyonla ili ekli dişlerde mikrobiyal kontaminasyon olasılığı, vital ve sağlıklı çekilmiş dişlere göre daha dikkatli değerlendirilmelidir. Ayrıca ağız ortamından elde edilen tüm otolog greft materyallerinde işlem sırasında kontaminasyon riski bulunabilir. Otolog kemik greftleri üzerine yapılan çalışmalar, oral ortamdan elde edilen greft partiküllerinde kontaminasyon riskinin önemli olduğunu ve dekontaminasyon protokollerinin klinik güvenlik açısından gerekli olduğunu göstermektedir (Pommer et al., 2014; Tezulas & Dilek, 2008). Bu durum, endodontik tedavili dişlerden hazırlanan otolog dentin greftlerinde dekontaminasyon ve sterilizasyon basamaklarının ayrıntılı biçimde uygulanması ve raporlanması gerektiğini desteklemektedir.

Dekontaminasyon ve sterilizasyon işlemleri güvenlik açısından gerekli olmakla birlikte, kullanılan ajan, işlem süresi ve protokolün materyalin biyolojik özellikleri üzerindeki etkileri de dikkate alınmalıdır. Otolog di  greftlerinde farklı sterilizasyon protokollerinin osteojenik potansiyel üzerindeki etkisini değerlendiren in vitro çalışma, sterilizasyon işleminin yalnızca mikrobiyal yükü azaltmaya yönelik bir basamak olmadığını; aynı zamanda greft materyalinin biyolojik özelliklerini etkileyebilecek bir değişken olduğunu göstermektedir (Mahajan et al., 2024). Bu nedenle endodontik tedavili dişlerden greft hazırlanmasında ideal protokol, hem mikrobiyal güvenliği sağlamalı hem de dentin matriksinin rejeneratif potansiyelini mümkün olduğunca korumalıdır.

Rezidüel yabancı materyalin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler de çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda histolojik inceleme ile güta-perka veya siman kalıntısı bildirilmemiştir; ancak histolojik inceleme, tüm yabancı materyal kalıntılarını kimyasal veya elementel düzeyde dışlamak için tek başına yeterli kabul edilmemelidir. SEM-EDX gibi analiz yöntemleri, di  kaynaklı greft materyallerinin elementel ve yüzey karakterizasyonuna katkı sağlayabilir (Calvo-Guirado et al., 2019). Bu nedenle gelecekteki çalışmalarda, özellikle endodontik tedavili dişlerden hazırlanan greftlerde yalnızca makroskobik veya histolojik değerlendirme değil, gerektiğinde kimyasal, elementel veya mikro-yapısal analizlerin de kullanılması güvenlik değerlendirmesini güçlendirecektir.

Sonuç olarak, endodontik tedavili veya non-vital dişlerden otolog dentin grefti hazırlanması teorik ve klinik açıdan mümkün görünmekle birlikte, güvenlik değerlendirmesi yalnızca olumlu klinik iyileşme bulgularına

dayandırılmamalıdır. Rezidüel endodontik/restoratif materyal varlığı, mikrobiyolojik kontaminasyon, dekontaminasyon protokolünün etkinliği, materyalin biyolojik özelliklerinin korunması ve uzun dönem klinik sonuçlar birlikte ele alınmalıdır. Mevcut veriler, bu dişlerin uygun şekilde seçildiği, temizlendiği ve işlendiği durumlarda potansiyel bir otolog greft kaynağı olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir; ancak rutin klinik kullanım için daha standartlaştırılmış hazırlama protokollerine, objektif rezidüel materyal analizlerine ve uzun dönem kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. Sonuç

Endodontik tedavili veya non-vital dişler, uygun şekilde seçilip hazırlandığında otolog dentin grefti kaynağı olarak değerlendirilebilecek alternatif biyomateryaller arasında yer almaktadır. Mevcut klinik, histolojik ve radyografik bulgular; endodontik ve restoratif materyallerin uzaklaştırılması, etkili dekontaminasyon ve uygun greft hazırlama protokolleri sonrasında bu dişlerden elde edilen dentin dokusunun rejeneratif uygulamalarda kullanılabileceğini göstermektedir. Bu yaklaşım, hastanın kendi çekilmiş diş dokusunun yeniden değerlendirilmesine olanak sağlaması, ek donör saha gerektirmemesi ve farklı greft formlarına dönüştürülebilmesi açısından klinik potansiyel taşımaktadır. Bununla birlikte endodontik tedavili dişlerin vital dişlerden farklı olarak rezidüel materyal ve kontaminasyon açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle gelecekte yapılacak standartlaştırılmış ve uzun dönem takipli çalışmalar, endodontik tedavili diş kaynaklı otolog dentin greftlerinin klinik kullanım alanlarını ve güvenlik sınırlarını daha net ortaya koyacaktır.

Kaynaklar

- Abo-El-Saad, M. M., Melek, L. N. F., Abdel Fattah, H. S., & Ayad, S. S. (2023). Autogenous dentin graft versus alloplastic graft combined with socket shield for pre-implant socket preservation: A split-mouth randomized clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(10), 1090–1096. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2023.01.010>
- Bakhshalian, N., Nowzari, H., Ahn, K.-M., & Arjmandi, B. H. (2014). Demineralized dentin matrix and bone graft: A review of literature. *The Journal of the Western Society of Periodontology/Periodontal Abstracts*, 62(2), 35–38.
- Calvo-Guirado, J. L., Ballester-Montilla, A., N De Aza, P., Fernández-Domínguez, M., Alexandre Gehrke, S., Cegarra-Del Pino, P., Mahesh, L., Pelegrine, A. A., Aragonese, J. M., & Maté-Sánchez de Val, J. (2019). Particulated, Extracted Human Teeth Characterization by SEM-EDX Evaluation as a Biomaterial for Socket Preservation: An in vitro Study. *Materials*, 12(3), 380. <https://doi.org/10.3390/ma12030380>
- Dipalma, G., Marinelli, G., Ferrante, L., Trilli, I., Di Serio, S., Bassi, P., Inchingolo, F., Palermo, A., Inchingolo, A. M., & Inchingolo, A. D. (2025). The tooth transformer® revolution: Autologous dentin biomaterials and platelet concentrates in oral regeneration. A parallel narrative systematic review. *Frontiers in Dental Medicine*, 6, 1750541. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2025.1750541>
- Dłucik, R., Orzechowska-Wylegała, B., Dłucik, D., & Bogus, K. (2023). Histological examination of tooth-derived biomaterials obtained from different devices. *Expert Review of Medical Devices*, 20(11), 979–988. <https://doi.org/10.1080/17434440.2023.2251891>
- Faiz Arslanparcasi, H., & Edebal, T. H. (2026). In Vitro Evaluation of the Effects of Different Bone Grafts on the Surface Microhardness of NeopUTTY and MTA Angelus. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-49482-3>
- Feng, Y., Zhao, R., Li, J., Yuan, Z., Xu, X., & Gong, J. (2023). Efficacy of autogenous particulated dentin graft for alveolar ridge preservation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 102(48), e36391. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036391>
- Fonseca, D. A., Paula, A. B., Marto, C. M., Coelho, A., Paulo, S., Martinho, J. P., Carrilho, E., & Ferreira, M. M. (2019). Biocompatibility of Root Canal Sealers: A Systematic Review of In Vitro and In Vivo Studies. *Materials*, 12(24), 4113. <https://doi.org/10.3390/ma12244113>
- Franceschelli, S., Lagioia, R., De Cecco, F., Minetti, E., Ballini, A., Panella, V., Speranza, L., Grilli, A., & Mastrangelo, F. (2023). Biological Evaluation of the Osteoinductive Potential of Dry Teeth after Chemical Demineralization

- Treatment Using the Tooth Transformer Device. *Biomolecules*, 13(12), 1727. <https://doi.org/10.3390/biom13121727>
- Gual-Vaqués, P., Polis-Yanes, C., Estrugo-Devesa, A., Ayuso-Montero, R., Mari-Roig, A., & López-López, J. (2018). Autogenous teeth used for bone grafting: A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 23(1), e112–e119. <https://doi.org/10.4317/medoral.22197>
- Guo, J., Peters, O. A., & Hosseinpour, S. (2023). Immunomodulatory Effects of Endodontic Sealers: A Systematic Review. *Dentistry Journal*, 11(2), 54. <https://doi.org/10.3390/dj11020054>
- Hesham, R., Shemais, N., Saleh, H. A., & Fawzy El-Sayed, K. (2025). Autogenous Demineralized Dentin Graft With High Molecular Weight Hyaluronic Acid in Ridge Preservation: Pilot Trial. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 27(6), e70100. <https://doi.org/10.1111/cid.70100>
- Khurshid, Z., Adanir, N., Ratnayake, J., Dias, G., & Cooper, P. R. (2024). Demineralized Dentin Matrix for Bone Regeneration in Dentistry: A Critical Update. *The Saudi Dental Journal*, 36(3), 443–450.
- Kim, Y.-K., Kim, S.-G., Yun, P.-Y., Yeo, I.-S., Jin, S.-C., Oh, J.-S., Kim, H.-J., Yu, S.-K., Lee, S.-Y., Kim, J.-S., Um, I.-W., Jeong, M.-A., & Kim, G.-W. (2014). Autogenous teeth used for bone grafting: A comparison with traditional grafting materials. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(1), e39–e45. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.04.018>
- Koga, T., Minamizato, T., Kawai, Y., Miura, K., I, T., Nakatani, Y., Sumita, Y., & Asahina, I. (2016). Bone Regeneration Using Dentin Matrix Depends on the Degree of Demineralization and Particle Size. *PLOS ONE*, 11(1), e0147235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147235>
- Korsch, M., & Peichl, M. (2021). Retrospective Study on Tooth Shell Technique Using Endodontically Treated Teeth in Lateral Ridge Augmentation. *Applied Sciences*, 11(13), 5882. <https://doi.org/10.3390/app11135882>
- Li, Y., Zhou, W., Li, P., Luo, Q., Li, A., & Zhang, X. (2022). Comparison of the osteogenic effectiveness of an autogenous demineralised dentin matrix and Bio-Oss® in bone augmentation: A systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 60(7), 868–876. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2022.03.009>
- Mahajan, S., Kaur, R. K., Grover, V., Mehta, M., Prashar, S., & Jain, A. (2024). Efficacy of different sterilization protocols and its impact on osteogenic potential of autogenous tooth bone graft: A comparative in vitro study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 28(6), 673–679. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_19_24
- Mahardawi, B., Jiaranuchart, S., Tompkins, K. A., & Pimkhaokham, A. (2023). Efficacy of the autogenous dentin graft for implant placement: A systematic

- review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(5), 604–612. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2022.10.014>
- Mazzucchi, G., Mariano, A., Serafini, G., Lamazza, L., Scotto d'Abusco, A., De Biase, A., & Lollobrigida, M. (2024). Osteoinductive Properties of Autologous Dentin: An Ex Vivo Study on Extracted Teeth. *Journal of Functional Biomaterials*, 15(6), 162. <https://doi.org/10.3390/jfb15060162>
- Minetti, E., Giacometti, E., Gambardella, U., Contessi, M., Ballini, A., Marenzi, G., Celko, M., & Mastrangelo, F. (2020). Alveolar Socket Preservation with Different Autologous Graft Materials: Preliminary Results of a Multicenter Pilot Study in Human. *Materials*, 13(5), 1153. <https://doi.org/10.3390/ma13051153>
- Minetti, E., Palermo, A., Ferrante, F., Schmitz, J. H., Lung Ho, H. K., Dih Hann, S. N., Giacometti, E., Gambardella, U., Contessi, M., Celko, M., Ballini, A., Mortellaro, C., Trisi, P., & Mastrangelo, F. (2019). Autologous Tooth Graft after Endodontical Treated Used for Socket Preservation: A Multicenter Clinical Study. *Applied Sciences*, 9(24), 5396. <https://doi.org/10.3390/app9245396>
- Minetti, E., Palermo, A., Inchingolo, A. D., Patano, A., Viapiano, F., Ciocia, A. M., de Ruvo, E., Mancini, A., Inchingolo, F., Sauro, S., Malcangi, G., Dipalma, G., & Inchingolo, A. M. (2023). Autologous tooth for bone regeneration: Dimensional examination of Tooth Transformer® granules. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(12), 5421–5430. https://doi.org/10.26355/eurrev_202306_32777
- Minetti, E., Taschieri, S., Berardini, M., & Corbella, S. (2025). New Classification of Autologous Tooth-Derived Grafting Materials: Fundamental Concepts. *International Journal of Dentistry*, 2025(1), 6646405. <https://doi.org/10.1155/ijod/6646405>
- Okubo, N., Ishikawa, M., Shakya, M., Hosono, H., Maehara, O., Ohkawara, T., Ohnishi, S., Akazawa, T., & Murata, M. (2022). Autograft of Demineralized Dentin Matrix Prepared Immediately after Extraction for Horizontal Bone Augmentation of the Anterior Atrophic Maxilla: A First Case of Non-Vital Tooth-Derived Dentin. *Journal of Hard Tissue Biology*, 31(1), 47–54. <https://doi.org/10.2485/jhtb.31.47>
- Özdemir, O., & Kopac, T. (2022). Cytotoxicity and biocompatibility of root canal sealers: A review on recent studies. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, 20, 22808000221076325. <https://doi.org/10.1177/22808000221076325>
- Pommer, B., Georgopoulos, A., Dvorak, G., & Ulm, C. (2014). Decontamination of autogenous bone grafts: Systematic literature review and evidence-based

- proposal of a protocol. *Quintessence International*, 45(2), 145–150. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a31011>
- Refahi, P., & Shaikh, S. (2025). Utilizing partially demineralized dentin plate for horizontal ridge augmentation: A case report. *Clinical Advances in Periodontics*, 15(1), 63–68. <https://doi.org/10.1002/cap.10291>
- Solyom, E., Szalai, E., Czumbel, M. L., Szabo, B., Váncsa, S., Mikulas, K., Radoczy-Drajko, Z., Varga, G., Hegyi, P., Molnar, B., & Fazekas, R. (2023). The Use of Autogenous Tooth Bone Graft Is an Efficient Method of Alveolar Ridge Preservation – Meta-Analysis and Systematic Review. *BMC Oral Health*, 23, 226. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-02930-2>
- Sun, H., Yin, X., Yang, C., Kuang, H., & Luo, W. (2024). Advances in autogenous dentin matrix graft as a promising biomaterial for guided bone regeneration in maxillofacial region: A review. *Medicine*, 103(34), e39422. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039422>
- Tan, W. L., Wong, T. L. T., Wong, M. C. M., & Lang, N. P. (2012). A Systematic Review of Post-Extraction Alveolar Hard and Soft Tissue Dimensional Changes in Humans. *Clinical Oral Implants Research*, 23(s5), 1–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x>
- Tezulas, E., & Dilek, O. C. (2008). Decontamination of autogenous bone grafts collected from dental implant sites via osteotomy: A review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 106(5), 679–684. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.05.041>
- Van der Weijden, F., Dell’Acqua, F., & Slot, D. E. (2009). Alveolar Bone Dimensional Changes of Post-Extraction Sockets in Humans: A Systematic Review. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(12), 1048–1058. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01482.x>
- Zhang, S., Li, X., Qi, Y., Ma, X., Qiao, S., Cai, H., Zhao, B. C., Jiang, H. B., & Lee, E.-S. (2021). Comparison of Autogenous Tooth Materials and Other Bone Grafts. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 18(3), 327–341. <https://doi.org/10.1007/s13770-021-00333-4>



BÖLÜM 60

Temel Hemşirelik Bakımında Güvenli Uygulama Davranışları Klinik Risklerin Erken Tanınması ve Önlenmesi

Tuğba Demiroğlu Dost¹

1. GÜVENLİ BAKIMIN HEMŞİRELİK ESASLARINDAKİ YERİ

Güvenlik, hemşirelik bakımının temel ve ayrılmaz bir parçasıdır. Hemşirelik uygulamalarının merkezinde yer alan etik ilkelerden biri olan zarar vermeme (nonmaleficence) ilkesi; hemşirenin bakım sürecinde ortaya çıkabilecek riskleri önceden öngörmesini, bunları erken dönemde fark etmesini ve buna uygun şekilde önleyici davranışlar geliştirmesini zorunlu kılar (International Council of Nurses [ICN], 2021; American Nurses Association [ANA], 2025).

Modern hasta güvenliği hareketinin önemli dönüm noktalarından biri olan *To Err Is Human* raporu, sağlık hizmetlerinde ortaya çıkan hataların büyük ölçüde bireylerden değil, sistemlerden kaynaklandığını açık biçimde ortaya koymuştur (Institute of Medicine [IOM], 2000; World Health Organization [WHO], 2021). Bu perspektifi temel alan güncel güvenlik yaklaşımları ise güvenliği yalnızca teknik doğrulukla sınırlı bir kavram olarak ele almamakta; aksine, öğrenen sistemler, ekip içi iletişim ve bakım süreçleriyle iç içe geçmiş çok boyutlu bir “kültür” olarak tanımlamaktadır (WHO, 2021, 2024). Bu çerçevede, güvenliğin sürdürülebilir şekilde sağlanabilmesi hemşirelerin yalnızca bireysel klinik becerilerle yetinmesini değil, aynı zamanda güçlü bir “sistem düşüncesi” yetkinliğine sahip olmasını gerektirir. Nitekim güncel bulgular, hemşirelerin sistem odaklı bakış açıları ile klinik güvenlik yetkinlikleri arasında doğrudan bir ilişki bulunduğunu göstermektedir (Kakemam et al., 2025; WHO, 2021; IOM, 2000).

Hemşirelik esasları bağlamında güvenlik, hasta başında başlayan ve kesintisiz biçimde sürdürülen aktif bir profesyonel sorumluluktur. Temel bakım uygulamalarında güvenlik, ayrı bir basamak olarak değil, doğrudan uygulamanın özünde yer alır. Pozisyon verme, ilaç uygulama, mobilizasyonun sağlanması ya da vital bulguların ölçülmesi gibi her girişim, eşzamanlı bir risk değerlendirmesini de beraberinde getirir. Bu nedenle güvenli bakım, hemşirelik sürecinin tüm aşamalarına yayılmış; dinamik, süreklilik gösteren ve bütüncül bir

¹ Öğr. Gör., Karamanoğlu Mehmetbey University, School of Health Services Vocational School, Department of Therapy and Rehabilitation, Division of Disability Care and Rehabilitation, ORCID: 0000-0003-3048-4475

yaklaşım olarak ele alınmalıdır (WHO, 2021; The Joint Commission [TJC], 2025; Kakemam et al., 2025)

2. TEMEL BAKIM SÜREÇLERİNDE KLİNİK RİSK ALANLARI

Temel hemşirelik bakımında karşılaşılan riskler çoğunlukla ani ve dramatik biçimde ortaya çıkmaz; çoğu zaman erken belirtiler siliktir ve dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Bu nedenle, sistematik gözlem ile bilinçli uygulama davranışları, risklerin erken dönemde tanınmasında belirleyici bir rol oynar (WHO, 2024; Kakemam et al., 2025).

2.1. Solunum Yönetimi ve Oksijenizasyon Güvenliği

Solunum, yaşamın temel fizyolojik göstergelerinden biridir ve bu alandaki bozulmalar çoğu zaman sinsi bir seyir izler. Hipoksi, aspirasyon, sekresyon birikimi ve yanlış pozisyonlama, temel bakım sürecinde sık karşılaşılan başlıca risk alanları arasında yer alır. Bu nedenle hasta başında güvenli yaklaşım; hastanın genel görünümünün değerlendirilmesini, riskli bireylerde yatak başının uygun şekilde yükseltilmesini, oksijen tedavisi alan hastalarda cihaz ve akım kontrolünün yapılmasını ve klinik bulgularla düzenli izlemeyi kapsar (WHO, 2021; TJC, 2025; Kakemam et al., 2025; Surendran et al., 2024).

Klinik risklerin erken tanınmasında kullanılan National Early Warning Score (NEWS) gibi erken uyarı sistemleri hayati bir rol oynar. Ancak bu sistemlerin etkili biçimde kullanılabilmesi, hemşirenin bu araçları uygularken karşılaşılabileceği güçlüklerin ve kritik risk noktalarının farkında olmasına bağlıdır (Massey et al., 2024; Surendran et al., 2024; Kakemam et al., 2025).

Kırmızı Bayrak – Solunum (acil değerlendirme gerektirir)

- Solunum sayısında ani artış (ör. >24/dk)
- Satürasyonda kurum protokolüne göre klinik anlamlı düşüş
- Konuşurken nefes kesilmesi
- Siyanoz
- Stridor / belirgin hırıltı (WHO, 2024; European Pressure Ulcer Advisory Panel et al., 2019 [EPUAP]; Institute for Healthcare Improvement [IHI], t.y)

İlk Aksiyon

- Uygulamayı durdur
- Hastayı yeniden değerlendir
- Gerekirse derhal yardım çağır ve durumu ekip ile paylaş (WHO, 2024; IHI, t.y.; IOM, 2000)

Solunum Güvenlik Kontrolü

- Solunum sayısı ve paterni değerlendirildi mi?
- Satürasyon kontrol edildi mi?

- Yatak başı uygun pozisyonunda mı?
- Oksijen cihazı doğru çalışıyor mu?
- Aspirasyon riski gözden geçirildi mi? (WHO, 2024; EPUAP et al., 2019)

2.2. Dolaşım ve Perfüzyon Güvenliği

Perfüzyon bozulmaları erken dönemde genellikle hafif baş dönmesi, halsizlik ya da cilt renginde değişiklik gibi silik belirtilerle başlar. Ancak bu tablo zamanla ilerleyebilir ve klinik açıdan daha ciddi sonuçlara yol açabilir. Hipotansiyon, ortostatik düşme, derin ven trombozu ve kanama, bu alanda öne çıkan temel riskler arasında yer alır. Dolaşım güvenliğinin sağlanması; mobilizasyon öncesinde hastanın hemodinamik durumunun değerlendirilmesini, kapiller dolum ile periferik perfüzyonun izlenmesini, immobil hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) riskini azaltmaya yönelik girişimlerin uygulanmasını ve cerrahi hastalarda dren ile pansumanın düzenli kontrolünü kapsar (Safer Care Victoria, 2023; Farge et al., 2022; EPUAP et al., 2019; Kakemam et al., 2025).

Kırmızı Bayrak – Dolaşım

- Ani hipotansiyon / belirgin ortostatik bulgu
- Taşikardi
- Soğuk–soluk ekstremiteler, belirgin perfüzyon bozulması
- Ani bilinç değişikliği
- Hızlı dren dolumu / aktif kanama bulgusu (EPUAP et al., 2019; Safer Care Victoria, 2023)

İlk Aksiyon

- Uygulamayı durdur
- Hastayı yeniden değerlendir
- Gerekirse derhal yardım çağır ve durumu ekip ile paylaş (WHO, 2024; IHI, t.y.; IOM, 2000)

Dolaşım Güvenlik Kontrolü

- Kan basıncı ve nabız değerlendirildi mi?
- Kapiller dolum süresi <2 saniye mi?
- Ekstremiteler simetrik ve sıcak mı?
- Kanama bulgusu var mı? (EPUAP et al., 2019; Safer Care Victoria, 2023)

2.3. İlaç Uygulamalarında Güvenlik

İlaç uygulamaları, hemşirelik bakımının en yüksek risk barındıran alanlarından biridir. Bu nedenle “doğrular” yaklaşımı (doğru hasta, doğru ilaç, doğru doz, doğru yol, doğru zaman vb.) yalnızca ezberlenen bir kontrol listesi

olarak değil, uygulamanın temel ve vazgeçilmez güvenlik çerçevesi olarak ele alınmalıdır (WHO, 2017; Hamdan et al., 2024).

İlaç uygulaması, üç aşamadan oluşan bir süreçtir: ön değerlendirme, uygulama ve izlem. İlacın verilmesi sürecin sonu değil, aksine izlem aşamasının başlangıcıdır. Özellikle yüksek riskli ilaçlarda çift kontrol uygulamaları ve sistematik izlem basamakları, güvenlik olaylarının azaltılmasında kritik bir rol oynamaktadır (WHO, 2017; TJC, 2025).

Kırmızı Bayrak – İlaç Güvenliği

- İlacı bağı anı bilinç değişikliği
- Hipoglisemi belirtileri
- Alerjik reaksiyon bulguları
- Solunum baskılanması
- Ani tansiyon düşüşü (IOM, 2000; Institute for Safe Medication Practices [ISMP], 2022)

İlk Aksiyon

- Uygulamayı durdur
- Hastayı yeniden değerlendir
- Gerekirse derhal yardım çağır ve durumu ekip ile paylaş (WHO, 2024; IHI, t.y.; IOM, 2000).

İlaç Güvenlik Kontrolü

- Doğru hasta doğrulandı mı?
- Doğru doz ve yol kontrol edildi mi?
- Çift kontrol yapıldı mı (gerekliyorsa)?
- Uygulama sonrası izlem planlandı mı? (ISMP, 2022; WHO, 2024)

2.4. Cilt Bütünlüğü ve Bası Yaralarının Önlenmesi

Bası yaraları büyük ölçüde önlenabilir komplikasyonlardır; ancak erken belirtiler fark edilmediğinde hızla ilerleyebilir. Çoğu durumda sorun, ilk bulguların gözden kaçırılmasıyla başlar ve bu da sürecin derinleşmesine yol açar. Uluslararası kılavuzlar, bası yaralarının önlenmesinde temel olarak risk değerlendirmesinin yapılmasını, düzenli aralıklarla yeniden değerlendirme gerçekleştirilmesini, planlı pozisyon değişikliklerini, bası noktalarının sistematik biçimde incelenmesini ve nem, ısı ile friksiyonun uygun şekilde yönetilmesini önermektedir (EPUAP et al., 2019; WHO, 2024).

Kırmızı Bayrak – Cilt

- Solmayan kızarıklık
- Lokal ısı artışı

- Bül oluşumu
- Doku sertliği/indürasyon (EPUAP et al., 2019; WHO, 2024)

İlk Aksiyon

- Uygulamayı durdur
- Hastayı yeniden değerlendir
- Gerekirse derhal yardım çağır ve durumu ekip ile paylaş (WHO, 2024; IHI, t.y.; IOM, 2000)

Cilt Güvenlik Kontrolü

- Risk skoru değerlendirildi mi?
- Pozisyon değişimi planlandı mı?
- Bası noktaları incelendi mi?
- Cilt kuru ve temiz mi? (EPUAP et al., 2019; WHO, 2024)

2.5. Düşme Riskinin Önlenmesi

Düşmeler, hastane ortamında sık karşılaşılan ve ciddi sonuçlara yol açabilen olaylar arasında yer alır. Bu nedenle önlenmeleri, hasta güvenliğinin temel önceliklerinden biridir. Hastanede düşmeleri azaltmaya yönelik kanıtlar, tek bir girişimden ziyade çok bileşenli yaklaşımların daha etkili olduğunu göstermektedir. Bu kapsamda risk değerlendirmesi, çevresel düzenlemeler, gözetimli mobilizasyon, hasta ve bakım veren eğitimi ile uygun yardımcı cihazların kullanımı birlikte ele alınmalıdır (Morris et al., 2022; Haley et al., 2025).

Kırmızı Bayrak – Düşme

- Ani baş dönmesi / ortostatik yakınma
- Dengesizlik, güvenli yürüyüşte bozulma
- Sedasyon sonrası konfüzyon
- Ajitasyon (WHO, 2024; Haley et al., 2025; Morris et al., 2022; ISMP, 2022; EPUAP et al., 2019)

İlk Aksiyon

- Uygulamayı durdur
- Hastayı yeniden değerlendir
- Gerekirse derhal yardım çağır ve durumu ekip ile paylaş (WHO, 2024; IHI, t.y.; IOM, 2000)

Düşme Güvenlik Kontrolü

- Düşme riski değerlendirildi mi?

- Mobilizasyon planlandı mı?
- Çevresel riskler giderildi mi?
- Hasta ve aile eğitildi mi? (Morris et al., 2022; Haley et al., 2025; WHO, 2024)

Temel bakım süreçlerinde klinik risklerin erken tanınması, yalnızca bireysel bilgi ve dikkatin bir sonucu değildir; bu süreç, aynı zamanda sistem kaynaklı etkenlerden de doğrudan etkilenir. Personel yetersizliği, artmış iş yükü, sık kesintiler ve zaman baskısı gibi durumlar, hemşirenin dikkatini azaltarak erken uyarı bulgularının gözden kaçmasına yol açabilir. Bu tür koşullarda hemşirenin, önceliklendirme yapma ve kısa duraklamalarla yeniden odaklanma gibi bireysel dayanıklılık stratejileri geliştirmesi önem taşır. Bununla birlikte, hasta güvenliğini korumak adına gerektiğinde savunuculuk rolünü üstlenmesi ve ekip içi destek talep etmesi de kritik bir gerekliliktir. Sonuç olarak güvenli bakım, yalnızca bireysel performansa indirgenemez; sistem koşullarının da etkin biçimde yönetilmesini gerektiren bütüncül bir süreç olarak ele alınmalıdır (WHO, 2021; Surendran et al., 2024; IOM, 2000; Edmondson, 2018).

Tablo 1. Temel Bakım Süreçlerinde Güvenlik Riskleri ve İlk Müdahale Yaklaşımları

Odak Alanı	Kırmızı Bayrak Belirtileri	İlk Aksiyon	Güvenlik Kontrolü
Genel Durum ve Bilinç	Bilinç değişikliği, ajitasyon, solukluk	Hastaya sesli uyarı ver, yanıtı değerlendir; gerekirse yardım çağır	Bilinç düzeyi ve genel durum sistematik olarak değerlendirildi mi?
Solunum	Hızlı solunum (>24/dk), hırıltı, siyanoz	Uygulamayı durdur, yatak başını yükselt, O ₂ sistemini kontrol et; gerekirse yardım çağır	Solunum sayısı, saturasyon ve oksijen sistemi kontrol edildi mi?
Dolaşım	Soğuk terleme, zayıf nabız, aktif kanama	Hastayı yeniden değerlendir, vital bulguları ölç; gerekirse yardım çağır	Nabız, tansiyon, perfüzyon ve kanama bulguları değerlendirildi mi?
Çevresel Güvenlik	Korkulukların inik olması, kablo karmaşası	Çevresel riskleri derhal ortadan kaldır	Ortam güvenliği sağlandı mı? Hasta için güvenli alan oluşturuldu mu?
Tıbbi Cihaz Güvenliği	IV hattında kıvrılma, bitmiş infüzyon, akım hızı	Cihazı kontrol et, akışı düzelt, bağlantıları gözden geçir	Cihaz alarmları, bağlantılar ve akış hızları doğrulandı mı?

3. GÜVENLİ BAKIMDA TEKNOLOJİK DESTEK VE KLİNİK KARAR SÜREÇLERİ

Günümüzde hasta güvenliği, yalnızca klinik gözlemle sınırlı bir alan olmaktan çıkmış; dijital sağlık teknolojilerinin de aktif rol oynadığı daha geniş bir çerçeveye taşınmıştır. Bu teknolojiler, risklerin erken dönemde tanınmasını destekleyerek bakım süreçlerine önemli katkılar sunmaktadır. Klinik karar destek sistemleri, elektronik sağlık kayıtları, erken uyarı skorları (Early Warning Systems), giyilebilir sensörler ve akıllı alarm yönetimi sistemleri; klinik bozulmaların erken saptanmasına yardımcı olan başlıca araçlar arasında yer alır (Topol, 2019; WHO, 2021, 2024; ISMP, 2022).

Sürekli vital bulgu takibi yapabilen sistemler, alarm yorgunluğunu azaltmaya yönelik akıllı filtreleme mekanizmaları ve klinik karar destek yazılımları, hemşirelerin bilişsel yükünü hafifleterek güvenli bakım davranışlarını destekler. Bu tür teknolojiler, özellikle yoğun veri akışının olduğu klinik ortamlarda dikkatin daha etkili kullanılmasına katkı sağlar. Klinik karar destek sistemleri ise hemşirelerin karar verme süreçlerini güçlendirir; böylece hata olasılığının azaltılmasına ve bakımın daha standart bir çerçevede yürütülmesine olanak tanır (Topol, 2019; WHO, 2021; ISMP, 2022; Surendran et al., 2024).

Bununla birlikte, yoğun ve tekrarlayan alarm uyarıları zaman içinde “alarm yorgunluğu”na yol açabilir ve bu durum kritik sinyallerin gözden kaçırılmasına neden olabilir. Bu riskin önlenmesi için hemşirenin alarmları klinik öncelik düzeyine göre değerlendirmesi, gereksiz ya da düşük öncelikli uyarıların ayarlanmasına aktif olarak katılması ve alarm verilerini doğrudan hasta değerlendirmesiyle birlikte yorumlaması önem taşır. Bu yaklaşım, hem bilişsel yükün yönetilmesine katkı sağlar hem de güvenli bakım davranışlarının sürekliliğini destekler (The Joint Commission, 2025; ISMP, 2022; Surendran et al., 2024; IOM, 2000).

Teknoloji, klinik değerlendirmeyi ikame eden değil, destekleyen bir araçtır. Bu nedenle teknolojik verinin, doğrudan hasta başı gözlem ve klinik değerlendirme ile birlikte yorumlanması esastır (Topol, 2019; WHO, 2024; EPUAP et al., 2019).

4. GÜVENLİ BAKIMDA ETKİLİ İLETİŞİM, EKİP DİNAMİKLERİ VE PSİKOLOJİK GÜVENLİK

Güvenli bakım, yalnızca bireysel becerilere değil, aynı zamanda ekip içi iletişimin niteliğine de bağlıdır. SBAR gibi yapılandırılmış iletişim araçları bilgi aktarımını standartlaştırmada önemli bir rol oynasa da, güvenlik kültürünün temel bileşenlerinden biri psikolojik güvenliktir (Edmondson, 2018; WHO, 2021; IHI, t.y.; Müller et al., 2018; McCarthy et al., 2025; IOM, 2000).

Sağlık ekiplerinde hiyerarşik engeller, otoriteye karşı çekinme ve “sessiz kalma kültürü”, klinik risklerin zamanında dile getirilmesini

engelleyebilmektedir. (Edmondson, 2018; WHO, 2021, 2024). Bu tür ortamlarda sağlık çalışanları, potansiyel riskleri ifade etme konusunda tereddüt yaşayabilir; bu durum ise hasta güvenliği açısından önemli bir tehdit oluşturur. (Edmondson, 2018; WHO, 2021, 2024). Buna karşılık, psikolojik güvenliğin sağlandığı çalışma ortamlarında hemşireler riskleri daha erken ifade etmekte, hataları gizlemek yerine bildirmekte ve hasta savunuculuğu rollerini daha etkin biçimde yerine getirmektedir (Edmondson, 2018; WHO, 2021; ICN, 2021; Hamdan et al., 2024).

Bu çerçevede psikolojik güvenlik, özellikle hemşirelik öğrencileri ile yeni mezun hemşireler açısından kritik bir yetkinlik alanı olarak öne çıkmaktadır. Meta-analiz bulguları, eğitim sürecinde bu yetkinliğin geliştirilmesinin ekip çalışmasını güçlendirdiğini ve olay bildirim davranışlarını doğrudan iyileştirdiğini göstermektedir (Kakemam et al., 2025; WHO, 2024; IOM, 2000).

Öte yandan liderlik tarzı, klinik ortamdaki güvenli bakım iklimini şekillendiren ve hemşirelerin riskleri dile getirme cesaretini etkileyen temel belirleyicilerden biridir (Hamdan et al., 2024). Bu nedenle güvenli bakım, yalnızca iletişim becerileriyle sınırlı değildir; aynı zamanda ekip kültürünün ve liderlik yaklaşımlarının da etkin biçimde yönetilmesini gerektirir (Hamdan et al., 2024; WHO, 2021).

5. GÜVENLİ BAKIMDA ÖZEL POPÜLASYONLAR VE RİSK YÖNETİMİ

Bazı hasta grupları, sahip oldukları fizyolojik ve bilişsel özellikler nedeniyle güvenlik açısından daha yüksek risk altındadır; bu nedenle bakımın bu gruplara özgü biçimde uyarlanması gerekir. Özellikle geriatrik hastalarda düşme riski, polifarmasi, ortostatik hipotansiyon ve duyuşsal kayıplar gibi durumlar sık görülür ve bu faktörler klinik komplikasyon olasılığını artırır. Bu bağlamda, geriatrik hastalarda daha sık ve sistematik değerlendirme yapılması, çevresel düzenlemelerin sağlanması ve mobilizasyonun bireyselleştirilmiş şekilde planlanması büyük önem taşır (EPUAP et al., 2019; Haley et al., 2025; Safer Care Victoria, 2023; WHO, 2021, 2024).

Bilişsel bozukluğu bulunan hastalarda yönelim bozukluğu, ajitasyon ve tedaviye uyumsuzluk gibi durumlar, hasta güvenliğini doğrudan etkileyebilmektedir. Bu tür sorunlar, bakım sürecinde risklerin artmasına ve komplikasyon olasılığının yükselmesine yol açabilir. Bu nedenle bu hasta grubunda güvenli bakımın sağlanabilmesi için güvenli bir çevrenin oluşturulması, basitleştirilmiş ve anlaşılır iletişim stratejilerinin kullanılması ve hastanın sürekli gözlem altında tutulması gerekmektedir (WHO, 2024; EPUAP et al., 2019; Morris et al., 2022; IOM, 2000).

Bu özel hasta gruplarında güvenli bakım, standart protokollerin ötesine geçerek bireyselleştirilmiş ve hasta merkezli bir yaklaşım gerektirir (WHO, 2021; EPUAP et al., 2019).

6. GÜVENLİ BAKIMDA ETİK VE HUKUKİ SORUMLULUKLAR

Hasta güvenliği, yalnızca klinik bir gereklilik olarak değil, aynı zamanda etik ve hukuki bir sorumluluk olarak da ele alınmalıdır. Hemşirelik uygulamalarının temelini oluşturan “zarar vermeme” (nonmaleficence) ilkesi, sadece hataların önlenmesini değil, ortaya çıkan hataların uygun biçimde bildirilmesini de kapsar. Bu bağlamda olay bildirim sistemi, sağlık hizmetlerinde güvenliğin geliştirilmesinde kritik bir işlev görmektedir. Bu sistemler sayesinde hatalardan öğrenme sağlanır, sistem düzeyinde iyileştirmeler yapılır ve benzer hataların tekrar etmesi önlenir (Edmondson, 2018; ICN, 2021; IOM, 2000; ISMP, 2022; WHO, 2021, 2024).

Bununla birlikte, cezalandırıcı yaklaşımların hâkim olduğu ortamlarda sağlık çalışanlarının hata bildiriminden kaçınabildiği bilinmektedir. Bu durum, hataların görünmez kalmasına ve sistem kaynaklı risklerin sürmesine yol açar. Bu nedenle güncel hasta güvenliği yaklaşımları, bireyi suçlamaya odaklanmak yerine sistem temelli iyileştirmeyi merkeze alan ve çalışanların açık iletişim kurmasını destekleyen suçlayıcı olmayan (no-blame culture) bir güvenlik kültürünü önermektedir (Edmondson, 2018; WHO, 2021; ISMP, 2022).

7. GÜVENLİ BAKIMDA SİSTEMATİK KLİNİK DEĞERLENDİRME SÜRECİ

Güvenli bakım, sistematik ve süreklilik gösteren bir değerlendirme sürecini gerektirir. Bu süreç hemşirelik süreciyle bütünleşmiş olup gözlem, fiziksel değerlendirme, ölçüm, belgeleme ve yeniden değerlendirme basamaklarını kapsar (WHO, 2021; EPUAP et al., 2019; Safer Care Victoria, 2023).

Klinik değerlendirme, tek seferlik bir işlem değil, dinamik bir karar verme sürecidir. Bu nedenle elde edilen verilerin düzenli olarak gözden geçirilmesi ve bakım planının bu doğrultuda güncellenmesi gerekir. Müdahale sonrasında yeniden değerlendirme yapılmadıkça güvenli bakımın tamamlandığından söz edilemez (WHO, 2021; EPUAP et al., 2019; Safer Care Victoria, 2023).

8. GÜVENLİ BAKIMDA BİLİŞSEL HATALAR VE ÖNLENMESİ STRATEJİLERİ

Klinik riskler yalnızca fizyolojik nedenlerle ortaya çıkmaz; bilişsel süreçler de bu risklerin oluşumunda önemli bir rol oynar. Otomatik pilotta sürdürülen bakım, dikkat dağınıklığı, varsayımlara dayalı kararlar ve iletişimdeki aksaklıklar, güvenlik açıklarının gelişmesine zemin hazırlayabilir (Surendran et al., 2024; WHO, 2021; ISMP, 2022).

Özellikle yoğun iş yükü, zaman baskısı ve tekrarlayan görevler, hemşirenin zihinsel süreçlerini etkileyerek farkındalık düzeyini azaltabilir. Bu durum, erken uyarı belirtilerinin gözden kaçmasına ya da klinik kararların gecikmesine yol açabilir. Nitekim zihinsel iş yükünün (cognitive workload) aşırı artması, dikkat süreçlerini olumsuz etkileyerek hem hasta güvenliğini hem de bakım kalitesini doğrudan riske atmaktadır (Surendran et al., 2024).

Bu riskleri azaltmak amacıyla kontrol listeleri, çift kontrol uygulamaları ve yapılandırılmış iletişim araçlarının (örn. SBAR) kullanımı önerilmektedir. Bu araçlar, bilişsel yükün yönetilmesine yardımcı olur; aynı zamanda karar verme süreçlerini daha standart bir çerçeveye oturtarak hata olasılığını düşürür (Müller et al., 2018; McCarthy et al., 2025; IHI, t.y.).

9. TEMEL BAKIMDA GÜVENLİK DAVRANIŞLARININ GELİŞTİRİLMESİ

Güvenli bakım, bilinçli ve sistematik uygulamalarla güçlenir; bu durum, hemşirelik bakımında tekrar eden ve zamanla yerleşik hale gelen güvenlik davranışlarının oluşturulmasını gerektirir. Her temasın aynı zamanda bir değerlendirme anlamına geldiği, her ilaç uygulamasının izlem sürecini başlattığı, her pozisyon değişiminin bir risk kontrolü içerdiği ve her vardiyanın yeniden değerlendirme için bir fırsat sunduğu göz ardı edilmemelidir (WHO, 2021; Safer Care Victoria, 2023; ISMP, 2022; EPUAP et al., 2019).

Bu bağlamda güvenli bakım, tek tek uygulamalardan çok, süreklilik gösteren “mikro güvenlik davranışları”nın bir araya gelmesiyle şekillenir. Bu davranışların zamanla rutin hale gelmesi, bakımın standardizasyonunu güçlendirir; aynı zamanda hata olasılığını azaltarak klinik güvenliği destekler (WHO, 2021; Kakemam et al., 2025; Edmondson, 2018).

10. UYGULAMA ÇERÇEVESİ: 60 SANİYELİK HASTA BAŞI GÜVENLİK TARAMASI

Hasta başında yapılan kısa ve sistematik bir tarama, erken klinik bozulma belirtilerinin fark edilmesini kolaylaştırır. Bu süreçte hemşire; hastanın genel görünümünü, solunum durumunu, cilt rengini, bilinç düzeyini ve çevresel güvenliği birlikte değerlendirir (IHI, t.y.; WHO, 2021)

Kısa süreli bu tarama, yoğun klinik ortamlarda kolaylıkla uygulanabilen pratik bir yaklaşım sunar. Düzenli aralıklarla yinelenmesi, klinik değişikliklerin erken fark edilmesini sağlar ve bakım sürecinde sürekliliğin korunmasına katkıda bulunur (EPUAP et al., 2019; Safer Care Victoria, 2023).

Yapılandırılmış tarama yaklaşımları ve standartlaştırılmış iletişim yöntemleri, risklerin erken dönemde saptanmasını güçlendirir; aynı zamanda ekip içinde güvenli bilgi aktarımını destekler (Agency for Healthcare Research and Quality [AHRQ], 2023; McCarthy et al., 2025).

11. KLİNİK UYGULAMAYA YÖNELİK VAKA ÖRNEĞİ

Kötü Senaryo: Yaşlı bir hasta mobilizasyon öncesi değerlendirilmeden ayağa kaldırılmış ve ortostatik hipotansiyon nedeniyle düşmüştür.

İyi Senaryo: Hemşire mobilizasyon öncesi vital bulguları değerlendirmiş, hastayı kademeli kaldırmış ve destekleyici cihaz kullanmıştır. Düşme önlenmiştir.

Bu örnek, risk tanımının doğrudan hasta sonucunu nasıl değiştirdiğini göstermektedir (Morris et al., 2022; Kakemam et al., 2025; WHO 2021)

12. KRİTİK DÜŞÜNME VE DEĞERLENDİRME SORULARI

1. Kendi klinik alanınızda en sık gözden kaçan risk alanları nelerdir?
2. Teknolojik sistemler bu riskleri erken tanımda nasıl destek sağlayabilir?
3. Ekibinizde psikolojik güvenlik düzeyi hasta güvenliğini nasıl etkiliyor olabilir? (Edmondson, 2018; WHO 2021; ISMP, 2022)

13. ÖZ-YANSITMA (SELF-REFLECTION): KLİNİK FARKINDALIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aşağıdaki sorular, klinik uygulama sırasında bilişsel durumunuzu değerlendirmenize yardımcı olabilir:

- Son uygulamalarımda “otomatik pilot” modunda hareket ettiğim anlar oldu mu?
- Yorgunluk veya dikkat dağınıklığı, hasta değerlendirmemi etkiledi mi?
- Bir klinik bulguyu “önemsiz” varsayarak göz ardı ettiğim oldu mu?
- Alarm veya uyarı sistemlerine karşı duyarsızlaşma yaşadığımı fark ediyor muyum?

Bu tür öz-yansıtma, hemşirenin bilişsel farkındalığını artırarak güvenli bakım davranışlarının sürdürülebilirliğini destekler (ICN, 2021; ISMP, 2022; Surendran et al., 2024; WHO, 2021).

14. SONUÇ VE GENEL DEĞERLENDİRME

Temel hemşirelik bakımında güvenlik, ayrı bir prosedür değil; her uygulamanın özüdür. Klinik risklerin erken tanınması ve önlenmesi, sistematik değerlendirme, dikkatli gözlem ve bilinçli uygulama davranışları ile mümkündür. Güvenli bakım; bilgi, dikkat ve sorumluluğun bütünleştiği profesyonel bir yaklaşımdır. Hemşirelik esaslarında güvenli uygulama davranışlarının yerleşmesi, hasta sonuçlarının iyileşmesinde temel belirleyicidir. Bu yaklaşım, hasta güvenliğini yalnızca koruyan değil, aynı zamanda sürekli geliştiren bir

bakım anlayışının temelini oluşturur (WHO, 2021, 2024; ICN, 2021; Kakemam et al., 2025).

KAYNAKÇA

1. Agency for Healthcare Research and Quality. (2023). *Clinical decision support systems*.
2. American Nurses Association. (2025). *Code of ethics for nurses* (2025 ed.). American Nurses Association.
3. Edmondson, A. C. (2018). *The fearless organization: Creating psychological safety in the workplace for learning, innovation, and growth*. Wiley.
4. European Pressure Ulcer Advisory Panel, National Pressure Injury Advisory Panel, & Pan Pacific Pressure Injury Alliance. (2019). *Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: Clinical practice guideline* (3rd ed.).
5. Farge, D., Frere, C., Connors, J. M., Khorana, A. A., Kakkar, A., Ay, C., Muñoz, A., Brenner, B., Prata, P. H., Brilhante, D., & Falanga, A. (2022). 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *The Lancet Oncology*.
6. Haley, M. N., et al. (2025). Falling short on implementation of fall prevention guidelines in health services: A systematic review and meta-analysis. *BMC Health Services Research*, 25(1), Article number. <https://doi.org/xxxxx>
7. Hamdan, M., et al. (2024). The association of transformational leadership on safety practices among nurses: The mediating role of patient safety culture. *Risk Management and Healthcare Policy*, 17, 123–135. <https://doi.org/xxxxx>
8. Institute for Healthcare Improvement. (n.d.). *SBAR tool: Situation–background–assessment–recommendation*. IHI.
9. Institute of Medicine. (2000). *To err is human: Building a safer health system*. National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/9728>
10. Institute for Safe Medication Practices. (2022). *Medication safety principles*.
11. International Council of Nurses. (2021). *The ICN code of ethics for nurses* (Revised 2021). ICN.
12. Kakemam, E., Mardani, A., Parsarad, E., Taheri, R., Moosavi, S., Kalhor, R., & Roh, Y. S. (2025). The impact of nurses' perceptions of systems thinking on patient safety competencies: A cross-sectional study. *BMC Health Services Research*, 25(1), 1233. <https://doi.org/10.1186/s12913-025-13456-4>
13. Massey, D., et al. (2024). Critical points of risk in registered nurses' use of a national early warning score: Perceptions and challenges. *Journal of Advanced Nursing*.
14. McCarthy, S., et al. (2025). Use of structured handoff protocols for within-hospital unit communication and patient safety. *BMJ Quality & Safety*.

15. Morris, M. E., et al. (2022). Interventions to reduce falls in hospitals: A systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, 51(5).
16. Müller, M., Jürgens, J., Redaelli, M., Klingberg, K., Hautz, W. E., & Stock, S. (2018). Impact of the communication and patient hand-off tool SBAR on patient safety: A systematic review. *BMJ Open*, 8, e022202.
17. Safer Care Victoria. (2023). *Guideline for the prevention of venous thromboembolism*.
18. Surendran, A., Beccaria, L., Rees, S., & McIlveen, P. (2024). Cognitive mental workload of emergency nursing: A scoping review. *Nursing Open*, 11, e2111. <https://doi.org/10.1002/nop2.2111>
19. The Joint Commission. (2025). *Hospital National Patient Safety Goals (easy-to-read)*.
20. Topol, E. (2019). *Deep medicine: How artificial intelligence can make healthcare human again*. Basic Books.
21. World Health Organization. (2017). *Medication without harm: WHO global patient safety challenge*. WHO.
22. World Health Organization. (2021). *Global patient safety action plan 2021–2030*. WHO.
23. World Health Organization. (2024). *Global patient safety report 2024*. WHO.



BÖLÜM 61

Dijitalleşen Hemşirelik Bakımı Klinik Karar Destek Sistemleri, Chatbotlar ve Hasta Güvenliği Perspektifinden Yeni Bir Bakım Paradigması

Tuğba Demiroğlu Dost¹

1. Giriş

Sağlık hizmetleri, son on yılda hızlanan dijital dönüşümle birlikte yalnızca teknolojik altyapı açısından değil; bakımın organizasyonu, klinik karar verme süreçleri ve sağlık profesyonellerinin rol tanımları bakımından da köklü bir değişim geçirmektedir (Ronquillo et al., 2021; Booth et al., 2021). Bu süreç, sağlık hizmetlerinin sunum biçimini yeniden şekillendirirken bakımın daha sistematik, veri odaklı ve öngörülebilir bir yapıya yönelmesine zemin hazırlamaktadır (Meskó et al., 2017; Wang et al., 2018).

Hasta ile en yoğun ve sürekli etkileşimin kurulduğu meslek gruplarından biri olması nedeniyle hemşirelik, bu dönüşümün merkezinde konumlanmaktadır. Bakımın doğası; sürekli gözlem yapmayı, hızlı ve doğru karar almayı ve çoklu veri kaynaklarını eş zamanlı değerlendirmeyi gerektirdiğinden, dijital teknolojilerin bakım süreçlerine entegrasyonu kaçınılmaz hale gelmektedir (Ronquillo et al., 2021).

Geleneksel bakım modellerinde klinik kararlar büyük ölçüde mesleki deneyim ve kanıta dayalı bilgiye dayanırken, günümüzde bu süreçler giderek veri temelli ve teknoloji destekli sistemlerle bütünleşmektedir. Yapay zekâ (AI), klinik karar destek sistemleri (CDSS), mobil sağlık uygulamaları ve chatbotlar gibi dijital araçlar, hemşirelik bakımının ayrılmaz bir parçası haline gelmekte; klinik karar süreçlerini destekleyen temel unsurlar olarak öne çıkmaktadır (Jiang et al., 2017; Davenport & Kalakota, 2020; Khairat et al., 2022).

Bu gelişmeler, bakım kalitesini artırma ve hasta güvenliğini güçlendirme açısından önemli fırsatlar sunarken, yeni risk alanlarını da beraberinde getirmektedir. Özellikle veri kalitesi, sistem güvenilirliği ve teknolojiye aşırı

¹ Öğr. Gör., Karamanoğlu Mehmetbey University, School of Health Services Vocational School, Department of Therapy and Rehabilitation, Division of Disability Care and Rehabilitation, ORCID: 0000-0003-3048-4475

bağımlılık gibi unsurlar, dijital sistemlerin kullanımında dikkatle ele alınması gereken kritik noktalar olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle tartışmanın odağı, teknolojinin varlığından çok, bu teknolojilerin klinik bağlamda nasıl ve ne düzeyde kullanıldığıdır (Jiang et al., 2017; Sutton et al., 2020).

Bu bölümde dijitalleşme süreci, sosyo-teknik sistem yaklaşımı kapsamında ele alınmakta; teknoloji ile insan faktörü arasındaki etkileşim bütüncül bir bakışla değerlendirilmektedir. Bu çerçevede, dijital sistemler ile hemşirelik klinik yargısının dengeli biçimde bütünleştirildiği hibrit bir bakım modeli önerilmektedir.

2. Dijitalleşen Hemşirelik Bakımı: Kavramsal Çerçeve

Dijital hemşirelik bakımı, hasta bakım süreçlerinin veri, algoritma ve dijital sistemlerle desteklendiği bütüncül bir yaklaşım olarak tanımlanmaktadır (Ronquillo et al., 2021). Bu yaklaşım, bakımın yalnızca klinik gözlem ve bireysel deneyime dayalı olmaktan çıkarak büyük veri analizi ve gerçek zamanlı karar destek mekanizmalarıyla bütünleştiğini göstermektedir (Wang et al., 2018).

Bu dönüşüm üç temel boyutta gerçekleşmektedir. İlk olarak, klinik karar verme süreçleri sezgisel ve deneyim temelli yapıdan uzaklaşarak veri destekli ve algoritmik önerilere dayalı bir yapıya yönelmektedir (Sutton et al., 2020). İkinci olarak, dijital sistemler klinik rehberlere uyumu artırmakta ve bakım süreçlerinde standardizasyon sağlamaktadır (Kawamoto et al., 2005). Üçüncü olarak ise giyilebilir teknolojiler ve dijital izlem sistemleri sayesinde hastaların fizyolojik verileri sürekli izlenebilmekte, böylece erken müdahale olanakları genişlemektedir (Amin et al., 2021; Webster et al., 2022).

Bununla birlikte bu dönüşüm yalnızca teknolojik değil, aynı zamanda kültürel bir değişimi de ifade etmektedir. Dijitalleşme; sağlık profesyonellerinin rol algısını, karar verme biçimlerini ve hasta ile kurulan ilişkiyi yeniden şekillendirmektedir (Meskó et al., 2017).

3. Klinik Karar Destek Sistemleri (CDSS) ve Hemşirelik

Klinik karar destek sistemleri (CDSS), hasta verilerini analiz ederek sağlık profesyonellerine öneriler sunan ve karar süreçlerini destekleyen dijital araçlardır (Sutton et al., 2020). Bu sistemler özellikle karmaşık klinik durumlarda karar verme sürecini hızlandırmak ve hata oranlarını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Literatür, CDSS kullanımının klinik hataları azalttığını, rehberlere uyumu artırdığını ve bakım kalitesini iyileştirdiğini göstermektedir (Kawamoto et al., 2005; Bright et al., 2012). Yoğun bakım gibi yüksek riskli ortamlarda ise erken uyarı mekanizmaları sayesinde hasta sonuçlarını iyileştirebildiği bildirilmektedir (Jiang et al., 2017).

Bununla birlikte CDSS kullanımı bazı önemli riskleri de beraberinde getirmektedir. Özellikle otomasyon yanlılığı, sağlık profesyonellerinin sistem

önerilerini yeterince sorgulamadan kabul etmesine yol açabilmektedir (Lyell et al., 2017). Ayrıca bu sistemlerin veri kalitesine yüksek düzeyde bağımlı olması önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır. Eksik ya da hatalı veri girişleri yanlış klinik önerilere neden olabilir ve hasta güvenliğini tehdit edebilir (Sutton et al., 2020; Carayon et al., 2020). Bu nedenle CDSS'nin hasta güvenliğine katkısı yalnızca teknolojik kapasitesine değil; doğru veri kullanımı, kullanıcı eğitimi ve klinik bağlamla uyumuna bağlıdır (Sutton et al., 2020).

4. Chatbotlar ve Yapay Zekâ Destekli Hemşirelik Bakımı

Chatbotlar, kullanıcılarla doğal dil üzerinden etkileşim kurabilen yapay zekâ tabanlı sistemlerdir (Bibault et al., 2019). Sağlık alanında bu sistemler; hasta eğitimi, semptom değerlendirme ve öz bakım desteği gibi alanlarda giderek daha yaygın kullanılmaktadır (Laranjo et al., 2018; Montenegro et al., 2019). Literatür, chatbot kullanımının hasta iletişimini güçlendirdiğini, öz bakım davranışlarını desteklediğini ve sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırdığını göstermektedir (Blease et al., 2019; Montenegro et al., 2019).

Hemşirelik bakımında chatbotların önemli katkılarından biri, rutin bilgilendirme ve izlem süreçlerini üstlenerek iş yükünü azaltması ve doğrudan bakıma ayrılan zamanı artırmasıdır (Ronquillo et al., 2021). Bununla birlikte, bu sistemlerin klinik güvenlik açısından bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Chatbotlar çoğu zaman bağlamsal değerlendirmede yetersiz kalmakta ve bireysel hasta farklılıklarını yeterince yansıtamamaktadır (Bickmore et al., 2018; Kocaballi et al., 2019). Özellikle karmaşık klinik durumlarda algoritmik çıktılar, hastanın bütüncül değerlendirilmesini sağlayamayarak yanlış yönlendirmelere yol açabilmektedir (Ronquillo et al., 2021).

Bu nedenle chatbotların klinik karar verici sistemler olarak değil, sağlık profesyonellerinin karar süreçlerini destekleyen araçlar olarak konumlandırılması gerekmektedir (Booth et al., 2021). Hasta güvenliği açısından en uygun yaklaşım, bu sistemlerin hemşirelik değerlendirmesiyle birlikte kullanıldığı hibrit bir yapı içinde ele alınmasıdır (Ronquillo et al., 2021).

5. Dijitalleşmenin Hasta Güvenliği Üzerindeki Etkisi

Dijital teknolojilerin hasta güvenliği üzerindeki etkisi çok boyutludur.

5.1 Pozitif Etkiler

Dijital sağlık sistemleri, hasta güvenliğini artırmaya yönelik çeşitli mekanizmalar sunmaktadır. Özellikle erken uyarı sistemleri, hastanın klinik durumundaki değişikliklerin zamanında fark edilmesini sağlayarak komplikasyonların erken dönemde tespitine olanak tanımaktadır. Ayrıca veri temelli çalışan bu sistemler, klinik hataların azaltılmasına katkı sağlamakta ve karar süreçlerini daha sistematik hale getirmektedir. Klinik rehberlerle entegre uygulamalar ise bakım süreçlerinde standardizasyon oluşturarak uygulama

farklılıklarını azaltmakta ve bakım kalitesini artırmaktadır. Nitekim literatürde bu sistemlerin hasta sonuçlarını iyileştirdiği ve bakım kalitesini artırdığı gösterilmektedir (Bright et al., 2012; Sutton et al., 2020).

5.2 Riskler ve Tehditler

Dijital sağlık sistemleri, hasta güvenliğini artırma potansiyelinin yanı sıra çeşitli riskleri de beraberinde getirmektedir. Bu risklerin başında, hatalı veri ya da eksik modelleme durumlarında yanlış klinik öneriler üretebilen algoritmik hatalar yer almaktadır. Ayrıca veri güvenliği ve hasta mahremiyetiyle ilişkili sorunlar, dijitalleşmenin önemli etik ve hukuki boyutlarını oluşturmaktadır (Sutton et al., 2020; Keshta & Odeh, 2021).

Klinik ortamlarda sık karşılaşılan bir diğer sorun ise alarm yorgunluğudur. Sürekli uyarı sistemlerine maruz kalan sağlık profesyonelleri zamanla bu uyarılara karşı duyarsızlaşabilmekte ve kritik durumları gözden kaçırabilmektedir. Bunun yanı sıra otomasyon yanlışlığı, sistem önerilerinin yeterince sorgulanmadan kabul edilmesine yol açarak klinik karar kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir (Cvach, 2012; Lyell et al., 2017).

Dijital sistemlerin kullanımıyla birlikte sorumluluk paylaşımı, algoritmik önyargı ve karar şeffaflığı gibi etik sorunlar da gündeme gelmektedir. Bu riskler, teknolojinin eleştirel değerlendirme olmaksızın kullanıldığı durumlarda hasta güvenliğini ciddi biçimde tehdit edebilmektedir. Bu nedenle dijital sistemlerin güvenli kullanımı yalnızca teknik yeterlilikle sınırlı olmayıp; kullanıcı farkındalığı, eğitim ve klinik denetim mekanizmalarıyla doğrudan ilişkilidir (Ronquillo et al., 2021; Sutton et al., 2020; Carayon et al., 2018).

6. Hemşirenin Değişen Rolü

Dijitalleşme süreci, hemşirelik rolünü yalnızca teknik becerilerle sınırlı kalmayacak biçimde; bilişsel ve karar verme süreçleri açısından da yeniden tanımlamaktadır. Günümüzde hemşireler yalnızca bakım sağlayıcı değil; hasta verilerini analiz eden, dijital sistemleri etkin kullanan ve bu sistemlerin çıktısını klinik bağlam içinde değerlendiren aktif karar vericiler olarak konumlanmaktadır (Ronquillo et al., 2021).

Bu bağlamda hemşirelik rolü, uygulayıcı bir yapıdan veri temelli karar süreçlerini yöneten ve denetleyen bir yapıya doğru evrilmektedir. Hemşireler, dijital sistemler ile klinik gerçeklik arasındaki uyumu sağlayan bir köprü işlevi görmektedir ve hasta güvenliğinin korunmasında merkezi bir rol üstlenmektedir. Bu dönüşüm, hemşirelik eğitiminde dijital sağlık okuryazarlığı, veri yorumlama ve eleştirel düşünme becerilerinin önemini artırmaktadır. Dolayısıyla geleceğin hemşirelik pratiği, teknolojiyle uyumlu çalışan ancak klinik yargısını koruyan profesyonellerin yetiştirilmesini gerektirmektedir (Booth et al., 2021; Shinnars et al., 2020).

7. Hibrit Güvenli Bakım Modeli

Bu çalışma kapsamında önerilen “Hibrit Güvenli Bakım Modeli”, dijital sağlık teknolojileri ile insan faktörünün dengeli ve bütünleşik kullanımına dayanan bir karar verme yaklaşımıdır. Mevcut literatürde dijital sistemler çoğunlukla bakım süreçlerini destekleyen araçlar olarak ele alınmakta, ancak bu sistemlerin klinik karar süreçleriyle bütüncül entegrasyonuna yönelik modeller sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle hibrit model, teknoloji merkezli ve insan merkezli yaklaşımlar arasındaki boşluğu doldurmayı amaçlamaktadır (Ronquillo et al., 2021; Carayon et al., 2018).

Modelin temel varsayımı, hasta güvenliğinin yalnızca teknolojiye ya da yalnızca insan faktörüne dayalı olarak sağlanamayacağıdır. En güvenli yaklaşım, dijital sistemlerin veri temelli analiz kapasitesi ile hemşirelerin klinik deneyimi ve bağlamsal değerlendirme becerilerinin birlikte kullanılmasıyla mümkün olmaktadır. Model dört temel bileşenden oluşmaktadır: (1) insan faktörü; hemşirenin klinik deneyimi ve hasta ile kurduğu ilişki, (2) dijital sistemler; yapay zekâ ve karar destek mekanizmaları aracılığıyla sunulan veri temelli analiz ve öneriler, (3) karar entegrasyonu; sistem çıktıları ile klinik değerlendirmenin birlikte ele alınması ve (4) güvenlik filtresi; alınan kararın klinik uygunluk, etik ilkeler ve hasta özgüllüğü açısından yeniden değerlendirilmesi. Modelin işleyişi aşamalı bir süreç olarak kurgulanmıştır. İlk aşamada hasta verileri toplanır ve dijital sistemler tarafından analiz edilir. Ardından hemşire, bu çıktıları klinik bağlam içinde değerlendirir. Üçüncü aşamada sistem önerileri ile klinik yargı birleştirilerek karar entegrasyonu sağlanır. Sonrasında güvenlik filtresi devreye girer, olası riskler gözden geçirilir. Son aşamada ise karar uygulanır ve hasta sonuçları izlenir (Ronquillo et al., 2021).

Modelin kritik bileşenlerinden biri “klinik veto hakkı”dır. Bu mekanizma, hemşirenin sistem önerilerini klinik açıdan uygun bulmadığı durumlarda reddedebilmesini ifade etmektedir. Özellikle veri hatası ya da bağlamsal uyumsuzluk söz konusu olduğunda, otomasyon yanlılığını azaltarak hasta güvenliğini desteklemektedir (Lyell et al., 2017).

Hibrit Güvenli Bakım Modeli, teknolojiyi karar verici bir otorite olarak değil, klinik karar süreçlerini destekleyen bir araç olarak konumlandırmaktadır. Bu yaklaşım, teknolojiye aşırı bağımlılık ile teknolojiyi tamamen reddetme arasında dengeli bir bakım anlayışı sunmakta ve hasta güvenliğini merkeze alan bütüncül bir çerçeve ortaya koymaktadır (Sutton et al., 2020; Ronquillo et al., 2021).

7.1. Hibrit Güvenli Bakım Modelinde “Veto Hakkı” ve Kritik Karar Eşikleri

Hibrit Güvenli Bakım Modeli, insan faktörü ile dijital sistemlerin dengeli entegrasyonuna dayansa da modelin işlevselliğini belirleyen temel unsur hemşirenin karar sürecindeki aktif rolüdür. Bu modelde hemşire, sistem çıktısını

doğrudan uygulayan pasif bir kullanıcı değil; dijital önerileri klinik bağlam içinde değerlendiren ve gerektiğinde müdahale eden bir karar verici olarak konumlandırılmaktadır. Bu çerçevede “klinik veto hakkı”, hasta güvenliği açısından modelin en kritik bileşenlerinden birini oluşturmaktadır (Ronquillo et al., 2021).

Klinik veto hakkı, hemşirenin dijital sistemler tarafından sunulan önerileri belirli koşullarda reddedebilmesini ifade etmektedir. Bu mekanizma; sistem çıktısı ile klinik durum arasında uyumsuzluk bulunması, veri hatası şüphesi, hasta özgüllüğünün yeterince yansıtılamaması ya da klinik deneyim ile sistem önerisi arasında çelişki oluşması gibi durumlarda devreye girmektedir. Bu tür durumlar, dijital sistemlerin bağlamsal sınırlılıklarını ortaya koymakta ve insan denetiminin gerekliliğini göstermektedir (Sutton et al., 2020; Carayon et al., 2018; Booth et al., 2021).

Literatürde bu yaklaşım, otomasyon yanlılığı riskini azaltmada önemli bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Sistem önerilerinin sorgulanmadan kabul edilmesi klinik hatalara yol açabileceğinden, veto hakkı yalnızca bireysel bir tercih değil, aynı zamanda güvenliği güçlendiren yapısal bir kontrol mekanizmasıdır (Lyell et al., 2017).

Bu bağlamda hibrit model, karar sürecini algoritmik çıktılara bırakmayan; bu çıktıları klinik değerlendirme ile bütünleştiren bir yaklaşım sunmaktadır. Nihai kararın algoritmalar yerine sağlık profesyoneli tarafından verilmesi, hasta güvenliğinin korunmasında temel bir ilke olarak kabul edilmelidir. Bu nedenle klinik veto hakkı, modelin yalnızca bir bileşeni değil, güvenlik mimarisinin temel unsurlarından birini oluşturmaktadır (Sutton et al., 2020; Lyell et al., 2017).

8. Klinik ve Eğitim Açısından Öneriler

Dijital sağlık teknolojilerinin güvenli ve etkili kullanımı, yalnızca teknolojik altyapıyla sınırlı olmayıp insan faktörü ve organizasyonel uyumla da doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle hem klinik uygulamada hem de eğitim süreçlerinde bütüncül stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir (Carayon et al., 2018).

Hemşirelerin yalnızca teknoloji kullanıcıları olarak değil, aynı zamanda teknoloji geliştirme süreçlerine aktif katılan paydaşlar olarak konumlandırılması önem taşımaktadır. Bu yaklaşım, dijital sistemlerin klinik gereksinimlerle daha uyumlu hale gelmesine katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte dijital sağlık eğitimlerinin hemşirelik müfredatına sistematik biçimde entegre edilmesi, veri temelli karar verme becerilerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Ronquillo et al., 2021).

Ayrıca klinik ortamlarda dijital sistem kullanımına yönelik standart protokollerin oluşturulması, uygulama farklılıklarını azaltarak hasta güvenliğini güçlendirecektir. Bu nedenle dijital dönüşüm süreci; teknoloji, eğitim ve klinik

uygulamanın birlikte ele alındığı çok boyutlu bir yaklaşımı gerektirmektedir (Khairat et al., 2022).

8.1. Klinik Uygulamada Karşılaşılan Bariyerler

Dijital sağlık teknolojilerinin klinik ortama entegrasyonu önemli avantajlar sunsa da uygulamada çeşitli yapısal ve bireysel engellerle karşılaşılmaktadır. Bu bariyerler, teknolojinin etkin kullanımını sınırlayarak hasta güvenliği üzerinde dolaylı etkiler oluşturabilmektedir. Özellikle sağlık profesyonellerinin teknolojiye karşı direnç geliştirmesi, çoğunlukla güvensizlik ve değişime uyum güçlüğü ile ilişkilidir (Shinners et al., 2020). Bunun yanı sıra dijital sağlık okuryazarlığının yetersizliği, sistemlerin etkili ve güvenli kullanımını zorlaştırmaktadır (Norman & Skinner, 2006; Sutton et al., 2020).

Altyapı eksiklikleri de sürecin önemli bir boyutunu oluşturmaktadır. Yetersiz bilişim sistemleri, teknik destek eksikliği ve sistemler arası entegrasyon sorunları, dijital teknolojilerin klinik iş akışına uyumunu güçleştirmektedir (Fagherazzi et al., 2020). Bununla birlikte dijital sistemler her zaman iş yükünü azaltmamakta; veri girişi ve sistem takibi gibi süreçler hemşireler için ek yük oluşturabilmektedir. Bu durum, dijital tükenmişlik riskini artırarak hem performansı hem de dolaylı olarak hasta güvenliğini olumsuz etkileyebilmektedir (Bright et al., 2012).

Bu nedenle dijital dönüşüm süreçlerinin yalnızca teknolojik altyapıyla sınırlı kalmayıp; kullanıcı uyumu, eğitim, organizasyonel destek ve iş akışı entegrasyonu ile birlikte ele alınması gerekmektedir. Aksi durumda potansiyel fayda sunan teknolojiler, uygulamada yeni risk alanları oluşturabilmektedir (Carayon et al., 2018).

9. Dijitalleşmenin Hemşirelik Bakımında Etik Boyutu

Dijital sağlık teknolojilerinin hemşirelik bakımına entegrasyonu, yalnızca klinik ve teknik bir dönüşümle sınırlı kalmayıp çok katmanlı etik tartışmaları da beraberinde getirmektedir. Özellikle yapay zekâ destekli sistemlerin klinik karar süreçlerine dahil edilmesi; sorumluluk, hesap verebilirlik ve hasta özerkliği gibi temel etik ilkelerin yeniden değerlendirilmesini gerektirmektedir (Blease et al., 2019; WHO, 2019).

Bu bağlamda temel tartışma alanlarından biri, dijital sistemler tarafından üretilen önerilerin klinik uygulamaya aktarılmasında nihai sorumluluğun kimde olduğudur. Algoritmik sistemler veri temelli öneriler sunsa da bu önerilerin değerlendirilmesi ve uygulanmasına ilişkin sorumluluk sağlık profesyonellerine, özellikle hemşirelere aittir. Bu durum, hemşirelik pratiğinde “paylaşılan karar sorumluluğu” kavramını gündeme getirmekte ve karar süreçlerinin etik boyutunu daha karmaşık hale getirmektedir.

Dijitalleşmenin bir diğer önemli etik boyutu ise veri güvenliği ve hasta mahremiyetidir. Büyük veri analitiği ve sürekli izlem sistemleri, hassas hasta verilerinin geniş ölçekte toplanmasını gerektirmekte; bu durum veri ihlalleri ve gizlilik sorunları açısından risk oluşturmaktadır (Kruse et al., 2017; Keshta & Odeh, 2021). Ayrıca algoritmik önyargı, yapay zekâ sistemlerinin öne çıkan etik sorunlarından biridir. Bu sistemler, eğitildikleri veri setlerinin sınırlılıklarını yansıtarak belirli hasta grupları için sistematik hatalara ve eşitsizliklere yol açabilmektedir (Jiang et al., 2017).

Bu çerçevede dijital sağlık teknolojilerinin etik kullanımı; şeffaflık, hesap verebilirlik, adalet ve insan merkezli bakım ilkeleri doğrultusunda ele alınmalıdır. Hemşirelerin dijital sistem çıktısını eleştirel biçimde değerlendirmesi ve hasta özgüllüğünü merkeze alan kararlar alması, etik açıdan güvenli bakımın temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle etik sorumluluk, teknolojiyle paylaşılan değil, insan tarafından yönlendirilen bir süreç olarak değerlendirilmelidir.

10. Dijitalleşme ve Hemşirelikte İnsan Faktörü

Dijital sağlık teknolojilerindeki hızlı gelişmelere karşın, hemşirelik bakımının temelinde insan faktörü varlığını sürdürmektedir. Teknoloji, bakımın yerini alan bir unsur değil; bakımın niteliğini artıran ve destekleyen bir araç olarak ele alınmalıdır. Bu nedenle hemşirelik pratiği, yalnızca veri temelli karar süreçlerine indirgenemeyecek kadar karmaşık ve bağlamsal bir yapı göstermektedir.

İnsan faktörü; klinik sezgi ve deneyim, empati, terapötik ilişki ve etik değerlendirme gibi alanlarda belirleyici bir rol üstlenmektedir. Bu unsurlar, hastanın yalnızca biyomedikal veriler üzerinden değil, bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Buna karşılık dijital sistemler, veri analizi açısından önemli avantajlar sunsa da hasta özgüllüğünü ve klinik bağlamı her zaman yeterli düzeyde yansıtamamaktadır (Ronquillo et al., 2021).

Bu durum, insan ile teknoloji ilişkisinin rekabetçi değil, tamamlayıcı bir çerçevede ele alınması gerektiğini göstermektedir. Teknolojiye aşırı bağımlılık klinik yargıyı zayıflatabilirken, tamamen reddedilmesi bakım kalitesini düşürebilmektedir. Bu nedenle en güvenli yaklaşım, insan faktörü ile dijital sistemlerin dengeli biçimde bütünleştirildiği bir bakım modelinin benimsenmesidir. Bu yaklaşım, klinik karar süreçlerinde esneklik sağlarken hasta güvenliğini destekleyen bütüncül bir yapı sunmaktadır.

11. Alarm Yorgunluğu ve Dijital Tükenmişlik

Dijitalleşmenin klinik ortamlarda ortaya çıkardığı önemli sorunlardan biri alarm yorgunluğudur (alarm fatigue). Sürekli uyarı üreten sistemler, başlangıçta hasta güvenliğini artırmayı hedeflese de zamanla sağlık profesyonellerinin bu uyarılara karşı duyarsızlaşmasına yol açabilmektedir (Carayon et al., 2020; Hohenwallner et al., 2025). Özellikle yüksek yoğunluklu ortamlarda sık ve çoğu zaman düşük öncelikli uyarılar, kritik alarm sinyallerinin ayırt edilmesini

güçleştirmekte ve dikkat dağınıklığına neden olmaktadır. Bu durum, önemli uyarıların gözden kaçmasına ve müdahalelerin gecikmesine yol açarak hasta güvenliğini olumsuz etkileyebilmektedir (Cvach, 2012; Carayon et al., 2020).

Bununla birlikte dijital sistemlerin yoğun kullanımı, hemşirelerde dijital tükenmişlik riskini artırmaktadır. Sürekli veri girişi ve sistem takibi, iş yükünü azaltmak yerine artırabilmekte ve bilişsel yükün yükselmesine neden olabilmektedir (Melnick et al., 2020; Khairat et al., 2022). Bu durum, dikkat, motivasyon ve karar verme performansını olumsuz etkileyerek bakım kalitesini düşürebilmektedir.

Bu bağlamda alarm yorgunluğu ve dijital tükenmişlik, bireysel sorunlar değil; sistem tasarımıyla ilişkili yapısal problemlerdir (Carayon et al., 2020). Bu nedenle kullanıcı dostu arayüzlerin geliştirilmesi, alarm sistemlerinin klinik önceliklere göre düzenlenmesi ve iş yükünü azaltan çözümlerin tasarlanması gerekmektedir (Bright et al., 2012). Sonuç olarak hasta güvenliği, yalnızca teknolojinin varlığına değil; bu teknolojinin nasıl tasarlandığına ve klinik iş akışına nasıl entegre edildiğine bağlıdır.

12. Dijital Sağlık Okuryazarlığı ve Eğitim Gereksinimi

Dijitalleşme süreci, hemşirelik eğitiminde yeni yeterlilik alanları oluşturarak mesleki yetkinlik tanımını yeniden şekillendirmektedir. Günümüzde hemşirelerin yalnızca klinik becerilere değil; dijital sistemleri etkin kullanma, klinik verileri analiz etme, yapay zekâ çıktılarının eleştirel değerlendirilmesi ve teknoloji temelli karar süreçlerini yönetme becerilerine de sahip olması beklenmektedir (Booth et al., 2021). Bu beceriler, teknik yeterliliklerin ötesinde, klinik karar kalitesini doğrudan etkileyen yetkinliklerdir.

Dijital sağlık okuryazarlığı, yalnızca teknoloji kullanımını değil; eleştirel düşünme, veri doğruluğunu sorgulama ve etik değerlendirme yapabilmek becerilerini de kapsamaktadır (Norman & Skinner, 2006; Paige et al., 2018). Yapay zekâ destekli sistemlerin yaygınlaşması ise hemşirelerin yalnızca sistem çıktısını uygulayan değil, bu çıktıları klinik bağlam içinde değerlendiren profesyoneller olarak konumlanmasını gerektirmektedir.

Bu doğrultuda hemşirelik eğitim programlarının dijital sağlık, veri yönetimi, yapay zekâ okuryazarlığı ve etik boyutları kapsayacak şekilde yeniden yapılandırılması gerekmektedir. Ayrıca sürekli mesleki gelişim programlarıyla mevcut sağlık profesyonellerinin dijital yetkinliklerinin desteklenmesi, klinik uygulamada teknolojinin güvenli ve etkili kullanımını artıracaktır (Booth et al., 2021). Bu nedenle dijital sağlık okuryazarlığı, hemşirelik pratiğinde kalite ve güvenliğin sürdürülebilirliği açısından temel bir yetkinlik olarak değerlendirilmektedir.

13. Gelecekte Hemşirelik: Yapay Zekâ ile Birlikte Çalışan Meslek

Dijital sağlık teknolojilerindeki hızlı gelişim, hemşireliğin gelecekteki rolünü yeniden tanımlamakta ve yapay zekâ ile insan iş birliğine dayalı yeni bir bakım paradigmasını gündeme getirmektedir. Bu bağlamda hemşirelik, yapay zekâ ile rekabet eden değil; onunla birlikte çalışan ve teknolojiyi klinik karar süreçlerine entegre eden bir meslek olarak evrilmektedir (Ronquillo et al., 2021). Yapay zekâ sistemleri veri yoğun işlemleri üstlenirken, hemşireler klinik yorumlama, iletişim, etik değerlendirme ve bakım koordinasyonunda belirleyici bir rol üstlenmektedir.

Bu dönüşüm, teknik beceriler ile insani bakım unsurlarının dengelenmesini gerektirmektedir. Empati, bağlamsal değerlendirme ve etik karar verme gibi insan merkezli yetkinlikler, yapay zekânın sınırlılıklarını dengeleyen temel unsurlar olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle geleceğin hemşirelik modeli, teknolojiye bağımlı ya da onu dışlayan değil; insan ve teknolojinin tamamlayıcı olduğu bir iş birliği anlayışına dayanmaktadır.

Sonuç olarak hemşirelik, “teknolojiye rağmen” varlığını sürdüren bir alan değil; “teknoloji ile birlikte” gelişen ve güçlenen bir disiplindir. Bu yaklaşım, insan faktörünün merkezde kalmaya devam edeceğini; ancak dijital sistemlerle desteklenerek bakımın daha güvenli ve etkili hale geleceğini ortaya koymaktadır.

14. Klinik Senaryo: Dijital Sistem Kullanımında Hasta Güvenliği

Yoğun bakımda izlenen 68 yaşındaki bir hastada, klinik karar destek sistemi (CDSS), vital bulgulardaki değişimlere dayanarak sepsis riskine yönelik erken uyarı oluşturmaktadır. Kalp hızı, solunum sayısı ve laktat düzeyindeki değişimlere dayanan bu uyarı, olası klinik bozulmaların erken dönemde fark edilmesini amaçlamaktadır. Buna karşın hemşirenin hastayı klinik olarak stabil değerlendirmesi ve uyarıyı “yanlış alarm” olarak görerek dikkate almaması, alarm yorgunluğu ve dijital sistemlere duyulan güvenin azalması ile ilişkili olabilir (Carayon et al., 2020). Bu durum, kritik bir klinik tablonun gözden kaçmasına ve erken müdahale fırsatının kaybedilmesine yol açabilmektedir.

Diğer bir senaryoda ise hemşirenin sistem önerisini sorgulamadan kabul etmesi, otomasyon yanlılığına örnek oluşturmaktadır (Lyell et al., 2017). Bu yaklaşım, klinik yargının geri planda kalmasına ve gereksiz ya da hatalı müdahale riskinin artmasına yol açabilmektedir.

Bu iki uç durum, dijital sistemlerin hasta güvenliğini tek başına garanti etmediğini; belirleyici olanın bu sistemlerin klinik bağlamda nasıl kullanıldığı olduğunu göstermektedir. Hasta güvenliği, dijital çıktılar ile klinik değerlendirmenin birlikte ele alınmasına bağlıdır. Bu nedenle en güvenli yaklaşım, sistem önerilerinin eleştirel biçimde değerlendirilerek klinik yargı ile bütünleştirildiği hibrit karar verme modelidir (Carayon et al., 2020; Sutton et al., 2020). Bu senaryo, dijital sağlık teknolojilerinin kullanımında denge gerekliliğini

vurgulamakta ve hibrit güvenli bakım modelinin klinik uygulanabilirliğini somut biçimde ortaya koymaktadır.

15. Dijital Sistemlerin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

Dijitalleşen hemşirelik bakımında öne çıkan başlıca teknolojiler arasında klinik karar destek sistemleri (CDSS), chatbotlar ve yapay zekâ temelli analitik sistemler yer almaktadır. Bu sistemler farklı işlevlere sahip olsa da, hasta güvenliği açısından birlikte ele alınmalıdır.

CDSS, yapılandırılmış veriler üzerinden rehber temelli öneriler sunarak bakım süreçlerinde standardizasyonu desteklemekte ve klinik hataların azaltılmasına katkı sağlamaktadır (Kawamoto et al., 2005). Bununla birlikte veri kalitesine bağımlı olması ve bağlamsal değerlendirme kapasitesinin sınırlı kalması, önemli kısıtlılıklar arasında yer almaktadır.

Chatbotlar; hasta iletişimi, eğitim ve öz bakım desteği açısından etkili olup sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırmaktadır (Laranjo et al., 2018). Bununla birlikte klinik karar verme açısından sınırlı güvenilirliğe sahip olduklarından, bağımsız karar verici değil destekleyici araçlar olarak kullanılmalıdır (Bickmore et al., 2018).

Yapay zekâ tabanlı analitik sistemler, büyük veri analizi ve öngörüşel modelleme yoluyla özellikle risk tahmini ve erken uyarı süreçlerinde önemli avantajlar sağlamaktadır (Jiang et al., 2017). Bununla birlikte algoritmik şeffaflık eksikliği ve “kara kutu” problemi, bu sistemlerin klinik güvenilirliğini sınırlandıran başlıca unsurlar arasında yer almaktadır (Jiang et al., 2017).

Bu sistemlerin karşılaştırılması, hiçbir teknolojinin tek başına hasta güvenliğini garanti etmediğini göstermektedir. En güvenli yaklaşım, bu teknolojilerin birbirini tamamlayacak biçimde entegre edilmesi ve klinik değerlendirme ile desteklenmesidir. Bu durum, hibrit güvenli bakım modelinin pratik bir gereklilik olduğunu ortaya koymaktadır.

16. Uluslararası Uygulama Örnekleri

Dijital sağlık teknolojilerinin hemşirelik bakımına entegrasyonu, ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte küresel ölçekte hızla yaygınlaşmaktadır. Bu farklılıklar yalnızca teknolojik altyapıyla sınırlı olmayıp; sağlık politikaları, etik yaklaşımlar ve kültürel dinamiklerden de kaynaklanmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri’nde dijital sağlık uygulamaları, elektronik sağlık kayıtlarıyla entegre klinik karar destek sistemleri üzerinden gelişim göstermiştir. CDSS, klinik iş akışının önemli bir parçası haline gelmiş; bakım kalitesini artırma ve karar süreçlerini standardize etme amacıyla yaygın biçimde kullanılmaktadır (Sutton et al., 2020).

Avrupa’da dijital sağlık uygulamaları, hasta merkezli bakım ve veri güvenliği ilkeleri doğrultusunda şekillenmektedir. Veri koruma düzenlemeleri ve etik standartlar belirleyici bir rol oynarken, dijital sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi ve hasta katılımının artırılması ön planda tutulmaktadır (European Commission [EC], 2018; European Parliament and Council of the European Union [EU], 2016; WHO, 2019).

Asya ülkelerinde ise yapay zekâ ve büyük veri temelli sistemlerin daha hızlı benimsendiği görölmektedir. Ancak bu hızlı entegrasyona rağmen, etik ve düzenleyici çerçevelerin gelişimi hâlen devam etmektedir (Jiang et al., 2017).

Bu bölgesel farklılıklar, dijitalleşmenin yalnızca teknolojik değil; aynı zamanda kültürel, etik ve politik boyutları olan çok katmanlı bir süreç olduğunu göstermektedir. Bu nedenle dijital sağlık teknolojilerinin entegrasyonu, teknik kapasitenin ötesinde; sistemin değerleri ve düzenleyici yapılarıyla uyumuna bağlıdır.

17. Teknolojik Determinizm Eleştirisi ve Hemşireliğin İnsani Boyutu

Dijitalleşme süreci çoğu zaman teknolojinin kaçınılmaz ve doğrusal bir ilerleme olduğu varsayımıyla ele alınmakta; bu yaklaşıma “teknolojik determinizm” olarak tanımlanmaktadır. Bu perspektif, teknolojiyi karar süreçlerinde belirleyici bir güç olarak konumlandırırken insan faktörünü ikincil plana itme eğilimi göstermektedir. Oysa hemşirelik bakımı, empati, klinik sezgi ve etik değerlendirme gibi insani unsurları içeren çok boyutlu bir pratiktir (Ronquillo et al., 2021; Booth et al., 2021).

Dijital sistemler standardizasyon ve verimlilik sağlarken, bakımın mekanikleşmesi ve terapötik ilişkinin zayıflaması riskini de beraberinde getirebilmektedir. Özellikle teknoloji yoğun ortamlarda hasta ile doğrudan etkileşimin azalması, bakımın bütüncül doğasını sınırlandırabilmektedir (Meskó et al., 2017).

Bu nedenle teknolojik determinizm yaklaşımı, hemşirelik pratiğiyle tam olarak örtüşmemektedir. Klinik kararlar yalnızca algoritmik çıktılarına değil; bağlamsal değerlendirme, hasta öyküsü ve profesyonel deneyime dayanmaktadır. Bu doğrultuda teknoloji, belirleyici bir otorite değil; insan merkezli bakımın etkinliğini artıran bir araç olarak konumlandırılmalıdır.

Bu yaklaşım, insan faktörünün vazgeçilmezliğini vurgulamakta ve dijital sistemlerin klinik yargının yerini alamayacağını ortaya koymaktadır. En güvenli bakım modeli, teknolojik olanakların hemşirelerin klinik deneyimi ve etik duyarlılığı ile dengeli biçimde bütünlüştirildiği bir yapıya dayanmaktadır (Carayon et al., 2020; Sutton et al., 2020). Bu nedenle teknolojik determinizmin eleştirisi, yalnızca teorik değil; hasta güvenliği açısından da pratik bir gerekliliktir.

18. Sağlık Politikaları ve Dijital Dönüşüm

Dijital sağlık teknolojilerinin etkin ve güvenli yönetimi, yalnızca klinik uygulamalarla sınırlı olmayıp sistem ve politika düzeyinde bütüncül düzenlemeler gerektirmektedir. Dijital dönüşüm; teknolojik altyapı, insan kaynağı ve eğitim stratejilerinin birlikte ele alındığı çok katmanlı bir süreçtir. Bu nedenle dijital sistemlerin entegrasyonu, teknik bir uygulamanın ötesinde; organizasyonel kültür, iş akışı ve kullanıcı yetkinlikleri ile yakından ilişkilidir (Carayon et al., 2020).

Bu süreçte yöneticilerin rolü, yalnızca güvenli teknoloji kullanımını destekleyen bir ortam oluşturmakla sınırlı değildir; aynı zamanda teknoloji ile insan faktörü arasındaki dengeyi gözeten politikalar geliştirmeyi de içermektedir. Eğitim programlarının güçlendirilmesi, standart protokollerin oluşturulması ve sürekli izleme-değerlendirme mekanizmalarının kurulması, hasta güvenliği açısından kritik önem taşımaktadır.

Türkiye bağlamında dijital sağlık uygulamaları giderek yaygınlaşsa da, klinik entegrasyon ve kullanıcı eğitimi açısından bazı yapısal sınırlılıklar devam etmektedir. Standartlardaki farklılıklar, eğitim süreçlerinin yetersizliği ve iş akışıyla uyumsuzluklar, dönüşümün etkinliğini sınırlayan başlıca unsurlar arasında yer almaktadır. Bu nedenle ulusal standartların geliştirilmesi, uygulama rehberlerinin oluşturulması ve dijital sağlık okuryazarlığını destekleyen politikaların güçlendirilmesi gerekmektedir.

Ayrıca sağlık politikalarının, yapay zekâ ve dijital sistemlerin etik kullanımı, veri güvenliği ve hasta mahremiyetini önceliklendirmesi gerekmektedir. Algoritmik şeffaflık, hesap verebilirlik ve veri koruma ilkelerinin politika düzeyinde güvence altına alınması, sistemlere duyulan güveni artıracaktır (Blease et al., 2019). Sonuç olarak dijital dönüşüm, yalnızca teknolojik ilerlemeyle değil; etik, hukuki ve yönetsel düzenlemelerle desteklenen bütüncül bir yaklaşımla sürdürülebilir hale gelebilir.

19. Algoritmik Şeffaflık ve “Kara Kutu” Problemi

Yapay zekâ temelli sistemlerin sağlık hizmetlerinde yaygınlaşmasıyla birlikte, algoritmik şeffaflık hasta güvenliği açısından kritik bir konu haline gelmiştir. Özellikle derin öğrenme modellerinde, algoritmaların hangi verilere dayanarak öneri ürettiğinin anlaşılamaması “kara kutu” problemi olarak tanımlanmaktadır (Jiang et al., 2017). Bu durum, klinik karar süreçlerinde yalnızca sonucun değil, kararın nasıl üretildiğinin de önemli olduğu sağlık alanında güven ve hesap verebilirlik sorunlarına yol açmaktadır.

Hemşirelik pratiğinde kararın gerekçesinin belirsiz olması, dijital sistemlere duyulan güveni zayıflatmakta ve klinik karar süreçlerinde belirsizlik yaratmaktadır. Çünkü klinik yargı, yalnızca veri çıktılarının değil; bu çıktının bağlamsal yorumlanmasının da bir sonucudur. Algoritmik önerilerin açıklanabilir

olmaması ise eleştirel değerlendirmeyi zorlaştırarak otomasyon yanlılığı riskini artırabilmektedir.

Bu nedenle algoritmik sistemlerin güvenli kullanımı yalnızca teknik şeffaflıkla değil, kullanıcı düzeyinde eleştirel değerlendirme ile mümkündür. Hemşirelerin sistem çıktısını klinik verilerle karşılaştırması, hasta özelinde yeniden yorumlaması ve kritik karar noktalarında insan denetimini sürdürmesi gerekmektedir. Ayrıca açıklanamayan ya da şüpheli çıktıları sorgulamak, hata riskini azaltan önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak algoritmik şeffaflık, yalnızca teknik bir özellik değil; klinik güvenlik açısından etik ve profesyonel bir gerekliliktir. Bu bağlamda hemşirelerin dijital sistemleri eleştirel biçimde değerlendiren aktif karar vericiler olarak konumlanması, hasta güvenliğinin temelini oluşturmaktadır.

20. Sosyo-Teknik Sistem Perspektifinden Dijital Hemşirelik

Dijitalleşme süreci, sağlık hizmetlerinde yalnızca teknolojik değil, aynı zamanda sosyo-teknik bir dönüşümü ifade etmektedir. Sosyo-Teknik Sistem Teorisi'ne göre sağlık hizmetleri; teknik sistem (teknoloji, yazılım, cihazlar) ile sosyal sistemin (insanlar, ekip dinamikleri, organizasyonel kültür) bütünleştiği bir yapıdır (Carayon et al., 2020). Bu iki sistem birbirinden bağımsız olmayıp sürekli etkileşim içindedir.

Bu doğrultuda dijital teknolojilerin entegrasyonu, yalnızca teknik süreçleri değil; çalışma biçimlerini, iletişimi ve mesleki rolleri de dönüştürmektedir. Örneğin CDSS karar süreçlerini, chatbotlar hasta-hemşire etkileşimini, dijital veri sistemleri ise ekip içi bilgi paylaşımını yeniden yapılandırmaktadır.

Dijital sistemlerin başarısı, teknik kapasiteden ziyade sosyal sistemle uyumuna bağlıdır. Klinik iş akışlarıyla uyumsuz, kullanıcı dostu olmayan ya da ekip dinamiklerini dikkate almayan sistemler beklenen faydayı sağlamamakta; aksine kullanıcı direnci ve hatalı kullanım yoluyla yeni riskler doğurabilmektedir.

Bu nedenle dijitalleşme, teknoloji-insan-organizasyon etkileşimini merkeze alan bütüncül bir yaklaşım gerektirmektedir. Sosyo-teknik uyumun sağlanması, dijital sistemlerin güvenli ve etkili kullanımının temel belirleyicilerinden biridir. Bu doğrultuda dijital hemşirelik, yalnızca teknolojik bir yenilik değil; sistem düzeyinde bir dönüşüm süreci olarak ele alınmalıdır.

21. Siber Güvenlik, Veri Etiği ve Klinik Riskler

Dijital sağlık sistemlerinde veri güvenliği, yalnızca gizlilik ve mahremiyetle sınırlı olmayıp doğrudan hasta güvenliğini etkileyen kritik bir klinik risk alanıdır. Dijital sistemlerin karar süreçleriyle bütünleşmesi, veri güvenliğini etik bir gerekliliğin ötesine taşıyarak hasta sonuçlarını belirleyen bir unsur haline getirmektedir (Carayon et al., 2020; Kruse et al., 2017).

Siber saldırılar ve veri ihlalleri, yalnızca yetkisiz erişimle sınırlı kalmayıp veri manipölasyonuna da yol açarak yanlış klinik kararların verilmesine neden olabilmektedir (Fagherazzi et al., 2020; Jalali & Kaiser, 2018). Özellikle veri odaklı çalışan CDSS ve yapay zekâ sistemlerinde, küçük veri hataları dahi yanlış önerilere ve ciddi güvenlik risklerine yol açabilmektedir (Sutton et al., 2020; Jiang et al., 2021).

Bu bağlamda yanlış veri girişı, veri manipölasyonu ve sistem kesintileri; hatalı kararlar, yanlış tedavi planları ve bakım süreçlerinde gecikmelere yol açabilmektedir (Carayon et al., 2020; Kruse et al., 2017). Bu durum, dijital sistemlerin klinik karar mekanizmalarının aktif bir parçası haline geldiğini göstermektedir.

Dolayısıyla siber güvenlik ve veri etiğı, teknik bir konunun ötesinde hasta güvenliğinin ayrılmaz bir bileşeni olarak ele alınmalıdır. Veri doğrulama süreçlerinin güçlendirilmesi, erişim kontrollerinin etkin biçimde uygulanması ve kapsamlı siber güvenlik protokollerinin geliştirilmesi temel gerekliliklerdir (Jalali & Kaiser, 2018). Ayrıca sağık profesyonellerinin veri güvenliğı konusundaki farkındalığının artırılması, risklerin azaltılmasında kritik bir rol oynamaktadır.

22. Hemşirelik Süreci (ADPIE) ile Dijital Entegrasyon

Dijital sağık teknolojilerinin hemşirelik bakımına etkisi, ADPIE (Assessment, Diagnosis, Planning, Implementation, Evaluation) modeli üzerinden sistematik biçimde değerlendirilebilir. Bu entegrasyon, bakım sürecini daha izlenebilir, standart ve veri temelli bir yapıya dönüştürmektedir.

Tanılama (Assessment) aşamasında CDSS ve veri analitiğı araçları, hasta verilerini analiz ederek risklerin erken dönemde belirlenmesini desteklemektedir (Sutton et al., 2020). Tanı (Diagnosis) aşamasında ise algoritmik sistemler olası tanılara yönelik öneriler sunmakta; ancak nihai karar klinik değerlendirme doğrultusunda verilmektedir.

Planlama (Planning) aşamasında dijital sistemler, rehber temelli önerilerle bakım planlarının standardizasyonunu desteklemektedir (Kawamoto et al., 2005). Uygulama (Implementation) aşamasında ise chatbotlar ve mobil sağık uygulamaları; hasta eğitimi, tedaviye uyum ve öz bakımın desteklenmesine katkı sağlamaktadır (Laranjo et al., 2018).

Değerlendirme (Evaluation) aşamasında giyilebilir teknolojiler ve sürekli izlem sistemleri, hasta verilerinin gerçek zamanlı takibini mümkün kılarak bakım sonuçlarının dinamik biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (Amin et al., 2021; Webster et al., 2022).

Bu entegrasyon, hemşirelik sürecini daha sistematik ve şeffaf hale getirirken klinik kararların izlenebilirliğini artırmaktadır. Bununla birlikte dijital sistemlerin

destekleyici rolü korunmalı; nihai kararın hemşirenin klinik yargısına dayanması gerektiği göz ardı edilmemelidir. Bu yönüyle ADPIE ile dijital entegrasyon, hibrit bakım modelinin klinikteki somut karşılığını oluşturmaktadır.

23. Hibrit Güvenli Bakım Modelinin Görselleştirilmiş Yapısı

Hibrit Güvenli Bakım Modeli, klinik uygulamada daha anlaşılır kılmak amacıyla aşamalı bir yapı üzerinden görselleştirilebilir. Bu yapı, dijital sistemler ile hemşirelik değerlendirmesinin bütünleştiği karar sürecini sistematik biçimde ortaya koymaktadır (Carayon et al., 2020; Sutton et al., 2020).

İlk aşamada hasta verileri (vital bulgular, laboratuvar sonuçları, klinik gözlemler) toplanır. İkinci aşamada bu veriler dijital sistemler tarafından analiz edilir (Sutton et al., 2020). Üçüncü aşamada ise hemşire, sistem çıktısını klinik bağlam ve hasta özgüllüğü doğrultusunda değerlendirir (Ronquillo et al., 2021).

Dördüncü aşamada karar entegrasyonu sağlanır ve sistem önerileri ile klinik yargı birlikte ele alınır. Bunu izleyen güvenlik filtresi, kararın klinik uygunluk ve etik ilkeler açısından yeniden değerlendirilmesini sağlar (Blease et al., 2019). Son aşamada ise karar uygulanır ve hasta sonuçları izlenir (Amin et al., 2021; Webster et al., 2022).

Bu yapı, karar sürecinin ne yalnızca teknolojiye ne de yalnızca insan faktörüne dayandığını; aksine her iki bileşenin etkileşimiyle şekillendiğini göstermektedir. Sosyo-teknik yaklaşım açısından bu tür entegratif modellerin hasta güvenliğini artırmada daha etkili olduğu vurgulanmaktadır (Carayon et al., 2020). Bu doğrultuda hibrit model, klinik karar süreçlerinde denge ve güvenliği birlikte sağlayan bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır.

24. Telenursing ve Bakımın Sürekliliği

Dijitalleşmenin sağlık hizmetlerine sağladığı önemli katkılardan biri, bakımın hastane dışına taşınarak bireyin yaşam alanında sürdürülmesine olanak tanınmasıdır. Bu bağlamda telenursing; uzaktan izlem, dijital iletişim ve mobil sağlık teknolojileri aracılığıyla hemşirelik bakımının sürekliliğini sağlayan önemli bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır (WHO, 2019).

Telenursing, özellikle kronik hastalık yönetimi, taburculuk sonrası takip ve hasta eğitimi süreçlerinde önemli avantajlar sağlamaktadır. Bu sistemler sayesinde hastalar sürekli izlenebilmekte, bakım sürekliliği korunmakta ve komplikasyonlar erken dönemde tespit edilebilmektedir (Kruse et al., 2017; Doraiswamy et al., 2020). Ayrıca uzaktan izlem uygulamalarının hastane yatışlarını azalttığı ve öz bakım davranışlarını güçlendirdiği de gösterilmiştir (Shigekawa et al., 2018).

Giyilebilir teknolojiler ve mobil sağlık uygulamaları, fizyolojik verilerin gerçek zamanlı izlenmesini sağlayarak erken müdahale süreçlerini desteklemektedir (Laranjo et al., 2018). Bu yaklaşım, hasta güvenliğini süreklilik

temelinde ele almakta ve hibrit güvenli bakım modeli ile uyumlu bir yapı sunmaktadır. Dolayısıyla telenursing, dijital hemşirelik bakımında hasta güvenliğinin sürdürülebilirliğini destekleyen temel bileşenlerden biri olarak değerlendirilmektedir.

25. Dijital Riskler ve Hemşirelik Müdahale Stratejileri

Dijital sağlık sistemlerinin klinik ortamlarda yaygınlaşması, bakım süreçlerini desteklemekle birlikte yeni risk alanları da beraberinde getirmektedir. Bu risklerin yönetimi, hemşirelik pratiğinde hasta güvenliğinin sürdürülebilirliği açısından kritik bir sorumluluk oluşturmaktadır.

Başlıca risklerden biri olan alarm yorgunluğu, sürekli uyarılara maruz kalınması sonucunda duyarsızlaşmaya yol açarak kritik uyarıların gözden kaçmasına neden olabilmektedir (Carayon et al., 2020). Otomasyon yanlılığı ise sistem önerilerinin sorgulanmadan kabul edilmesiyle ortaya çıkmakta ve klinik yargının geri planda kalmasına yol açmaktadır (Lyell et al., 2017). Ayrıca yapay zekâ sistemlerinde görülen “kara kutu” problemi, karar süreçlerinin şeffaf olmaması nedeniyle klinik belirsizlik yaratmaktadır (Jiang et al., 2017).

Bu riskler karşısında hemşirelerin rolü, pasif uygulayıcıdan aktif karar vericiye doğru dönüşmektedir. Güvenli kullanım için sistem çıktılarının klinik değerlendirme ile birlikte ele alınması, veri doğrulama süreçlerinin sürdürülmesi ve kritik karar noktalarında insan denetiminin korunması gerekmektedir.

Sonuç olarak dijital sistemlerin güvenli kullanımı yalnızca teknolojinin doğruluğuna değil, kullanıcıların eleştirel değerlendirme becerilerine de bağlıdır. Bu bağlamda hemşireler, dijital risk yönetiminde merkezi bir rol üstlenmekte ve hasta güvenliğinin korunmasında belirleyici olmaktadır (Ronquillo et al., 2021; WHO, 2019).

26. Gelecek Perspektifi: Hassas (Precision) Hemşirelik ve Genomik Veri

Dijital sağlık teknolojilerindeki gelişmeler, hemşirelik bakımını standart uygulamalardan bireyselleştirilmiş yaklaşımlara doğru yönlendirmektedir. Bu dönüşümün önemli bir yansıması olan hassas hemşirelik (precision nursing), genetik, çevresel ve davranışsal verilerin birlikte değerlendirildiği bütüncül bir bakım anlayışını temsil etmektedir (Wang et al., 2018).

Büyük veri analitiği ve yapay zekâ sistemleri, hastaya özgü risk profillerinin belirlenmesini ve bireyselleştirilmiş bakım planlarının oluşturulmasını mümkün kılmaktadır (Jiang et al., 2021; Wang et al., 2018). Bu sayede erken tanı, komplikasyonların önlenmesi ve bakım sonuçlarının iyileştirilmesi desteklenmektedir.

Hassas hemşirelik, “tek tip bakım” yaklaşımından uzaklaşarak bireye özgü müdahaleleri ön plana çıkarmaktadır. Gelecekte genomik verilerin klinik karar destek sistemlerine entegrasyonu, bakımın daha öngörülebilir ve hedefe yönelik

hale gelmesini sağlayacaktır. Bu dönüşüm yalnızca teknolojik bir ilerleme değil, hemşirelik pratiğinde bir paradigma değişimi olarak değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak hassas hemşirelik, dijital sağlık sistemleri içinde hasta güvenliğini ve bakım kalitesini artıran, birey merkezli yaklaşımı güçlendiren bir model olarak öne çıkmaktadır.

27. Tartışma

Dijital sağlık teknolojilerinin hasta güvenliği üzerindeki etkisi, literatürde hem olumlu hem de olumsuz yönleriyle ele alınmakta; bu durum dijitalleşmenin tek boyutlu bir süreç olmadığını göstermektedir. Dijital sistemler, erken uyarı, veri temelli analiz ve klinik karar destek süreçleri aracılığıyla hasta güvenliğini artırma potansiyeline sahiptir (Sutton et al., 2020; Kawamoto et al., 2005). Ancak bu potansiyelin gerçekleşmesi, sistemlerin klinik entegrasyonu ve kullanım biçimine bağlıdır.

Literatürde dijital sistemlerin kendiliğinden güvenlik sağlamadığı; belirli koşullarda yeni riskler üretebildiği vurgulanmaktadır. Özellikle otomasyon yanlışlığı, alarm yorgunluğu ve veri kalitesine bağımlılık, güvenilirliği sınırlayan temel faktörler arasında yer almaktadır (Lyell et al., 2017; Carayon et al., 2020). Bu durum, hasta güvenliği üzerindeki etkinin teknolojinin varlığından çok kullanım bağlamı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bu çerçevede temel tartışma, teknolojinin güvenliği artıran bir araç mı yoksa risk üreten bir sistem mi olduğudur. Ancak bu sorunun tek yönlü bir yanıtı bulunmamaktadır. Dijital teknolojiler; uygun veri, yeterli eğitim ve klinik uyumla kullanıldığında güvenliği artırmakta, kontrolsüz ve bağlamdan kopuk kullanıldığında ise risk oluşturabilmektedir. Bu durum, etkinin bağlama bağlı olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Bir diğer tartışma alanı, dijital sistemlerin hemşirelik karar süreçleri üzerindeki etkisidir. Yapay zekâ sistemleri, klinik kararların algoritmik önerilere dayanma riskini artırarak klinik yargının geri planda kalmasına yol açabilmektedir. Bu durum teknolojik determinizmle ilişkilendirilmekle birlikte, riskin teknolojiden çok kullanıcı yaklaşımı ve eğitim düzeyiyle bağlantılı olduğu görülmektedir. Bu nedenle eleştirel düşünme ve klinik farkındalık, bu riski azaltmada temel unsurlar arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak dijitalleşmenin hasta güvenliği üzerindeki etkisi, insan ve teknoloji etkileşimi temelinde değerlendirilmelidir. En güvenli yaklaşım, dijital sistemlerin veri temelli avantajlarının hemşirelerin klinik deneyimi ile bütünleştirildiği hibrit karar verme modelidir. Bu model, insan faktörünün denetleyici rolünü koruyarak hasta güvenliğini optimize etmektedir.

SONUÇ

Dijitalleşme, hemşirelik bakımında yalnızca bir araç değil; bakımın doğasını yeniden şekillendiren bir paradigma değişimi olarak değerlendirilmektedir. Klinik karar destek sistemleri, yapay zekâ uygulamaları ve chatbotlar, bakım süreçlerini daha güvenli, hızlı ve sistematik hale getirme potansiyeline sahiptir.

Bununla birlikte bu teknolojilerin etkin ve güvenli kullanımı, yalnızca teknik altyapıya değil; hemşirelerin bu sistemleri nasıl kullandığına da bağlıdır. Teknolojiye aşırı güven ya da tamamen reddetme gibi uç yaklaşımlar, hasta güvenliği açısından risk oluşturmaktadır.

Bu nedenle en uygun yaklaşım, insan faktörü ile dijital sistemlerin dengeli entegrasyonuna dayanan hibrit bir modeldir. Bu model, teknolojinin sunduğu avantajlardan yararlanırken insan merkezli bakım anlayışını korumayı mümkün kılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Amin, T., Mobbs, R. J., & Hussain, M. (2021). Wearable devices for patient monitoring in the early detection of clinical deterioration: A systematic review. *mHealth*, 7, 27. <https://doi.org/10.21037/mhealth-20-76>
2. Bibault, J.-E., Chaix, B., Nectoux, P., Pienkowski, A., Guillemasse, A., & Brouard, B. (2019). *Healthcare ex Machina: Are conversational agents ready for prime time in oncology?* Clinical and Translational Radiation Oncology, 16, 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.04.002>
3. Bickmore, T. W., Trinh, H., Olafsson, S., O’Leary, T. K., Asadi, R., Rickles, N. M., & Cruz, R. (2018). *Patient and consumer safety risks when using conversational assistants for medical information: An observational study of Siri, Alexa, and Google Assistant.* Journal of Medical Internet Research, 20(9), e11510. <https://doi.org/10.2196/11510>
4. Blease, C., Kaptchuk, T. J., Bernstein, M. H., Mandl, K. D., Halamka, J. D., & DesRoches, C. M. (2019). *Artificial intelligence and the future of primary care: Exploratory qualitative study of UK general practitioners’ views.* Journal of Medical Internet Research, 21(3), e12802. <https://doi.org/10.2196/12802>
5. Booth, R. G., Strudwick, G., McBride, S., O’Connor, S., & Solano López, A. L. (2021). How the nursing profession should adapt for a digital future. *BMJ*, 373, n1190.
6. Bright, T. J., Wong, A., Dhurjati, R., Bristow, E., Bastian, L., Coeytaux, R. R., Samsa, G., Hasselblad, V., Williams, J. W., Musty, M. D., Wing, L., Kendrick, A. S., Sanders, G. D., & Lobach, D. (2012). Effect of clinical decision-support systems: A systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 157(1), 29–43. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-1-201207030-00450>
7. Carayon, P., Wooldridge, A., Hose, B.-Z., Salwei, M., & Benneyan, J. (2020). Challenges and opportunities for improving patient safety through human factors and systems engineering. *Applied Ergonomics*, 82, 102913.
8. Cvach, M. (2012). Monitor alarm fatigue: An integrative review. *Biomedical Instrumentation & Technology*, 46(4), 268–277.
9. Davenport, T., & Kalakota, R. (2020). The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthcare Journal*, 7(2), 94–98.
10. Doraiswamy, S., Abraham, A., Mamtani, R., & Cheema, S. (2020). Use of telehealth during the COVID-19 pandemic: Scoping review. *Journal of Medical Internet Research*, 22(12), e24087. <https://doi.org/10.2196/24087>
11. European Commission. (2018). *Communication on enabling the digital transformation of health and care in the Digital Single Market.* <https://eur->

12. European Parliament and Council of the European Union. (2016). *Regulation (EU) 2016/679 (General Data Protection Regulation)*. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2016/679/oj>
13. Fagherazzi, G., Goetzinger, C., Rashid, M. A., Aguayo, G. A., & Huiart, L. (2020). Digital health strategies to fight COVID-19 worldwide: Challenges, recommendations, and a call for papers. *Journal of Medical Internet Research*, 22(6), e19284.
14. Hohenwallner, A., Ufelmann, M., Ellermeyer, A., Scholze, A., Borgstedt, L., Poncette, A., & Fuest, K. (2025). Assessment of alarm fatigue among intensive care unit nurses: A cross sectional study. *BMC Nursing*, 24(1), Article 1157. <https://doi.org/10.1186/s12912-025-03781-8>
15. Jalali, M. S., & Kaiser, J. P. (2018). *Cybersecurity in hospitals: A systematic, organizational perspective*. *Journal of Medical Internet Research*, 20(5), e10059. <https://doi.org/10.2196/10059>
16. Jiang, F., Jiang, Y., Zhi, H., Dong, Y., Li, H., Ma, S., Wang, Y., Dong, Q., Shen, H., & Wang, Y. (2017). *Artificial intelligence in healthcare: Past, present and future*. *Stroke and Vascular Neurology*, 2(4), 230–243. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000101>
17. Kawamoto, K., Houlihan, C. A., Balas, E. A., & Lobach, D. F. (2005). *Improving clinical practice using clinical decision support systems: A systematic review*. *BMJ*, 330(7494), 765. <https://doi.org/10.1136/bmj.38398.500764.8F>
18. Keshta, I., & Odeh, A. (2021). Security and privacy of electronic health records: Concerns and challenges. *Egyptian Informatics Journal*, 22(2), 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.eij.2020.07.003>
19. Khairat, S., Coleman, C., Ottmar, P., & Jayachander, D. (2022). *Evaluating the impact of clinical decision support systems*. *Health Informatics Journal*, 28(1), 14604582211064877. <https://doi.org/10.1177/14604582211064877>
20. Kocaballi, A. B., Berkovsky, S., Quiroz, J. C., Laranjo, L., Tong, H. L., Rezazadegan, D., Briatore, A., & Coiera, E. (2019). *The personalization of conversational agents in health care: Systematic review*. *Journal of Medical Internet Research*, 21(11), e15360. <https://doi.org/10.2196/15360>
21. Kruse, C. S., Frederick, B., Jacobson, T., & Monticone, D. K. (2017). *Cybersecurity in healthcare: A systematic review*. *JMIR Medical Informatics*, 5(1), e132. <https://doi.org/10.2196/medinform.6241>

22. Laranjo, L., Dunn, A. G., Tong, H. L., Kocaballi, A. B., Chen, J., Bashir, R., Surian, D., Gallego, B., Magrabi, F., Lau, A. Y. S., & Coiera, E. (2018). *Conversational agents in healthcare: A systematic review*. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 25(9), 1248–1258. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocy072>
23. Lyell, D., & Coiera, E. (2017). *Automation bias and verification complexity: A systematic review*. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 24(2), 423–431. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocw105>
24. Melnick, E. R., Dyrbye, L. N., Sinsky, C. A., et al. (2020). The association between perceived electronic health record usability and professional burnout among US physicians. *JAMA Network Open*, 3(3), e201506. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.1506>
25. Meskó, B., Drobni, Z., Bényei, É., Gergely, B., & Györfy, Z. (2017). *Digital health is a cultural transformation of traditional healthcare*. *mHealth*, 6, 38. <https://doi.org/10.21037/mhealth.2020.09.38>
26. Montenegro, J. L. Z., da Costa, C. A., & da Rosa Righi, R. (2019). Survey of conversational agents in healthcare. *IEEE Access*, 7, 85743–85757. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2924739>
27. Norman, C. D., & Skinner, H. A. (2006). eHealth literacy: Essential skills for consumer health in a networked world. *Journal of Medical Internet Research*, 8(2), e9. <https://doi.org/10.2196/jmir.8.2.e9>
28. Paige, S. R., Stellefson, M., Krieger, J. L., Anderson-Lewis, C., Cheong, J., & Stopka, C. (2018). Proposing a transactional model of eHealth literacy: Concept analysis. *Journal of Medical Internet Research*, 20(10), e10175. <https://doi.org/10.2196/10175>
29. Ronquillo, C., Peltonen, L.-M., Pruinelli, L., Chu, C. H., Bakken, S., Beduschi, A., & Topaz, M. (2021). Artificial intelligence in nursing: Priorities and opportunities from an international invitational think-tank. *Journal of Nursing Scholarship*, 53(1), 123–132.
30. Shigekawa, E., Fix, M., Corbett, G., Roby, D. H., & Coffman, J. (2018). The current state of telehealth evidence: A rapid review. *Health Affairs*, 37(12), 1975–1982.
31. Shinnars, L., Aggar, C., Grace, S., & Smith, S. (2020). Exploring healthcare professionals' understanding and experiences of artificial intelligence technology use in the delivery of healthcare. *Nurse Education Today*, 87, 104393.
32. Sutton, R. T., Pincock, D., Baumgart, D. C., Sadowski, D. C., Fedorak, R. N., & Kroeker, K. I. (2020). An overview of clinical decision support systems: Benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digital Medicine*, 3(1), 17.

33. Wang, Y., Kung, L., & Byrd, T. A. (2018). Big data analytics: Understanding its capabilities and potential benefits for healthcare organizations. *Technological Forecasting and Social Change*, 126, 3–13.
34. Webster, C. S., Scheeren, T. W. L., & Wan, Y. I. (2022). Patient monitoring, wearable devices, and the healthcare information ecosystem. *British Journal of Anaesthesia*, 128(5), 857–859.
35. World Health Organization (WHO). (2019). *WHO guideline: Recommendations on digital interventions for health system strengthening*.



BÖLÜM 62

Kardiyak Amiloidoz:Tanıya Götüren İpuçları: Klinik Manifestasyonlar Ve Elektrokardiyografide Kırmızı Bayraklar

Nesligül Yıldırım¹

Giriş

Amiloidoz, çeşitli endojen proteinlerin metabolizma ve konfirmasyonlarının bozulması sonucu ekstrasellüler ortamda çözünmeyen fibriler depozitler oluşturmaları ve organ disfonksiyonuna yol açmaları ile karakterize sistemik bir bozukluktur (1). Karaciğer, böbrek, gastrointestinal sistem, periferik sinirler, kalp ve yumuşak dokular gibi birçok organ bu klinik senaryodan etkilenebilirken; semptom ve bulgular tutulum gösteren organa göre oldukça geniş bir yelpazeye dağılmaktadır (2-3).

Kardiyak amiloidoz (KA), kardiyak myozitler arasındaki alanda amiloid fibrillerinin birikmesi sonucu kompliyansın bozulması ve hücrel hasarın tetiklenmesi ile seyreden, progresif, infiltratif bir kardiyomiyopatidir (4). KA, uzun yıllar boyunca nadir ve tedavisiz bir hastalık olarak değerlendirilmiş olsa da son yıllarda klinik farkındalığın artması, tanısal duyarlılığı yüksek testlerin gelişmesi ve hastalığa özgü tedavilerin ortaya çıkması ile kardiyolojinin gelişmeye açık alanlarından biri haline gelmiştir (5).

Bugüne dek invivo 35'den fazla proteinin yanlış katlanma sonucu beta amiloid fibril olarak depolandığı gösterilmiş olmakla birlikte; bunlardan sadece 9'unun kalpte birikim gösterebildiği tespit edilmiştir (4,6). KA'a yol açan amiloidojenik öncül proteinlerin hatırı sayılır bir çoğunluğunun monoklonal immunglobulin hafif zincir proteini (AL) ve transtiretin (TTR) proteini olduğu bildirilmiştir. AL amiloidoz kardiyomiyopati (AL-KM), immunglobulin üretiminden sorumlu plazma hücrelerin bozukluklarında gelişebilirken; TTR amiloidoz kardiyomiyopati (ATTR-KM) senil (vahşi tip, wtATTR-KM) ya da genetik (familyal, mutant tip, mATTR-KM) nedenlerle tetiklenebilmektedir (4-6).

KA'un erken teşhisi, hastalığın özellikle erken döneminde başladığında survey ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etki ettiği gösterilen tedaviler nedeniyle son derece önemlidir (7-8). Geçmişte endomiyokardiyal biyopsi, KA tespiti için

¹ Prof. Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

altın standart iken; günümüzde ‘kırmızı bayrak’ olarak adlandırılan KA’a işaret eden ipuçlarının varlığında genel itibarla ATTR-KM için sintigrafi; AL-KM içinse kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR) ve kardiyak ya da ekstrakardiyak dokulardan histolojik konfirmasyon ile tanıya gidilmektedir (6).

Kardiyak amiloidozdan ne zaman şüphe edelim?

Klinik bulgular

Klinisyenleri KA’dan şüpheye sevk eden kırmızı bayraklar, hastalığın kardiyak ve nonkardiyak tutulum şekillerini bilmeyi gerektirmektedir. KA’un kardiyak manifestasyonları, amiloid fibrillerim miyokarddaki birikimi sonucu her iki ventrikül duvarının kalınlaşması, miyokard sertliğinin artması, relaksasyonun bozulması ve restriktif kardiyomiyopati tablosunun gelişmesi ile ilerlemektedir (9). Sıklıkla korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği gelişmekle birlikte; ilerleyen olgularda düşük ya da hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği ile karşılaşılabilen; hastalar, yorgunluk, halsizlik, nefes darlığı gibi sol kalp yetersizliğine bağlı şikayetler ile kardiyoloji polikliniklerine başvurabilmektedir. Bunun yanında sağ kalp yetmezliğine bağlı ödem, jugüler venöz dolgunluk, hepatomegali ve asit gibi semptom ve bulgular da görülebilmektedir (5,10). Bazı KA’lu hastalarda mikrovasküler disfonksiyona bağlı anginal yakınmalar olabileceği bildirilmektedir. Obstrüktif koroner arter hastalığı olmaksızın mikrovasküler yapının etkilenmesi, mikrovasküler damar duvarında amiloid birikimine bağlı luminal stenoz, mikrovasküler yapının ekstrasik kompresyonu, otonomik ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (11). Özellikle egzersiz veya postprandiyal dönemde tetiklenen senkop, KA’un hiç de nadir olmayan bir başka semptomu olup; ileti sisteminin tutulması, ventriküler aritmi ya da volüm depleksiyonuna sensitif restriktif kardiyomiyopati kliniğine eşlik eden otonomik nöropatiye bağlı gelişebileceği bildirilmiş ve kötü prognostik belirteçlerden biri olduğu ileri sürülmüştür (10,12). KA’lu hastalarda akılda tutulması gereken bir diğer klinik bulgu, vazodilatör antihipertansif ajanları tolere edememeleridir (4). Bu durum, KA’a sıklıkla eşlik eden komorbid nöropatiye bağlı hipotansiyon ile ilişkilidir (13).

KA’un ekstrakardiyak semptomları, amiloidin birikim gösterdiği organ ve dokuya göre oldukça heterojendir. 2023 yılında amiloidoz tanı ve tedavisine yönelik olarak yayımlanan Amerikan Kardiyoloji Koleji Kılavuzu’nda nonkardiyak klinik bulgular, tutulum yerine göre kas-iskelet sistemi, nörolojik ve renal olacak şekilde kategorize edilmiştir (4). Bununla birlikte gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, akciğer ve yumuşak dokuların da tutulabileceği bilinmektedir (14). AL-KM ya da ATTR-KM türünden bağımsız olarak hastalarda bilateral karpal tünel sendromu, spinal stenoz, spontan biceps tendon rüptürü, periferik nöropati, otonom disfonksiyon (erektile disfonksiyon, postural hipotansiyon, işeme disfonksiyonu, düzensiz bağırsak alışkanlıkları), nefrotik sendrom, hepatomegali, kilo kaybı, kanama bozuklukları, obstrüktif uyku apnesi,

dizartri, tükürük bezlerinde büyüme, ağız kuruluğu, artropati ve çene kladikasyonu da görülebileceği tespit edilmiştir (4,14). Periorbital purpura ve makroglossinin ise AL-KM için patognomonik olduğu bildirilmiştir (15). Bu klinik bulguların görülme sıklığı, AL-KM ve ATTR-KM için farklılık gösterse de klinisyenler açısından önemli olan, bu kadar geniş bir yelpazeye dağılan ve pek çok hastalık ile overlap edebilen bahsi geçen klinik manifestasyonların varlığında KA şüphesinin uyanabilmesidir.

EKG

KA'lu hastalarda restriktif dolum paternine bağlı atrial duvar stres artışının atriyal genişleme ve fibrozisi tetiklediği ve supraventriküler aritmilere zemin hazırladığı ileri sürülmektedir (9). Atriyal fibrilasyon (AF), KA'da en sık görülen taşiaritmi olup; sıklığının AL-KM'li hastalarda %9, mATTR-KM'li hastalarda %11 ve wtATTR-KM'li hastalarda %38 olduğu bildirilmiştir (16). KA'lu hastalarda eşlik eden kalp yetersizliği tablosunun da nörohormonal aktivasyonu tetikleyerek AF riskini artırdığı savunulmaktadır. Bu bağlamda AF, her ne kadar KA açısından bağımsız bir mortalite prediktörü olmasa da; kalp yetersizliğinin derecesi hakkında fikir vermesi açısından kıymetlidir (9). Burada üzerinde durulması gereken bir diğer husus, AF mevcut olan KA hastalarında iskemik inme açısından geleneksel risk skorlama sistemi olan CHA2DS2-VASc'dan bağımsız olarak antikoagülan tedavi önerilmesidir (6). Zira KA, genel itibarla AF, kalp yetmezliği ve atrial myopatiye bağlı intrakardiyak trombüs gelişme riskini artırmaktadır. AL-KM'li hastalarda, immunomodülatör tedavilerin ve sıklıkla eşlik eden nefrotik sendromun da katkısıyla ATTR-KM'ye kıyasla trombüs prevalansının biraz daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (17).

KA'da patognomik bir EKG bulgusu halihazırda tespit edilmemiştir. Miyokardda ekstraselüler amiloid birikimi, elektriksel sinyal üretimini ya da vücut yüzeyine iletimini bozarak düşük voltaja yol açsa da, EKG'de klasik düşük voltaj kriterlerinden ziyade sol ventrikül hipertrofisi ya da artmış sol ventrikül kitlesi ile uyumsuz düşük QRS voltajı aranması, KA açısından daha spesifiktir (5,14).

KA'lu hastaların yaklaşık %70'nde rastlanabilen bir diğer EKG bulgusu psödoenfakt paternidir. Bu EKG bulgusunun görülme sıklığı açısından ATTR-KM ve AL-KM hastaları arasında ciddi bir fark olmadığı bildirilmiştir (18).

KA'lu hastalarda kardiyak ileti sisteminin amiloid infiltrasyonuna bağlı bozukluklarının da yaygın olarak görüldüğü ileri sürülmektedir. Bu bağlamda sinus nod disfonksiyonuna bağlı sinüs pause, ciddi sinüs bradikardisi; atriyoventriküler bloklar, His-Purkinje ileti bozuklukları, fasiküler bloklar ve dal blokları ile karşılaşabilmektedir (14).

Supraventriküler aritmiler kadar yaygın olmamakla birlikte KA'un özellikle ileri evrelerinde ventriküler aritmilerin genel popülasyona kıyasla daha sık

görüldüğü; bu aritmilerin izole ventriküler ektopik atımlardan yaşamı tehdit eden ventriküler taşikardi ve fibrilasyona kadar geniş bir yelpazeye dağılabildiği bildirilmiştir (16,18). Bu noktada amiloid nonuniform birikimi, amiloid sitotoksitesi, doku enflamasyonu ve mikrovasküler iskeminin elektriksel inhomojenite yaratarak ventriküler aritmojenik substrat görevi gördüğü ileri sürülmüştür (18). KA'lu hastalarda her ne kadar ventriküler aritmi riski artmış olsa da ani kardiyak ölümün en sık nedeninin nabızsız elektriksel aktivite ve bradiaritmiler olduğu ileri sürülmektedir (16). Bu bağlamda implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörlerin primer proflakside kullanımları rutin olarak önerilmemektedir (6).

Kaynakça

1. Baker KR, Rice L. The Amyloidoses: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* 2012; 8(3):3-7.
2. Li G, Han D, Wei S, et al. Multiorgan involvement by amyloid light chain amyloidosis. *J Int Med Res* 2019; 47(4): 1778–86.
3. Mustafaeva S, Rahimov U, Karimli E, et al. How to Recognize Cardiac Amyloidosis: Clinical Case Explanation. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2025; 53(6): 441–6.
4. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. *JACC* 2023; 81(11): 1076-126.
5. Cavoşoğlu Y, Ozpelit E, Celik A, et al. Kardiyak amiloidoz: Tanı ve tedavide yenilikler. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2019; Suppl 2: 1-34.
6. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42: 1554–68.
7. Damy T, Wang R, Maurer MS, et al. Long-term efficacy of tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy by National Amyloidosis Centre stage. *Eur J Heart Fail* 2025; 27: 2998–3009.
8. Fontana M, Berk JL, Drachman B, et al. Changing Treatment Landscape in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2025; 18(8): e012112.
9. King P, Kates AM. Management of cardiac symptoms in amyloidosis. *Am J Med* 2022; 135: 9-12.
10. Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, et al. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc* 2012; 24: 1(2): e000364.
11. Dorbala S, Vangala D, Bruyere J, et al. Coronary Microvascular Dysfunction is Related to Abnormalities in Myocardial Structure and Function in Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2014; 2(4): 358–67.
12. Su MI, Tsai JP, Chang SH, et al. Cardiac Amyloidosis Presenting as Recurrent Syncope. *Acta Cardiol Sin* 2014; 30(1): 86–9.
13. Rucker DM, Siddiqi OK, Pimentel DR, et al. Hemodynamic testing to guide vasodilator therapy in cardiac amyloidosis. *J Cardiol Cases* 2023; 28(3): 105–8.
14. Vaxman I, Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol* 2020; 143: 304–11.
15. Bouziane M, Moufid O, Habbal R. Cardiac amyloidosis: From diagnosis to therapeutics breakthroughs. *World J Exp Med* 2026; 16(1): 112270.

16. Martini N, Sinigiani G, Michieli LD, et al. Electrocardiographic features and rhythm disorders in cardiac amyloidosis. *Trends Cardiovasc Med* 2024; 34(4): 257-64.
17. Nicol M, Siguret V, Vergaro G, et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail* 2021; 9(1): 11–20.
18. Teresi L, Trimarchi G, Liotta P, et al. Electrocardiographic Patterns and Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis: From Diagnosis to Therapeutic Management—A Narrative Review. *J Clin Med* 2024; 13(18): 5588.



BÖLÜM 63

Erkek Köpeklerde Üreme Organları, Spermanın Alınması ve Spermatolojik Muayeneler

Hüseyin Tutumlu¹ & Gökhan Koçak²

1. Giriş

Erkek köpeklerde üreme performansı, damızlık değerinin belirlenmesinde ve sürdürülebilir yetiştiricilik programlarının başarısında temel bir parametre olarak kabul edilmektedir (Concannon, 2011; Johnston et al., 2001). Fertilite kapasitesi; testiküler yapı, hormonal regülasyon, spermatogenez etkinliği ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucunda şekillenmektedir (Hafez ve Hafez, 2000; Amann, 1981).

Erkek köpeklerde üreme sisteminin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin doğru şekilde anlaşılması, fertilite problemlerinin tanısı ve yönetimi açısından kritik öneme sahiptir (Dyce et al., 2017; England ve von Heimendahl, 2010). Spermatogenez süreci; Sertoli hücreleri, Leydig hücreleri ve hormonal kontrol mekanizmalarının koordineli çalışması ile gerçekleşmekte olup bu süreçte özellikle testosteron hormonu belirleyici rol oynamaktadır (Amann, 1981; Johnston et al., 2001).

Hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini tarafından düzenlenen hormonal denge, sperm üretimi ve olgunlaşmasının sürekliliğini sağlayan temel fizyolojik mekanizmadır (Senger, 2012).

Erkek köpeklerde fertilitenin değerlendirilmesinde yalnızca sperm üretimi değil, aynı zamanda spermatozoonların fonksiyonel kapasitesi ve fertilizasyon yeteneği de dikkate alınmalıdır (Watson, 2000; Kustritz, 2005). Bu bağlamda spermanın uygun tekniklerle alınması ve doğru koşullarda değerlendirilmesi, güvenilir sonuçların elde edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Johnston et al., 2001; Kustritz, 2005). Sperma kalitesi; motilite, morfoloji, konsantrasyon ve canlılık gibi temel parametrelerin yanı sıra akrozom bütünlüğü ve DNA stabilitesi gibi ileri biyokimyasal özellikler ile de değerlendirilmektedir (Oettlé, 1993; Kumaresan et al., 2017). Bu parametrelerin doğru analizi, damızlık

¹ Veteriner Hekim, Tokat Zile İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü, Tokat, ORCID: 0009-0008-1862-1223

² Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Iğdır, ORCID:0000-0003-1917-9090

seçiminde ve infertilite nedenlerinin belirlenmesinde önemli bir rehber niteliği taşıtmaktadır (Senger, 2012).

Günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ile birlikte sperma değeriendirme yöntemleri de önemli ölçüde ilerlemiş ve objektif analiz sistemleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Amann ve Waberski, 2014). Bilgisayar destekli sperm analiz sistemleri (CASA), sperm motilitesi ve kinetik parametrelerin daha hassas ve tekrarlanabilir şekilde ölçülmesine olanak sağlamaktadır (Verstegen et al., 2002; Amann ve Waberski, 2014). Bu gelişmeler sayesinde fertilite tahmininde daha güvenilir ve standartlaştırılmış sonuçlar elde edilebilmektedir (Kumaresan et al., 2017). Ayrıca kriyoprezervasyon tekniklerinin gelişmesi, genetik materyalin uzun süre saklanmasına ve uluslararası düzeyde kullanılmasına imkan tanımaktadır (Watson, 2000; Hafez ve Hafez, 2000).

2. Erkek Köpek Üreme Organları

Erkek köpeklerde üreme sistemi; testisler, epididimis, ductus deferens, yardımcı üreme bezleri ve penis olmak üzere birbiriyle fonksiyonel olarak ilişkili yapılardan oluşmaktadır (Dyce et al., 2017; Johnston et al., 2001). Bu organların koordineli çalışması, spermatogenez, sperm taşınması ve ejakülasyon süreçlerinin sağlıklı şekilde gerçekleşmesini mümkün kılmaktadır (Hafez ve Hafez, 2000; Senger, 2012). nErkek üreme sisteminin anatomik bütünlüğü ve fizyolojik fonksiyonları, fertilite kapasitesinin belirlenmesinde temel rol oynamaktadır (England ve von Heimendahl, 2010; Concannon, 2011).

2.1. Testisler

Testisler, spermatogenez ve steroidogenez fonksiyonlarını yerine getiren primer üreme organlarıdır (Amann, 1981; Hafez ve Hafez, 2000). Skrotum içerisinde yer alan testisler, vücut sıcaklığından genellikle 2–6°C daha düşük bir ortamda bulunarak sperm üretimi için optimal koşulları sağlar (Hafez ve Hafez, 2000; Johnston et al., 2001). Bu termoregülasyon, pampiniform pleksus ve kremaster kası gibi yapılar sayesinde sağlanmakta olup spermatogenez için kritik öneme sahiptir (Dyce et al., 2017; Senger, 2012). Testis parankimi büyük ölçüde seminifer tübüllerden oluşmakta ve bu tübüller spermatozoon üretiminin gerçekleştiğı temel yapılar olarak görev yapmaktadır (Amann, 1981; Johnston et al., 2001). Seminifer tübüller içerisinde yer alan Sertoli hücreleri, gelişmekte olan germ hücrelerine yapısal ve metabolik destek sağlayarak spermatogenezin düzenlenmesinde önemli rol oynar (Amann, 1981; Senger, 2012). Leydig hücreleri ise interstisyel dokuda bulunur ve testosteron sentezinden sorumlu olup erkek üreme fonksiyonlarının hormonal kontrolünde merkezi bir role sahiptir (Hafez ve Hafez, 2000; Johnston et al., 2001). Testosteron, spermatogenez sürecinin devamlılığı, libido ve yardımcı üreme organlarının gelişimi üzerinde belirleyici etkiler göstermektedir (Senger, 2012; Concannon, 2011).

2.2. Epididimis

Epididimis; caput, corpus ve cauda olmak üzere üç anatomik bölümden oluşan uzun ve kıvrımlı bir kanaldır (Dyce et al., 2017; Johnston et al., 2001). Spermatozoonlar testisten epididimise geçtikten sonra burada biyokimyasal ve fonksiyonel olgunlaşma sürecinden geçmektedir (Hafez ve Hafez, 2000; Senger, 2012).

Bu süreçte sperm hücreleri ilerleyici hareket yeteneği kazanmakta ve fertilizasyon kapasitesi artmaktadır (Johnston et al., 2001; Watson, 2000). Epididimisin özellikle cauda bölgesi, olgun spermatozoonların depolandığı ana rezervuar olarak görev yapmaktadır (Dyce et al., 2017; Hafez ve Hafez, 2000). Epididimal ortamın iyonik ve protein içeriği, sperm hücrelerinin stabilitesini ve canlılığını korumada kritik rol oynamaktadır (Senger, 2012; Watson, 2000).

2.3. Ductus Deferens

Ductus deferens, epididimisin cauda bölümünden başlayarak üretraya kadar uzanan kaslı bir kanaldır (Dyce et al., 2017; Johnston et al., 2001). Bu yapı, ejakülasyon sırasında peristaltik kasılmalar aracılığıyla spermatozoonların hızlı bir şekilde taşınmasını sağlar (Hafez ve Hafez, 2000; Senger, 2012). Ductus deferens duvarında bulunan düz kas tabakası, sempatik sinir sistemi kontrolünde kasılarak sperm transportunda etkin rol oynamaktadır (Senger, 2012; Concannon, 2011). Bu kanal aynı zamanda spermatozoonların geçici depolanmasına da katkıda bulunabilir (Johnston et al., 2001; Dyce et al., 2017).

2.4. Yardımcı Üreme Bezleri

Köpeklerde diğer evcil türlerden farklı olarak yalnızca prostat bezi bulunmakta olup bu bez ejakülatın önemli bir kısmını oluşturmaktadır (England ve von Heimendahl, 2010; Johnston et al., 2001). Prostat bezi tarafından salgılanan sıvı, spermatozoonların taşınmasını kolaylaştırmakta ve onların metabolik ihtiyaçlarını desteklemektedir (Hafez ve Hafez, 2000; Senger, 2012). Prostatik sıvı aynı zamanda ejakülatın hacmini artırarak sperm hücrelerinin dışı genital sisteminde daha etkin dağılmasını sağlamaktadır (England ve von Heimendahl, 2010; Concannon, 2011). Prostat fonksiyonları androjen hormonlar, özellikle testosteron tarafından düzenlenmektedir (Hafez ve Hafez, 2000; Johnston et al., 2001).

2.5. Penis

Köpek penisi fibroelastik yapıda olup içerisinde os penis (penis kemiği) bulunması, çiftleşme sırasında mekanik destek sağlamaktadır (Hafez ve Hafez, 2000; Dyce et al., 2017). Penis, corpus cavernosum ve corpus spongiosum gibi erektil dokulardan oluşmakta ve kan akımı ile ereksiyon sağlanmaktadır (Senger, 2012; Johnston et al., 2001). Bulbus glandis yapısı, çiftleşme sırasında şişerek dışı genital sisteminde “kilitlenme” (tie) mekanizmasını oluşturur (England ve von Heimendahl, 2010; Concannon, 2011). Bu kilitlenme, ejakülasyonun

tamamlanması ve sperm transferinin etkin şekilde gerçekleşmesi açısından önemli bir adaptasyondur (Hafez ve Hafez, 2000; Johnston et al., 2001). Penisin sinirsel kontrolü otonom sinir sistemi tarafından sağlanmakta olup ereksiyon ve ejakülasyon refleksleri koordineli şekilde gerçekleşmektedir (Senger, 2012; Dyce et al., 2017).

3. Spermanın Alınması

Erkek köpeklerde spermanın alınması, fertilité değerlendirmesi ve yardımcı üreme tekniklerinin uygulanabilmesi açısından temel bir prosedürdür (Kustritz, 2005; Johnston et al., 2001). Semen koleksiyonunun doğru tekniklerle gerçekleştirilmesi, elde edilen örneğin kalitesini ve analiz sonuçlarının güvenilirliğini doğrudan etkilemektedir (England ve von Heimendahl, 2010; Senger, 2012). Koleksiyon öncesinde hayvanın genel sağlık durumu, yaşı, libido düzeyi ve çevresel faktörler değerlendirilmelidir (Concannon, 2011; Kustritz, 2005).

Ayrıca, koleksiyon işleminin stres oluşturmayacak şekilde gerçekleştirilmesi, sperm kalitesinin korunması açısından önem taşımaktadır (Watson, 2000; Johnston et al., 2001).

3.1. Manuel Yöntem

Erkek köpeklerde sperma alımında en yaygın kullanılan yöntem manuel stimülasyon tekniğidir (Kustritz, 2005; Johnston et al., 2001). Bu yöntem, invaziv olmaması, uygulanmasının kolay olması ve yüksek başarı oranı sağlaması nedeniyle klinik ve saha koşullarında tercih edilmektedir (England ve von Heimendahl, 2010; Concannon, 2011). Manuel yöntem sırasında dişi köpeğin varlığı veya feromonlarının kullanılması, erkek köpekte libidoyu artırarak ejakülasyonu kolaylaştırmaktadır (Johnston et al., 2001; Concannon, 2011). Penis prepusyumdan çıkarıldıktan sonra, bulbus glandis bölgesine ritmik basınç uygulanarak ejakülasyon refleksi uyarılmaktadır (Kustritz, 2005; Senger, 2012). Bu işlem sırasında uygun kayganlaştırıcıların kullanılması ve hijyen kurallarına dikkat edilmesi, kontaminasyon riskini azaltmaktadır (England ve von Heimendahl, 2010; Johnston et al., 2001).

Ejakülasyon, köpeklerde karakteristik olarak üç fraksiyondan oluşmaktadır (Johnston et al., 2001; Hafez ve Hafez, 2000). Birinci fraksiyon olan pre-sperm fraksiyonu genellikle berrak yapıdadır ve üretral temizleyici görev görmektedir (Kustritz, 2005; England ve von Heimendahl, 2010). İkinci fraksiyon, spermatozoon açısından en zengin kısım olup fertilité değerlendirmesi için en kritik bölümü oluşturmaktadır (Johnston et al., 2001; Senger, 2012). Bu fraksiyonun doğru şekilde ayrılması, spermatolojik analizlerin doğruluğu açısından büyük önem taşımaktadır (Kustritz, 2005; Watson, 2000). Üçüncü fraksiyon ise prostat kaynaklı sıvıdan oluşmakta ve ejakülat hacminin büyük kısmını meydana getirmektedir (England ve von Heimendahl, 2010; Hafez ve

Hafez, 2000). Prostatik fraksiyon, spermatozoonların taşınmasını kolaylaştırmakla birlikte aşırı miktarda bulunması sperm yoğunluğunu seyretebilmektedir (Senger, 2012; Johnston et al., 2001).

3.2. Alternatif Yöntemler

Manuel yöntem dışında sperma alımı için çeşitli alternatif teknikler geliştirilmiştir (England ve von Heimendahl, 2010; Kustritz, 2005). Elektroejakülasyon yöntemi, özellikle ejakülasyon refleksi oluşturmamayan veya iş birliği göstermeyen hayvanlarda tercih edilmektedir (Johnston et al., 2001; Senger, 2012). Bu yöntemde rektal prob aracılığıyla elektriksel uyarılar verilerek ejakülasyon sağlanmaktadır (England ve von Heimendahl, 2010; Dyce et al., 2017). Ancak elektroejakülasyon, anestezi gerektirmesi ve stres oluşturma potansiyeli nedeniyle rutin kullanımda tercih edilmemektedir (Kustritz, 2005; Concannon, 2011).

Vajinal koleksiyon yöntemi ise çiftleşme sırasında dişi genital kanalından spermanın toplanmasına dayanmaktadır (England ve von Heimendahl, 2010; Johnston et al., 2001). Bu yöntem doğal çiftleşmeye yakın sonuçlar sağlamakla birlikte uygulama zorluğu ve kontrol edilebilirliğin düşük olması nedeniyle sınırlı kullanım alanına sahiptir (Kustritz, 2005; Senger, 2012).

Son yıllarda epididimal sperm toplama teknikleri de özellikle ölüm sonrası genetik materyalin korunması amacıyla kullanılmaktadır (Watson, 2000; Hafez ve Hafez, 2000). Bu teknikler, damızlık değeri yüksek hayvanlardan genetik materyalin kaybını önlemek açısından önemli avantajlar sunmaktadır (Senger, 2012; Johnston et al., 2001).

Genel olarak değerlendirildiğinde, sperma alım yönteminin seçimi; hayvanın klinik durumu, kullanım amacı ve mevcut teknik imkanlara bağlı olarak değişmektedir (Concannon, 2011; England ve von Heimendahl, 2010).

4. Spermatolojik Muayeneler

Spermatolojik değerlendirme, erkek köpeklerde fertilite potansiyelinin belirlenmesinde temel ve vazgeçilmez bir basamaktır. Bu değerlendirme, ejakülatın makroskobik ve mikroskobik özelliklerinin sistematik olarak incelenmesini içerir ve üreme başarısının öngörülmesinde yüksek doğruluk sağlar (Senger, 2012; Johnston et al., 2001). Erkek köpeklerde semen kalitesinin değerlendirilmesi, yalnızca doğal çiftleşme performansını değil, aynı zamanda yapay tohumlama ve spermanın kriyoprezervasyonu gibi ileri üreme tekniklerinin başarısını da doğrudan etkiler (Amann ve Waberski, 2014).

4.1. Makroskobik Değerlendirme

Makroskobik semen değerlendirmesi, ejakülatın ilk aşamada fiziksel özelliklerinin gözlemlenmesi ile yapılır ve spermatolojik analizlerin temelini oluşturur (Senger, 2012).

4.1.1. Hacim

Ejakülat hacmi, köpeğin ırkı, yaşı, hormonal durumu ve ejakülasyon sıklığına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Büyük ırklarda daha yüksek hacim gözlenirken, küçük ırklarda daha düşük hacim normal kabul edilir. Ortalama ejakülat hacmi köpeklerde 1–30 mL arasında değişmektedir (Johnston et al., 2001; Senger, 2012).

4.1.2. Renk ve Görünüm

Semen rengi ve görünümü, sperm yoğunluğu ve aksesuar seks bezlerinin salgı durumuna ilişkin önemli bilgiler sağlar. Normal ejakülat genellikle süt beyazı ve homojen görünümde olup yüksek sperm yoğunluğunu yansıtır. Şeffaf veya açık görümlü ejakülatlar düşük sperm konsantrasyonuna işaret edebilirken, kanlı ejakülat (hematospermi) genellikle enfeksiyon, travma veya inflamatuvar durumlarla ilişkilidir (Bearden et al., 2004; Feldman ve Nelson, 2004).

4.1.3. pH

Semen pH değeri, spermatozoonların yaşamsal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için kritik bir parametredir. Köpeklerde normal ejakülat pH değeri genellikle 6.2 ile 7.0 arasında değişmektedir. Bu aralığın dışına çıkılması, sperm motilitesi ve canlılığında azalmaya neden olabilmektedir (Bearden et al., 2004; Senger, 2012).

4.2. Mikroskobik Değerlendirme

Mikroskobik analizler, spermin fonksiyonel ve yapısal kalitesinin değerlendirilmesinde en kritik aşamayı oluşturur. Bu aşamada sperm hücrelerinin hareket, yapı ve genetik bütünlüğü detaylı olarak incelenir (Amann ve Waberski, 2014).

4.2.1. Sperm Motilitesi

Sperm motilitesi, fertilizasyon kapasitesinin en önemli göstergelerinden biridir. Toplam motilite tüm hareketli spermleri kapsarken, progresif motilite ileri doğru etkili hareket eden sperm oranını ifade eder. CASA (Computer Assisted Sperm Analysis) sistemleri, motilitenin objektif ve tekrarlanabilir şekilde değerlendirilmesini sağlar (Verstegen et al., 2002; Amann ve Waberski, 2014). Yüksek progresif motilite oranı, fertilizasyon başarısı ile doğrudan ilişkilidir.

4.2.2. Sperm Yoğunluğu

Sperm yoğunluğu, ejakülat başına düşen spermatozoon sayısını ifade eder ve fertilite değerlendirmesinde önemli bir parametredir. Hemasitometre (Neubauer kamarası) veya spektrofotometrik yöntemler kullanılarak belirlenebilir. Düşük sperm yoğunluğu, testiküler fonksiyon bozuklukları veya hormonal dengesizliklerle ilişkilendirilebilir (Senger, 2012; Johnston et al., 2001).

4.2.3. Morfoloji

Sperm morfolojisi, sperm hücrelerinin yapısal bütünlüğünü ifade eder ve fertilizasyon kapasitesi açısından kritik öneme sahiptir. Baş, orta parça ve kuyruk anomalileri ayrı ayrı değerlendirilir. Normal morfoloji oranının düşük olması, fertilite oranlarında belirgin azalmaya neden olabilir (Oettlé, 1993). Özellikle baş anomalileri, oosit penetrasyon kapasitesini doğrudan etkiler.

4.2.4. Canlılık (Viyabilite)

Sperm viyabilitesi, canlı ve ölü sperm hücrelerinin oranını belirlemek amacıyla değerlendirilir. Eozin-nigrosin boyama yöntemi, canlı spermelerin boyayı dışlaması prensibine dayanır. Canlılık oranının yüksek olması, sperm kalitesinin iyi olduğunu ve fertilizasyon potansiyelinin yüksek olduğunu gösterir (Senger, 2012).

4.2.5. Akrozom Bütünlüğü

Akrozom, spermatozoonun oositi fertilize edebilmesi için gerekli enzimleri içeren yapıdır. Akrozomal hasar, fertilizasyon yeteneğinde ciddi azalmaya neden olur. Akrozom bütünlüğünün korunması, özellikle kriyoprezervasyon sonrası sperm kalitesinin değerlendirilmesinde kritik bir parametredir (Amann ve Waberski, 2014).

4.2.6. DNA Bütünlüğü

Sperm DNA bütünlüğü, fertilizasyon sonrası embriyonik gelişimin başarısı açısından temel belirleyicilerden biridir. DNA hasarı, erken embriyonik kayıplar ve düşük fertilite oranları ile ilişkilidir. İleri düzey analiz teknikleri (örneğin TUNEL testi ve SCSA) sperm DNA fragmentasyon oranını belirlemek için kullanılmaktadır (Kumaresan et al., 2017).

5. Sperma Kalitesini Etkileyen Faktörler

Sperma kalitesi, erkek köpeklerde fertilite kapasitesinin en önemli belirleyicilerinden biridir ve hem spermatogenez süreci hem de epididimal olgunlaşma aşamalarının bütünlüğü ile doğrudan ilişkilidir. Sperm üretimi, testiküler mikroçevre, hormonal düzenleme ve sistemik sağlık durumundan etkilenen dinamik bir süreçtir ve bu süreçte meydana gelen herhangi bir bozulma, ejakülat kalitesinde belirgin düşüşlere yol açabilir (Watson, 2000; Johnston et al., 2001).

5.1. Yaş

Erkek köpeklerde yaş, sperma kalitesi üzerinde belirleyici bir faktördür. Pubertaya ulaşma süreciyle birlikte spermatogenez aktif hale gelir ve genellikle 2–5 yaş aralığında maksimum fertilite kapasitesine ulaşılır. İleri yaşlarda ise testiküler dejenerasyon, hormonal üretimde azalma ve oksidatif stres artışı nedeniyle sperm motilitesi, yoğunluğu ve morfolojik normalite oranlarında düşüş gözlemlenebilir (Feldman ve Nelson, 2004; Johnston et al., 2001). Yaşlanmaya bağlı olarak DNA fragmentasyonu riskinin artması da fertilizasyon başarısını olumsuz yönde etkileyebilir (Watson, 2000).

5.2. Beslenme

Beslenme, spermatogenez sürecinin enerji ve mikrobeyin gereksinimlerini karşılayan temel çevresel faktördür. Yetersiz protein alımı, vitamin ve mineral eksiklikleri (özellikle çinko, selenyum ve E vitamini), sperm üretiminde azalma ve morfolojik bozukluklarla ilişkilidir. Antioksidan kapasitenin düşük olması, reaktif oksijen türlerinin artmasına neden olarak sperm hücre zarında lipid peroksidasyonuna yol açabilir (Aitken ve Baker, 2006; Watson, 2000). Dengeli ve kaliteli bir diyet, hem sperm üretimini hem de sperm fonksiyonlarını destekler.

5.3. Çevresel Stres

Çevresel stres faktörleri, özellikle ısı stresi, erkek köpeklerde spermatogenez üzerinde güçlü inhibe edici etkilere sahiptir. Testislerin vücut sıcaklığından düşük bir ortamda çalışması gerektiği için, yüksek çevre sıcaklıkları germ hücrelerinde dejenerasyon ve sperm DNA hasarına yol açabilir. Ayrıca transport, barınma koşulları, gürültü ve sosyal stres gibi faktörler de kortizol seviyelerini artırarak hormonal dengeyi bozabilir (Watson, 2000; Setchell, 1998). Kronik stres, sperm motilitesi ve canlılık oranlarında düşüşe neden olur.

5.4. Hastalıklar

Sistemik veya lokal üreme sistemi hastalıkları, sperm kalitesini doğrudan etkileyen önemli faktörler arasında yer alır. Orşit, epididimit ve prostat hastalıkları sperm üretimini ve taşınmasını olumsuz etkileyebilir. Ayrıca brucellosis, leptospiroz ve bazı viral enfeksiyonlar testiküler dokuda kalıcı hasar oluşturabilir (Johnston et al., 2001). Endokrin hastalıklar (hipotiroidizm, hipoadrenokortisizm) da hormonal eksiklikler yoluyla spermatogenez baskılayabilir (Feldman ve Nelson, 2004). Enfeksiyonlara bağlı inflamasyon, sperm DNA bütünlüğünü bozarak fertilite kaybına yol açabilir (Watson, 2000).

5.5. Genetik Faktörler

Genetik yapı, sperm üretim kapasitesi ve sperm hücrelerinin kalitesinde temel belirleyicidir. Kalıtsal kromozomal anomaliler, spermatogenezde duraksama veya bozuk sperm oluşumuna neden olabilir. Bazı ırklarda görülen herediter testiküler hipoplazi veya ilerleyici dejeneratif testis hastalıkları fertiliteyi ciddi

şekilde sınırlar (Johnston et al., 2001). Ayrıca DNA tamir mekanizmalarındaki genetik varyasyonlar, sperm DNA bütünlüğünü etkileyerek embriyonik gelişim başarısını düşürebilir (Aitken ve Baker, 2006).

Genel Değerlendirme

Sperma kalitesi, çok faktörlü bir etkileşim sonucunda ortaya çıkan kompleks bir parametredir. Yaş, beslenme, çevresel stres, hastalıklar ve genetik yapı gibi faktörler spermatogenez sürecinin farklı aşamalarını etkileyerek sperm üretimi, morfolojisi, motilitesi ve genetik bütünlüğü üzerinde belirleyici rol oynar. Bu nedenle erkek köpeklerde fertilite değerlendirmesi yapılırken yalnızca ejakülat analizi değil, bu faktörlerin tümü birlikte değerlendirilmelidir (Watson, 2000).

6. Sonuç

Erkek köpeklerde üreme fonksiyonlarının etkin bir şekilde değerlendirilebilmesi, üreme sisteminin anatomik ve fizyolojik özelliklerinin doğru ve bütüncül biçimde anlaşılmasına bağlıdır. Testisler, epididimis, aksesuar seks bezleri ve penis gibi yapıların işlevsel bütünlüğü, spermatogenez ve sperm taşınması süreçlerinin temelini oluşturur ve bu yapıların herhangi birindeki bozukluk fertiliteyi doğrudan etkileyebilir (Johnston et al., 2001; Feldman ve Nelson, 2004).

Spermanın uygun yöntemlerle alınması ve standardize edilmiş tekniklerle değerlendirilmesi, erkek fertilesinin objektif olarak belirlenmesinde kritik bir aşamayı temsil eder. Özellikle manuel ejakülasyon yöntemi ile elde edilen semen örneklerinin makroskopik ve mikroskopik analizlere uygun şekilde hazırlanması, değerlendirme doğruluğunu artırmaktadır (Senger, 2012; Amann ve Waberski, 2014).

Spermatolojik parametrelerin (motilite, morfoloji, yoğunluk, viyabilite, akrozom ve DNA bütünlüğü) detaylı ve çok yönlü şekilde analiz edilmesi, fertilite potansiyelinin yalnızca yüzeysel değil, fonksiyonel ve genetik düzeyde de değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Bu kapsamlı yaklaşım, özellikle düşük fertiliteye sahip bireylerin erken dönemde tespit edilmesine olanak sağlar (Watson, 2000; Kumaresan et al., 2017).

Gelişen biyoteknolojik yöntemler sayesinde semen analizleri artık daha objektif, tekrarlanabilir ve yüksek hassasiyetli hale gelmiştir. CASA sistemleri, DNA hasar analizleri ve ileri akrozom değerlendirme teknikleri, klasik mikroskopik incelemelerin ötesine geçerek daha güvenilir veri elde edilmesini sağlamaktadır (Verstegen et al., 2002; Amann ve Waberski, 2014). Bu gelişmeler, damızlık seçiminde genetik kalitenin artırılmasına ve üreme verimliliğinin optimize edilmesine önemli katkılar sunmaktadır.

Sonuç olarak, modern veteriner reproduksiyon pratiğinde spermatolojik muayeneler, yalnızca tanısal bir araç değil, aynı zamanda seleksiyon ve üreme

yönetimi stratejilerinin temel bileşeni haline gelmiştir. Bu nedenle erkek köpeklerde üreme başarısının artırılmasında spermatolojik değerlendirmelerin sistematik, standart ve bilimsel temellere dayalı olarak uygulanması vazgeçilmez bir gereklilik olarak kabul edilmektedir (Watson, 2000; Johnston et al., 2001).

7.KAYNAKÇA

- Aitken, R. J., & Baker, M. A. (2006). Oxidative stress and male reproductive biology. *Reproduction, Fertility and Development*, 18(5), 585–593.
- Amann RP (1981). A critical review of methods for evaluation of spermatogenesis. *Journal of Andrology*, 2: 37–58.
- Amann RP, Waberski D (2014). Computer-assisted sperm analysis (CASA): Capabilities and potential developments. *Theriogenology*, 81: 5–17.
- Bearden, H. J., Fuquay, J. W., & Willard, S. (2004). *Applied Animal Reproduction*. Pearson.
- Concannon PW (2011). Reproductive cycles of the domestic dog. *Animal Reproduction Science*, 124: 200–210.
- Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG (2017). *Textbook of Veterinary Anatomy*. 5th ed., Elsevier, St. Louis.
- England GCW, von Heimendahl A (2010). *BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology*. 2nd ed., BSAVA, Gloucester.
- Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (2004). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Saunders.
- Hafez B, Hafez ESE (2000). *Reproduction in Farm Animals*. 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS (2001). *Canine and Feline Theriogenology*. Saunders, Philadelphia.
- Kumaresan A, Johannisson A, Al-Essawe EM, Morrell JM (2017). Sperm functional tests and their predictive value for fertility. *Theriogenology*, 91: 63–74.
- Kumaresan, A., et al. (2017). Sperm DNA integrity and fertility outcomes in mammals. *Reproductive Biology*, 17(2), 1–10.
- Kustritz MVR (2005). Collection of canine semen. *Theriogenology*, 64: 747–754.
- Oettlé EE (1993). Sperm morphology and fertility in the dog. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, 47: 149–160.
- Oettlé, E. E. (1993). Sperm morphology and fertility in the dog. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, 47, 383–389.
- Senger PL (2012). *Pathways to Pregnancy and Parturition*. 3rd ed., Current Conceptions Inc., Washington.
- Setchell, B. P. (1998). Heat and the testis. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement*, 53, 231–244.
- Verstegen J, Iguer-Ouada M, Onclin K (2002). Computer assisted semen analyzers in andrology research and veterinary practice. *Theriogenology*, 57: 149–179.

Watson PF (2000). The causes of reduced fertility with cryopreserved semen. *Animal Reproduction Science*, 60–61: 481–492.



BÖLÜM 64

Veteriner Mikrobiyolojide Gelişmiş Mikroskopi*

Cesur Köksal Özbahar¹ & Uçkun Sait Uçan²

GİRİŞ

Mikroskopi, çıplak gözle incelenemeyecek kadar küçük nesnelerin mikroskop adı verilen araçlar ile incelenmesidir. Fiziksel dünya ile ilgili oluşumları ve hatta kavramları ancak ve büyük ölçüde çeşitli objeleri gözümüzle görebildiğimiz düzeyde anlayabilmekteyiz. Mikroskobun icadı ile bilim insanları çıplak gözle görülemeyecek nesneleri incelemeye başlamaları sonucunda bir çığır açılmıştır. Mikroskopinin başlangıcı olan optik mikroskoplar bilim çağının hızla ilerlemesinde önemli rol oynayan buluşlardandır. Optik mikroskoplar ile yaklaşık 1.000 kez büyütme elde etmek mümkündür. Işığın kırılma prensiplerine bağlı olarak ışık mikroskobunun büyütme gücü ve çözünürlüğü görüntü kalitesini belirleyen unsurlardır. Işık mikroskobunda (görünür ışığın) dalga boyu yaklaşık olarak 400-700 nm arasındadır (Macnab, 1976; Cappuccino ve Sherman, 1998).

Günümüzde farklı amaçlar için geliştirilmiş çeşitli mikroskoplar mevcuttur. Basit, Işık, Faz Kontrast, Floresan, Karanlık Saha, Streo, İnverted, Elektron, Dijital ve Atomik Kuvvet gibi mikrobiyolojide kullanılanlar mikroskoplar ile daha ziyade diğer alanlarda kullanılan Akustik Polarize, X-Işını, USB ve Cep mikroskoplar ile biyoloji dışı kullanım için geliştirilmiş (metal yüzeyleri incelemeye yarayan) Metalurji amaçlı mikroskoplar sayılabilir (Anonim, 2023a). Bu metinde çeşitli mikroskoplar basitten gelişmişe doğru incelenerek ele alınacak, veteriner mikrobiyolojideki kullanım alanları ve önemleri tartışılacaktır.

1.Mikrobiyolojide Kullanılan Mikroskoplar

Basit Mikroskop

Antony von Luwenhook'un geliştirdiği ilk mikroskoptur. Aynı prensip ile üretilen modelleri günümüzde hala kullanımdadır.

Çalışma prensibi basit büyüteç çalışma ilkesidir yani sisteminde sadece 1 adet dış bükey mercekle (konveks lens) vardır. Işık kaynağı doğal ışıktır. Basit mikroskoplar göz ile seçilemeyen objelerin tanınmasına yardım ederler.

* Aynı isimli doktora seminerinden özetlenmiştir.

¹ Veteriner Hekim, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
0009-0009-7849-3697

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
0000-0002-2677-179X

Günümüzde kullanım alanları; saat ve mücevherat (elmasın kalitesinin değerlendirilmesi) yapımı, ziraatta toprak tiplerinin tanınmasında, dermatologlarca deri lezyonlarının detaylı incelenmesinde, mantar ve alg muayenesinde, fibrin ipliklerinin muayenesi ve pul (Filateli) vs. incelemeleri olarak sıralanabilir (Leemon, 2017).

Işık Mikroskobu (Compound Light Microscope; Bright Field Microscope; Aydınlik Saha Mikroskobu; Standart Işık Mikroskobu)

Işık Mikroskobu mikrobiyoloji laboratuvarlarında en fazla kullanım alanı bulan mikroskop tipidir. Çalışma prensibi, birden fazla merceğin (oküler ve objektifler) bulunduğu veya bir arada kullanıldığı bir mikroskoptur. X1000'e kadar büyütme gücündedir. Mikroorganizmaların morfolojilerinin ve hareketlerinin incelenmesi, histopatoloji, sitopatik etki ve hücre bileşenlerinin incelenmesinde kullanılmaktadır.

Görünür ışığın dalga boyu yaklaşık 0,4-0,7 µm arasında olduğu anımsanırsa bu dalga boyunun alt sınırından daha küçük olan objelerin görüntüsünün net olarak oluşturulamayacağı anlaşılabılır. Dolayısıyla nispeten düşük çözünürlüğe ve görüntü kontrastına sahiptir. Canlı iç yapıların görüntülenmesinde kullanımı uygun değildir. Preparat ince hazırlanmalı ve boyanmış olmalıdır. Ancak preparat boyanmadan bakterilerin hareket muayenesinde bu mikroskobun kullanımı mümkündür (WHO, 1999; Ucan ve Erganis, 2005). Işık mikroskobu ile kan hücrelerinin sayımı da yapılabilir (Thrall ve ark, 2012; Ucan ve Sayın, 2019).

Faz Kontrast Mikroskop

Kurutulmamış, tespit edilmemiş, boyanmamış ve lam lamel arasına yerleştirilmemiş örneklerin bir kontrast yardımıyla gözlenmesini sağlar. İki önleyici filtre eş zamanlı olarak çalışır; bunlardan ilki çerçeveden gelen ışık haricindeki ışığı engellerken (ki bu önleyici filtre kondansatörün altındadır), ikincisi ise (objektif düzeneğinin içerisinde bulunur) birinci filtreden kaynaklanan ayna çerçeveden gelen ışığı engeller. Böylece koyu renk ve açık gri renk görüntüler oluşur.

En önemli kullanımı canlı haldeki hücreyi doğal halinde gözlemleme olanağı sunmasıdır. Mikrobiyolojide virüsler ve pirionlar hariç bakterilerden, helmintler ve larvalarının incelenmesine kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir. Ayrıca hücrelerin bileşenlerini ve hücresel süreçleri incelemeye yarar. İnce doku preparatlarının incelenmesinde de kullanılır. Bunun dışında litografik incelemeler ve diğer amaçlar için de (lateks dispersiyonunun incelenmesi) kullanılmaktadır.

Kalın hazırlanmış preparatlar için uygun değildir. Gölgeleme etkisi muayenede zorluk çıkarabilir. Kondansatör halkası, açıklığı ve çözünürlüğü sınırlamaktadır (Mortimer Abramowitz ve Davidson, 2002).

Floresan Mikroskop

Floresan Mikroskop, bir numunenin büyütülmüş bir görüntüsünü oluşturmak için floresan veya fosforesans kullanan bir optik mikroskoptur. Aslında modifiye edilmiş bir ışık mikroskobudur. Bu mikroskop, hücreleri ve hücre organellerini incelemek, spesifik proteinleri, antijenleri ve immunoglobulinleri tanımlamak için kullanılabilir. Çok yüksek hassasiyete sahiptir.

Bir floroforla boyanmış bir nesneye tek renkli ışık verildiğinde veya ulaştığında, ışığı yeniden yayılır. Yayılan ışık, numunenin büyütülmüş bir görüntüsünü oluşturmak için algılanır. Örnek, florofor ile boyanır ve mikroskoba yerleştirilir. Yüksek enerjili ışık üretilir ve bir uyarma filtresinden geçirilir. Bu filtre, yalnızca floresan molekülü uyarabilen belirli kısa dalga boyundaki (UV bölgesi) ışığın diğer tüm dalga boyundaki ışığın içinden geçmesine ve bloke etmesine izin verir. Filtrelenen ışık, bir dikroik filtre kullanılarak numuneye yansıtılır. Florofor, elektronun daha yüksek bir enerji durumunda uyarılmasına neden olan ışık ışınlarını emer. Uyarılmış elektronlar, uyarılmış enerjiyi daha uzun bir dalga boyuna sahip ışık ışınları şeklinde serbest bırakarak temel duruma geri döner. Yayılan ışık dikroik aynadan geçer ve emisyon filtresine çarpar. Bu filtre, kısa dalga boyundaki ışığı engeller ve daha uzun dalga boyundaki ışığın oküler lenslerden bir dedektör sistemine geçmesine izin verir. Dedektörde büyütülmüş bir görüntü oluşur. Arka plan karanlık olarak gözlenir ve görüntü parlak olarak görünür.

Tespit edilmiş ve canlı hücreler ile hücre organellerinin çalışma ve fizyolojik durumunu ölçmek için kullanılır. Klinik numunelerde aside dirençli bakterilerin, sıtma parazitlerinin ve diğer mikroorganizmaların tespiti makromolekülleri ve nükleik asitleri incelemek için immunoloji ve biyokimya alanlarında kullanılır.

Florofor kısa dalga boyunda ışıkla uzun süre uyarıldığında floresan özelliğini kaybeder buna *foto ağartma* denir ve bu durum örneğin gözlenmesi için zaman aralığını sınırlar, canlı hücreler üzerinde floroforun fototoksik etkileri vardır ve floresan molekülü, aydınlatıldığında reaktif maddeler üretebilir bu da fototoksik etkiyi daha da artırır (Spring, 1991, 2003).

Floresan Mikroskop Çeşitleri

Farklı floresan mikroskop türleri bulunmaktadır. Bazı türleri şunlardır;

Epifloresan Mikroskop

Epifloresan Mikroskop, en yaygın floresan mikroskop türüdür. Bu tipte, floroforun uyarılması ve floresanın saptanması aynı ışık yolu aracılığıyla yapılır, yani hem uyarıcı ışık hem de yayılan ışık bir objektif mercekten geçer (Böhmer ve Enderlein, 2003).

Konfokal Mikroskop (Lazer Taramalı Konfokal Mikroskop)

Konfokal Mikroskop, floresan mikroskop çalışma prensibine çok benzer bir prensip ile çalışır ve aydınlatma kaynağı olarak lazer ışınları kullanır. Objelerin 3 boyutlu incelenmesinde tercih edilir. Bu mikroskop odak dışı ışığı bloke etmek için uzamsal bir iğne deliği kullanan ve daha yüksek çözünürlüklü ve görüntü kontrastlı bir 3 boyutlu görüntü geliştirmek için yalnızca odak düzleminde gelen ışığı kullanan bir mikroskoptur. Aynı zamanda *lazer taramalı konfokal mikroskobu* olarak da adlandırılır.

Nispeten kalın numunelerin 2 veya 3 boyutlu görüntülerini üretmek için kullanılan bir mikroskop türüdür. Bu tipte, uyarma ışığı, odak düzlemi üzerinde uzanan numunenin belirli bir noktasına odaklanır. Odak noktası, tüm numuneyi taramak ve 3 boyutlu bir görüntü oluşturmak için optik olarak manipüle edilir. Daha iyi kontrasta sahip yüksek çözünürlüklü bir görüntü elde edilir.

Aydınlatma için lazer ışığı kullanılır. Floroforla boyanmış numunenin üzerinden lazer geçirilir. Yayılan floresan ışık, optik yolda bulunan bir iğne deliğinden geçirilir. Odak noktasından yayılan ışığın diğer tüm arka plan ışıklarını bloke ederek geçmesine seçici olarak izin verir. Işık, bir foto çoğaltıcı tüp tarafından elektrik sinyaline dönüştürülür. Bilgisayar yazılımı elektrik sinyalini analiz eder ve 3 boyutlu bir görüntü üretir (Hovis ve Heuer, 2010).

Toplam Dahili Yansıma Floresan (TIRF) Mikroskobu

Yüksek kırılma indisine sahip katı bir yüzeye yakın sulu bir ortamda florofor moleküllerini seçici olarak görüntülemek için kullanılan bir floresans mikroskop türüdür. Daha iyi kontrastlı yüksek çözünürlüklü görüntüler, azaltılmış arka plan ve daha parlak, daha net görüntüler avantajlarını teşkil eder (Ferenczi, 2009).

Karanlık Saha Mikroskobu

Karanlık Saha Mikroskobu, karanlık alanda parlak bir görüntü vermek için yalnızca örnek tarafından saçılan ışığı kullanarak görüntüyü sağlayan bir mikroskoptur. Bu mikroskop aslında kaynaktan gelen ışığın objektife ulaşmasını engelleyen yoğunlaştırıcı merceğin altında ekstra opak bir disk kullanılan modifiye bir ışık mikroskobudur. Işık mikroskobundan daha yüksek çözünürlük ve daha iyi kontrast üretir. Preparatın boyanmasına gerek yoktur.

Bakterilerde hareket, spiroket gibi çok ince bakterilerin muayenesi, kapsüllü mikroorganizmaların incelenmesi, sitolojik preparatlarda iç organellerin incelenmesi ayrıca bilgisayar farelerinin çalışmasının sağlanmasında ve nanopartiküllerin tiplendirilmesinde hiperspektral görüntülemelerde kullanılır.

Toz zerrecikleri veya diğer kirlenici maddeler yanlış görüntüye sebep olabilir, ışığı daraltabilir. Lam üzerinde mutlaka ince yayılım gerekir. Ayrıca numuneler ıslak olmalı ve aydınlatma yeterince güçlü olmalıdır.

Bakteri hareket organeli kamçı muayenesi için mükemmel bir teknik olan karanlık saha mikroskopisi ile bakteri hücresinde yer alan flagellalar boyanmadan gözlemlenirler. Örneğin *Salmonella Typhimurium* peritrik *Pseudomonas* türleri ise polar flagellalıdır ve KSM ile gözlemlenirler (Macnab, 1976).

Stereo Mikroskop

Diseksiyon Mikroskobu veya Stereo Mikroskop, düşük büyütme bir görüntü üretmek (genellikle 10X, 40X) için bir numunenin yüzeyinden yansıyan ışıkları kullanan bir tür ışık mikroskobudur. Öncelikle diseksiyon veya disseke örneklerin görüntülenmesi sırasında kullanılır, bu nedenle diseksiyon mikroskobu olarak adlandırılır. Bu mikroskop, kesiti alınan ve tespit edilen preparatları/nesneleri görüntüleyen diğer ışık mikroskoplarının aksine 3 boyutlu nesneleri görüntüleyebilir.

Bir stereo mikroskop, iki farklı ışık yoluna odaklanan ve stereoskopik bir görüntü oluşturan iki oküler lens kullanır. Diseksiyon için kullanılan üst ışık ve görüntüleme için kullanılan alt ışık vardır. Bir stereo mikroskobunun objektif lensleri silindirik koninin içindedir ve bu nedenle bileşik ışık mikroskoplarında olduğu gibi görülemez. Sahne ayrıca normal bir bileşik mikroskoptan daha büyüktür. Genellikle numunenin hareket etmesini önlemek için bir oluk bulunur. Dürbün mantığı ile çalışır ve 3 boyutlu görüntü elde etmeyi amaçlar.

Veteriner mikrobiyolojide de kullanım alanı bulan bu mikroskopi türü özellikle diseksiyon ve mikrocerrahi prosedürlerinde tercih edilir. Arkeolojik eserler ve jeolojik örneklerin incelenmesi saatler, mikroçipler, cep telefonları, devre kartları vb. gibi nano elektrikli cihazların imalatı ve tamirinde yararlanılması diğer kullanım alanlarını oluşturur.

Düşük büyütme ve pahalı bir sistem olması da bu mikroskobun kullanımını sınırlandırmaktadır (Windecker ve ark., 1997; Schreier ve ark., 2004).

Ters (inverted) Mikroskop

Bu mikroskop türünde objektif lensleri ve taret tablanın altında, aydınlatıcı ve kondansatörü tablanın üzerinde olan bir ışık mikroskobu türüdür. Çalışma prensibi ve enstrümantasyonu basit/bileşik/dik bir mikroskoba benzer, ancak ışık kaynağının, taretin, objektif lenslerin konumu ters çevrilmiştir. Bazı dijitalleştirilmiş türlerde kamera, numunelerin fotoğraflarını veya videolarını çekmek için sabitlenir.

Hücre ve doku kültürü çalışmaları için mükemmeldir. Ayrıca metalurjik işlemlerde metalleri ve mineralleri gözlemlemek için kullanılır. *Mycobacterium tuberculosis*, *Phytophthora spp.*'yi tespit etmek için mikrobiyolojide de kullanılmaktadır.

Sayıda çok sınırlı ve pahalı olması, örneği tutmak için kullanılan lam veya petri kabının kalınlığının görüntülemeyi etkilemesi dezavantajlarıdır (Liu ve ark., 2010; Zimic ve ark., 2010).

Elektron Mikroskobu

Elektron mikroskobu (EM) görüntü oluşturmak için ışık yerine elektronları kullanan bir mikroskoptur. Nesnelerin görünebilmesi, nesnelerden yansıyan ışınlarla bağlı olduğu için küçük ölçekli nesnelerin incelenebilmesi için çok daha kısa dalga boylu ışınlar kullanılmıştır. Elektron mikroskopta cam merceklerin yerini elektromıknatıslar almıştır. Elektronların çok kısa dalga boyu nedeniyle, bu mikroskop X10.000 ve üzerine kadar büyütme ile çok yüksek çözünürlüklü bir görüntü üretir. Çok yüksek kontrastlı, ayrıntılı yapıları ortaya çıkaran çok yüksek kaliteli görüntüler üretilir. 0,2 nm'ye kadar olan numuneler, bir elektron mikroskobu kullanılarak net bir şekilde görüntülenebilmektedir (Benjamin ve Raymond, 1978).

Örnekleri aydınlatmak ve görüntüler üretmek için görünür ışıktan yaklaşık 100.000 kat daha kısa dalga boyuna sahip hızlandırılmış elektronlar kullanılır. Genellikle ısıtılmış bir tungsten veya alan emisyon filamanı olan elektron tabancası, yüksek voltajlı (100–1000 kV) elektron akışı oluşturmak için kullanılır. Bu elektronlar, bir vakum sisteminde bir anot plakası kullanılarak hızlandırılır ve elektromanyetik mercekler kullanılarak numune üzerinde odaklanır. Elektron ışını numuneden geçer ve numune bileşenleri ile etkileşime girer. Numuneye çarptığında, elektronlar saçılır. Saçılma derecesi, numunenin kırılma indisine veya kalınlığına bağlıdır. Numuneden saçılan elektronlar toplanır ve objektif ve oküler elektromanyetik merceklerden geçirilir. Bu dağınık ışınlar algılanır ve manyetik lensler tarafından oldukça büyütülmüş görüntülere dönüştürülür (Bozzola ve Russell, 1999).

Son yıllarda tanı alanında, moleküler düzeyde yeni tekniklerin geliştirilmesi ile viral ve bakteriyel kaynaklı hastalıkların giderek daha iyi tespit edilmesini kolaylaştıran büyük bir ilerleme olmuştur. Bu ilerlemeye rağmen, elektron mikroskobu bu tür tekniklerin uygulanmasında mükemmel ve hassas bir araç olmaya devam etmektedir ve bu ajanların hızlı teşhisi için kullanılabilir (Hyatt, 1989).

Elektron Tabancası (Elektron Kaynağı)

Numune aydınlatması için elektron ışınları üreten bir cihazdır. Bir katot ve bir anot içerir. Katot genellikle bir tungsten filamandır. Tungsten filaman, vakumda yüksek voltajlı bir akım kullanılarak ısıtıldığında elektronlar salınır. Filamanın etrafındaki negatif bir kapak, salınan elektronları, pozitif anot tarafından numuneye doğru hızlandırılan odaklanmış bir elektron ışınına hapseder.

Elektromanyetik Lensler

Büyütme için cam mercekler kullanan ışık mikroskoplarının aksine, elektron mikroskobu manyetik bobinler (elektromıknatıslar) tarafından üretilen manyetik alanları kullanır. Bu tür bir mercek, belirli enerjiye sahip elektronların diğer elektronları geçmesine ve bloke etmesine izin verir. Üç tip elektromanyetik mercek vardır; hızlandırılmış elektron ışınını numune üzerinde ince ve sıkı bir ışın olarak odaklayan yoğunlaştırıcı mercek, etkileşimden sonra numuneden çıkan elektron ışınını toplayan ve görüntüyü büyötmek için bükten objektif lens, ve objektif lensler tarafından oluşturulan görüntüyü daha da büyöten projektör (oküler) lenslerdir.

Diyafram Sistemi

Bunlar, numuneye çarpmadan önce ve sonra elektron demetinden istenmeyen elektronları filtreleyen iğne delikleridir. Bu sistem 2–100 µm çapında mikroskobik bir deliğe sahip ince diskler içerir. Yoğunlaştırıcı merceğin altında bir yoğunlaştırıcı açıklığı ve objektif ile projektör mercekleri arasında bulunan bir objektif açıklığı olmak üzere 2 açıklık vardır.

Örnek tutucu

Numuneleri sabit bir pozisyonda tutmak ve konumlandırmak için mekanik kollu bir platformdur. Metal bir ızgara tarafından tutulan son derece ince karbon filminden oluşur.

Vakum sistemi

Tüm lensler, açıklık, numune tutucu ve numuneler kapalı bir vakum kolonunda düzenlenir. Vakumu korumak için oldukça etkili vakum pompaları kullanılır. Vakum, elektronların çarpışmadan ve yollarından saçılmadan üretilmesine ve hareket etmesine izin verir.

Görüntüleme Sistemi

Bu sistem, görüntüleri yeniden odaklamak, büyötmek ve yansıtmak için elektromanyetik lensler, görüntü geliştirme için bir ekran ve görüntü kaydetme ve görüntüleme için bir kamera içerir. Ekran genellikle elektronlar tarafından darbe aldığında parlayan fosforlu bir plakadır. Oluşan nihai görüntüye elektron mikrofrafı adı verilir ve fosforlu bir levhada veya bir monitörde görüntülenir. İki çeşit elektron mikroskobu vardır; Bunlardan birincisi Transmisyon (geçirimli) elektron mikroskobu (TEM) diğeri ise taramalı elektron mikroskobu (SEM)'dur (Slayter ve layter 1992; Williams ve Carter, 1996; Ohi ve ark., 2004).

Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)

Bir numunenin büyötlölmüş bir görüntüsünü geliştirmek için iletilen elektronları kullanan bir tür elektron mikroskobudur. Bu sistemde, 100 nm'den fazla olmayan (bileşik mikroskopta kullanılan örneklerden yaklaşık 200 kat daha

ince) çok ince örnekler kullanılır. Elektronlar, bir yoğunlaştırıcı mercekle kullanılarak numuneye odaklanır. Elektronlar, numunenin bileşenleri ile etkileşime girer ve numuneden dışarı yayılır. Yayılan elektronlar objektif ve oküler elektromanyetik merceklerden geçirilir ve bir floresan ekrana yansıtılır. Elektronlar floresan ekrana çarptığında büyütülmüş bir görüntü oluşur. En yaygın kullanılan elektron mikroskobudur. Çok yüksek çözünürlüklü ve 2 ile 50.000X büyütme iki boyutlu, siyah beyaz görüntüler üretir (Bozzola ve Russell, 1999).

TEM'de elektron demeti ultra ince numune üzerine gelir. Elektronların bazıları emilir, bazıları dağılır ve bazıları iletilir. TEM'in yapısı şunlardan oluşur: elektron kaynakları için elektron ateşleyici, bir yoğunlaştırıcı mercek elektron ışığını numune düzleminde bulunan numuneye odaklar, bir objektif mercek ve iletilen elektron ışığını bir floresan ekrana iki projektör merceği odaklar ve bir kamera görüntüyü kayıt eder (Slayter ve Slayter, 1992).

Proteinleri, virüsleri ve hücreleri doğal hallerinde bir elektron mikroskobunda atomik çözünürlükte doğrudan görüntülemek mümkün değildir. Bunun olmamasının birinci nedeni, elektronların organik madde ile etkileşiminden kaynaklanan hasardır. Elektron ışıması, kimyasal bağların kırılmasına ve serbest radikallerin oluşmasına yol açar, bu da ikincil hasara neden olur (Glaeser, 1971). Elektron kaynaklı numune hasarını azaltmanın yolu, moleküler yüzeylerin, radyasyona daha az duyarlı olan *uranil asetat* gibi ağır atomlar içeren reaktiflerle kaplandığı *negatif boyama* yöntemini kullanmaktır. Elektronlar biyolojik numunelere nüfuz etmedikleri için, esas olarak numune yüzeyinin bir dökümü yani yüzeyin yüksek kontrastlı bir görüntüsü elde edilir (Ohi ve ark., 2004). Görüntünün parlaklığı örneğin içinden geçen elektronların sayısı ile doğru orantılıdır (Williams ve Carter, 1996).

Örnek Alma

TEM'de elektronlar görüntüyü oluşturmak için numunenin içinden geçer. Kullanacak örnekler uygun bir şekilde alınmalı ve hazırlanmalıdır. Çalışılacak örneğin boyutu genellikle 1 mm³'den küçük olması istenir çünkü kullanılacak fiksatifin doku içine yeterince nüfuz etmesi gerekir. Doku boyutunun büyük olması durumunda fiksatif örneği farklı derecelerde tespit edeceğinden örneğin yüzeyi iç kısımlarına göre daha çok fikse olur. Bu durumda dış kısım aşırı fiksasyondan dolayı zarar görürken, iç kısımlar zayıf penetrasyondan dolayı otoliz riski altındadır. Otoliz olayı hücresel yapıyı yok ettiğinden dolayı yapısal detaylar korunamaz ve görüntü alınamaz. Bu sebeple eğer örnek parçaları büyükse uygun şekilde küçültülmelidir. Örnek kesitleri, elektronların geçebileceği ölçüde çok ince olmalıdır (Hayat, 1981; Uhm ve ark., 1998; Bozzola ve Russell, 1999).

Fikzasyon (Tespit)

Elektron mikroskopta inceleme için alınan örneğe uygulanan birinci basamaktır. Fikzasyonun amacı; dehidrasyon, gömme ve elektronlara maruz kaldığında, yapısının korunduğu şekle getirip sabitlemektir (Benjamin ve Raymond, 1978; Bozzola ve Russell, 1999).

Bu işlemde TEM’de tamponlanmış glutraldehit ile yapılan fikzasyon ve *osmium tetra oksit* (OsO_4) ile yapılan post fiksasyondur. Dokunun tipine göre kullanılacak fiksatif çeşidi, süresi ve oranı değişiklik gösterebilir. Osmium tetra oksit’le lipidler ve karbonhidratlar çok iyi bir şekilde tespit edilirken, proteinlerin büyük bir çoğunluğu tespit edilmez ya da parçalanır. Bu yüzden de enzim araştırmalarında primer fikzasyon için kullanılamaz. Tersiyer fiksatif olarak uranil asetat kullanılabilir ki özellikle lipidler için iyi bir fiksatiftir (Glauert, 1975; Bozzola ve Russell, 1999).

Yıkama

Birden fazla fiksatif kullanılacaksa ilk maddenin fiksasyona katılmayan kısmı yıkanır. Yıkama özellikle aldehit sonrası OsO_4 kullanılacaksa önem taşımaktadır. Çünkü her iki madde de birbirleriyle etkileşmektedir. Genellikle 4°C’de, pH 7,4’de 2 saat içerisinde 3 kez yıkama solüsyonu değişimi uygulanır (Sabatini ve ark., 1963). Yıkama fiksasyonla aynı ısıda yapılmalıdır. Yıkama solüsyonunun osmolaritesi fiksatifinkinden farklı olmalıdır. Çünkü fiksasyonda zarın osmotik yapısı genellikle değişir (Bozzola ve Russell, 1999)

Dehidrasyon

Dehidrasyonun asıl etkisi örneklerden lipidlerin çıkarılmasıdır. Bu oran %95’i bulur. Proteinlerin ise %4’ü çıkarılır. Bu oranlar fazla olursa dokuların hücre ve hücre içi yapıları büzülür. Dehidrasyon için aseton, etanol, etilen glikol, polietilen glikol ve propilen oksid kullanılır. Etanol ve aseton en çok kullanılanlardır. Gömme işleminde kullanılan polyester resin, etanolde çözünmediği için aseton içinde dehidrasyon yapılır. Epoksi resinler, etanol ve asetona göre propilen okside daha kolay çözünebildiğinden dehidrasyonunda en çok propilen oksid kullanılır (Glauert, 1975; Bozzola ve Russell, 1999).

Gömme

Gömme, örneklerden ince kesit almak için sıvı haldeki maddelere penetre olabilen ve sonra katılaşıp bloklar hazırlama aşamasıdır. Genellikle epoksi resin, polyester resin, metil metakrilat olmak üzere üç tür gömme ortamı kullanılır. Bu gömme için kullanılan maddeler uniform ve polimerize olmalı, dehidre edici ajanlarla kolay çözünmeli, daha akışkan olmalı, polimerizasyon ile çok az hacim değiştirmeli, kolay kesit alınabilmeli, elde edilmesi kolay olmalı, elektron bombardımanı altında stabil olmalıdır (Glauert, 1975; Bozzola ve Russell, 1999).

Kesit Alma

Örnekler gömme materyaline gömüldükten sonra etüvde 48 saat bekletilir. Daha sonra ışık mikroskobunda ve elektron mikroskobunda incelenebilmeleri için yarı ince kesitlerinin ve TEM’de incelenebilmeleri içinde ince kesitlerinin alınması gerekir. Yarı ince kesit almanın temel amacı, doku hakkında bilgi sahibi olmak ve kesit almamız için gereken yüzeyi saptayarak doku üzerinde bu kısmın elde edilmesini sağlamaktır. İnce kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat boyaları ile boyanarak TEM’de incelenir (Benjamin ve Raymond, 1978; Bozzola ve Russell, 1999; Palmer, 2019).

Boyama

İM’de görüntü, biyolojik örneklerin bazı dalga boyundaki ışınları tutarken bir kısmını göze yansıtması yoluyla elde edilir. EM’de ise renk yoktur çünkü tek dalga boyunda ışın kaynağı kullanılır. Bu durum insan gözü tarafından ayırt edilmeyi güçleştirir. Bu yüzden örneklerin boyanmasıyla kontrast artırılarak daha iyi görüntü elde edilmeye çalışılır. Pozitif kontrastlama veya negatif kontrastlama yapılarak örnekte detaylı inceleme yapılır. Pozitif kontrastlama örnek detayları aydınlık geri plan üzerinde koyu yapılar olarak izlenir. Pozitif kontrastlamada en sık uranil asetat ve kurşun kullanılır. Negatif kontrastlamada makromolekülün kendisi boyanmazken çevresi yoğun boyanır. Sonuç olarak örnek koyu zeminde açık renk olarak görülür. Kesitlerde kullanılmaz ancak bütün haldeki biyolojik yapıların (virüs, bakteri, hücre organelleri vb.) incelenmesinde kullanılır. Örneğin çevresi basitçe boyanır ve kurutulur. Kalın gömme materyalleri kullanılmadığı için kesitlerdekinden daha iyi bir çözünürlük elde edilir. Negatif kontrastlama tekniği basit ve hızlı olmasının yanı sıra fazla araç-gereç ve deneyim gerektirmez. Hücre organellerinin değerlendirilmesinde ve bazı viral enfeksiyonların hızlı klinik tanısında kullanılır (Brenner ve Horne, 1959; Benjamin ve Raymond, 1978; Bozzola ve Russell, 1999). Teknik, virüsü veya başka bir biyolojik yapıyı çevrelemek için elektron geçirgen olmayan bir maddeyi kullanır ve elektron geçirgen biyolojik malzeme ile görüntülendiği arka plan arasındaki kontrastı gösterir. Görüntü oluşumu, elektronun örnek tarafından tutulması veya saptırılmasının sonucudur (Palmer, 2019). Numune olarak dışkı gibi çeşitli numune türlerinde uygulanabilir, idrar, serum, organ parçaları, veziküller ve periton sıvısı, burun ve dışkı sürüntüleri, hücre kültürü süpernatantları kullanılabilir (Thornhill ve ark., 1977; Plummer ve ark., 1985; Hazelton ve Gelderblom, 2003). Numuneler için bakır veya nikel ızgaralar kullanılır ve karbonla kaplanmadan önce plastik film ön işlemi gerektirir. Formvar, Parlodion ve Pioloform en yaygın olanlarıdır (Curry ve ark., 2006; Schramlová ve ark., 2010).

ELISA ve PCR gibi diğer tekniklerin daha da gelişmesi, vakalarda tanı için TEM kullanımında kademeli bir düşüşe neden olmuştur (Biel ve Madeley, 2001; Rodak ve ark., 2005, Tang ve ark., 2005). Bu antijenik ve moleküler teknikler,

etkeni saptama olarak TEM'den çok daha hassastır. Bu yeni teknikler ayrıca çok sayıda örneğin taranması için daha uygundur (Medici ve ark 2005). Ancak TEM'in klinik virolojideki tanı problemlerini çözmedeki faydaları, son yıllarda birkaç kez açıkça gösterilmiştir. TEM, 1995 yılında Avustralya'da ölümcül solunum yolu enfeksiyonlarından muzdarip atlarda ve insanlarda Hendra virüsü (zoonoz), tanımlanmasında önemli olduğunu gösterdi (Murray ve ark., 1995). Malezya'daki domuz çiftçilerini etkileyen Nipah virüsü (zoonoz), TEM sayesinde keşfedilmiştir (Chua ve ark., 1999). 2003 yılında Hong Kong ve Güney Çin'deki SARS (şiddetli akut solunum sendromu) pandemisinin etkeni ilk olarak TEM tarafından bir koronavirüs olarak tanımlandı ve ardından laboratuvar ve epidemiyolojik araştırmaları başladı (Drosten ve ark., 2003). 2003 yılında ABD'de Wisconsin'da tarla sincabı ile temas eden kişilerde vezikülopüstüler cilt lezyonları, ateş görüldü. Bu kişilerden alınan doku örneklerine TEM'de bakıldığında virionların orthopoxviruslerin özelliği olan tuğla şeklinde olduğu görüldü. Bunun üzerine yapılan PCR testi sonucundan enfeksiyonun maymun çiçeği olduğu ortaya konuldu (Reed ve ark., 2004).

TEM, Veteriner Hekimlikte klinik örneklerden doğrudan viral etkenin tanımlanmasından ziyade etkenin kültürü yapıldıktan sonra karakterizasyonunda önemli yer tuttuğu görülmektedir. Örneğin, 2006 yılında Hırvatistan'da yeniden görülen enfeksiyon kapsamında değerlendirilen tavuk, hindi ve güvecinlerde salgınlar yapan Avian Pox virüsü koryoallontoik membrandan ve enfekte dokulardan SEM ile tipik morfolojisinin ortaya konması ile tanımlanmıştır. Moleküler analizler tavuk ve hindi izolatlarının REV ile entegre olduğunu ancak güvercin suşunda bir kombinasyona rastalanmadığını ortaya koymuştur (Prukner-Radovic ve ark., 2006). Hindilerde, kedilerde, keçilerde, sığırlarda ve yabanıl türlerde de benzer örnekler bildirilmiştir (Roingear et al, 2019).

Escherichia coli (*E. coli*) rekombinant enzimlerle kaplanarak yapay sporulasyonu yapılmıştır. Bu amaçla *E. coli* polidopamin ile kaplanır ki bu tabaka bakteriye UV radyasyonuna, ısıya ve solventlerin etkisine karşı direnç sağlar. Ayrıca bu tabaka sıvı formdaki organik emülsiyonları stabilize eder tek bir reaksiyondan çoklu enzim yollarına kadar değişen pekçok biokatalizin etkili şekilde gerçekleşmesine zemin hazırlar. Bundan amaç endüstriyel anlamda kimyasal dönüşümü (radikaller, solventler gibi) gerçekleştirebilmektir (Sun ve ark., 2022)

Diğer taraftan, TEM biyolojik ürünlerin biyogüvenlik kontrolünde de önemli bir rol oynamaktadır. Kemirgen hücre dizileri; monoklonal antikorlar, rekombinant proteinler, aşılar ve gen terapisi için viral vektörler gibi biyolojik terapötik moleküller üretmek için substrat olarak ve yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu hücre dizilerinin retroviral elementler içerdiği bilinmektedir çünkü kemirgen genomu endojen retrovirüs benzeri dizilerin birçok kopyasını içerir (Weiss, 1982). Hücre kültüründe üretilen intrasisternal A tipi ve R tipi

partiküller gibi partiküllerin çoğu kusurludur fakat bulaşıcı değildir. Bununla birlikte, C tipi partiküller gibi diğer partiküller hücre yüzeyinde tomurcuklanır ve kemirgen olmayan hücreleri enfekte edebilir (Lueders, 1991). Bu nedenle denetleyici kurumlar, kemirgen hücrelerinden elde edilen biyolojik ürünler için geniş bir güvenlik marjı kullanılmasını tavsiye etmektedir. Ayrıca ters transkriptaz tahlillerinin (ters transkriptaz, retrovirüslere özgüdür) TEM ile kontrolü gibi tamamlayıcı tekniklerin kullanılmasını tavsiye ederler (Roingeard, 2008).

Kriyo-EM

Kriyo-EM biyolojik bir makromolekülün üç boyutlu (3D) yapısını aydınlatmak için iyi kurgulanmış bir yöntemdir (Sorzano ve Carazo, 2022). Özünde, kriyojenik koşullar altında bir TEM’de radyasyona duyarlı örneklerin sıvı azot veya sıvı helyum ısılarında tutulan donmuş numuneler kullanılarak görüntülenmesi ilkesine dayanmaktadır. Sıvı azot ısısında görüntüleme, ortam ısısına kıyasla radyasyon hasarının boyutunu altı kata kadar azaltır. Biyolojide, kriyo-EM uygulamaları bozulmamış doku bölümlerinin ve dondurulmuş hücrelerin görüntülenmesinden tek tek bakteri, virüs ve protein moleküllerinin görüntülenmesine kadar geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır (Glaeser, 1971; Dubochet ve ark., 1988; Milne ve ark., 2013).

Yüksek çözünürlüklerde birçok protein yapısı X-ışını kristalografisi ve kriyo elektron mikroskobu ile belirlenmiştir (Bai ve ark., 2015). Prion protein (PrP) bazlı memeli prionlarının yapıları uzun zamandır anlaşılması zor olmuştur. Bununla birlikte PrP moleküllerinin amiloid fibrillerine nasıl birleşebileceğine dair önemli bilgiler, sentetik rekombinant PrP fibrillerinin kriyo-EM çalışmalarından elde edilmiştir (Glynn ve ark., 2020).

Katalaz-peroksidaz, potansiyel olarak zararlı etkisini önlemek için hidrojen peroksidi parçalayarak hücresel bileşenleri koruyabilen bir enzimdir. *E. coli* lizati sonucu ile elde edilen katalaz-peroksidaz enziminin yapısı kriyo-EM ile ortaya konulmuştur (Su ve ark., 2021).

Biyolojik makromoleküllerin yapısal araştırmalarında X-ışını kristalografisi, nükleer manyetik rezonans (NMR) ve kriyo-EM olmak üzere yaygın olarak kullanılan üç tür yöntem vardır. Geçtiğimiz yarım yüzyılda, yapısal biyolojide X-ışını kristalografisi baskın olmuştur. 2019 yılı itibarıyla, Protein Data Bank (PDB) veritabanındaki yapıların yaklaşık %89’u X-ışını kristalografisi, %8,2’i NMR ve %2,5’i kriyo-EM tarafından yapılan çalışmalarla oluşturulmuştur. X-ışını kristalografisi esas olarak 10~150 kDa moleküler ağırlığa sahip proteinlere uygulanabilir. NMR genellikle moleküler ağırlığı 80 kDa’dan az olan proteinleri incelemek için kullanılır. Bu yöntemin avantajı, çözeltideki protein moleküllerinin yapısını belirleyebilmesi ve dinamik süreci ve biyolojik numunelere karşılık gelen enerji değişimini inceleyebilmesidir. Ancak, yüksek numune konsantrasyonu ve yüksek stabilite gereksinimi nedeniyle NMR

uygulaması sınırlıdır. NMR yapıları da nispeten düşük çözünürlüktedir. Kriyo-EM'nin hızlı gelişimi ile numune parçacıklarının minimum moleküler ağırlık limiti 52 kDa'ya indirmiştir (Fan ve ark., 2019).

Çözünürlük sürekli olarak iyileştirilmiş ve dondurma yöntemi daha da geliştirilmiştir. Bu, kriyo-EM'yi daha hızlı ve daha verimli hale getirmiş, böylece birçok açıdan X-ışını kristalografisiyle rekabet edebilecek ve hatta yerini alabilecektir (Rubinstein, 2017). X-ışını kristalografisi ve NMR gibi geleneksel yapısal biyoloji yöntemleriyle karşılaştırıldığında, kriyo-EM aşağıdaki avantajlara sahiptir: (a) kristallere ihtiyaç duymaz, (b) proteinler ve büyük molekül ağırlıklı kompleksler için uygundur, (c) radyasyon hasarını azaltır ve translasyon sonrası modifikasyonlar da dahil olmak üzere örneklerin doğal aktivitesini ve fonksiyonel durumunu korur, (d) bir deneyde birden fazla farklı konformasyonel durum yakalanabilir, (e) G proteinine bağlı reseptörler ve bunların kompleksleri gibi zar proteinlerinin yapısal analizi için uygundur ve (f) geleneksel X-ışını kristalografisi ile çözilemeyen bazı yapılarla karşılaşıldığında, kriyo-EM hala ana akımdır. Elbette kriyo-EM'nin de kendi eksiklikleri veya kusurları vardır: (a) kriyo-EM sadece büyük bir protein kompleksi için kullanılabilir, aksi takdirde protein elektron mikroskobu altında bulunamayacak kadar küçüktür, (b) numune homojenliği gereksinimi çok yüksektir, protein esnek ise iyi sonuçlar almak zor olacaktır, (c) kriyo-EM'nin mevcut çözünürlüğü yaklaşık 3 Å 'dır ve sadece birkaç durumda 3 Å 'nın altındadır (Benjin ve Ling, 2020).

2017 yılında Nobel Kimya Ödülü, biyomoleküllerin yapılarının yüksek çözünürlükte incelenmesini mümkün kılan kriyo-elektron mikroskobu (kriyo-EM) tekniğine yaptıkları öncü katkılar nedeniyle Jacques Dubochet, Joachim Frank ve Richard Henderson'a verilmiştir. Önceki dönemde, elektron mikroskoplarının yalnızca cansız materyallerin görüntülenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir; bunun temel nedeni, yüksek enerjili elektron demetlerinin biyolojik örneklerde yapısal hasara yol açmasıydı. Ancak 1990'lı yıllarda geliştirilen yöntemlerle bir proteinin atomik düzeyde yapısının belirlenmesi mümkün olmuş, elde edilen iki boyutlu görüntülerin hesaplamalı analizleri sayesinde üç boyutlu yapısal modellerin oluşturulması sağlanmıştır. Bu süreçte Dubochet, su içindeki biyomoleküllerin doğal konformasyonlarının korunarak incelenmesini mümkün kılan hızlı dondurma (vitrifikasyon) yaklaşımını geliştirerek kritik bir engelin aşılmasına katkıda bulunmuştur. Böylece suyun buharlaşması sonucu ortaya çıkan yapısal bozulmalar önlenmiş ve biyomoleküller doğal ortamlarına en yakın koşullarda analiz edilebilir hale gelmiştir. Sonuç olarak kriyo-EM, proteinlerden virüslere kadar geniş bir biyolojik yelpazedeki yapıların yüksek çözünürlükte incelenmesine olanak sağlayan temel bir teknik haline gelmiştir (Dubochet ve ark., 2017).

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) bir numuneyi yüksek enerjili bir elektron demeti ile tarayan ve numunenin oldukça büyütülmüş bir üç boyutlu görüntüsünü geliştiren bir tür elektron mikroskobudur. SEM, numunenin karakteristik morfolojik özelliklerini yansıtan görüntüler geliştirmek için yayılan, geri saçılan ve kırılan elektronları kullanır. TEM'den daha az büyütme gücüne sahip olmasına rağmen, görüntü daha yüksek çözünürlüklü ve daha keskindir. Katottan yayılan elektronlar negatif yüklü oldukları için aynı ışın içerisindeki parçacıklar arasında elektrostatik itme kuvvetleri ortaya çıkar; bu durum elektron demetinin genişlemesine neden olarak görüntü çözünürlüğünü olumsuz etkileyebilir. Bu etkiyi minimize etmek amacıyla, elektron ışınının yaklaşık 5 nm veya daha küçük çaplara daraltılmasını sağlayan elektromanyetik sistemler kullanılmakta olup bu bileşenler yoğunlaştırıcı mercecek bobinleri olarak adlandırılmaktadır. Yoğunlaştırıcı mercecek tarafından şekillendirilen ve ardından objektif mercecek aracılığıyla odaklanan elektron demeti, elektromanyetik saptırıcı bobinler yardımıyla örnek yüzeyi üzerinde kontrollü biçimde taranarak görüntüleme sürecinin gerçekleştirilmesini sağlar. SEM, geri saçılan elektron dedektörleri, ikincil elektron dedektörleri ve X-ışını dedektörleri gibi bazı ek dedektör enstrümanları içerir. Görüntü oluşumu temel olarak; elektron demetinin incelenen örneğin yüzeyi ile yaptığı elastik, elastik olmayan çarpışmalar sonucunda ortaya çıkan sinyallerin toplanması ve incelenmesi Çalışma prensibine dayanır (Suzuki, 2002; Zhou ve Wang, 2007; Goldstein ve ark., 2017).

Taramalı elektron mikroskobu (SEM), kullanımının görece kolay olması, maliyet açısından erişilebilirliği ve geniş kapsamlı veri sağlayabilmesi nedeniyle yaygın biçimde tercih edilen bir analiz yöntemidir. Yüksek büyütme kapasitesine sahip olan SEM, 100.000 katın üzerinde büyütme sağlayarak lif kesitlerinin incelenmesi, kaplanmış yüzeylerin karakterizasyonu ve mikro ile nano ölçekteki katı materyallerin detaylı analizinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır (Zhou ve Wang, 2007; Goldstein ve ark., 2017).

Taramalı elektron mikroskobu, botanik ve hücre biyolojisi başta olmak üzere tıp alanında adli tıp, anatomi, mikrobiyoloji, biyokimya, fizyoloji, toksikoloji ve patoloji gibi disiplinlerden; ayrıca malzeme bilimi ve yer bilimlerinden elde edilen örneklerin incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu teknik, örnekleri yaklaşık 20 ila 100.000 kat arasında büyütürken yüzey morfolojisinin ayrıntılı biçimde görüntülenmesini sağlar ve yüzeyde meydana gelen yapısal farklılıkların değerlendirilmesine olanak tanır. Elde edilen veriler, örneklerin üç boyutlu görünüme yakın bir yüzey algısıyla yorumlanmasını mümkün kılmaktadır (Bozzola ve Russell, 1999).

Elektron Mikroskobunun Veteriner Hekimlik Alanında Kullanımı

Yenidoğanlarda görülen enteritis olgularında hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan çok sayıda etiyolojik faktör rol oynamaktadır. Enfeksiyöz

kaynaklı ishaller içerisinde viral enfeksiyonlar, özellikle yoğun ve kapalı yetiştirme koşullarında yetiştirilen popülasyonlarda yenidoğanlar açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. Bu viral etkenler arasında yer alan Rotavirus türleri, farklı canlı türlerinin yenidoğan bireylerinde enteritis tablosuna yol açarak ciddi ekonomik kayıplara neden olabilen başlıca patojenler arasında değerlendirilmektedir (El-Ghorri ve ark., 1988). Günümüzden 35-50 yıl öncesinde rota enfeksiyonunun teşhisi amacıyla geliştirilen farklı teknikler arasında en yaygın olarak kullanılanlar EM ve Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) idi (Reynolds ve ark 1984). ELISA ve EM karşılaştırıldığında, EM ile rotavirus tespit edilemeyen %5.6'lık olgu ELISA ile pozitif olarak bulunmuştur. ELISA'nın söz konusu enfeksiyonun tanısında daha hassas olduğu bildirilmiştir (Simhon ve ark., 1979).

EM teşhisi ve ELISA testi karşılaştırıldığında 1 ml gaita ekstratı 10^5 partikül içerdiğinde ELISA testinin, 10^7 partikül içerdiğinde ise EM pozitif sonuç vermiştir (Ellens ve De Leeuw, 1977). Düşük virüs konsantrasyonlu numuneler için elektron mikroskopik diyagnostiklerin duyarlılığını belirgin şekilde arttıran bir dizi etkili konsantrasyon veya immünolojik prosedür uygulanmalıdır. İncelenen örneklerde virüs partikül sayısının beklenenden düşük saptanması, preparasyon sürecine bağlı çeşitli faktörlerle açıklanabilir. Özellikle flotasyon yöntemi sırasında grid yüzeyine yoğun miktarda gaita materyalinin tutunması, virüs partiküllerinin görünürlüğünü azaltarak maskeleyen etkisi oluşturabilir. Bunun yanı sıra, gaita içerisinde bulunan serbest virüs partiküllerinin yapısal bütünlüğünü kaybetmesi, morfolojik özelliklerin bozulmasına ve dolayısıyla tanımlanabilirliğin azalmasına neden olabilmektedir (Benfield, 1984).

Hemotropik mikoplazmalar, eritrosit yüzeyine yerleşen, klasik kültür yöntemleriyle üretilemeyen, hücre duvarından yoksun ve zorunlu (obligat) parazit özellik gösteren mikroorganizmalardır. Geleneksel sınıflandırmada Gram negatif özellikte kabul edilmekle birlikte, hücre duvarlarının bulunmaması bu yapısal özelliklerini farklı kılmaktadır. Çeşitli memeli türlerinde saptanabilen bu etkenler, özellikle kedilerde enfeksiyöz anemiye yol açmalarıyla dikkat çekmektedir. Ayrıca anemi görülen insan vakalarında da tanımlanmaları, bu mikroorganizmaların zoonotik potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir (Sykes, 2010). Bu mikoplazmalar arasında en patojen olanı *Mycoplasma haemofelis* 'tir (Tasker ve ark., 2006). Hastalığın tanısı klinik ve hematolojik bulgularla birlikte, sürme kan preparatlarında eritrosit yüzeylerinde etkenin görülmesiyle veya PCR testi ile yapılabilir (Tasker ve Lappin, 2002). Bu testlerin yanında *Mycoplasma haemofelis*'in elektron mikroskopi yöntemleriyle morfolojik özelliklerinin görülmesi tanıda önemlidir (Willi ve ark., 2011).

Deli Dana ya da Bovine spongiform encephalopathy (BSE) ergin sığırların merkezi sinir sistemini etkileyen, yavaş seyirli, ilerleyici ve öldürücü bir hastalıktır (Brown, 1998). Hastalıkla ilgili olarak inkübasyon periyodunun uzun

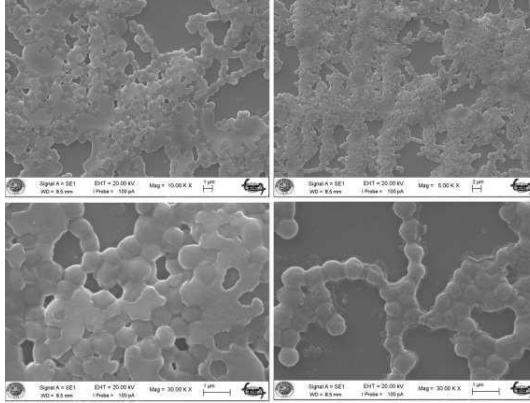
olduğu (sığırlarda en az 22 ay genellikle 3-6 yıl, insanlarda yaklaşık 10 yıl), beyin süngerimsi bir hâl aldığı ve ölüme yol açtığı bildirilmektedir (Wilesmith ve ark., 1992). BSE benzeri hastalıkların uzun kuluçka süresine sahip olmaları ve hastalık etkeninin enfekte sinir dokularından başka canlılara da bulaşabilmesi nedeniyle Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) adıyla da bilinmektedir. Koyunlarda Scrapie, kedilerde Feline Spongiform Encephalopathy (FSE) bu gruptandır (Collinge ve Palmer, 1992). İnsan ve hayvanlarda TSE'lere neden olan etkenlerin filtrelerden geçebildiği ve en küçük virüslerden (poliovirüslerin boyutları yaklaşık 30 nanometre) 100 kat daha küçük olduğu açıklanmıştır. Prion, nükleik asitleri inaktive eden uygulamalarla inaktive olmayan protein yapısında, küçük enfeksiyöz partiküller olarak tanımlanmaktadır (Brown 1998). BSE dahil tüm prion hastalıklarında taze beyin parçalarında, elektron mikroskopik muayenelerde kolayca tespit edilebilen anormal fibrillerin biriktiği görülmektedir (Kübler ve ark., 2003).

Sığırların Nodüler Ekzantemi Hastalığı'nın (Lumpy Skin Disease) etkeni olan Lumpy skin disease virüsü (LSDV), Poxviridae ailesinde Chordopoxvirinae alt ailesindeki Capripoxvirus cinsinde yer almaktadır. Capripoxvirus virionları kompleks simetrik, tuğla benzeri yapıya sahiptir. Hastalığın teşhisinde kullanılabilen yöntemlerden birisi de elektron mikroskopidir. Boğalarda geçirirli elektron mikroskop (TEM) ile yapılan incelemelerde klinik enfeksiyon sonrası 10-33. günler arası virüs tespit edilmiştir. TEM, LSDV tanısında hızlı ve güvenilir bir metot olmasına karşın örneklerin hazırlanmasında hata olasılığının yüksek olması ve çok az miktarda kullanılan teşhis materyalinde virüs konsantrasyonunun da az olması gibi olumsuzluklar taşımaktadır. Bu nedenle virüs izolasyonu ve PCR yöntemlerinin TEM'e göre daha kullanışlı olduğu kabul edilir (Tuppurainen ve ark., 2005).

Bacillus cinsi bakteriler doğada yaygın olarak bulunan, Gram pozitif, endospor oluşturan mikroorganizmalardır. Elliye yakın türü ihtiva eden Bacillus'larda, endosporun hücre içindeki yeri farklı olabilir. Spor hücre merkezinde veya uçta olabilir. Patojen olan *Bacillus anthracis* (*B. anthracis*), fırsatçı patojen olabilen *B. subtilis* ve gıda zehirlenmelerine neden olan *B. cereus* dışındaki türlerin insan ve hayvanlarda hastalık oluşturmadığı bilinmekte olup diğer türlerin bazıları insanların doğal florasında yer alabilmektedir. *Bacillus anthracis* ve *Bacillus subtilis* sporları bir glikoprotein ile çevrelenmiş bazal tabakadan oluşan bir harici ekzosporium'un varlığı ile karakterizedir. Bununla birlikte, glikoproteinin ilave boyama olmadan gözlemlenmesi zor olabilir. Bu katman, elektron mikroskobu için kullanılan geleneksel boyama yöntemleriyle daha az belirgindir (Waller ve ark., 2004). Bu nedenle rutenyum kırmızısı, hücrelerin dış yüzeyinde asit polisakaritlerin görselleştirilmesi için yaygın olarak kullanılan polikationik bir boyadır. *B. anthracis*'in EM'de görüntülemek için glutaraldehit, osmium ve fiksasyon adımlarına ilave olarak rutenyum kırmızısı eklenmiş ve elektron mikroskobu ile incelenmesinde sporun yüzeyinde

karbonhidrat tabakasından oluşan exosporium kırmızı berrak boyanması gözlenmiştir (Fox ve ark., 2003). Gerçekte, rutenyum kırmızısı boyama olmadan, *B. subtilis* sporları ne bir bazal membran ne de bir glikoprotein gözlenmedi. Bununla birlikte, rutenyum kırmızısı boyamada, bir glikoprotein varlığı kolaylıkla saptanabildi. EM'de *B. anthracis*'in glikoproteini parmak benzeri çıkıntılar sergilerken, *B. subtilis* sporu daha az tanımlanmış amorf bir görünümle ayırt edilir. *B. subtilis*'in kaplamasının görünümü *B. anthracis*'ten oldukça farklıdır; birbirine sıkıca bağlı hafif lekeli bir iç kaplama ve daha koyu bir dış kaplamadan oluşan iki katmanlıdır (Waller ve ark., 2004).

SEM, mikroorganizmalar tarafından gerçekleştirilen biofilm üretiminin doğrulanması ve incelenmesinde de önemli bir yer tutmaktadır. SEM elektronların örnek yüzeyinden hem saçılımının hem de derinlemesine absorpsiyonunun gerçekleşmesi ile 3 boyutlu görüntü oluşturan bir mikroskopi tekniğidir. Örnekte sağlayacağı çok güçlü büyütme özelliği sayesinde moleküler düzeye kadar varabilen bir görüntüleme sağlayabilmekte ve tek bir mikroorganizmanın dahi adezyon özelliğini ortaya koyabilmektedir (Achinas ve ark., 2020). *Streptococcus equi* *supspecies* *zooepidemicus* izolatlarının Kongo kırmızısı agar, Kristal moru boyama ve taramalı electron mikroskobu olmak üzere 3 farklı yöntem ile biofilm oluşturma yönünden değerlendirildiği yapılan bir çalışmada Kongo kırmızısı agar ile Kristal moru boyama sonuçları arasında uyumsuzluk olduğu ve biofilm üretiminin EM ile doğrulandığı bildirilmiştir (Şekil 1) (Mohammed ve Ucan, 2020).



Şekil 1. SEM ile biofilm üretiminin gözlenmesi (Mohammed ve Ucan, 2020).

Atomik Kuvvet Mikroskop (Scanning Prob Mikroskop)

Tarama probu ile moleküller arası kuvvetleri ölçerek ve yüzey atomlarını gözlemleyerek çalışır. Yüzey algılama, yüzey tespit etme ve görüntüleme olmak üzere üç ana temelde çalışır

Mikroskop bir konsol kullanarak yüzey algılaması gerçekleştirir. Konsol, yüzey ve ucu arasında bir çekim kuvveti oluşturarak numunenin yüzeyini tarar. Konsol, numunenin yüzeyine çok yaklaştığında yüzeyden sapar. Konsol saptığında, yüzeye çarpan kirişin yansımasının yönünde bir değişiklik olur. Pozitif duyarlı bir fotodiyot, konsol sapmasını ve ışının yansıma yönündeki değişikliği kaydeder. Bu sapma ve ışının yansımasındaki değişiklik, numunenin yüzeyinin doğru bir görüntüsünü üretmek için kullanılır.

Manyetizma, sürtünme, elektriksel özellik, viskoelastisite vb. fiziksel özellik analizlerinde; bileşiklerin, kristallerin ve elementlerin tanımlanmasında; patolojide kanser hücrelerin incelenmesinde, proteinler ve nükleik asitler gibi makromoleküllerin görüntülenmesinde ve analizinde kullanılmaktadır.

Analiz nispeten uzun zaman alır, bu nedenle numunenin termal kayması büyük bir zorluktur. Bir seferde çok küçük bir alanın görüntüsünü (yalnızca yaklaşık 150 nm×150 nm) üretir (Binnig ve ark., 1986; Dufrêne, 2003). AFM ile kantitatif morfolojik bilgiler AFM probunun bakteri hücre yüzeyi ile etkileşimi sonucu elde edilebilmektedir (Kogure ve ark., 1979). Mikrobiyal yüzeylerin yüksek çözünürlükte araştırılmasında kullanılmaktadır. Bu katmanlar artık neredeyse moleküler düzeyde görüntülenebilmektedir (Dufrêne, 2002).

AFM ile yapılan çalışma sonucunda *E.coli*'nin 2 farklı suşunda (JM109 ve K12 J62) yüzey morfolojilerinin değişik çevresel koşullar altında önemli farklılıklar gösterdiğini bildirilmiştir (Bolshakova ve ark., 2001).

Gram negatif bakterilerde (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) peptidoglikan tabakanın kalınlığı ve esnekliği AFM ile ortaya konulmuştur. Bu bakteri türleri havada kurutulup muayene edildiğinde *murein kesecikleri* adı verilen yapılar şeklinde tespit edilen bu tabakanın, adı geçen bakteri türleri arasında kalınlığının farklı olduğu tespit edilmiş ve işlevi tartışılmıştır (Yao ve ark., 1999).

Atomik kuvvet mikroskobu, bakteri hücrelerinin özelliklerini incelemek için güçlü bir araçtır. Yüzey ve morfoloji hakkında kantitatif bilgilerin yanı sıra yüksek çözünürlüklü topografik görüntüler sağlar. AFM ile yapılan çalışmada *E. coli*'nin tam boyutu ölçülmüştür (Osiro ve ark., 2012).

Akustik Mikroskop

Bir nesnenin büyütülmüş bir görüntüsünü geliştirmek için ışık veya elektronlar yerine çok yüksek frekanslı bir ultrason dalgası kullanan bir mikroskop türüdür. Numuneyi taramak için ses dalgalarını kullanır ve yansıyan ses, bir görüntü geliştirmek için elektronik olarak işlenir. Bu nedenle akustik

olarak adlandırılır. Ultrasonik ses kullanır, bu nedenle Ultrasonik Mikroskop olarak da adlandırılır. Genellikle 5 MHz ile 400 MHz arası ses dalgaları kullanılır. Dönüştürücü, elektrik sinyalinin ultrasonik sese dönüştürür. Ses dalgaları, bir bağlantı sıvısı kullanılarak numuneye odaklanır. Ses numuneye çarpar ve bazı dalgalar yansır ve diğerleri iletilir. Ağırlıklı olarak elektronik cihazların, devre kartlarının görüntülenmesinde, mikroçiplerdeki çatlakların tespit edilmesinde vb. kalite kontrol ve üretiminde kullanılır. Kimya sanayi, ilaç sanayi, seramik sanayi vb. ürünlerin kalite kontrolü için kullanılır. Hücre iç yapılarını, hücre hareketliliğini, elastikiyetini vb. incelemek için sitolojik ve histolojik incelemede kullanılır (Lemons ve Quate, 1974; Yu, 2020).

MİKROBİYOLOJİDE NADİREN ve DİĞER BAZI ALANLARDA SIKLIKLA KULLANILAN MİKROSKOPLAR

X Işını (Röntgen) Mikroskobu

X-Ray Mikroskobu, numuneleri aydınlatmak ve büyütülmüş görüntülerini üretmek için bir X-ışınları ışını kullanan bir tür optik mikroskoptur. Bir X-ışını, nesnelerin çoğuna kolayca nüfuz edebilir, bu nedenle herhangi bir özel hazırlık veya boyama olmaksızın herhangi bir nesnenin görüntüsünü almak için kullanılabilir. Genellikle yaklaşık 1 nm'lik bir dalga boyuna karşılık gelen 100 – 1.000 eV enerjili X-ışınları kullanılır. Modern X-ışını mikroskopları, 0,1 ila 10 nm dalga boyundaki X-ışınlarını kullanır. Bir maddenin moleküllerinin X-ışınları ile etkileştiğinde iyonlaştığı gerçeğine dayanarak geliştirilmiştir. İyonize moleküllerin atomlarının elektronları daha yüksek bir enerji durumuna uyarılır. Uyarılmış elektronlar, uyarma enerjisini X-ışınları şeklinde yayarak temel durumlarına geri dönerler. Yayılan bu X-ışınları, elementin karakteristiğine karşılık gelen özgül enerjiye ve dalga boyuna sahiptir. X-ışınları bir X-ışını tüpünde üretilir ve numunenin aydınlatılması için numune üzerinde odaklanır. Yüksek enerjili X ışınları numuneye çarptığında, bir kısmı dağılır, bir kısmı numuneye nüfuz eder ve bir kısmı emilir. Moleküller iyonlaşır ve elektronlar daha yüksek bir enerji durumuna uyarılır. Uyarılan numune, numunedeki atomların tipine karşılık gelen belirli bir dalga boyunda X-ışınları yayar.

Numunenin görüntüsü ya fotoğraf yöntemiyle ya da dedektör sistemiyle geliştirilir. Yayılan X-ışını, X-ışını plakasına veya fosforlu plakaya çarptığında yöntem görüntüsü oluşur. Bir dedektör sisteminde, yayılan x-ışınlarını algılamak ve bunları elektrik sinyallerine dönüştürmek için yüklü-bağlı bir cihaz veya sintilatör dedektörü veya diğer X-ışını dedektörleri kullanılır. Elektrik sinyalleri bir bilgisayar tarafından işlenir ve görüntü bir monitörde geliştirilir. Kullanım alanları, veteriner mikrobiyolojide spesifik olarak mikroorganizma biofilmlerinin incelenmesi amacıyla kullanılırken bunun dışında metalurji alanında kristallerin ve polimerlerin tanımlanması ve karakterizasyonunda, petrol, seramik ve cam imalat sanayilerinde kalite kontrol amacıyla kullanılmaktadır. Jeolojide kayaları,

mineralleri ve toprak bileşimini incelemek için kullanılır (Kirez ve ark., 1995; Sayre ve Chapman, 1995).

Polarize Mikroskop

Polarize Mikroskop, bir numuneyi aydınlatmak ve büyütülmüş görüntüsünü geliştirmek için polarize ışık kullanan özel bir ışık mikroskobu türüdür. Normal bir optik mikroskoba benzer, ancak normal doğal ışık yerine polarize ışık kullanır. Görüntü kalitesini ve görüntü kontrastını artırır. Bunlara *petrografik mikroskoplar* da denir. Aydınlatıcıdan üretilen normal ışık, normal ışığı düzlem polarize ışığa dönüştüren polarizörden geçirilir. Polarizasyon mikroskobu, düzlem polarize ışığı anizotropik (çoklu kırılma indekslerine sahip madde) numuneye odaklar. Polarize ışık dalgaları bu tür anizotropik numuneye çarptığında, çift kırılma (çift yansıma) meydana gelir ve birbirine dik olan sıradan ve olağanüstü dalgalar olmak üzere iki dalga oluşturur. Bu iki dalga farklı fazlarda iletilir. Bir analizör bu iki dalgayı birleştirir ve büyütülmüş bir görüntü oluşturmak için oküler merceğin içinden geçer.

Kayaları, mineralleri ve toprak bileşenlerini incelemek için jeolojik çalışmalarda kullanılır. Kullanılan şeffaf planktonların, diatomların, protozoonların vb. iç yapılarını incelemektir (Oldenbourg ve Mei, 1995; Gunter, 2004).

Metalurjik Mikroskop

Metalurjik Mikroskop, metal yapılarını ve organizasyonlarını incelemek, metalleri gözlemlemek için yansıyan ışığı kullanan bir mikroskop türüdür. Metalografiyi incelemek için kullanılır. Enstrümantasyonu ve tasarımı optik mikroskoba benzer. Tek fark, bu mikroskobun görüntüleme için iletilen ışık yerine yansıyan ışığı kullanmasıdır. Uygulaması metalik nesnelerin, alaşımların, kayaların, seramiklerin ve diğer opak nesnelerin gözlemlenmesiyle sınırlıdır (Modin ve Modin, 2016).

USB (Dijital) mikroskop

Optik lens ve dijital kamera kullanarak edindiği görüntüyü bir monitöre ya da bilgisayarda çalışan bir yazılım yardımı ile, bilgisayara aktaran bir mikroskop çeşididir. Metal ve elektronik parçaların gözlenmesinde kullanılır. Kendi LED aydınlatması vardır. X1000 ve daha üstü büyütmeye ulaşılabilir (Lui, 2011).

Sonuç olarak, EM başta olmak üzere yüksek çözünürlükte görüntüleme teknikleri patojen mikroorganizmaların yapılarının detaylı gözlenmesinin yanı sıra hem yeni çıkan enfeksiyonların hem de bioterörizm etkenlerinin gözetiminde değer taşımaktadır. Mikroorganizmaların yapısal bileşenlerinin detaylı anlaşılması ile tedavi ve aşı stratejileri için bilgi sağlanabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Achinas, S., Yska, S. K., Charalampogiannis, N., Krooneman, J., & Euverink, G. J. W. (2020). A technological understanding of biofilm detection techniques: A review. *Materials*, 13(14), 3147.
- Akkan, C. (2009). Diyot lazer ile etkileşen biyolojik hücrelerin incelenmesi için lazer taramalı konfokal mikroskop dizaynı (Yüksek lisans tezi). Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli.
- Anonim. (2023a). Mikroskop çeşitleri. Retrieved from https://acikders.tuba.gov.tr/pluginfile.php/11110/mod_resource/content/0/konu12.pdf
- Anonim. (2023b). Mikroskop çeşitleri. Retrieved from <https://thebiologynotes.com/types-of-microscopes/#3-phase-contrast-microscope>
- Anonim. (2023c). Darkfield microscope. Retrieved from <https://microbenotes.com/darkfield-microscopy/>
- Anonim. (2023d). Stereo microscope. Retrieved from <https://www.opticscentral.com.au/blog/stereo-microscope-types-and-uses/>
- Anonim. (2023e). Atomic force microscope. Retrieved from <https://qd-europe.com/it/en/product/chemical-and-nanoscale-imaging-system/>
- Bai, X.-C., McMullan, G., & Scheres, S. H. (2015). How cryo-EM is revolutionizing structural biology. *Trends in Biochemical Sciences*, 40(1), 49–57.
- Benjamin, F., & Raymond, T. (1978). *Diagnostic electron microscopy* (Vol. 1). New York, NY: John Wiley & Sons.
- Benjin, X., & Ling, L. (2020). Developments, applications, and prospects of cryo-electron microscopy. *Protein Science*, 29(4), 872–882.
- Biel, S. S., & Madeley, D. (2001). Diagnostic virology—the need for electron microscopy: A discussion paper. *Journal of Clinical Virology*, 22(1), 1–9.
- Binnig, G., Quate, C. F., & Gerber, C. (1986). Atomic force microscope. *Physical Review Letters*, 56(9), 930.
- Bolshakova, A., Kiselyova, O., Filonov, A., Frolova, O. Y., Lyubchenko, Y. L., & Yaminsky, I. (2001). Comparative studies of bacteria with an atomic force microscopy operating in different modes. *Ultramicroscopy*, 86(1–2), 121–128.
- Bozzola, J. J., & Russell, L. D. (1999). *Electron microscopy: Principles and techniques for biologists*. Jones & Bartlett Learning.

- Böhmer, M., & Enderlein, J. (2003). Orientation imaging of single molecules by wide-field epifluorescence microscopy. *Journal of the Optical Society of America B*, 20(3), 554–559.
- Brenner, S., & Horne, R. (1959). A negative staining method for high resolution electron microscopy of viruses. *Biochimica et Biophysica Acta*, 34, 103–110.
- Brown, P. (1998). Origins of BSE. *The Lancet*, 352(9133), 1068–1069.
- Cappuccino, J., & Sherman, N. (1998). Experiment 53: Microbial populations in soil: Enumeration. In *Microbiology: A laboratory manual*. New York, NY: Addison Wesley Longman.
- Chua, K. B., Goh, K. J., Wong, K. T., Kamarulzaman, A., Tan, P. S. K., Ksiazek, T. G., Zaki, S. R., Paul, G., Lam, S. K., & Tan, C. T. (1999). Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *The Lancet*, 354(9186), 1257–1259.
- Collinge, J., & Palmer, M. S. (1992). Prion diseases. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2(3), 448–454.
- Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., Van der Werf, S., Brodt, H.-R., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., & Fouchier, R. A. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 348(20), 1967–1976.
- Dubochet, J., Adrian, M., Chang, J.-J., Homo, J.-C., Lepault, J., McDowell, A. W., & Schultz, P. (1988). Cryo-electron microscopy of vitrified specimens. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 21(2), 129–228.
- Dubochet, J., Frank, J., & Henderson, R. (2017). The Nobel Prize in Chemistry 2017. Nobel Media AB.
- Dufrêne, Y. F. (2002). Atomic force microscopy, a powerful tool in microbiology. *Journal of Bacteriology*, 184(19), 5205–5213.
- Dufrêne, Y. F. (2003). Recent progress in the application of atomic force microscopy imaging and force spectroscopy to microbiology. *Current Opinion in Microbiology*, 6(3), 317–323.
- El-Ghorr, A., Snodgrass, D., & Scott, F. (1988). Evaluation of an immunogold electron microscopy technique for detecting bovine coronavirus. *Journal of Virological Methods*, 19(3–4), 215–223.
- Ellens, D., & De Leeuw, P. (1977). ELISA for diagnosis of rotavirus infections in calves. *Journal of Clinical Microbiology*, 6(5), 530–532.
- Fan, X., Wang, J., Zhang, X., Yang, Z., Zhang, J.-C., Zhao, L., Peng, H.-L., Lei, J., & Wang, H.-W. (2019). Single particle cryo-EM reconstruction of 52 kDa streptavidin at 3.2 Å resolution. *Nature Communications*, 10(1), 1–11.

- Ferenczi, M. A. (2009). Total internal reflectance fluorescence (TIRF) microscope. Google Patents.
- Fox, A., Stewart, G. C., Waller, L. N., Fox, K. F., Harley, W. M., & Price, R. L. (2003). Carbohydrates and glycoproteins of *Bacillus anthracis* and related bacilli: Targets for biodetection. *Journal of Microbiological Methods*, 54(2), 143–152.
- Glaeser, R. (1971). Low-temperature electron microscopy: Radiation damage in crystalline biological materials. *Journal de Microscopie*, 12(1), 133–146.
- Glauert, A. M. (1975). *Fixation, dehydration and embedding of biological specimens*. Amsterdam: North-Holland.
- Glynn, C., Sawaya, M. R., Ge, P., Gallagher-Jones, M., Short, C. W., Bowman, R., Apostol, M., Zhou, Z. H., Eisenberg, D. S., & Rodriguez, J. A. (2020). Cryo-EM structure of a human prion fibril with a hydrophobic, protease-resistant core. *Nature Structural & Molecular Biology*, 27(5), 417–423.
- Goldstein, J. I., Newbury, D. E., Michael, J. R., Ritchie, N. W., Scott, J. H. J., & Joy, D. C. (2017). *Scanning electron microscopy and X-ray microanalysis*. New York, NY: Springer.
- Gunter, M. E. (2004). The polarized light microscope: Should we teach the use of a 19th century instrument in the 21st century? *Journal of Geoscience Education*, 52(1), 34–44.
- Hayat, M. A. (1981). *Principles and techniques of electron microscopy: Biological applications*. London: Edward Arnold.
- Hazelton, P. R., & Gelderblom, H. R. (2003). Electron microscopy for rapid diagnosis of emerging infectious agents. *Emerging Infectious Diseases*, 9(3), 294–303.
- Hovis, D., & Heuer, A. (2010). The use of laser scanning confocal microscopy (LSCM) in materials science. *Journal of Microscopy*, 240(3), 173–180.
- Hyatt, A. (1989). The application of electron microscopy to veterinary virus diagnosis. *Australian Veterinary Journal*, 66(12), 445–449.
- Kirz, J., Jacobsen, C., & Howells, M. (1995). Soft X-ray microscopes and their biological applications. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 28(1), 33–130.
- Kogure, K., Simidu, U., & Taga, N. (1979). A tentative direct microscopic method for counting living marine bacteria. *Canadian Journal of Microbiology*, 25(3), 415–420.
- Kübler, E., Oesch, B., & Raeber, A. J. (2003). Diagnosis of prion diseases. *British Medical Bulletin*, 66(1), 267–279.
- Leemon, D. (2017). *Basics of microscopy* (pp. 1–9).

- Lemons, R., & Quate, C. F. (1974). Acoustic microscope—Scanning version. *Applied Physics Letters*, 24(4), 163–165.
- Liu, L. (2011). Precise optical positioning using an inexpensive USB microscope camera.
- Liu, X., Lu, Z., & Sun, Y. (2010). Orientation control of biological cells under inverted microscopy. *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics*, 16(5), 918–924.
- Lueders, K. K. (1991). Genomic organization and expression of endogenous retrovirus-like elements in cultured rodent cells. *Biologicals*, 19(1), 1–7.
- Macnab, R. M. (1976). Examination of bacterial flagellation by dark-field microscopy. *Journal of Clinical Microbiology*, 4(3), 258–265.
- Medici, M. C., Martinelli, M., Ruggeri, F. M., Abelli, L. A., Bosco, S., Arcangeletti, M. C., Pinardi, F., De Conto, F., Calderaro, A., & Chezzi, C. (2005). Broadly reactive nested reverse transcription-PCR using an internal RNA standard control for detection of noroviruses in stool samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(8), 3772–3778.
- Milne, J. L. S., Borgnia, M. J., Bartesaghi, A., Tran, E. E., Earl, L. A., Schauder, D. M., Lengyel, J., Pierson, J., Patwardhan, A., & Subramaniam, S. (2013). Cryo-electron microscopy: A primer for the non-microscopist. *The FEBS Journal*, 280(1), 28–45.
- Modin, H., & Modin, S. (2016). *Metallurgical microscopy*. Elsevier.
- Mohammed, B. O. M., & Ucan, U. S. (2020). Streptococcus equi zooepidemicus izolatlarının biofilm üretiminin değerlendirilmesi. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 36(4), 312–316.
- Mortimer, A., & Davidson, M. W. (2002). *Microscopy book* (pp. 450–451).
- Murray, K., Selleck, P., Hooper, P., Hyatt, A., Gould, A., Gleeson, L., Westbury, H., Hiley, L., Selvey, L., & Rodwell, B. (1995). A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans. *Science*, 268(5207), 94–97.
- Ohi, M., Li, Y., Cheng, Y., & Walz, T. (2004). Negative staining and image classification—Powerful tools in modern electron microscopy. *Biological Procedures Online*, 6(1), 23–34.
- Oldenbourg, R., & Mei, G. (1995). New polarized light microscope with precision universal compensator. *Journal of Microscopy*, 180(2), 140–147.
- Osiro, D., Bernardes Filho, R., Assis, O. B. G., Jorge, L. A. D. C., & Colnago, L. A. (2012). Measuring bacterial cell size with AFM. *Brazilian Journal of Microbiology*, 43, 341–347.

- Özdoğan. (2022). Moleküllerin atomik ölçüleri. Retrieved from <https://www.drozdogan.com/elektron-mikroskobu-nedir-kisaca-tarihcesi-2017-nobel-kimya-odulu>
- Özdoğan. (2023). Elektron mikroskop: *E. coli* bakterisini infekte eden T4 bakteriyofajları. Retrieved from <https://www.drozdogan.com/elektron-mikroskobu-nedir-kisaca-tarihcesi-2017-nobel-kimya-odulu>
- Palmer, E. L. (2019). *Electron microscopy in viral diagnosis*. CRC Press.
- Park, C.-H., Kim, H.-W., Rhyu, I. J., & Uhm, C.-S. (2016). How to get well-preserved samples for transmission electron microscopy. *Applied Microscopy*, 46(4), 188–192.
- Plummer, F. A., Hammond, G. W., Forward, K., Sekla, L., Thompson, L. M., Jones, S., Kidd, I., & Anderson, M. J. (1985). An erythema infectiosum-like illness caused by human parvovirus infection. *The New England Journal of Medicine*, 313(2), 74–79.
- Prukner-Radovic, E., Luschow, D., Ciglar-Grozdanic, I., et al. (2006). Isolation and molecular biological investigations of avian poxviruses from chickens, a turkey, and a pigeon in Croatia. *Avian Diseases*, 50(3), 440–444. <https://doi.org/10.1637/7506-012006R.1>
- Reed, K. D., Melski, J. W., Graham, M. B., Regnery, R. L., Sotir, M. J., Wegner, M. V., Kazmierczak, J. J., Stratman, E. J., Li, Y., & Fairley, J. A. (2004). The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *The New England Journal of Medicine*, 350(4), 342–350.
- Reynolds, D., Chasey, D., Scott, A., & Bridger, J. (1984). Evaluation of ELISA and electron microscopy for the detection of coronavirus and rotavirus in bovine faeces. *The Veterinary Record*, 114(16), 397–401.
- Rodak, L., Valíček, L., Šmíd, B., & Nevorankova, Z. (2005). An ELISA optimized for porcine epidemic diarrhoea virus detection in faeces. *Veterinary Microbiology*, 105(1), 9–17.
- Roingear, P. (2008). Viral detection by electron microscopy: Past, present and future. *Biology of the Cell*, 100(8), 491–501.
- Roingear, P., Raynal, P.-I., Eymieux, S., & Blanchard, E. (2019). Virus detection by transmission electron microscopy: Still useful for diagnosis and a plus for biosafety. *Reviews in Medical Virology*, 29, e2019. <https://doi.org/10.1002/rmv.2019>
- Rubinstein, J. L. (2017). Cryo-EM captures the dynamics of ion channel opening. *Cell*, 168(3), 341–343.



BÖLÜM 65

Sığırlarda Şap Hastalığına Güncel Yaklaşım

Yalçın Aydın¹

1. Sığırlarda Şap Hastalığına Güncel Yaklaşım: Tanı, Aşılama ve Salgın Yönetimi

Şap hastalığı (FMD) ülkemizde özellikle sığırlarda büyük çaplı ya da aile işletmelerinde ölüm ve verim kaybına bağlı olarak ciddi ekonomik kayıplara yol açan, hızlı yayılan virüslerin neden olduğu bulaşıcı bir enfeksiyondur. Şap hastalığı yalnızca sığırları değil; koyun, keçi, domuz ve manda gibi diğer çift tırnaklı hayvanları da etkileyen, hızlı yayılım gösteren ve önemli ekonomik kayıplara yol açabilen bulaşıcı bir viral hastalıktır. Güncel yaklaşımlar; doğru tanı, etkin aşılama stratejileri, sürveyans (izleme) ve salgın sırasında hızlı kontrol önlemlerinin entegrasyonuna odaklanır. Şap hastalığı ihbarı mecburi hastalık statüsünde olmaktadır. Ekonomik değeri olan hayvanlarda oldukça büyük salgınlara ve ölümlere neden olmaktadır. Şap hastalığının etkeni, Picornaviridae familyasında yer alan Aphthovirus cinsine ait virüslerdir (Bozukluhan ve ark., 2015). Hastalık etkeninin 7 serotipi bulunmaktadır (A, O, C, SAT1, SAT2, SAT 3 ve Asia 1). Türkiye'de 2025–2026 döneminde dolaşımda olan baskın suşlardan biri SAT1 olarak bildirilmiştir (T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, 2025).

2. Tanı ve Sürveyans Yaklaşımları

Şap hastalığı çoğunlukla akut seyir göstermekle birlikte bazı hayvanlarda persiste enfeksiyon şeklinde kronik taşıyıcılık gelişebilmektedir. Kronik form genellikle persiste enfeksiyon şeklindedir. Hayvanlarda genel koruma aşılama ile sağlanmaktadır. Sürü bağışıklığının sürdürülebilmesi için düzenli aşılama programlarının uygulanması gerekmektedir. Hastalık duyarlı olarak belirtilen hayvanlarda farekste duyarlılık başlar. Virüs ilk olarak bu kısımda replikasyon gösterir. Devamında ise kan dolaşıma katılarak sistemik hale gelir. Viremi olarak adlandırılan bu tablo sonrası klinik semptomlar görülmeye başlar. Genellikle akut tablo gözlemlenirken, bu evrede hastalık oldukça bulaşıcı bir seyir gösterir. En çok bilinen semptomlar ağız içi vezikül oluşumu ve artan salya artışıdır. Beyaz, köpüklü sicim şeklinde olan bu salya ayaklara temas ettiğinde hayvanda tırnak lezyonları, topallık ve meme üzerinde de dökülmeler gözlemlenir. Metabolizma üzerinde epitel dökülmeler hastalığın en önemli bulguları arasındadır. Epitel dokularda dökülmeler, ağız içi lezyonlar, ilerleyen tablolarda sindirim

¹ Dr., ORCID NO: 0000-0001-9582-5600

bozukluğuna bağlı olarak süt ve et veriminde düşüş meydana getirir. Yaş olarak büyük hayvanlarda mortalite düşük seyrederken genç hayvanlarda bu tablo kardiyolojik bozukluklara da sebep vermesi nedeni ile ölüm meydana gelir (Sareyyüpoğlu, 2022). Ekonomik değeri bu denli yüksek hayvanlarda kötü tablonun önüne geçmek için aşılama çalışmalarına ve hastalık sırasında tanı faaliyetlerine önem vermek gerekir. Tanı için:

Laboratuvar tanısı: Yüksek duyarlılık ve özgüllük nedeniyle RT-PCR/RT-qPCR tanıda ve srveyansta temel yöntem hâline gelmiştir; süt havuzu (bulk milk), ağız sürüntüsü gibi non-invaziv örneklerle büyük sürüler daha hızlı taranabilmektedir (Garner ve ark., 2021; Al-Hammadi, 2025; Tashfeen ve ark., 2025). RT-PCR (Reverse Transcription PCR), RNA'nın önce ters transkripsiyon ile cDNA'ya çevrilmesi ve ardından PCR yöntemiyle çoğaltılarak varlığının saptanmasına dayanan bir moleküler tanı yöntemidir. RT-qPCR (Real-Time Quantitative PCR) ise aynı prensiple çalışmakla birlikte, amplifikasyon sürecini gerçek zamanlı olarak izleyerek hedef RNA miktarının kantitatif olarak belirlenmesini sağlar. Bu nedenle RT-PCR daha çok kalitatif tespit için, RT-qPCR ise hem tespit hem de miktar tayini için kullanılmaktadır (Arslan & Akçay, 2026).

Seroloji: Aşılı/aşısız ayırımı ve enfeksiyonun geçmişteki varlığını değerlendirmek için antikor temelli testler (ELISA, NSP serolojisi) kullanılır; serolojik sürveyans ülke çapında seroprevalansın ve virüs sirkülasyonunun izlenmesinde kullanılmıştır (Garner ve ark., 2021; Singh ve ark., 2019; Das ve ark., 2023).

Ulusal sürveyans sistemleri: Tayland ve Uganda gibi ülkelerde aktif/pasif sürveyans, saha ihbarları ve laboratuvar tanısının kombinasyonu ile yıllara ve bölgelere göre salgın yoğunluğu takip edilmektedir (Byamukama ve ark., 2025; Arjkumpa ve ark., 2020; Das ve ark., 2023).

Salya ve Eritrosit Arginaz Aktiviteleri: çaplı sığırlarda klinik olarak incelendiğinde ağız epitel dokusunda bozulma ile veziküller oluşur. Salya ve eritrosit arginaz aktivitelerindeki değişikliklerin, hastalığın biyokimyasal değerlendirilmesinde yardımcı belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada salya ve eritrosit arginaz aktivitelerinin aritmetik ortalamaları ve minimum ve maksimum değerleri bize hastalık hakkında bilgi vermektedir. Genellikle bu iki değer şap hastalığı olan hayvanlarda artış göstermektedir (İssi ve ark., 2010).

2.1. Tanıda Kullanılan Bazı Yöntemler

Amaç	Yöntem	Kısa açıklama	Kaynaklar
Hızlı doğrulama	RT-PCR / RT-qPCR	Akut enfeksiyon, yüksek duyarlılık	Garner ve ark., 2021; Arjkumpa ve ark., 2020; Al-Hammadi, 2025
Yaygın tarama	Süt havuzu, ağız sürüntüsü	Sürü/havza düzeyinde tarama	Garner ve ark., 2021
Bağışıklık durumu	Seroloji (NSP, ELISA)	Aşılama başarısı, virüs sirkülasyonu	Singh ve ark., 2019; Das ve ark., 2023

Şekil 1. Şapta kullanılan temel tanı ve izleme yöntemleri

3. Aşılama ve Bağışıklık Yönetimi

Şap hastalığının kontrolünde en etkili yaklaşım koruyucu hekimlik uygulamalarıdır. Bu anlamda yapılması gereken durum ise hastalığın aşılanarak görülme durumunu minimuma indirmek gerekir.

Rutin aşılama: Hindistan, Tayland ve diğer endemik bölgelerde yaygın aşılama, salgın sıklığı ve seroprevalansı anlamlı şekilde azaltmıştır (Singh ve ark., 2019; Arjkumpa ve ark., 2020; Das ve ark., 2023). Ülkemizde bakanlık bünyesinde her yıl aşılama çalışmaları ülkemizde görülen suşlar dikkate alınarak devam etmektedir.

Aşı başarısızlık nedenleri: Serotip çeşitliliği, aşı-saha suşu uyumsuzluğu, kısa süreli bağışıklık, yetersiz aşılama kapsamı ve sürü bağışıklığındaki boşluklar olarak bildirilmektedir (Byamukama ve ark., 2025; Singh ve ark., 2019; Al-Hammadi, 2025; Das ve ark., 2023). Bunların yanı sıra halk bilgilendirilmesi de önem arz etmektedir. Ülkemizde işletme sahiplerine aşının hastalık için en önemli koruyucu olduğu titizlikle anlatılmalı, Hayvan yetiştiricilerinin aşılama konusunda bilinçlendirilmesi ve farkındalıklarının artırılması gerekmektedir. Özellikle ülkemizin geniş sınırlara sahip olması ve bu yörelerden hastalık girişleri olduğu unutulmamalıdır. Numune örnekleri ağız içi swap, kan ve epitel dokulardan alınmaktadır. Aşılamada hastalığa neden olan virüsün 7 farklı suşu olması nedeni ile hastalık sıklıkla tekrar etmektedir. Bu nedenle hastalık etkeninin belirlenmesi ve o etkene uygun aşılama çalışmaları önem göstermektedir. Bu farklı suşlara bağlı hastalık oluşumun önüne geçebilmek için aşılama çalışmaları içerisinde birden fazla etkene karşı koruma sağlayan aşılar bakanlık tarafından yılda 2 kez olacak şekilde programlı aşılama kampanyaları yapılmaktadır. Aşılama programlarına tüm yetiştiricilerin katılımı önerilmektedir. Sürü bağışıklığı bu hastalığın neden olduğu maddi kayıpların önüne geçmek için büyük bir fırsat olduğu unutulmamalıdır (T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, 2024).

Yeni aşı stratejileri: Termostabilitesi ve uzun süreli koruması daha iyi, yeni nesil inaktif veya alternatif aşı platformları ve DIVA-uyumlu (aşılı–enfekte ayrımı) aşılar üzerinde durulmaktadır. Bu yöntem aşı ve enfekte hayvanların ayırt edilmesi prensibine uygun olarak geliştirilen aşıları ifade eder. Bu aşılar, aşılanan hayvanlarda hastalığa karşı bağışıklık oluştururken, aynı zamanda doğal enfeksiyon geçiren hayvanlarla aşı hayvanların serolojik testler (ELISA gibi) ile ayırt edilmesini mümkün kılar. Bu özellik, özellikle şap hastalığı gibi eradikasyon ve sürü bazlı kontrol programlarında epidemiyolojik takibi kolaylaştırmak açısından önemlidir. (Singh ve ark., 2019; Al-Hammadi, 2025; Jamal & Belsham, 2013; Segundo ve ark., 2017).

Eş zamanlı aşı uygulamaları: Sığırlarda BEF ve şap aşılarının aynı anda uygulanmasının, koruyucu nötralizan antikor düzeylerinde anlamlı artış sağladığı ve birlikte güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir (Gülyaz ve ark., 2022).

4. Salgın Kontrolü ve Eradikasyon Stratejileri

Salgın yönetimi: Modelleme çalışmaları; küçük salgınlar olarak nitelendirilen durumlarda sadece “stamping-out” (itlaf ve hareket kısıtlaması) ile yani hastalık şüpheli hayvanların tespit çalışmaları gerçekleştirilmeli ve küçük bir alan içindeyse karantina tedbirleri, büyük salgınlarda ise itlaf + acil ring aşılama kombinasyonunun salgın süresini ve enfekte işletme sayısını belirgin şekilde azalttığını göstermektedir (Capon ve ark., 2021; Cárdenas ve ark., 2025; Cárdenas ve ark., 2024).

Aşı + itlaf kombinasyonu: Sadece acil aşılama çoğu senaryoda yetersiz kalırken, aşılama ile birlikte enfekte işletmelerin hızlı itlafı salgınları çok daha kısa sürede söndürebilmektedir (Cárdenas ve ark., 2025; Cárdenas ve ark., 2024).

Salgın sonrası sürveyans ve serbest statü kazanımı: OIE kılavuzlarına dayalı post-salgın sürveyansın; hedeflenmiş örnekleme, RT-qPCR ve seroloji kombinasyonu ile daha ucuz ve hızlı, fakat etkinlikten ödün vermeden yapılabileceği gösterilmiştir (Garner ve ark., 2021; Bradhurst ve ark., 2021).

Ülkemizde 2025 verilerinde Bakanlığımız Şap Enstürüsü tarafından yaklaşık olarak 20 milyon şap aşısı üreticilerimize koruyucu hekimlik kapsamında uygulanması planlanmıştır. Yakın tarihe bakılacak olursa 14-16 milyon arası büyükbaş ve küçükbaş hayvanlar şap hastalığına karşı aşılama çalışmaları tamamlanmıştır (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2025).



Resim 1. Ağızda Veziküller



Resim 2. Salivasyon

5. Epidemiyoloji ve Ülke Bazlı Deneyimler

Serotip dağılımı: Birçok bölgede serotip O baskındır; A ve SAT serotipleri de önemli yer tutar. Sürekli genetik değişim, düzenli suş karakterizasyonu ve aşı eşleştirme ihtiyacını doğurur. Daha 4 ayrı serotipin olması, sürekli hayvan hareketleri ve yeni doğumlarda genetik değişiklikler yeni aşılama çalışmalarını beraberinde getirmektedir (Byamukama ve ark., 2025; Singh ve ark., 2019; Al-Hammadi, 2025; Jamal & Belsham, 2013; Das ve ark., 2023).

Endemik bölgelerde dalgalar: Doğu Afrika’da sığırlarda farklı serotiplerin zaman içinde dalgalar hâlinde baskınlaştığı ve bu düzenli paternin, dalga gelmeden önce hedefli proaktif aşılama ile zararları azaltma potansiyeli sunduğu bildirilmiştir (Casey-Bryars ve ark., 2018).

Kontrol programlarının etkisi: Uzun dönem sero-survey ve salgın verileri; yoğun aşılama ve güçlendirilmiş veteriner altyapısı sonrasında seroprevalans ve salgın sayılarında düşüş olduğunu, potansiyel hastalıktan arı bölgelerin tanımlanabildiğini göstermektedir (Singh ve ark., 2019; Arjkumpa ve ark., 2020; Das ve ark., 2023).

6. Sonuç

Sığırlarda şap hastalığına güncel yaklaşım; yüksek duyarlılıklı moleküler tanı yöntemleri, yetiştirici farkındalığı, düzenli serolojik sürveyans çalışmaları ve suş tayini, saha koşullarına uygun ve iyi eşleştirilmiş aşılama programları ve salgınlarda hızlı hareket kısıtlaması, itlaf ve ring aşılama kombinasyonuna dayanmaktadır. Serotip çeşitliliği, aşı uyumsuzluğu ve tanı kapasitesi eksiklikleri önemli sorunlar olmaya devam ederken, yeni nesil aşılar, gelişmiş sürveyans ve modellemeye dayalı hedefli stratejilerle şapın kontrolü ve bazı bölgelerde eradikasyonu giderek daha ulaşılabilir görünmektedir.

7. Kaynaklar

- Al-Hammadi, M. (2025). Current trends and challenges in the management of foot and mouth disease in Saudi Arabia: A review. *Open Veterinary Journal*, 15, 1907–1933. <https://doi.org/10.5455/ovj.2025.v15.i5.6>
- Arjkumpa, O., Yano, T., Prakotcheo, R., Sansamur, C., & Punyapornwithaya, V. (2020). Epidemiology and national surveillance system for foot-and-mouth disease in cattle in Thailand during 2008–2019. *Veterinary Sciences*, 7(3), 99. <https://doi.org/10.3390/vetsci7030099>
- Arslan, A. O., & Akçay, S. (2026). Moleküler analiz yöntemleri: PCR, RT-qPCR, ELISA, Western blot ve protein düzeyi ölçümü.
- Bozukluhan, K., Merhan, O., Öğün, M., Kızıltepe, Ş., & Akpınar, R. (2015). Sığırlarda şap hastalığının klinik seyri sırasında bazı biyokimyasal parametrelerin araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 12(2), 109–113.
- Bradhurst, R., Garner, G., East, I. J., Death, C., Dodd, A. J., & Kompas, T. (2021). Post-outbreak surveillance strategies to support proof of freedom from foot-and-mouth disease. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.04.27.441714>
- Byamukama, B., Amin, A., Mwiine, F., & Ekiri, A. (2025). Epidemiology and control strategies for foot-and-mouth disease in livestock and wildlife in Uganda: A systematic review. *Veterinary Research Communications*, 49. <https://doi.org/10.1007/s11259-025-10791-z>
- Capon, T., Garner, M., Tapsuwan, S., Roche, S., Breed, A., Liu, S., Miller, C., Bradhurst, R., & Hamilton, S. (2021). A simulation study of the use of vaccination to control foot-and-mouth disease outbreaks across Australia. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 648003. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.648003>
- Cárdenas, N., Lopes, F. N., Machado, A., Maran, V., Trois, C., Machado, F., & Machado, G. (2024). Modeling foot-and-mouth disease dissemination in Rio Grande do Sul, Brazil and evaluating the effectiveness of control measures. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1468864. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1468864>
- Cárdenas, N., Santos, D. V. D., Lima, D. M., Gutiérrez, H. O. D., Vaca, D. R. G., & Machado, G. (2025). Foot-and-mouth disease in Bolivia: Simulation-based assessment of control strategies and vaccination requirements. *Transboundary and Emerging Diseases*. <https://doi.org/10.1155/tbed/9055612>
- Casey-Bryars, M., Reeve, R., Bastola, U., Knowles, N., Auty, H., Bachanek-Bankowska, K., Fowler, V., Fyumagwa, R., Kazwala, R., Kibona, T., King, A., King, D., Lankester, F., Ludi, A., Lugelo, A., Maree, F., Mshanga, D., Ndhlovu, G., Parekh, K., ... Lembo, T. (2018). Waves of endemic foot-and-

- mouth disease in eastern Africa suggest feasibility of proactive vaccination approaches. *Nature Ecology & Evolution*, 2, 1449–1457. <https://doi.org/10.1038/s41559-018-0636-x>
- Das, S., Pal, S., Rautaray, S. S., Mohapatra, J., Subramaniam, S., Rout, M., Rai, S. N., & Singh, R. P. (2023). Estimation of foot-and-mouth disease virus seroprevalence rates using a novel computational approach for the susceptible bovine population in India (2008–2021). *Scientific Reports*, 13. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48459-w>
- Garner, G., Vosloo, W., Tapsuwan, S., Bradhurst, R., Seitzinger, A., Breed, A., & Capon, T. (2021). Comparing surveillance approaches to support regaining free status after a foot-and-mouth disease outbreak. *Preventive Veterinary Medicine*, 194, 105441. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105441>
- Gülyaz, V., Kara, A., Erganiş, O., Kara, O., Sareyyüpoğlu, B., Arslan, A., Hasöksüz, M., Öztap, G., & Yalvaç, M. (2022). Şap hastalığı (FMD) ve üç gün hastalığına (BEF) karşı eş zamanlı aşılanmış sığırlarda bağışıklık yanıtı. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*. <https://doi.org/10.35864/evmd.1136413>
- İssi, M., Kandemir, F. M., Başbuğ, O., Gül, Y., & Özdemir, N. (2010). Şap hastalıklı besi sığırlarında salya ve eritrosit arginaz aktiviteleri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21(2), 91–93. <https://izlik.org/JA68YG56CT>
- Jamal, S. M., & Belsham, G. (2013). Foot-and-mouth disease: Past, present and future. *Veterinary Research*, 44, 116. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-116>
- Sareyyüpoğlu, B. (2022). Şap hastalığında taşıyıcılık. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(3), 233–240.
- Segundo, F. D.-S., Medina, G., Stenfeldt, C., Arzt, J., & De Los Santos, T. (2017). Foot-and-mouth disease vaccines. *Veterinary Microbiology*, 206, 102–112. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.12.018>
- Singh, R., Sharma, G., Mahajan, S., Dhama, K., Basagoudanavar, S., Hosamani, M., Sreenivasa, B., Chaicumpa, W., Gupta, V., & Sanyal, A. (2019). Foot-and-mouth disease virus: Immunobiology, advances in vaccines and vaccination strategies addressing vaccine failures—An Indian perspective. *Vaccines*, 7(3), 90. <https://doi.org/10.3390/vaccines7030090>
- Şap Aşılama Kampanyası. (2025). T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı.
- Tashfeen, A., Rahman, M., Shafia, A., & Gul, T. (2025). Clinical diagnosis, epidemiological patterns, and prophylactic strategies for foot-and-mouth disease in ruminants and swine. *Journal of Health, Wellness and Community Research*. <https://doi.org/10.61919/knjbk789>
- T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı. (2024, 29 Ocak). Şap aşılama programı.



BÖLÜM 66

Kanatlı Tüberkülozu: Epidemiyoloji, Patogenez, Patoloji, Tanı ve Kontrol Stratejileri

*Esra Manavoğlu Kirman¹ & Kübra Asena Terim Kapakin²
& Esra Dereli³*

1. GENEL BİLGİLER

Kanatlı tüberkülozu, tavuklar başta olmak üzere çeşitli evcil ve yabani kuş türlerinde görülen, progresif seyirli bakteriyel bir enfeksiyondur. Hastalığın temel etkeni genellikle *Mycobacterium avium subsp. avium* olup, bazı durumlarda *M. genavense* veya *M. intracellulare* de hastalığa yol açabilir. Bu bakteriler çevresel koşullara oldukça dayanıklı olduğundan, dışkı ve toprakta uzun süre canlı kalabilirler. Enfeksiyon çoğunlukla kontamine yem, su veya ekipmanlarla temas sonucu meydana gelir. Vücuda girdikten sonra lenfatik sistem aracılığıyla karaciğer, dalak ve bağırsaklara yayılan bakteri, bu organlarda lezyonlar oluşturur. Hastalık genellikle kilo kaybı, halsizlik, yumurta veriminde azalma ve kansızlık gibi belirtiler ile seyreder. Ekonomik kayıplara neden olmasının yanı sıra, *M. avium* kompleksinin insanlarda da enfeksiyon oluşturabilmesi nedeniyle halk sağlığı açısından önem taşır. Bu nedenle hastalığın kontrolünde etkili biyogüvenlik uygulamaları ve enfekte bireylerin sürüden uzaklaştırılması temel yaklaşımlardır (Kaur ve ark., 2015).

2. GİRİŞ

Kanatlı tüberkülozu, başta tavuklar olmak üzere birçok evcil ve yabani kuş türünde görülen, kronik seyirli ve progresif karakterde bir bakteriyel enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın etkeni çoğunlukla *Mycobacterium avium* complex (MAC) içerisinde yer alan mikroorganizmalardır. Bu kompleks içerisinde özellikle *Mycobacterium avium subsp. avium*, kanatlı türlerde enfeksiyondan sorumlu başlıca patojen olarak tanımlanmaktadır (Dhama ve ark., 2011; Quinn ve ark., 2011).

Hastalık genellikle enfekte hayvanların dışkıları ile kontamine olmuş yem, su ve çevresel materyallerin alınması sonucu bulaşmaktadır. En yaygın bulaşma

¹ Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı, 0000-0003-3877-7686

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Patolojisi Anabilim Dalı, 0000-0002-1740-8657

³ Arş. Gör., Muş Alparslan Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi Hayvansal Üretim ve Teknolojileri Anabilim Dalı Hayvan Sağlığı ve Refahı Anabilim Dalı, 0009-0001-2742-7704

yolu oral olmakla birlikte, nadiren inhalasyon yoluyla da enfeksiyon şekillenebilmektedir (Saif ve ark., 2013). Enfeksiyonun ardından etken, makrofajlar içerisinde çoğalarak lenfatik ve hematolojik yollarla başta karaciğer ve dalak olmak üzere birçok organa yayılmaktadır. Bu yayılım sonucunda organlarda granülomatöz lezyonlar oluşmakta ve hastalık klinik olarak zayıflama, halsizlik, anemi ve verim kayıpları ile karakterize edilmektedir (Dhama ve ark., 2015; Gyles ve ark., 2010).

Kanatlı tüberkülozu genellikle inkübasyon süresinin uzun olması ve bu süreçte herhangi bir klinik bulgu göstermemesi nedeniyle sürülerde geç fark edilmektedir. Bunun sonucunda enfekte olan hayvanlar uzun süre asemptomatik taşıyıcı olarak kalmakta ve bu durum hastalığın sürü içerisinde yayılımını kolaylaştırmaktadır. Özellikle kötü hijyen koşulları, yoğun yetiştiricilik sistemleri, stres faktörleri ve bağışıklık sisteminin zayıflaması hastalığın ortaya çıkışını ve yayılımını hızlandıran başlıca etkenlerdir (OIE, 2021; Saif ve ark., 2013).

Hastalık ekonomik açıdan da oldukça büyük öneme sahiptir. Enfekte sürülerdeki verim kayıpları, mortalitenin artması ve sürünün varolan hastalıktan elimine edilmesi büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Ayrıca *Mycobacterium avium* özellikle immunsupresif bireylerde enfeksiyon oluşturabildiğinden hastalık zoonotik açıdan da önem taşımaktadır (Murray ve ark., 2020). Bu nedenle kanatlı tüberkülozu, yalnızca hayvan sağlığı açısından değil, aynı zamanda halk sağlığı bakımından da dikkate alınması gereken bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (FAO, 2011; OIE, 2021).

2.1. Tarihçe

Tüberkülozun tarihçesi insanlık yaşamından da eskilere dayanarak M.Ö. 8000’li yıllara kadar gitmektedir. Mısır’da M.Ö. 5000, hindistanda M.Ö. 3300, Çin’de M.Ö. 2300’lü yıllarda insan iskeletlerinde aside dayanıklı mikobakteri (ARB) rastlandığı kayıt altına alınmıştır (Herzog, 1998; Leão ve Portaels 2007). Kuşlarda mikobakteriyel hastalık ilk olarak 1894 yılında Mafucci tarafından keşfedilmiş olup 1901 yılında Chester tarafında etken maddesinin *M. avium* olduğu bildirilmiştir (Duygu, 2012). 1800’lerin sonunda yapılan çalışmalarda Dr. Robert Koch tüberküloz hastalığına *M.tuberculosis* bakterisinin sebep olduğunu, kanatlı hayvanlarda ise ortaya çıkan mikobakteriyel etkenli hastalığa da kanatlı tüberkülozisi adı verilmiştir (Fulton ve Thoen, 2003; Tell ve ark.,2001). Türkiye’de kanatlı tüberkülozuna ilişkin net veriler ve yaygın olarak kabul edilmiş olan bir kaynak yoktur. Bunun nedeni ise o dönemde yapılan çalışmaların dijital ortama aktarılmamış olmasıdır. Ancak ulaşılabilen veriler doğrultusunda ülkemizde ilk kez kanatlı tüberküloz varlığını 1930 yıllarda gerçekleştirildiği belirtilmektedir. Türkiye’de *M.avium* varlığına ilişkin en erken bulgulardan biri 1966 yılında Ertürk ve Finci tarafından yapılmış olan bir çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmada etkenin varlığı dönemin tanı yöntemleri ile ortaya konulmuştur (Ertürk ve Finci, 1966). Ayrıca Gümüşsoy ve ark. (2006) yabani kanatlı türlerinde *M. Avium* varlığını tespit etmişlerdir (Gümüşsoy ve ark., 2006).

2.2. Etiyoloji

Kanatlı tüberkülozunun etkeni olan *M. avium subsp. avium*, bakteriyel sınıflandırma içinde Actinomycetota şubesinde yer alan Mycobacteriales takımında sınıflandırılır. Yüksek G+C oranına sahip Gram pozitif benzer özellik gösteren bakteriler grubuna dahildir. Gram pozitif grubu, kompleks hücre duvar yapıları ve kronik enfeksiyon oluşturma potansiyelleri ile karakterizedir. Etkenin dahil olduğu Actinomycetia sınıfı, filamentöz yapılar gösterebilen ve çevresel koşullara oldukça dayanıklı mikroorganizmaları barındırmaktadır. Ayrıca Mycobacteriales takım üyeleri özellikle kalın, mikolik asit içeren lipid zengini hücre duvarları ile bilinir. Bu özellik, Mycobacterium türlerinin asidorezistan özellik kazanmasına ve çevre şartlarına karşı yüksek direnç göstermesine olanak sağlamaktadır (Murray ve ark., 2020; Whitman, 2012; Quinn ve ark., 2011).

Mycobacteriaceae ailesi, patojen ve fırsatçı-patojen türleri içeren önemli bir bakteri grubudur. Bu aile içinde yer alan Mycobacterium cinsi, insan, memeli ve kanatlılarda tüberküloz ve mikobakteriyozislerden sorumlu birçok türü kapsar. Kanatlı tüberkülozunun primer etkeni olan *M. avium subsp. avium*, bu cins içinde yer alan ve özellikle kuş türlerine adaptasyon göstermiş alt türlerdendir (OIE, 2021; Saif ve ark., 2013; Whitman, 2012; Quinn ve ark., 2011). Mikobakterilerin en ayırt edici morfolojik özelliği aside karşı direnç göstermeleridir. Bu nedenle Gram ve Giemsa gibi rutin bakteriyolojik boyalarla yeterince boyanamazlar. Ancak bazı özel boyama yöntemleri kullanıldığında, asitle yıkama işlemine rağmen boyayı tutmaya devam ederler. Bu özelliklerinden yararlanılarak mikobakterilerin tanımlanmasında çoğunlukla Ziehl-Neelsen (Z-N) boyama tekniği uygulanır. Bu yöntem haricinde auramin veya akridin turuncusu gibi floresan boyalar, konvansiyonel fuksin temelli boyama yöntemlerine kıyasla bakterilerin daha net bir şekilde görülmesine ve daha geniş alanların daha kısa sürede incelenmesine olanak tanıdığı için daha avantajlı kabul edilmektedir (Aranaz ve ark., 1997; Fulton ve Thoen, 2003, Smithwick ve ark., 1995). Mikobakterlerin hücre duvarı çözülebilen proteinler, karbonhidatlar, lipidler ve çözünemeyen makromolekül olan arabinogalaktan, peptidoglikan ve mikolik asittir. Bunlar hücre duvarının 'mikolarabinogalaktanpeptidoglikan kor yapısını (MAPc)' oluşturur. MAPc ise bütün mikobakterilerde var olan iki polisakkaritin (LPS) birini oluşturur (Brennan ve Nikaido, 1995).

2.3. Epidemiyoloji

Mycobacterium avium complex tarafından oluşturulan enfeksiyon primatlar, ruminantlar, karnivorlar ve diğer monogastrik hayvanlar, tavşanlar ve kanatlılarda tanımlanmıştır. Nadir olmasına rağmen enfeksiyon ve hastalık, kanatlı tüberkülozunun tavuklarda yaygın olduğu kümes çevresiyle ilişkili vahşi kuşlarda da gözlenebilir. Sülünlerin (*Phasianus colchicus*) alışılmadık şekilde *M. avium*a karşı duyarlı oldukları görülmektedir (Hsieh ve ark., 2009).

Mycobacterium avium bazı evcil memelileri de enfekte ederek genelde sınırlı lezyonlarla hastalığa neden olabilir. Mikroorganizmalar uzun sürede dokularda çoğalıp tüberküline karşı hassasiyet oluşturabilir. Memelilerde doğal enfeksiyon kanatlılarda gelişenlerle karşılaştırılabilir şiddette olmayabilir, yapay enfekte

etkenin uygulanmasıyla pek çok memeli türünde kapsamlı değişiklikler yaratılabilir. *M. avium* complex ve *M. intracellulare* domuz, sığır, geyik, koyun, keçi, at, köpek ve egzotik türler gibi daha kapsamlı türleri enfekte edebilir (Gyles ve ark., 2010; Saif ve ark., 2013; Quinn ve ark., 2011).

Enfeksiyonun ana kaynağı, çevreye büyük miktarda organizma yayan enfekte kuşlardır. En önemli bulaş kaynağı kontamine çevre, özellikle de toprak ve atıklardır. Büyük arazilerde fazla hayvan olması sebebiyle enfeksiyon oranı da artar. Ayrıca enfekte evcil kuşların dışkılarıyla kontamine olmuş çöp, kümesler, ekipman ve otlaklar ile bakıcıların elleri, ayakları ve giysileri, hastalığın bulaşmasında önemli bir rol oynar (Fulton ve Thoen, 2003).

Mikobater basilleri, bağırsağın ülserli lezyonlarından salgılanır ve dışkı ile atılır. Duyarlı kuşlar için en yaygın enfeksiyon yolu sindirim sistemidir. Solunum sistemi de potansiyel bir enfeksiyon kaynağı olarak önerilmektedir. Hastalık, duyarlı kuşlara aerosol haline getirilmiş bulaşıcı organizmaların yutulması ve solunması yoluyla bulaşır. Sürü içindeki kalıcılık, yeterli temizlik ve hijyen kurallarına uyulmadan yaşlı hayvanların tutulmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, kuşların sıkışık bir ortamda ve stresli koşullarda tutulması, hastalığın yayılmasına ortam hazırlar (Gyles ve ark., 2010; OIE, 2021; Saif ve ark., 2013). Ajan, enfekte olmuş karkaslar ve sakatatlar yoluyla da yayılabilir. Nadiren, deriye girme ve enfekte yumurtalar yoluyla yayılma da görülebilir. *M. avium*, doğal olarak enfekte olmuş tavukların yumurtalarından izole edilmiştir, ancak yumurtadan çıkan civcivlerde hastalık gelişmemiştir. Basiller, uygun şekilde kaynatıldıktan sonra yumurtalarda hayatta kalamaz. Kanatlı tüberkülozunun risk faktörleri arasında ileri yaş, bağışıklık sisteminin zayıflaması, stres, yetersiz beslenme, yoğun yetiştiricilik, kötü hijyen koşulları ve kontamine çevre yer almaktadır. Serbest dolaşımli yetiştirme sistemlerinde yabancı kuşlarla temas, enfeksiyonun sürülere taşınmasında önemli bir faktördür (Dhama ve ark., 2015; Tell ve Woods, 2001).

2.4. Patogenezi

Hayvanların tüberküloz etkeni karşısında gösterdikleri doğal tepki, mikroorganizmaların saldırganlık seviyesine ve organizmanın savunma mekanizmalarına bağlıdır. Mikroorganizmalar vücuda ilk girdikleri organ ve dokulara yerleşerek çoğalır, bu organ/dokularda ve onlara bağlı lenf yumrularında bozukluklar oluşur (Primer kompleks). Vücudun dirençli olduğu durumlarda birincil etkiler düzelebilir ya da bazen de bunlar hiç görünmeyebilir (Tam olmayan birincil kompleks). Bunlar Tüberkülin Testi aracılığıyla belirlenebilir. Bu lezyonların içerisinde aktif mikroorganizmalar mevcuttur. Konakçı direncinin azalması ve lezyonların etkinleşmesi durumunda, mikroorganizmalar yeniden çoğalmaya başlar. Bu odaklardan kana karışan mikroorganizmalar vücuda yayılır ve generalizasyona yol açar (Erken generalizasyon) (Barletta ve ark., 2022). Akciğerlerde oluşan lezyonlar, kan damarlarına erişebilir ve bunların duvarını hasarlayarak kanamalara neden olabilir. Kan damarlarına giren mikroorganizmalar, kan aracılığıyla vücutta

yayılp akciğerlerle birlikte diğer organ ve dokularda da lezyonlar oluşturabilirler (Generalize miliyer tüberküloz) (Shitaye ve ark., 2008).

Kuşlarda enfeksiyon genellikle beslenme sırasında meydana gelir. Kanatlı tüberkülozu, enfekte hayvanların dışkılarıyla kirlenmiş yem, su veya çevresel malzemelerin alınması sonucunda ortaya çıkar. Kanatlılar arasında yayılım, çoğunlukla mikobakteriler ile kirlenmiş su ve toprağın ağız yoluyla alınması ile gerçekleşir. Nadiren akciğer tüberkülozu gözlemlense de lezyonlar genelde karaciğer, dalak ve bağırsaklarda bulunur. Ayrıca, kemik ve eklemlerde de hastalık lezyonları ile bağlantılı olabilir. Bunun dışında, ağız içi, üst solunum yolu, akciğerler, hava keseleri, deri, kemik iliği, yumurtalıklar, kalp, kloaka, iç organların serozal yüzeyleri ve çok nadir olarak böbrek ile pankreas da etkilenebilir (McManus ve ark., 2026).

Kuş mikobakteriyozunun uzun bir seyri, konakçı ile patojen arasında esas olarak hücre aracılı bağışıklık tepkisi yoluyla meydana gelen kalıcı bağışıklık mücadelesinin bir sonucudur. Bu bağışıklık yetersizliğinin başlıca sebebi, mikobakterilerin makrofajlar tarafından fagositoz edildikten sonra, öldürme mekanizmalarını aşağı düzenleme ve fagozomun lizozomlarla normal bir şekilde birleşmesini engelleme yeteneğidir. Kanatlı tüberkülozu, esasen *M.avium subsp. avium*'in neden olduğu kronik seyirli, granümatöz bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu hastalık çoğunlukla yaşlı tavuklarda gözlemlenmekle birlikte, hindi, ördek, güvercin ve çeşitli yabani kuş türlerinde de ortaya çıkabilir (Dhama ve ark., 2015; Gyles ve ark., 2010; Murphy ve Weaver, 2016; Murray ve ark., 2020). Enfeksiyonun gelişiminde mikroorganizmanın çevresel dayanıklılığı, konak immün tepkisi ve bakterinin hücre içinde hayatta kalma yeteneği önemli bir rol oynamaktadır (Gyles ve ark., 2010; Murray ve ark., 2020; Tell ve Woods, 2001).

Bakteri, sindirim yoluyla vücuda girdiğinde, özellikle ince bağırsak mukozasında bulunan makrofajlar tarafından fagosit edilir. MAC dahil bakterilerin, kalın, lipid açısından zengin ve mikolik asit içeren bir hücre duvarına sahip olduğu görülmektedir. Bu yapı, bakterinin fagositoz sonrası makrofaj içindeki lizozomal enzimlere karşı dayanıklılık göstermesine ve hücre içinde hayatta kalmasına olanak tanır. Fagosit edilen bakteriler, makrofajlar içinde çoğalarak enfeksiyonun daha da yayılmasına sebep olur (Dhama ve ark., 2015; Gyles ve ark., 2010; Murray ve ark., 2020; Tell ve Woods, 2001). Makrofajlar içerisinde çoğalan bakteriler, retiküloendotelial sistem organlarına, başta karaciğer ve dalak olmak üzere, lenfatik sistem aracılığıyla taşınır. Bu esnada, bakterinin fagolizozom oluşumunu engelleyebilmesi ve konak hücre içinde çoğalabilmesi, enfeksiyonun kronikleşmesine katkıda bulunur. Kanatlı tüberkülozunun patogeneğinde en belirgin olay granülom oluşumudur. Enfekte makrofajların bir araya gelmesi ve çevresinde lenfositlerin toplanması sonucunda granümatöz lezyonlar oluşur. Bu lezyonlara tüberkül adı verilmektedir (Borum, 2025).

Granülom oluşumu şu aşamalarla gerçekleşir: 1. Makrofajların bakteriyi fagosit etmesi. 2. Enfekte makrofajların çoğalması ve birleşmesi. 3. Epitelioid

hücreler ve dev hücrelerin oluşumu. 4. Çevresinde lenfosit ve fibroblastların birikimi (Flynn ve Chan, 2001; Ernst, 2012; Ramakrishnan, 2012; Tell ve Woods, 2001). Zamanla bu granülomların ortasında nekroz gelişebilir ve sarımsı-beyaz nodüller meydana gelir. Bu nodüller makroskopik olarak özellikle karaciğer ve dalakta belirgin bir şekilde gözlemlenebilir. Enfeksiyonun ilerlemesiyle bakteriler, kan dolaşımı veya lenfatik sistem aracılığıyla karaciğer, dalak, bağırsak, kemik iliği, akciğer, ovaryum gibi organlara yayılabilir (Milletsever ve Özmen 2021).

2.5. Klinik bulgular

Mycobacterium avium subsp. avium tarafından oluşturulan kanatlı tüberkülozu kronik seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık genellikle uzun süren bir inkübasyon dönemine sahip olup klinik bulgular genelde yavaş gelişir ve non-spesifiktir. Bu nedenle sürü içinde fark edildiğinde çoğunlukla ileri evrelere ulaşmış olur. Klinik belirtiler, enfeksiyonun şiddetine, bakterinin virülansına, hayvanın yaşına ve bağışıklık durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Aytuğ ve ark., 2000; Kılıç, 2010; Özkan, 2012).

En belirgin klinik bulgular, progresif zayıflama, omurganın belirginleşmesi, göğüs kaslarının atrofisi, anoreksi, depresyon, diyare, poliüri, anemi, düşkünlük, solgunluk, zayıf mat tüy yapısı, kaşeksi, abdominal şişlik, aksama, ayaklarda şişlik, subkutan veya konjunktival kitleler, kutanöz lezyonlar kondisyon kaybıdır (Barletta ve ark., 2022). Üretim performansında düşüş yumurta veriminde belirgin azalma veya tamamen kaybolma görülür (Kindu ve Getaneh, 2016). Hastalığın kronik karakteri sebebiyle iştahın tamamen kesilmesi beklenmez; aksine birçok olguda iştah korunmasına rağmen zayıflama devam eder. Bu durum, bakterinin makrofajlar içerisinde çoğalıp çeşitli organlarda granülom oluşturmaya sonucu, metabolik fonksiyonların bozulmasına bağlanmaktadır (Aytuğ ve ark., 2000; Kılıç, 2010; Özkan, 2012).

Etken, çoğunlukla oral yol ile alındığından, ilk yerleşim yeri sindirim sistemi ve çevre dokulardır. Bundan dolayı bağırsak ve karaciğer kaynaklı klinik belirtiler yaygın olarak gözlemlenir. Sürekli veya aralıklı ishal görülebilir. Dışkı genelde sarı renkli ve sulu yapıdadır. Hepatosplenomegaliye bağlı olarak abdomen dolgun görünür. Malabsorbsiyon mevcuttur buna bağlı olarak yem tüketimi olmasına rağmen kilo kaybı görülür ve sindirilmemiş yiyecekler, mukus ve yağ globülleri dışkı muayenesinde dikkat çekici olabilir (Hoop ve ark., 1993; Portaels ve ark., 1996; Tell ve ark., 2001). Bağırsak yangısı şekillenmişse dışkı, hemoglobin, kırmızı ve beyaz kan hücreleri bakımından da zengin olabilir. Karaciğer ve ince bağırsakların organomegalisi sonucu karın bölgesinde gerginlik olabilir. Özellikle karın kaslarının zayıf olduğu durumlarda karın bölgesindeki tüyler ısıtılarak burası palpe edilirse karaciğerde büyüme kolaylıkla fark edilebilir (Hines ve ark., 1995). İleri evre enfeksiyonlarda bakterinin hematojen yolla yayılımı sonucu akciğerlerde granümatöz lezyonlar oluşmaktadır. Bu durumun sonucunda hafif dispne veya açık ağız soluma, solunum güçlüğü görülmektedir. Kemik iliği ve eklem bölgelerine yerleşip topallık, eklem şişlikleri, tarsal eklemlerde şekil bozuklukları, hareket kısıtlılığı

ve kemiklerde kırılabilirlik meydana gelmektedir. Bazı vakalarda oturur pozisyonda gözlenebilir. Kanatlı tüberkülozu dış organlarda nadiren lezyon yapmasına rağmen bazı olgularda deri veya kloaka çevresinde nodüler yapılar görülmektedir. Fakat bu bulgular hastalığın tanısında özel bir belirleyici olarak kabul edilmez (Milletsever ve Özmen 2021).



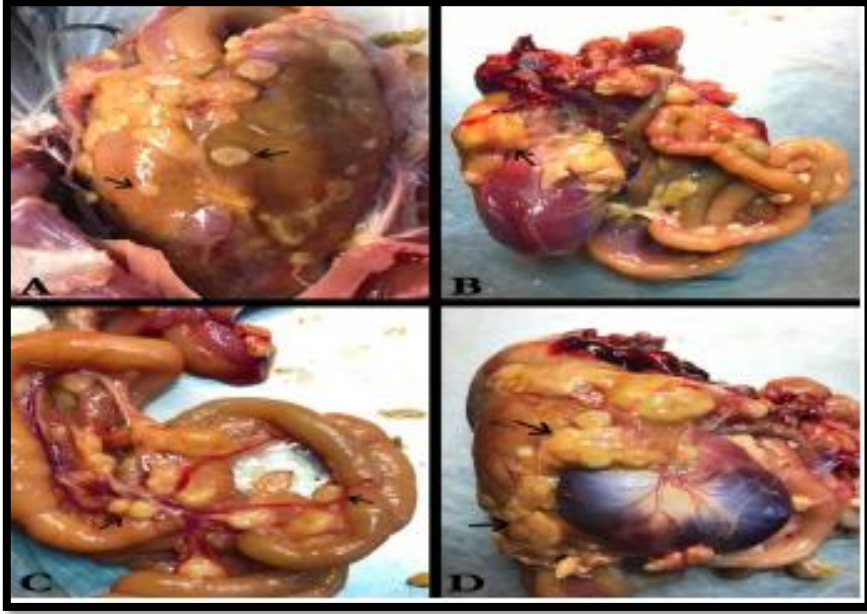
Şekil 1. Sağ gerdanına derialtı ppd enjekte edilen bir tavukta pozitif reaksiyon sonucu ödemli bir şişlik, yaklaşık 5 mm veya daha büyük çapta küçük, sert bir nodül varlığı tespiti (Debelu ve ark., 2022).

Etkilenen kuşlar hastalığın seyrine göre birkaç ay içinde ölebilir ya da çoğunlukla yaşamlarını sürdürürler. Etkilenen karaciğer ya da dalağın rupturu sonucu oluşan hemoraji ile kuş aniden ölebilmektedir (Hoop ve ark., 1997; Thoen, 1994). Kanatlı mikobakteriyozisi, aspergillozis, koligranuloma, intestinal koksidiozis, lenfoid leukozis, marek hastalığı, tifo ve neoplastik hastalıklarla karışmaktadır. Hastalığın ayırımı başta mikroskopik olarak etkenin aside dirençli özelliği olmak üzere bakteriyolojik yoklamalarla kolaylıkla yapılabilir (Akay, 1999).

2.6. Makroskobik Bulgular

Pet kuşlarında üç tür mikobakteriyel patolojik bulgu tablosu gözlenmektedir: 1. atipik, etkilenen organların diffuz genişlemesiyle karakterize fakat nodüler lezyon içermeyen; 2. lepramatöz, nodüler-diffuz subkutanöz lezyonlar içeren; 3. tüberküler, iç organların içinde ve yüzeyinde aralıklı granulatöz nodüller içeren fakat memeli tüberkülozunda görülen fibröz kapsül içermeyen lezyonlardır. Her üç tablo aynı kuşta gözükebileceği gibi bir tanesi de ortaya çıkabilir Atipik mikobakteriyozis, pet kuşlarında en sık görülen patolojik bulgu tablosudur ve genellikle *M. avium* ve *M. genavense* infeksiyonlarında karşılaşılr (Milletsever ve Özmen 2021).

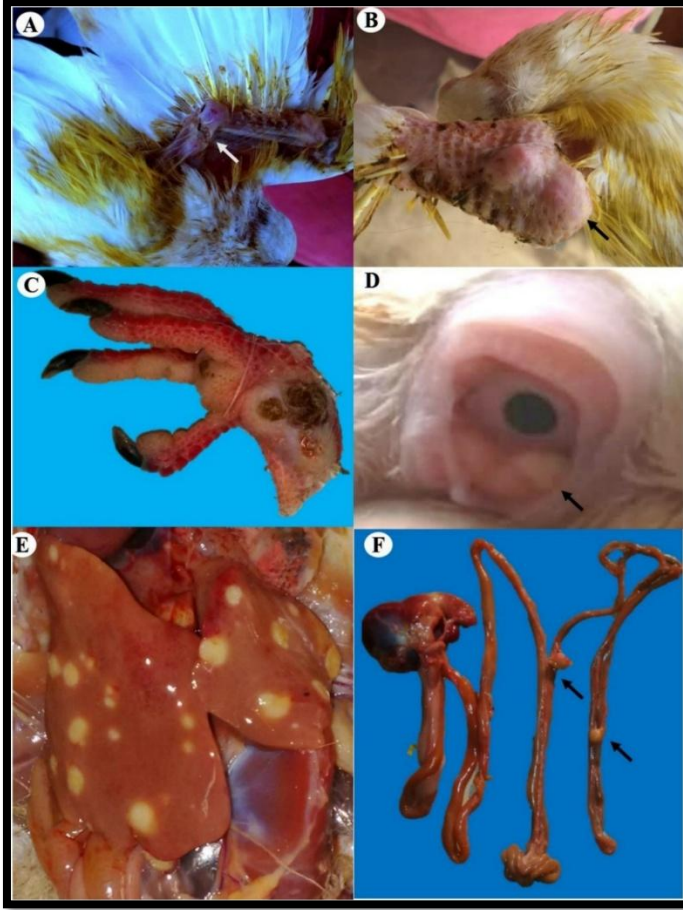
Kanatlı tüberkülozunda görülen lezyonlar, özellikle karaciğer, dalak ve bağırsaklarda iğne ucu büyüklüğünden birkaç santimetreye kadar değişebilen, düzensiz şekilli, grimsi-sarı ya da grimsi-beyaz nodüler lezyonlar şeklinde tanımlanmaktadır. Karaciğer ve dalak genellikle büyür ve bu organlarda meydana gelen aşırı gerginlik ve doku zayıflaması sonucunda ruptura bağlı hemorajiler ortaya çıkabilmektedir. Karaciğerde oluşan nodüllerin merkezinde kazeöz, peynirimsi yapı periferik dokuda hafif fibrotik kapsül oluşumu gözlemlenebilmektedir (Milletsever ve Özmen 2021; Terim Kapakin ve ark., 2009).



Şekil 2. A. Karaciğerde büyüme ve yoğun şekilde büyüklükleri 0,5- 1,5 cm arasında değişen sarımtırak renkli nodüler yapılar (oklar); B. Epikartta kazeifiye nodüler yapılar (ok); C. Bağırsak serozasında nodüler yapılar (oklar); D. Midede sarımtırak renkli nodüler yapılar (oklar) (Milletsever ve Özmen 2021).

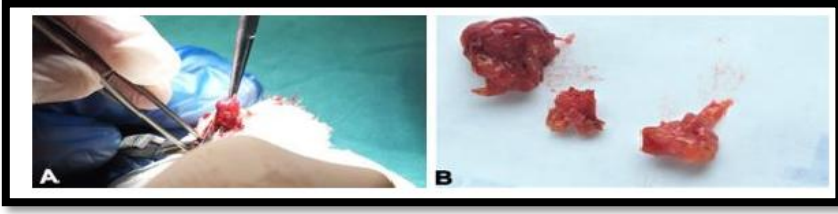
Slany ve ark. (2016) makroskopik olarak değerlendirdikleri kanatlı türlerinin incelemesinde radius, ulna ve tarsal bölgede çok sayıda nodül varlığı saptamışlardır. Eklemlerin içinde ve çevresinde, özellikle humerus ve radius, radius ve metakarpal kemikler arasındaki eklemlerde ve tarso-metatarsusun lateralinde daha belirgin olmak üzere yumuşak doku şişliği belirlemişlerdir. Alt göz kapaklarının iç kısmında da çok sayıda nodül varlığı saptamışlardır. Ayrıca dalak, akciğerler ve bağırsaklarda değişen çaplarda çok odaklı soluk nodüller görülmüştür. Organlardaki granülomların varlığı, bakterilerin konağa olası giriş yolunu anlamaya yardımcı olmaktadır (Slany ve ark., 2016). İç organlardaki granülomlar, oral bulaşma yolunu gösterirken, solunum yolunun etkilenmesi de etkenin inhalasyon yoluyla alındığını göstermektedir (Fulton ve ark., 2018). Göz kapaklarındaki granülomların varlığı, mikroorganizmanın göz çevresindeki aşınmalar yoluyla girmesine bağlanmıştır (Pocknell ve ark., 1996). Mariappan ve

ark. raporuna göre granülomlar göz kapakları ve çeşitli eklemler de dahil olmak üzere neredeyse tüm organlarda gözlenmiştir. Bu nedenle, etkilenen kanatlılar tarafından yem ve su da dahil olmak üzere ortamın kontamine olduğu, bunun da bakterilerin birden fazla yolla vücuda girdiğini göstermektedir (Mariappan ve ark., 2023).



Şekil 3. A. Humerus ve radius arasındaki eklem bölgesinde şişlik, B. Radius ve metakarpal kemikler arasındaki eklem bölgesinde çoklu şişlik, C. Distal tarsometatarsusun lateral tarafında şişlik, D. Alt göz kapağında çoklu nodüller, E. Karaciğerde parankim içine gömülü, çok odaklı, değişken büyüklükte sarımsı nodüller, F. Bağırsakların serozal yüzeyinde çoklu nodüller (oklar) (Mariappan ve ark., 2023).

Yıldırım ve ark. (2021) yapmış olduğu bir çalışmada, tüberkül nodüllerine bir güvercinin göz kapağında rastlanılmıştır ve ek bir bilgi sağlaması bakımından yayınlanması önemli bulunmuştur (Yıldırım ve ark., 2021).

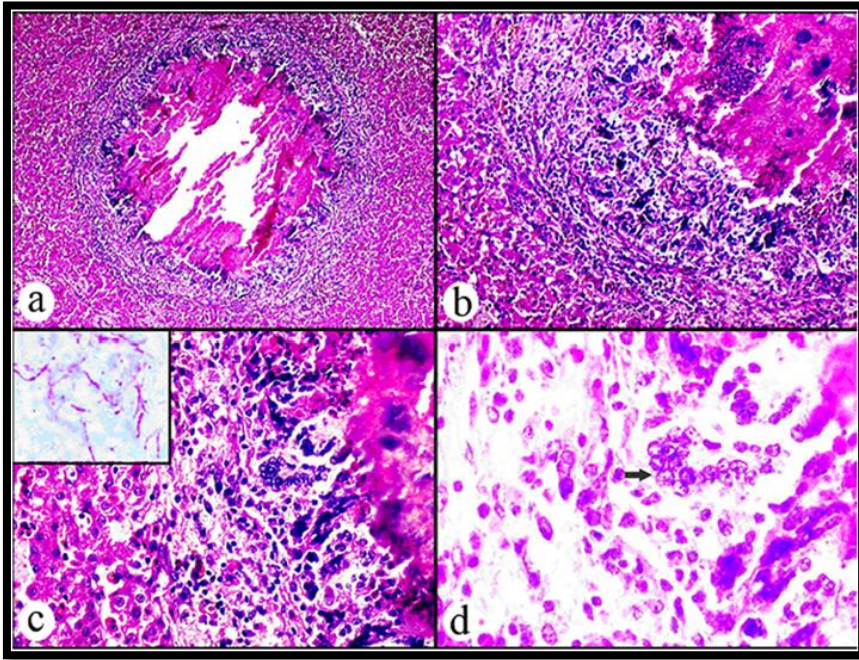


Şekil 4. A. Güvercin, sol göz kapağının iç yüzünden alınan kitle, B. konjesyone nodüler yapı, makroskopik görünüm (Yıldırım ve ark., 2021).

2.7. Mikroskopik Bulgular

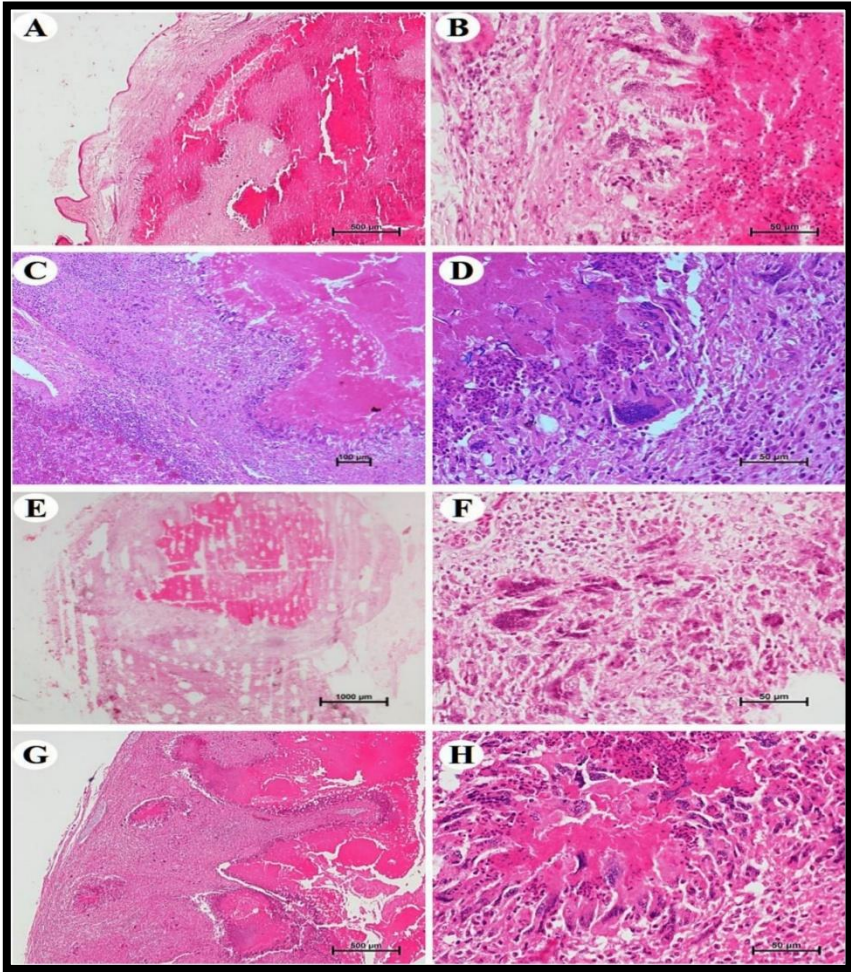
Evcil kuşlarda MAI complex infeksiyonları genellikle bağırsak kanalında multiple tüberkül-benzeri lezyonlara sebep olur. Erken dönem lezyonları köpük görünümlü sitoplazmaya sahip epitelooid makrofaj kümelerinden meydana gelir. Epitelooid makrofaj kümeleri granulom içinde gelişir ve çok çekirdekli dev hücreleri geliştirmek için periferine yapışır. Odak büyüdükçe merkez dağınık nüklear materyal içeren nekrotik ve eozinofilik bir hal almaktadır (Soler ve ark. 2009). Büyük nodüllerde granulomun merkezi koagulatif veya kazeöz nekroze ve çevresinde çok çekirdekli dev hücreler bulunmaktadır. Dev hücrelerin etrafı bağ dokuyla çevrelendiğinde tipik tüberküleri oluşturur. Çok çekirdekli dev hücrelerin çevresinde yer alan hücreler hem epitelooid hem de histiyositik makrofajların birleşiminden meydana gelir (Milletsever ve Özmen 2021).

Fibrosit barındıran bir fibröz kabuk ve oldukça ince kan damarları, periferel bölgenin dış kısmında yer alır. Dirençli etkenler merkezde veya tüberkülin nekrotik alanında fazladır, ancak epitelooid bölgenin etrafında ve çok çekirdekli dev hücrelerin çekirdeklerinde de yer alabilir. Granulomların dış kısmı fibröz bir bağ dokusu, makrofajlar, bazı lenfositler ve nadiren granüositlerle çevrelenmiştir (Ackermann ve ark., 2012).



Şekil 5. A. Karaciğerde tüberküloz odağı (HE, 4X), b. Karaciğerde kazeifikasyon nekrozu ve granülomatöz odak HE, 10X, c. Karaciğerde kazeifikasyon nekrozu ve granülomatöz odak (HE, 10X), üst köşede asido rezistans tüberküloz basilleri Ziehl- Neelsen, (100X), d. Dev hücresi HE, 40X (ok), (Terim Kapakin ve ark., 2009).

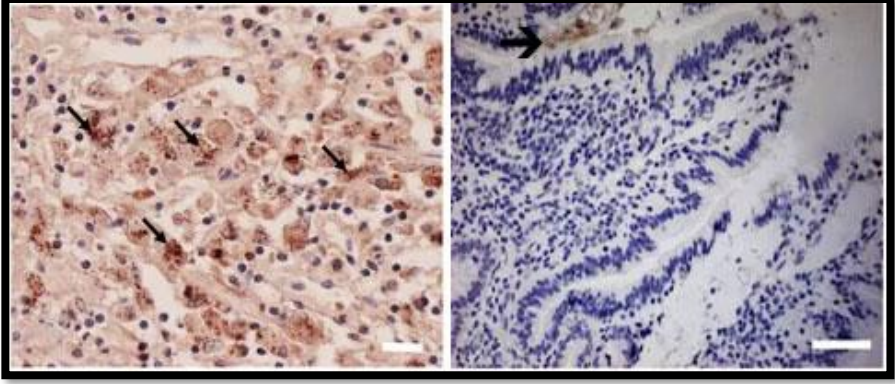
Güncel olarak yapılan çalışma raporlarına göre, eklem derisinde epidermis ve dermis kalınlaşması ile birlikte makrofajlar, epitelooid hücreler, lenfositler ve dev hücrelerden oluşan yoğun infiltrasyonların eşlik ettiği granülomatöz yangı varlığı söz konusudur. Karaciğer parankiminde farklı boyutlarda granülomlar izlenmekte olup, bunlar fibrovasküler kapsülle sınırlanmış ve merkezlerinde eozinofilik kazeatif nekroz alanları barındırmaktadır. Granülom çevresindeki hepatositlerde belirgin dejeneratif değişiklikler gözlenmektedir. Akciğer ve dalak dokularında da Langhans tipi dev hücrelerin birikimiyle karakterize benzer granülomatöz yapılar ortaya çıkmaktadır. Dalakta ayrıca peri-arteriyolar lenfoid kılıf çevresinde belirgin lenfoid tükenme rapor edilmiştir. Bu bulgular, eklem, deri, konjunktiva ve iç organlarda granülom oluşumunun enfeksiyonun karakteristik histopatolojik özelliği olduğunu ortaya koymaktadır. Granülomlar, bağışıklık sisteminin patojene karşı geliştirdiği savunma yanıtının bir sonucu olarak oluşur; türleri ve yoğunlukları ise konak faktörleri ve stres koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Özellikle stres, nekrotik merkezli granülomların gelişimini kolaylaştıran önemli bir etkidir (Kapakin ve ark., 2009; Mariappan ve ark., 2023; Tell ve ark., 200; Tsiouris ve ark., 2021).



Şekil 6. A. Deride birleşen granülomlar ve dermal-epidermal kalınlaşma (HE, 4X). B. Deride merkezi kazeöz nekroz, inflamatuvar hücreler ve çok çekirdekli dev hücreler (HE, 40X). C-D. Karaciğerde kazeöz nekrozlu granülomlar, inflamatuvar infiltrasyon ve Langhans dev hücreleri (HE, 20X, 40X). E-F. Akciğerde parankime bağlı granülomlar, epitelioid ve dev hücreler (HE, 2X, 40X). G-H. Dalakta birleşme eğilimli granülomlar ile merkezi kazeöz materyal, epitelioid hücreler, lenfositler ve dev hücreler (HE, 4X, 40X), (Mariappan ve ark., 2023).

İmmünohistokimya, *M. avium* enfeksiyonlarının tanısında önemli bir yardımcı yöntem olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, granülom yapılarında yer alan epitelioid makrofajlar ve çok çekirdekli dev hücrelerin sitoplazmalarında *M. avium*'a özgü antijenlere karşı belirgin pozitif immünreaksiyonlar saptanmıştır. Pozitif boyanma özellikle granülomların periferik bölgelerinde yoğunlaşmış olup, bu dağılım paterni etkenin lezyonlarla doğrudan ilişkisini ortaya koymaktadır. Elde edilen bulgular, immünohistokimyasal yöntemlerin granümatöz lezyonlarda etkenin varlığını

doğrulama ve histopatolojik tanıyı desteklemede güçlü bir araç olduğunu göstermektedir (Karuppusamy ve ark., 2021).



Şekil 7. *Mycobacterium avium* için yapılan boyamalarda immunpozitiflik (ok), (Karuppusamy ve ark., 2021).

3. TANI

Hastalığın gizli biçimde seyretmesi ve klinik belirtilerin belirgin olmaması nedeniyle tanı koymak zordur bu yüzden kesin tanı için klinik, patolojik ve laboratuvar bulgularının beraberce incelenmesi şarttır (Dhama ve ark., 2011).

Tanıda nekropsi bulguları önemli bir rol oynamaktadır (Swayne, 2020). Kanatlı tüberkülozunun tanısında histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemler önemli bir yer tutmaktadır. Enfekte dokuların Hematoksilen-Eozin boyama (H&E) ile incelenmesi sonucunda, hastalığa özgü granümatöz lezyonlar, epitelioid hücreler, çok çekirdekli dev hücreler ve merkezde kazeifikasyon nekrozu içeren tipik tüberküller gözlemlenmektedir. Bu lezyonlar, kanatlı tüberkülozunun morfolojik tanısında önemli bulgular sunmakla birlikte, etkenin spesifik olarak ortaya konulması için tek başına yeterli değildir. Bu nedenle, daha özgül tanı amacıyla İmmünohistokimyasal boyama (IHC) yöntemlerinden yararlanılmaktadır. IHC boyama ile *M. avium* kompleksine ait antijenler, doku kesitlerinde spesifik antikorlar kullanılarak belirlenebilmekte ve böylece etkenin dokudaki lokalizasyonu ve dağılımı net bir şekilde ortaya konulabilmektedir. Bu yöntem, özellikle granümatöz lezyonların ayırıcı tanısında ve mikobakteriyel enfeksiyonların doğrulanmasında yüksek özgüllük sağlamaktadır (Dhama ve ark., 2011; Quinn ve ark., 2011; Zhu ve ark., 2019).

Histopatolojik değerlendirmede granülom oluşumları, epitelioid hücreler ve Langhans tipi dev hücreler öne çıkar. Lezyonlardan alınan kesitlerin Ziehl-Neelsen boyama tekniği ile incelenmesi, aside dirençli basillerin (ARB) saptanmasını sağlayarak tanıyı kuvvetle desteklemektedir (Quinn ve ark., 2011).

Bakteriyolojik kültür, etkenin ayrıştırılması konusunda en güvenilir yöntemlerden biridir. *M. avium* kompleksine bağlı bakteriler, özel besiyerlerinde (örneğin Lowenstein-Jensen) yavaş bir şekilde ürer ve koloni oluşumu genellikle

4-8 hafta alabilir (OIE, 2021). Bu durum yöntemin uzun sürmesine neden olsa da kesin tanı açısından önemini sürdürmektedir.

Moleküler tanı teknikleri, özellikle polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), son dönemlerde sıklıkla tercih edilmektedir. PCR yöntemi ile etkenin DNA'sı hızlı ve özel bir biçimde tespit edilebilir; bu yöntem yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Tell ve ark., 2001).

İmmünolojik yöntemler kapsamında bulunan tüberkülin testi, özellikle toplu taramalarda uygulanabilmektedir. Ancak testin hassasiyet ve spesifikliğin kısıtlı olması sebebiyle yalnızca kesin tanı aracı olarak görülmemektedir. Aynı şekilde serolojik testler (örneğin ELISA) genellikle sürü düzeyinde tarama için kullanılmakta ve doğrulayıcı testlerle desteklenmesi gerekmektedir (Dhama ve ark., 2011).

PCR temelli yaklaşımlar son yıllarda en güvenilir tanı yöntemleri arasına dahil olmuştur. Organ dokuları veya kültürlerden elde edilen DNA ile MAC özel gen alanları çoğaltılır. PCR, hızlı sonuç sağlaması ve yüksek hassasiyeti sayesinde özellikle topluluk seviyesinde enfeksiyonların belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (Schmidt ve ark., 2022).

Kültür ile izolasyon veya klinik örneklerden amplifikasyon ile etkeni saptama, etkenin çevresel olarak da bulunması sebebiyle aktif enfeksiyon anlamına gelmemektedir. Mikrobiyolojik tanı için örnek toplanması, çevresel kontaminasyon açısından laboratuvar sonuçlarını maskeleyememesi için dikkatle gerçekleştirilmelidir. Örnekler soğuk zincirde taşınıp buzdolabında tutulmalı ve hızlıca işlenmelidir. Uzun bir süre işlenmeyecekse, örnekleri korumak için dondurmak çözüm olabilir Kuşlarda tüberkülozun tanısı için kullanılan metodlar, süre, materyal, avantaj ve dezavantajları bakımından değerlendirilerek seçilmelidir (Aranaz ve ark., 1997; Tell ve ark., 2001).

4. TEDAVİ

Kanatlılarda *M. avium* enfeksiyonlarının tedavisi pratikte uygulanabilir değildir. Bunun nedeni hastalığın klinik olarak geç evrede belirginleşmesi, etkenin çevrede uzun süre canlı kalabilmesi ve sürü içinde bulaşmayı devam ettirmesidir. Mikobakterilerin yavaş üremesi nedeniyle antimikobakteriyel ilaçlar uzun süreli ve yüksek dozda kullanılmalıdır; ancak ticari üretimde bu yaklaşım ekonomik açıdan uygun değildir ve ürünlerde ilaç kalıntısı riski taşır. Ayrıca tedavi genellikle tam iyileşme sağlamaz ve hayvanların çevreye bakteri saçma olasılığı sürer. Bu nedenle birçok ülkede tedavi yerine eradikasyon ve biyogüvenlik önlemleri tercih edilmektedir (Koso ve ark., 2024; Quinn ve ark., 2011).

En etkili yöntem, enfekte hayvanların sürüden uzaklaştırılmasıdır. Klinik bulgu gösteren, otopside tipik nodüller saptanan veya laboratuvar testleriyle doğrulanan hayvanların ortamdaki kaldırılması sürü sağlığını korur. Sonrasında kümesin mekanik temizlik ve dezenfeksiyonu, yatak materyalinin tamamen uzaklaştırılması ve kümesin bir süre boş bırakılması bulaşmayı azaltır (FAO, 2011; Koso ve ark., 2024).

5. KORUMA ve KONTROL

Kanatlı tüberkülozu kronik ve ilerleyici seyri nedeniyle tedaviyle kontrol altına alınması güç bir enfeksiyondur. Etkenin çevresel koşullara dayanıklılığı ve sürü içinde geç fark edilmesi, eradikasyonu zorlaştırmaktadır. Bu nedenle tedavi yerine biyogüvenlik, hijyen ve enfekte hayvanların ortamdan uzaklaştırılmasına dayalı stratejiler ön plana çıkmaktadır (Kaya, 2016).

Mücadelede ilk adım enfeksiyon kaynağının ortadan kaldırılmasıdır. Klinik bulgu gösteren, otopside tipik nodüller saptanan veya laboratuvar testleriyle doğrulanan hayvanların sürüden çıkarılması bulaşmayı azaltır. Sonrasında kümesin detaylı temizlik ve dezenfeksiyonu zorunludur (FAO, 2011; Koso ve ark., 2024; Saif ve ark., 2013;).

Biyogüvenlik uygulamaları hastalığın kontrolünde kritik rol oynar. Giriş-çıkışların sınırlandırılması, yabani kuşlar ve farklı hayvan türleriyle temasın engellenmesi, yem ve su kaynaklarının korunması bulaşmayı önler. Özellikle güvercin ve serçelerin *M. avium* için önemli rezervuarlar olması nedeniyle kümeslerin bu kuşlardan korunması gerekir. Kemirgen kontrolü, ekipman dezenfeksiyonu ve ziyaretçi sayısının azaltılması da koruyucu önlemler arasında yer almaktadır (FAO, 2011; Kaya, 2016; Koso ve ark., 2024; Saif ve ark., 2013;).

KAYNAKLAR

1. Ackermann, M. R. (2012). Inflammation and healing. In M. D. McGavin & J. F. Zachary (Eds.), *Pathologic basis of veterinary disease* (5th ed., pp. 122–128, 1032). St. Louis, MO: Mosby.
2. Akay, Ö. (1999). Aside-dirençli bakteriler. In M. Arda, A. Minbay, N. Leloğlu, N. Aydın, M. Kahraman, Ö. Akay, A. Ilgaz, M. İzgür, & K. S. Diker (Eds.), *Özel mikrobiyoloji* (4. baskı). Ankara: Medisan Yayınevi.
3. Aranaz, A., Mateos, A., & Dominguez, L. (1997). Laboratory diagnosis of avian mycobacteriosis. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*.
4. Aytuğ, N., ve ark. (2000). *Kanath hastalıkları*. Ankara: Medisan Yayınevi.
5. Barletta, R. G., & Steffen, D. J. (2022). Mycobacteria. *Veterinary Microbiology*, 345-359.
6. Borum, A. E. (2025). *Mycobacterium enfeksiyonları*.
7. Brennan, P. J., & Nikaido, H. (1995). The envelope of mycobacteria. *Annual Review of Biochemistry*, 64, 29–63.
8. Debelu, T., Abunna, F., Kassa, G. M., & Ameni, G. (2022). Epidemiology of avian tuberculosis in selected districts of Oromia Region, Ethiopia. *Veterinary Medicine International*, 2022, 6933701. doi:10.1155/2022/6933701
9. Dhama, K., Mahendran, M., Tiwari, R., Dayal Singh, S., Kumar, D., Singh, S., & Sawant, P. M. (2011). Tuberculosis in birds: Insights into the Mycobacterium avium infections. *Veterinary Medicine International*, 2011, 712369. doi:10.4061/2011/712369
10. Dhama, K., Latheef, S. K., Mani, S., Samad, H. A., Karthik, K., Tiwari, R., ... Tufarelli, V. (2015). Multiple beneficial applications and modes of action of herbs in poultry health and production: A review. *International Journal of Pharmacology*, 11(3), 152–176.
11. Duygu, N. A. (2012). *Kafes kuşlarında tüberküloza neden olan etkenlerin kültür ve moleküler yöntemlerle teşhisi* (Doktora tezi). Ankara Üniversitesi, Ankara.
12. Ernst, J. D. (2012). Pathogenesis of mycobacterial infections. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(9), a010033.
13. Ertürk, Ö. (1966). Çeşitli Mycobacteri'lerin identifikasyonu üzerinde araştırmalar. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 13(3).
14. Food and Agriculture Organization. (2011). *Poultry diseases and biosecurity*. Rome, Italy: FAO.

15. Flynn, J. L., & Chan, J. (2001). Immunology of tuberculosis. *Annual Review of Immunology*, 19, 93–129.
16. Fulton, R. M., & Sanchez, S. (2018). *Diseases of poultry* (14th ed.). Hoboken, NJ: American Association of Avian Pathologists.
17. Fulton, R. M., & Thoen, C. O. (2003). Tuberculosis. In B. W. Calnek, H. J. Barnes, C. W. Beard, L. R. McDougald, & Y. M. Saif (Eds.), *Diseases of poultry*. Ames, IA: Iowa State University Press.
18. Gümüşsoy, K., Beyaz, L., Aydın, F., Özcan, M., & Atasever, A. (2006). Avian tuberculosis in Kayseri Zoo. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 3(1), 25–28.
19. Gyles, C. L., Prescott, J. F., Songer, J. G., & Thoen, C. O. (2010). *Pathogenesis of bacterial infections in animals*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
20. Herzog, H. B. (1998). History of tuberculosis. *Respiration*.
21. Hines, M. E., Kreeger, J. M., & Herron, A. J. (1995). Mycobacterial infections of animals: Pathology and pathogenesis. *Laboratory Animal Science*.
22. Hoop, R. K., Böttger, E. C., Ossent, P., & Salfinger, M. (1993). Mycobacteriosis due to *Mycobacterium genavense* in six pet birds. *Journal of Clinical Microbiology*.
23. Hsieh, Y. C., Tsai, K. Y., Wang, C. Y., Hung, C. N., Tsai, S. S., & Liu, H. J. (2009). Diagnosis of avian tuberculosis in Swinhoe's pheasants using conventional and molecular-based techniques. *Avian Diseases*.
24. Kapakin, K. A. T., & Alçığır, G. (2009). A case of tuberculosis in a pigeon. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15, 477–479. doi:10.9775/kvfd.2009.061-G
25. Karuppusamy, S., Mutharia, L., Kelton, D., Plattner, B., Mallikarjunappa, S., Karrow, N., & Kirby, G. (2021). Detection of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis microorganisms using antigenic MAP cell envelope proteins. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 615029. doi:10.3389/fvets.2021.615029
26. Kaur, P., Ghosh, A., Krishnamurthy, R. V., Bhattacharjee, D. G., Achar, V., Datta, S., ... Ramaiah, S. (2015). A high-throughput cidalty screen for *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS ONE*, 10(2), e0117577. doi:10.1371/journal.pone.0117577
27. Kaya, G. (2016). *Klinik kanatlı hastalıkları*. Ankara: Medipres Yayıncılık.

28. Kindu, A., & Getaneh, G. (2016). Prevalence of avian tuberculosis in domestic chickens in selected sites of Ethiopia. *Journal of Veterinary Science & Technology*, 7, 377.
29. Kılıç, A. (2010). *Veteriner mikrobiyoloji*. Ankara: Medipres Yayıncılık.
30. Koso, M. (2024). *Mycobacterium avium u ptica-pojavnost i zoonotski potencijal* (Doctoral dissertation). University of Zagreb, Croatia.
31. Mariappan, A. K., Mathesh, K., Muthu, S., et al. (2023). Pathological and molecular identification of Mycobacterium avium infection in a loft of domestic pigeons (Columba livia var. domestica) from India. *Brazilian Journal of Microbiology*, 54, 2521–2526. doi:10.1007/s42770-023-01012-3
32. McManus, W. R., Mulvey, K., & Schorey, J. S. (2026). Mycobacterium avium biofilms: Mechanism of production, composition, and role in pathogenesis and drug resistance. *Critical Reviews in Microbiology*, 52(3), 452–463.
33. Milletsever, A., & Özmen, Ö. (2021). A case of generalized tuberculosis in a domestic pigeon. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 6(2).
34. Murphy, K., & Weaver, C. (2016). *Janeway'in immünobiolojisi* (8. baskı). New York, NY: Garland Science.
35. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2020). *Tıbbi mikrobiyoloji* (9. baskı). Philadelphia, PA: Elsevier.
36. Office International des Epizooties (OIE). (2021). Avian tuberculosis. In *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*. Paris, France: OIE.
37. Özkan, A. (2012). *Veteriner patoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
38. Pocknell, A. M., Miller, B. J., Neufeld, J. L., & Grahm, B. H. (1996). Conjunctival mycobacteriosis in two emus (Dromaius novaehollandiae). *Veterinary Pathology*, 33, 346–348. doi:10.1177/030098589603300314
39. Portaels, F., Realini, L., Bauwens, L., Hirschel, B., Meyers, W. M., & De Meurichy, W. (1996).
40. Quinn, P. J., Markey, B. K., Leonard, F. C., FitzPatrick, E. S., Fanning, S., & Hartigan, P. J. (2011). *Veterinary microbiology and microbial disease* (2nd ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
41. Ramakrishnan, L. (2012). Granuloma formation in tuberculosis. *Nature Reviews Immunology*, 12, 352–366.
42. Saif, Y. M., Barnes, H. J., Glisson, J. R., Fadly, A. M., McDougald, L. R., & Swayne, D. E. (2013). *Diseases of poultry* (12th ed.). Ames, IA: Wiley-Blackwell.

43. Schmidt, V., Köhler, H., Heenemann, K., & Möbius, P. (2022). Mycobacteriosis in various pet and wild birds from Germany: pathological findings, coinfections, and characterization of causative mycobacteria. *Microbiology spectrum*, 10(4), e00452-22.
44. Shitaye, J. E., Matlova, L., Horvathova, A., Moravkova, M., Dvorska-Bartosova, L., Treml, F., ... Pavlik, I. (2008). Mycobacterium avium subsp. avium distribution studied in a naturally infected hen flock and in the environment by culture, serotyping and IS901 RFLP methods. *Veterinary Microbiology*, 127(1–2), 155–164.
45. Slany, M., Ulmann, V., & Slana, I. (2016). Avian mycobacteriosis: Still existing threat to humans. *BioMed Research International*, 2016, 4387461. doi:10.1155/2016/4387461
46. Smithwick, R. W., Bigbie, M. R., Ferguson, R. B., Karlix, M. A., & Wallis, C. K. (1995). Phenolic acridine orange fluorescent stain for mycobacteria. *Journal of Clinical Microbiology*.
47. Swayne, D. E. (Ed.). (2020). *Diseases of poultry* (14th ed.). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
48. Tell, L. A., Woods, L., & Cromie, R. L. (2001). Mycobacteriosis in birds. *Revue Scientifique et Technique*, 20, 180–203. doi:10.20506/rst.20.1.1273
49. Tsiouris, V., Kiskinis, K., Mantzios, T., Dovas, C. I., Mavromati, N., Filioussis, G., ... Georgopoulou, I. (2021). Avian mycobacteriosis and molecular identification of Mycobacterium avium subsp. avium in racing pigeons (Columba livia domestica) in Greece. *Animals*, 11(1), 91. doi:10.3390/ani11020291
50. Whitman, W. B. (Ed.). (2012). *Bergey's manual of systematic bacteriology*. New York, NY: Springer.
51. Yıldırım, S., Alkan, İ., Sağlam, Y., & Eser, G. (2021). Bir güvercinin (Oriental Roller) göz kapağında tüberküloz olgusu. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 16(1), 95–100.
52. Zhu, D., Chen, H., Ou, X., Liu, M., Wang, M., Zhao, X., Jia, R., Chen, S., Sun, K., Yang, Q., Wu, Y., Chen, X., & Cheng, A. (2020). Comparison of immunohistochemistry and Ziehl-Neelsen staining for detecting the distribution of Mycobacterium avium subsp. avium in naturally infected domestic Pekin ducks (Anas platyrhynchos domestica). *Veterinary Medicine and Science*, 6(2), 242–247. doi:10.1002/vms3.223



BÖLÜM 67

Mikrobiyal Disbiyoz, Titanyum Salınımı ve Peri-İmplantitis

Aysan Lektemür Alpan¹

GİRİŞ

Peri-implantitis kavramı, nispeten yeni bir hastalık türü olarak ilk kez 1990 yılında bir bilimsel dergide geçmiştir. 2017 Dünya Çalıştayı'nda varılan en son konsensüs tanımında, peri-implantitis, mukozal inflamasyon ve ilerleyici peri-implant kemik kaybı ile karakterize, plakla ilişkili bir durum olarak tanımlanmıştır (Berglundh et al., 2018). Peri-implantitis gerçekten plakla ilişkili olmakla birlikte, sadece plakla ilişkilendirilemez. Avrupa Periodontoloji Federasyonu'nun S3 kılavuzlarında yer alan son önerilere göre, kütretler/ultrasonik aletler ile implant yüzeyinin temizlenmesi ve gerekli antimikrobiyal önlemlerin alınması, implant çevresi debridmanında birincil yaklaşım olarak görülmektedir (Herrera et al., 2023). Ancak, hastalık çözülme oranlarının büyük ölçüde %50'nin altında olması nedeniyle (Garaicoa-Pazmino et al., 2025), bu önlemlerin etkinliği sorgulanabilir. Peri-implantitis ve periodontitis arasındaki mekanik debridman tedavisine verilen yanıtta belirgin farklılıklar olması, peri-implantitisin altında yatan etiyolojik mekanizmaların daha detaylı araştırılması gerektiğini göstermiştir. Peri-implantitisin etiyolojisine katkıda bulunan implant spesifik faktörlerin araştırılması sırasında, peri-implant plak ve dokularda titanyum mikro partikülleri (i-TiPs) şeklinde gözlenebilen titanyum implant bozulma ürünleri dikkat çekmiştir (Chen et al., 2023; Spinell et al., 2023).

i-TiP'lerin tanımlanması, implant çevresi mukozal bariyer bağıışıklığının, homeostazın konak-mikrobiyom-biyomateryal etkileşimleri arasındaki sağlıklı dengeye bağlı olduğu, ayrı bir mikro ortam olduğu hipotezini ortaya çıkarmıştır (D. Daubert, Pozhitkov, McLean, & Kotsakis, 2018; Eger, Sterer, Liron, Kohavi, & Gabet, 2017; Kotsakis et al., 2021). Bu hipotez, protez eklemlerden kaynaklanan i-TiP'lerin canlı bakteriler olmasa bile inflamozomu ve diğer proenflamatuvar yolakları aktive ettiğini kesin olarak gösteren ortopedi alanındaki titiz verilere dayanmaktadır. i-TiP'ler, enflamatuvar osteolitik lezyonların birincil etiyolojik ajanı olarak kabul edilmekte olup bu klinik durumu "titanyum parçacıkları kaynaklı osteoliz" olarak adlandırılmaktadır (Q. Wang et al., 2024). Ağız ortamında ise titanyuma karşı verilen immünolojik yanıtlar, plak biyofilmlerinin de eklenmesiyle daha da karmaşık hale gelmektedir. Böylece

¹ Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
0000-0002-5939-4783

doku bağışıklık mekanizmaları peri-implantitis durumunda biyomateryal bileşenleriyle de karşı karşıyadır. Bağışıklık hücreleri, maruz kalınan titanyum dioksit implant yüzeyine sürekli olarak etkileşime girer ve tepki verir (B. Wang et al., 2024; W. P. Yu et al., 2021). Peri-implant inflamasyonun mekanik etkilerini anlamak için, konak-mikrobiyom-biyomateryal (K-M-B) üçgenini osteoimmün disbiyoz olarak değerlendirmek gerekir. Bu üçgendeki etkileşimler karşılıklıdır (Albrektsson et al., 2022). Yapılan insan çalışmalarında K-M-B etkileşimlerine yanıt olarak biyomalzemenin biyolojik sıvılar içinde bozulmaya uğradığını gösterilmiştir (Fretwurst et al., 2016; Rodrigues et al., 2013; Safioti, Kotsakis, Pozhitkov, Chung, & Daubert, 2017). Bozulma sonucunda ortaya çıkan titanyum partikülleri yerel mikroçevre üzerinde disbiyozla doğru kaymayı teşvik etmektedir. Mekanik debridman sonrasında bile parçacıkların kalıcı olması, bu enflamatuvar durumun mevcut tedavilere dirençli olmasında önemli bir rol oynayabilir. Sonuç olarak bu kitap bölümü, bakteriyel biyofilm ile birlikte i-TiP'lerin eş zamanlı olarak etiyolojik faktör olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini amaçlamaktadır.

İmplant çevresi ortamı periodontal dokulardan farklıdır. Bu ortam: implant çevresi sulkus-implant ve abutment yüzeyleri-implant-abutment mikro boşluk arayüzü gibi belirli habitatlardan oluşmaktadır.

Peri-implant Sulkus

İmplantların çevresindeki dokular, implant cerrahisi sırasında kaldırılan flebin iyileşmesi sırasında oluşur. Doğal dişlerdeki birleşme epiteline benzer ancak aynı olmayan histolojik işlev ve forma sahip bir birleşme epiteli oluşur. Doğal dişlere göre belirgin bir fark ise birleşim epitelinin altında bulunan bağ dokusunun yapısıdır. Peri-implant mukozal bağ dokusundaki kolajen lifleri abutment yüzeyine paralel bir yönelim gösterirken bu durum diş-sement yüzeyinde dik bir yönelim göstermektedir. Bağ dokusu bağlanmasının plak içermeyen bir ortamda bariyer fonksiyonu açısından önemli bir dezavantaj oluşturmadığı bulunmuştur (Buser et al., 1992). Plaktan arınmış bir ortam klinik açıdan zorlayıcı olmaktadır bu yüzden neredeyse her üç implanttan ikisinde peri-implant inflamasyon görülmektedir (Derks & Tomasi, 2015). İmplant çevresi epitelinin apikal sızdırmazlığının, periodontal ortama göre daha az dirençli olduğu bildirilmiştir (Mombelli, Mühle, Brägger, Lang, & Bürgin, 1997). Hayvan deneylerinin tam olarak insanı taklit etmediği göz önünde bulundurulsa da yapılan hayvan çalışmalarında implantların yerleştirildikten sonraki iyileşme periyodunda sık klinik sondalama yapmanın peri-implant ortamdaki epitel ve bağ dokularının bağlanmasını önemli ölçüde bozduğu gösterilmiştir (Schwarz, Mihatovic, Ferrari, Wieland, & Becker, 2010).

İmplant-Abutment Arayüzü

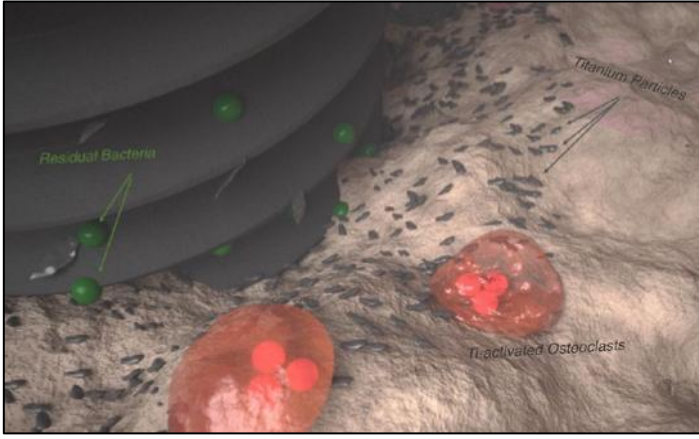
İmplantlar genellikle implant ve abutment arasında mikron ölçeğinde boşluklar bulunan iki parçalı yapılardır. Bu boşluklar, implant-abutment ara

yüzünün tasarımından etkilenir ve bakteriyel kolonizasyon sonucu ortaya çıkan enflamatuvar yanıt için bir alan oluşturabilir (Albrektsson & Wennerberg, 2004). Titanyum implantların çevresinde, osseointegrasyonu destekleyen titanyum gövdesi değil, titanyum yüzey oksitleridir (Mouhyi, Dohan Ehrenfest, & Albrektsson, 2012). Bununla birlikte, orta derecede pürüzlü yüzeyler osseointegrasyonu artırır (Albrektsson & Wennerberg, 2004). Yüzey pürüzlülüğü, yüzey yükü ve hidrofobiklik gibi yüzey özelliklerinde farklılıklar olabilir; bu özelliklerin tümü bakteriyel bağlanma ve kolonizasyonda rol oynayarak osseointegrasyon sonucunu etkilenmiş olur.

BİYOLMALZEME BAKIŞ AÇISI

Kırmızı kompleks bakterilerin, hastalığın ilerlemesine yol açan periodontal bağ dokusunun anormal iltihaplanmasını düzenlenmede önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca yapılan araştırmalar kırmızı kompleks bakterilerinin, konakçının doğuştan gelen bağışıklık sistemini bozma yetisine sahip olduğunu da göstermiştir (Hajishengallis & Lamont, 2012). Bu da öncelikle gram-negatif patojenik periodontal mikrobiyotanın oluşumuna sebep olur. Gram-negatif bakterilerinin periodontitiste birincil rol oynadığı hipotezi, tek köklü dişlerde, mekanik biyofilm giderme veya gram-negatif bakterilere karşı verilen antibiyotik terapisinden sonra periodontitis tedavisindeki yüksek başarı oranları ile desteklenmektedir (López, Gamonal, & Martinez, 2000). Buna karşın mevcut kanıtlar, bu tedavilerin peri-implantitis tedavisinde etkisiz olduğunu göstermektedir (Oen, Leknes, Lund, & Banaes, 2021). Peri-implantitisin antimikrobiyal tedaviye karşı gösterdiği yüksek direnç, dişlerle karşılaştırıldığında tedaviye yanıt verme konusunda temel farklılıkları belirlemek için, peri-implantitis patogenezi üzerinde çalışmalar yapılmasına yol açmıştır.

Birçok araştırma grubu, peri-implantitis vakalarının, implant çevresi dokularında mikroskobik olarak izlenebilir titanyum parçacıkları şeklinde titanyum implant bozulma ürünlerinin varlığıyla ilişkili olduğunu ve kullanılan teste bağlı olarak vakaların %75 ila %100'ünde tespit edildiğini bulmuştur (Fretwurst et al., 2016; Olmedo, Nalli, Verdú, Paparella, & Cabrini, 2013; Rakic et al., 2022; Wilson, 2021). Bu nedenle, peri-implantitiste abiyotik bir maruziyet faktörü olarak titanyum biyomateryalinin bozulmasını araştırmaya olan ilgi artmıştır. (Şekil1)



Şekil 1.

İmplant çevresindeki mikro ortamda bulunan titanyum parçacıklarının implant çevresindeki bakterilerle sinerjik etki yapabileceğini gösteren çizim (Kotsakis & Ganesan, 2025).

Bu hipotezle ilgili iki ana soru bulunmaktadır: İlk olarak, biyomateryal bozulması klinik olarak meydana gelir mi ve neden sadece bazı implantları etkilerken diğerlerini etkilemez?

İkincisi, *in-vivo* titanyum bozulmasının peri-implantitisin seyrini değiştirebileceğine dair biyolojik olasılık nedir?

İlk soruya ilişkin olarak yapılan araştırmalar, titanyum parçacıklarının implant çevresi dokularda ve plakta hastalık durumunda mevcut olduğunu ancak sağlıklı durumlarda nadiren bulunduğunu göstermiştir (Alrabeah, Brett, Knowles, & Petridis, 2017; D. Daubert et al., 2018; D. M. Daubert, Pozhitkov, Safioti, & Kotsakis, 2019; Olmedo et al., 2013; Safioti et al., 2017). Ayrıca insan peri-implantitisinde i-TiP'lere bitişik alanlarda RANK-L protein ekspresyonunda önemli bir artış olduğu bulunmuştur (Berryman et al., 2020). Yoğun kortikal kemikte implantların birincil yerleştirilmesinin bile titanyum parçacıklarının salınmasına yol açabileceği gösterilmiştir (Chen et al., 2023). Ancak aerobik bir ortamda birincil partikül salınımının tek başına, peri-implantitis gelişimine yol açan uzun süreli partikül salınımına neden olması olası değildir (Berbel, Banczek, Karoussis, Kotsakis, & Costa, 2019). Peri-implantitiste bulunan partiküllerin kaynağı, biyokorozyon, tribokorozyon (korozyon ve aşınmanın birleşik etkisiyle oluşan bozulma süreci) veya iyatrojenik korozyon olarak tanımlanmıştır. *İn-vitro* sistemlerde, asit üreten mikrobiyal yapının varlığının titanyum korozyon direncini azaltabileceğini göstermiştir. Bu bulgu, dental plağın tek başına titanyum parçacıklarının ikincil salınımını kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, peri-implant sulkusta anaerobik enflamatuvar koşulların yokluğunda titanyumun yeniden pasivasyon potansiyeli

mevcuttur(Berbel et al., 2019) . Bu nedenle, kommensal mikrobiyatanın varlığının, hastalık ilerlemesinde tek başına bir faktör olarak hareket edecek ölçüde titanyum yüzeylerini bozması beklenmez ancak implant çevresinde inflamasyon oluştuğunda bunu arttıran bir faktör olabilir(Kotsakis et al., 2024). Son olarak titanyum fırçaların veya ultrasonik aletler gibi titanyum implantlara uygulanan mekanik aşındırma tedavisinin implantın mikro pürüzlülüğünü değiştirdiğini ve pasivasyon tabakasını aşındırdığı tespit edilmiştir (Kotsakis et al., 2021). Önemli olarak, titanyum fırçalar ile yapılan mekanik aşındırma anaerobik enflamatuvar ortamda implant çevresinde sürekli olarak ikincil partikül salınımına yol açmaktadır. Bu da titanyumun yeniden pasivasyon kapasitesini engellemektedir(Albrektsson et al., 2022).

İkinci soru, titanyumun vücut içindeki bozulmasının implant çevresindeki enfeksiyon seyrini değiştirebileceği biyolojik olasılıkla ilgilidir. Yapılan çalışmalar, titanyum parçacıklarına maruz kalmanın implant çevresi dokulardaki iltihaplanma zincirlerini değiştirebileceğini göstermektedir. Bunlar arasında, çözülmeyen yıkıcı enfeksiyona yol açan toll-like reseptör aktivasyonu, inflamozom ve kompleman sinyalleşmesi bulunmaktadır (Kajikawa et al., 2022; Pettersson et al., 2017). Periodontal ve implant çevresi enfeksiyonunda rol oynayan bağışıklık yolları çok benzerdir ve alveoler kemik kaybıyla ilişkilidir.

Ayrıca, K-M-B bağışıklık tepkileri ve oksidatif stres tepkileri, peri-implantitiste önemli yer kaplamaktadır (Freitag et al., 2023). Periodontitisteki enflamatuvar aktivasyon titanyumun katkısı olmadan bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS) aracılığıyla gerçekleşirken peri-implantitiste LPS'ye ek olarak titanyum partikülleriyle daha karmaşık hale gelir (Pettersson et al., 2017; St. Pierre et al., 2010; R. Yu et al., 2023). Buna ek olarak, bu antimikrobiyal tedavilerin bazıları, özellikle mekanik aşındırıcılar, titanyum parçacıklarının salınım oranını büyük ölçüde artırır ve enflamatuvar yükü sürdürür. Sonuç olarak, periodontitis ve peri-implantitis vakalarında enflamatuvar yanıt benzer olsa da farklı tedavi stratejileri gerektiren şey etiyolojik nedenlerin bileşenlerindeki farktır (D. Daubert et al., 2023; D. Daubert et al., 2018).

Peri-implantitiste değişen transkripsiyon programlarına ilişkin mevcut insan araştırmalarına göre yüksek düzeyde upregüle olan ana yollar endozomal-lizozomal, enflamatuvar ve C3 kompleman yollarıdır (Ganesan et al., 2022; Martin, Zhou, Singh, & Kotsakis, 2022; Pettersson et al., 2017). Bu nedenle, hedefe yönelik konak modülasyon stratejileri bu yönde odaklanmalıdır. Şu anda, peri-implantitis enflamatuvar yollarıyla ilgili geliştirilmiş tek ilaç, bir kompleman inhibitörüdür (AMY-101). Bu molekül, diş eti enfeksiyonunun farmakolojik inhibisyonu için test edilmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır. Ayrıca, implant çevresi iltihabında kompleman aktivasyonu saptanmıştır (Kajikawa et al., 2022).

MİKROBİYOM BAKIŞ AÇISINDAN PERİ-İMLANT DİSBİYOT

Peri-implant mukozit ve peri-implantitis, sırasıyla gingivitis ve periodontitis ile klinik olarak benzer kabul edilir. Kültür bazlı yapılan erken dönem çalışmalarda peri-implantitis ve periodontitis arasında *Bacteroidetes* ve *Fusobacterium* gibi benzer türler tespit edilmiştir (Mombelli, van Oosten, Schurch, & Land, 1987). Kumar ve ark. gerçekleştirdiği bir 16S pirosekanslama çalışmasına göre, peri-implantitiste daha düşük çeşitlilik ve benzersiz bakteri türleri olduğunu ortaya konulmuştur. Bu bakteriler ağırlıklı olarak gram-negatif türlerden oluşmaktadır (Kumar, Mason, Brooker, & O'Brien, 2012). Bir kohort çalışmada ise peri-implantitis ile ilişkili *Treponema* türünü tanımlanarak implant spesifik mikrobiyom kavramı daha da doğrulanmıştır (Maruyama et al., 2014). Daubert ve ark.(D. Daubert et al., 2018) implant çevresindeki her plak örneğini inceleyerek titanyum konsantrasyonunu değerlendirip örneklerin titanyum pozitif veya titanyum negatif topluluklar olarak sınıflandırılmasını sağlayarak bir çalışma gerçekleştirmiştir. Sonuçlara göre; titanyum, sağlıklı örneklerde yaygın olarak bulunmamakla birlikte hastalık durumunda implant çevresi plaklarında büyük miktarda salınmıştır. *Veillonella parvula* türünün göreceli bolluğu, titanyum konsantrasyonundaki artışla pozitif korelasyon göstermiştir. Bu durum, implantlara özgü mikrobiyotaların, yerel abiyotik maruziyet faktörü olarak titanyumun varlığıyla şekillendiğini göstermektedir.

Peri-implantitis mikrobiyomda periodontal patojenlerin daha yüksek oranlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Özellikle peri-implantitiste yüksek miktarlarda *Bacteroidetes* tanımlanmıştır (Sanz-Martin et al., 2017). Bununla birlikte, peri-implant ve periodontal mikrobiyom karşılaştırıldığında hem sağlık hem de hastalık açısından farklı özelliklere sahip olduğu anlaşılmıştır (Dabdoub, Tsigarida, & Kumar, 2013; D. Daubert et al., 2018). Song ve ark. (Song et al., 2024) *Porphyromonas endodontalis*'i peri-implantitis ile ilişkilendirilen ve flagellası ile ilgili işlevsel farklılıkları belirleyen ilk metagenomik çalışmayı gerçekleştirmiştir. *Fusobacterium nucleatum* da peri-implantitis ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (Ghensi et al., 2020).

Ancak, peri-implantitiste konak-mikrobiyom etkileşimler hakkındaki bilgilerde eksiklikler bulunmaktadır ve bu konudaki araştırmalar sınırlıdır. Bu eksiklik, implant çevresi boşluğundaki dinamikleri anlamayı etkilemektedir.

SONUÇLAR

Farklı araştırma gruplarının bulgularına göre peri-implantitiste, mikrobiyal disbiyozun titanyum salınımı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak mevcut veriler, titanyum salınımının disbiyotik değişimden önce mi, aynı anda mı yoksa sonra mı gerçekleştiğini kesin olarak ortaya koyamamaktadır. Titanyum parçacıklarının peri-implantitisin etiyolojisi için önemini belirtmek biyofilmin önemini gölgede bırakmamalıdır. Aksine, titanyum parçacıklarının varlığı plak biyofilmine karşı verilen bağışıklık tepkisini daha karmaşık hale getirerek peri-implantitis ve periodontitis arasındaki hastalık ilerlemesindeki farklılıklara katkıda bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Albrektsson, T., Tengvall, P., Amengual, L., Coli, P., Kotsakis, G. A., & Cochran, D. (2022). Osteoimmune regulation underlies oral implant osseointegration and its perturbation. *Front Immunol*, 13, 1056914. doi:10.3389/fimmu.2022.1056914
- Albrektsson, T., & Wennerberg, A. (2004). Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont*, 17(5), 536-543.
- Alrabeah, G. O., Brett, P., Knowles, J. C., & Petridis, H. (2017). The effect of metal ions released from different dental implant-abutment couples on osteoblast function and secretion of bone resorbing mediators. *J Dent*, 66, 91-101. doi:10.1016/j.jdent.2017.08.002
- Berbel, L. O., Banczek, E. D. P., Karoussis, I. K., Kotsakis, G. A., & Costa, I. (2019). Determinants of corrosion resistance of Ti-6Al-4V alloy dental implants in an In Vitro model of peri-implant inflammation. *PLoS One*, 14(1), e0210530. doi:10.1371/journal.pone.0210530
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., . . . Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*, 89 Suppl 1, S313-S318. doi:10.1002/JPER.17-0739
- Berryman, Z., Bridger, L., Hussaini, H. M., Rich, A. M., Atieh, M., & Tawse-Smith, A. (2020). Titanium particles: An emerging risk factor for peri-implant bone loss. *Saudi Dent J*, 32(6), 283-292. doi:10.1016/j.sdentj.2019.09.008
- Buser, D., Weber, H. P., Donath, K., Fiorellini, J. P., Paquette, D. W., & Williams, R. C. (1992). Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs. *J Periodontol*, 63(3), 225-235. doi:10.1902/jop.1992.63.3.225
- Chen, L., Tong, Z., Luo, H., Qu, Y., Gu, X., & Si, M. (2023). Titanium particles in peri-implantitis: distribution, pathogenesis and prospects. *Int J Oral Sci*, 15(1), 49. doi:10.1038/s41368-023-00256-x
- Dabdoub, S. M., Tsigarida, A. A., & Kumar, P. S. (2013). Patient-specific analysis of periodontal and peri-implant microbiomes. *J Dent Res*, 92(12 Suppl), 168s-175s. doi:10.1177/0022034513504950
- Daubert, D., Lee, E., Botto, A., Eftekhar, M., Palaiologou, A., & Kotsakis, G. A. (2023). Assessment of titanium release following non-surgical peri-implantitis treatment: A randomized clinical trial. *J Periodontol*, 94(9), 1122-1132. doi:10.1002/jper.22-0716

- Daubert, D., Pozhitkov, A., McLean, J., & Kotsakis, G. (2018). Titanium as a modifier of the peri-implant microbiome structure. *Clin Implant Dent Relat Res*, 20(6), 945-953. doi:10.1111/cid.12676
- Daubert, D. M., Pozhitkov, A. E., Safioti, L. M., & Kotsakis, G. A. (2019). Association of Global DNA Methylation to Titanium and Peri-Implantitis: A Case-Control Study. *JDR Clin Trans Res*, 4(3), 284-291. doi:10.1177/2380084418822831
- Derks, J., & Tomasi, C. (2015). Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*, 42 Suppl 16, S158-171. doi:10.1111/jcpe.12334
- Eger, M., Sterer, N., Liron, T., Kohavi, D., & Gabet, Y. (2017). Scaling of titanium implants entrains inflammation-induced osteolysis. *Scientific Reports*, 7(1), 39612. doi:10.1038/srep39612
- Freitag, L., Spinell, T., Kröger, A., Würfl, G., Lauseker, M., Hickel, R., & Kebschull, M. (2023). Dental implant material related changes in molecular signatures in peri-implantitis - A systematic review and integrative analysis of omics in-vitro studies. *Dent Mater*, 39(1), 101-113. doi:10.1016/j.dental.2022.11.022
- Fretwurst, T., Buzanich, G., Nahles, S., Woelber, J. P., Riesemeier, H., & Nelson, K. (2016). Metal elements in tissue with dental peri-implantitis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res*, 27(9), 1178-1186. doi:10.1111/clr.12718
- Ganesan, S. M., Dabdoub, S. M., Nagaraja, H. N., Mariotti, A. J., Ludden, C. W., & Kumar, P. S. (2022). Biome-microbiome interactions in peri-implantitis: A pilot investigation. *J Periodontol*, 93(6), 814-823. doi:10.1002/jper.21-0423
- Garaicoa-Pazmino, C., Couso-Queiruga, E., Monje, A., Avila-Ortiz, G., Castilho, R. M., & Amo, F. (2025). Disease Resolution Following the Treatment of Peri-implant Diseases: A Systematic Review. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 45(1), 115-133. doi:10.11607/prd.6935
- Ghensi, P., Manghi, P., Zolfo, M., Armanini, F., Pasolli, E., Bolzan, M., . . . Segata, N. (2020). Strong oral plaque microbiome signatures for dental implant diseases identified by strain-resolution metagenomics. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 6(1), 47. doi:10.1038/s41522-020-00155-7
- Hajishengallis, G., & Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol*, 27(6), 409-419. doi:10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x
- Herrera, D., Berglundh, T., Schwarz, F., Chapple, I., Jepsen, S., Sculean, A., . . . methodological, c. (2023). Prevention and treatment of peri-implant diseases-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*, 50 Suppl 26, 4-76. doi:10.1111/jcpe.13823

- Kajikawa, T., Mastellos, D. C., Hasturk, H., Kotsakis, G. A., Yancopoulou, D., Lambris, J. D., & Hajishengallis, G. (2022). C3-targeted host-modulation approaches to oral inflammatory conditions. *Semin Immunol*, 59, 101608. doi:10.1016/j.smim.2022.101608
- Kotsakis, G. A., Black, R., Kum, J., Berbel, L., Sadr, A., Karoussis, I., . . . Daubert, D. (2021). Effect of implant cleaning on titanium particle dissolution and cytocompatibility. *J Periodontol*, 92(4), 580-591. doi:10.1002/jper.20-0186
- Kotsakis, G. A., & Ganesan, S. M. (2025). Microbial Dysbiosis, Titanium Release, and Peri-implantitis. *J Dent Res*, 104(5), 473-480. doi:10.1177/00220345241307939
- Kotsakis, G. A., Xie, L., Siddiqui, D. A., Daubert, D., Graham, D. J., & Gil, F. J. (2024). Dynamic assessment of titanium surface oxides following mechanical damage reveals only partial passivation under inflammatory conditions. *Npj Mater Degrad*, 8(1), 98. doi:10.1038/s41529-024-00514-1
- Kumar, P. S., Mason, M. R., Brooker, M. R., & O'Brien, K. (2012). Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. *J Clin Periodontol*, 39(5), 425-433. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01856.x
- López, N. J., Gamonal, J. A., & Martinez, B. (2000). Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis. A follow-up study. *J Periodontol*, 71(1), 79-89. doi:10.1902/jop.2000.71.1.79
- Martin, A., Zhou, P., Singh, B. B., & Kotsakis, G. A. (2022). Transcriptome-wide Gene Expression Analysis in Peri-implantitis Reveals Candidate Cellular Pathways. *JDR Clin Trans Res*, 7(4), 415-424. doi:10.1177/23800844211045297
- Maruyama, N., Maruyama, F., Takeuchi, Y., Aikawa, C., Izumi, Y., & Nakagawa, I. (2014). Intraindividual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis. *Scientific Reports*, 4(1), 6602. doi:10.1038/srep06602
- Mombelli, A., Mühle, T., Brägger, U., Lang, N. P., & Bürgin, W. B. (1997). Comparison of periodontal and peri-implant probing by depth-force pattern analysis. *Clin Oral Implants Res*, 8(6), 448-454. doi:10.1034/j.1600-0501.1997.080602.x
- Mombelli, A., van Oosten, M. A., Schurch, E., Jr., & Land, N. P. (1987). The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol*, 2(4), 145-151. doi:10.1111/j.1399-302x.1987.tb00298.x
- Mouhyi, J., Dohan Ehrenfest, D. M., & Albrektsson, T. (2012). The peri-implantitis: implant surfaces, microstructure, and physicochemical aspects. *Clin Implant Dent Relat Res*, 14(2), 170-183. doi:10.1111/j.1708-8208.2009.00244.x

- Oen, M., Leknes, K. N., Lund, B., & Bunaes, D. F. (2021). The efficacy of systemic antibiotics as an adjunct to surgical treatment of peri-implantitis: a systematic review. *BMC Oral Health*, 21(1), 666. doi:10.1186/s12903-021-02020-1
- Olmedo, D. G., Nalli, G., Verdú, S., Paparella, M. L., & Cabrini, R. L. (2013). Exfoliative cytology and titanium dental implants: a pilot study. *J Periodontol*, 84(1), 78-83. doi:10.1902/jop.2012.110757
- Pettersson, M., Kelk, P., Belibasakis, G. N., Bylund, D., Molin Thorén, M., & Johansson, A. (2017). Titanium ions form particles that activate and execute interleukin-1 β release from lipopolysaccharide-primed macrophages. *J Periodontal Res*, 52(1), 21-32. doi:10.1111/jre.12364
- Rakic, M., Radunovic, M., Petkovic-Curcin, A., Tatic, Z., Basta-Jovanovic, G., & Sanz, M. (2022). Study on the immunopathological effect of titanium particles in peri-implantitis granulation tissue: A case-control study. *Clin Oral Implants Res*, 33(6), 656-666. doi:10.1111/clr.13928
- Rodrigues, D. C., Valderrama, P., Wilson, T. G., Palmer, K., Thomas, A., Sridhar, S., . . . Wadhvani, C. (2013). Titanium Corrosion Mechanisms in the Oral Environment: A Retrieval Study. *Materials*, 6(11), 5258-5274.
- Safioti, L. M., Kotsakis, G. A., Pozhitkov, A. E., Chung, W. O., & Daubert, D. M. (2017). Increased Levels of Dissolved Titanium Are Associated With Peri-Implantitis - A Cross-Sectional Study. *J Periodontol*, 88(5), 436-442. doi:10.1902/jop.2016.160524
- Sanz-Martin, I., Doolittle-Hall, J., Teles, R. P., Patel, M., Belibasakis, G. N., Hämmerle, C. H. F., . . . Teles, F. R. F. (2017). Exploring the microbiome of healthy and diseased peri-implant sites using Illumina sequencing. *J Clin Periodontol*, 44(12), 1274-1284. doi:10.1111/jcpe.12788
- Schwarz, F., Mihatovic, I., Ferrari, D., Wieland, M., & Becker, J. (2010). Influence of frequent clinical probing during the healing phase on healthy peri-implant soft tissue formed at different titanium implant surfaces: a histomorphometrical study in dogs. *J Clin Periodontol*, 37(6), 551-562. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01568.x
- Song, L., Feng, Z., Zhou, Q., Wu, X., Zhang, L., Sun, Y., . . . Yu, Y. (2024). Metagenomic analysis of healthy and diseased peri-implant microbiome under different periodontal conditions: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 24(1), 105. doi:10.1186/s12903-023-03442-9
- Spinell, T., Kröger, A., Freitag, L., Würfl, G., Lauseker, M., Hickel, R., & Kebschull, M. (2023). Dental implant material related changes in molecular signatures in peri-implantitis – A systematic review of omics in-vivo studies. *Dental Materials*, 39(12), 1150-1158. doi:<https://doi.org/10.1016/j.dental.2023.09.007>

- St. Pierre, C. A., Chan, M., Iwakura, Y., Ayers, D. C., Kurt-Jones, E. A., & Finberg, R. W. (2010). Periprosthetic osteolysis: Characterizing the innate immune response to titanium wear-particles. *Journal of Orthopaedic Research*, 28(11), 1418-1424. doi:<https://doi.org/10.1002/jor.21149>
- Wang, B., Feng, S., Jiang, Y., Tang, Y., Man, Y., Wei, N., & Xiang, L. (2024). Early anti-inflammatory polarization of macrophages ameliorates post-surgical inflammation and osseointegration around titanium implants in mice. *Mol Immunol*, 175, 155-163. doi:10.1016/j.molimm.2024.10.001
- Wang, Q., Tao, H., Wang, H., Chen, K., Zhu, P., Chen, W., . . . Geng, D. (2024). Albiflorin inhibits osteoclastogenesis and titanium particles-induced osteolysis via inhibition of ROS accumulation and the PI3K/AKT signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 142(Pt B), 113245. doi:10.1016/j.intimp.2024.113245
- Wilson, T. G., Jr. (2021). Bone loss around implants-is it metallosis? *J Periodontol*, 92(2), 181-185. doi:10.1002/jper.20-0208
- Yu, R., Yuan, Y., Liu, Z., Liu, L., Xu, Z., Zhao, Y., . . . Liu, H. (2023). Selenomethionine against titanium particle-induced osteolysis by regulating the ROS-dependent NLRP3 inflammasome activation via the β -catenin signaling pathway. *Front Immunol*, 14, 1171150. doi:10.3389/fimmu.2023.1171150
- Yu, W. P., Ding, J. L., Liu, X. L., Zhu, G. D., Lin, F., Xu, J. J., . . . Zhou, J. L. (2021). Titanium dioxide nanotubes promote M2 polarization by inhibiting macrophage glycolysis and ultimately accelerate endothelialization. *Immun Inflamm Dis*, 9(3), 746-757. doi:10.1002/iid3.429



BÖLÜM 68

HALİTOZİS

Pınar Güvenç¹ & Deniz Çetin²

GİRİŞ

Halitozis; fetor oris, oral malodor, fetor ex ore ve bad breath gibi farklı terimlerle de ifade edilen, ağız içi veya ağız dışı kaynaklı ekspirasyon havasında algılanan, hoş olmayan kötü kokudur. Ağız boşluğundan yayılan bu nahoş koku, bireyin sosyal yaşamını etkileyebilen önemli bir ağız sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (Rosenberg & McCulloch, 1992). Yaegaki ve Coil (2000), halitozisin objektif olarak "sosyal açıdan kabul edilebilir düzeyin üzerinde algılanan kötü koku" şeklinde tanımlanmasını önermiştir (Yeagaki & Coil, 2000).

Halitozis Etiyolojisi ve Oluşum Mekanizması

Halitozis oluşumunda birçok lokal ve sistemik faktör rol oynamaktadır. Halitozis oluşumunun temel biyolojik mekanizması; mikroorganizmaların, protein yapısındaki organik maddeleri metabolize ederek uçucu sülfür bileşikleri oluşturmaya dayanmaktadır. Bu bileşikler arasında hidrojen sülfür (H_2S), dimetil sülfür $[(CH_3)_2S]$ ve metil merkaptan (CH_3SH) ağız kokusundan en fazla sorumlu olan bileşiklerdir. İntraoral halitozis oluşumunda hidrojen sülfür ve metil merkaptan bileşiklerinin, ekstraoral kaynaklı halitozis oluşumunda ise dimetil sülfür bileşiklerinin daha baskın rol oynadığı bildirilmektedir (Li ve ark., 2023; Khounganian ve ark., 2023).

Uçucu sülfür bileşiklerinin yanı sıra; çeşitli aminlerin, indol, skatol ve diğer uçucu organik bileşiklerin de ağız kokusu oluşumuna katkı sağladığı bildirilmektedir (Rosier ve ark., 2022; Li ve ark., 2023).

Halitozis oluşumunda Gram-negatif anaerob bakteriler önemli bir yere sahiptir. Bu bakteriler; tükürükte, diş eti oluğu sıvısında, besin artıklarında ve dökülen epitel hücrelerinde bulunan protein ve aminoasitleri parçalayarak uçucu sülfür bileşiklerini açığa çıkarmaktadır. Ağız kokusuna en çok sebep olan bakteriler arasında *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* ve *Fusobacterium nucleatum* bulunmaktadır (Memon ve ark., 2023).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Gram-pozitif, sporsuz, zorunlu anaerob olan *Solobacterium moorei* isimli bakterinin de halitozis oluşumunda güçlü bir

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-9410-8391

² Araştırma Görevlisi Dt., Dokuz Eylül Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0005-0681-8879

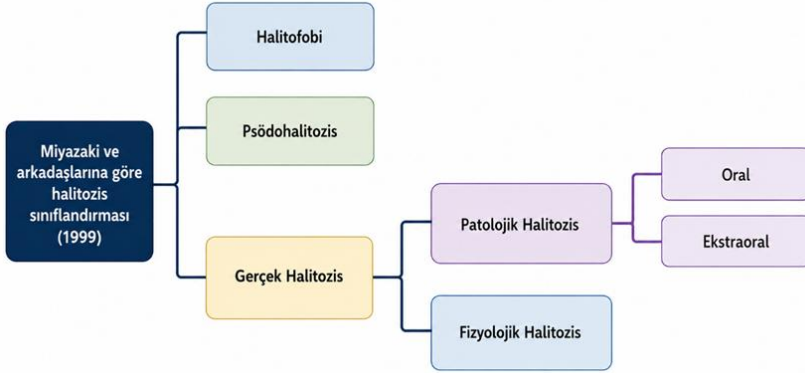
etkisi olduğu bildirilmektedir. Bu mikroorganizma, sistein aminoasidini hidrojen sülfür molekülüne dönüştüren sistein desülfhidraz enzimi sayesinde uçucu sülfür bileşiklerinin üretimine katkıda bulunmakta, ayrıca β -galaktozidaz aktivitesi ile tükürük glikoproteinlerinden uçucu sülfür bileşiklerinin oluşumunu desteklemektedir (Tanabe ve Greiner, 2012; Haraszthy ve ark., 2008). Bununla birlikte, güncel çalışmalar *Solobacterium moorei*'nin tek başına değil, diğer uçucu sülfür bileşikleri üreten bakterilerle oluşturduğu biyofilm etkileşimleri sayesinde halitozis oluşumunda önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır (Barrak ve ark., 2020).

Halitozis Prevalansı

Halitozis, dünya genelinde bireylerin diş hekimine başvurma nedenleri arasında diş çürüğü ve periodontal hastalıklardan sonra 3. sırada yer almaktadır. (Loesche ve Kazor, 2002). Kesin prevalansı tam olarak belirlenememiş olmakla birlikte, güncel epidemiyolojik çalışmalar toplumda görülme sıklığının %24–39 arasında değiştiğini göstermektedir. Amerikan Diş Hekimleri Birliği verilerine göre ise, yetişkinlerin yaklaşık yarısı yaşamlarının bir döneminde geçici halitozis deneyimlerken, dörtte birinde kalıcı halitozis görülmektedir (Settineri ve ark., 2010).

Halitozis Sınıflandırması

Halitozisin sınıflandırılması konusunda uluslararası düzeyde kabul edilmiş standart bir sistem bulunmamakta, bu nedenle farklı kaynaklarda çeşitli sınıflandırmalar kullanılmaktadır.



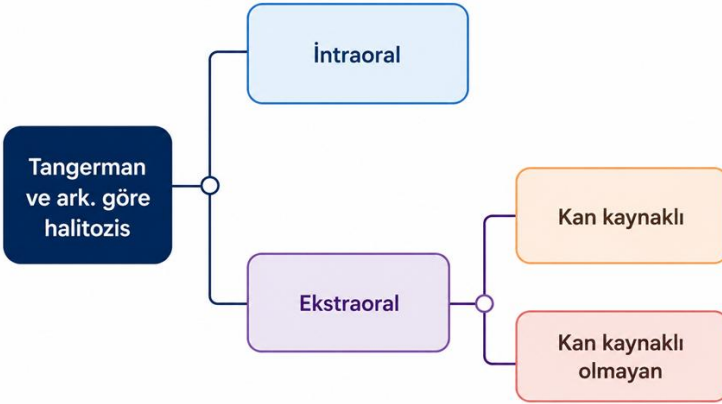
Şekil 1. Miyazaki ve arkadaşlarının yaptığı halitozis sınıflandırması, 1999.

Miyazaki ve arkadaşları (1999) tarafından önerilen halitozis sınıflandırması üç ana gruptan oluşmaktadır: gerçek halitozis, psödohalitozis ve halitofobi. Bu sınıflandırmaya göre gerçek halitozis kavramı ağız kokusunun objektif yöntemlerle klinik olarak doğrulanabildiği durumları ifade etmektedir. Gerçek halitozis, fizyolojik veya patolojik nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir.

Fizyolojik halitozis kavramı, herhangi bir hastalıkla ilişkili olmayan ve vücuttaki fizyolojik süreçler sonucunda ortaya çıkan ağız kokusunu; patolojik halitozis kavramı ise altta yatan bir hastalık veya patolojik durum sonucu gelişen ağız kokusunu ifade etmek için kullanılmaktadır. Patolojik halitozis de kendi içinde oral ve ekstraoral olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (Miyazaki ve ark., 1999).

Psödohalitozis, ağız kokusu şikayetiyle diş hekimliği kliniklerine başvuran hastalar arasında, ağız kokusu mevcudiyetinin objektif yöntemlerle doğrulanamadığı durumları ifade etmek için kullanılan bir terimdir (Miyazaki ve ark., 1999).

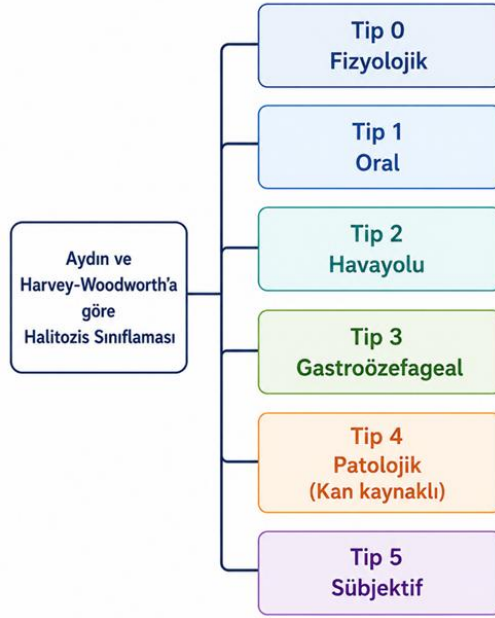
Halitofobi, objektif olarak ağız kokusu bulunmamasına ve hastaya bunun açıklanmasına rağmen bireyin ağız kokusuna sahip olduğuna dair inancını sürdürdüğü durumları belirtmekte kullanılan bir terimdir. Psödohalitozis teriminden farkı, kişiye ağız kokusu bulunmadığına dair güvence verilmesine veya yapılan tedaviye rağmen bu düşüncenin devam etmesi ve çoğu zaman psikolojik bir değerlendirme gerektirmesidir (Miyazaki ve ark., 1999).



Şekil 2. Tangerman ve Winkel'in yaptığı halitozis sınıflandırması, 2010.

Tangerman ve Winkel (2010) tarafından önerilen halitozis sınıflandırmasında ise, ağız kokusu kaynağına göre intraoral ve ekstraoral olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Ağız kokusu olgularının büyük çoğunluğu intraoral kaynaklı olup temel olarak dil dorsumu, tükürük ve periodontal ceplerde bulunan anaerob mikroorganizmaların uçucu sülfür bileşikleri oluşturması sonucunda gelişmektedir. Buna karşılık ekstraoral halitozis, kan kaynaklı halitozis ve kan kaynaklı olmayan halitozis olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Kan kaynaklı olmayan ekstraoral halitozis; burun, paranasal sinüsler ile üst ve alt solunum yolları gibi ağız dışı bölgelerden kaynaklanırken, kan kaynaklı halitozis ise

dolaşıma geçen ve akciğerler aracılığıyla ekspirasyon havasına taşınan uçucu bileşiklere bağlı olarak gelişmektedir. Ekstraoral halitozis olgularının tüm halitozis olgularına kıyasla çok az bir yer tuttuğu ancak bu olguların altta yatan ciddi sistemik hastalıkların ilk belirtisi olabileceğinden dolayı klinik açıdan önem taşıdığı bildirilmektedir. Bu açıdan Tangerman ve Winkel'in sınıflandırması; halitozisin kaynağının doğru şekilde belirlenmesi, uygun tedavi yaklaşımının seçilmesi ve gerekli durumlarda hastanın ilgili tıbbi branşlara yönlendirilmesinin önemine dikkat çekmektedir (Tangerman ve Winkel, 2010).



Şekil 3. Aydın ve Harvey-Woodworth'ün yaptığı halitozis sınıflaması, 2014.

Aydın ve Harvey-Woodworth (2014) tarafından ortaya atılan yeni halitozis sınıflandırmasında, halitozis öncelikle fizyolojik halitozis ve patolojik halitozis olarak ikiye ayrılmıştır. Fizyolojik halitozis, “Tip 0 halitozis” olarak isimlendirilmiştir. Patolojik halitozis ise farklı etiyolojik mekanizmalar çerçevesinde “Tip 1,2,3,4,5 halitozis” olarak alt sınıflara ayrılmıştır (Aydın ve Harvey-Woodworth, 2014).

Bu sınıflandırmaya göre; “Tip 0 halitozis” sağlıklı bireylerde de hayatlarının bazı dönemlerinde geçici olarak ortaya çıkabilen ve herhangi bir sağlık sorununa bağlı olmayan fizyolojik ağız kokusunu ifade etmektedir. Patolojik halitozis türleri arasında yer alan “Tip 1 halitozis”, ağız boşluğundan kaynaklanan ağız kokusunu ifade etmektedir. Bu halitozis türünün başlıca nedeni; oral kavitede yaşayan mikroorganizmaların glikoproteinleri parçalayarak uçucu sülfür bileşikleri ve aminler üretmesidir. Ağız içi kaynaklı halitozisin en büyük

etkeninin dil dorsumunda biriken plak olduğu belirtilmektedir. “Tip 2 halitozis” terimi, üst ve alt solunum yollarında gelişen rinosinüzit, farenjit ve tonsillit gibi patolojiler kaynaklı havayolu halitozisini açıklamaktadır. “Tip 3 halitozis”, mideden köken alan uçucu bileşiklerin özofagus yoluyla burun ve ağıza ulaşması sonucu gelişen gastroözefageal halitozisi ifade eden bir terimdir. “Tip 4 halitozis” kavramı, sistemik dolaşımda bulunan uçucu bileşiklerin, alveoler gaz değişimi sırasında akciğerlerden solunum havasına geçmesiyle oluşan kan kaynaklı halitozisi ifade etmektedir. Çeşitli sistemik hastalıklarda bu bileşiklerin kantitatif ve kalitatif özellikleri değişerek patolojik halitozise sebep olmaktadır. “Tip 5 halitozis”, “subjektif halitozis” olarak da isimlendirilmekte ve bireyin ağız kokusu şikâyeti bulunmasına rağmen bu durumun objektif yöntemlerle kanıtlanamadığı durumları ifade etmek için kullanılmaktadır. Yazarlar subjektif halitozisin yalnızca psikolojik nedenlere bağlı olmadığını, nörolojik mekanizmaların da bu tabloya katkıda bulunabileceğini belirtmektedir (Aydın ve Harvey-Woodworth, 2014).

Bu sınıflandırmanın en önemli özelliği, halitozisin tek bir etiyolojik nedene bağlı olmadığını kabul etmesi ve aynı bireyde birden fazla mekanizmanın eş zamanlı olarak bulunabileceğini öngörmesidir.

Halitozis Teşhis Yöntemleri

1. Organoleptik Ölçüm Yöntemi

Organoleptik ölçüm yöntemi; hastanın ağız yoluyla verdiği nefesin, uzman bir değerlendirici tarafından yaklaşık 10 cm mesafeden doğrudan değerlendirilmesi ve ağız kokusunun şiddetine göre belirli skalalar baz alınarak skorlanması esasına dayanan subjektif bir tanı yöntemidir (Rosenberg ve ark., 1991).

Halitozis konusunda yaptığı birçok çalışmayla tanınan Aydın'a göre (2022), organoleptik ölçüm yöntemi; değerlendiricinin koku alma yetisine bağlı olması, evrensel bir standardizasyonun bulunmaması ve çevresel faktörlerden etkilenebilmesi nedeniyle yüksek düzeyde subjektif bir yöntemdir. Bu etkenlerin organoleptik ölçüm yönteminin güvenilirliğini ve tekrarlanabilirliğini tartışmalı hale getirdiğini belirtmektedir. Ayrıca organoleptik muayenenin hasta ve değerlendirici açısından rahatsızlık verici olabileceği ve enfeksiyon riski taşıdığı belirtilmiş, bu sebeple daha objektif sistemlerin kullanılması önerilmiştir (Aydın, 2022).

2. Gaz Kromatografisi

Gaz kromatografisi yöntemi; dil dorsumu, tükürük ve ekspirasyon havasında bulunan uçucu sülfür bileşiklerinin ayrı ayrı ölçülebilmesini sağlayan bir cihazın kullanıldığı objektif bir tanı yöntemidir. Bu yöntem sayesinde yalnızca toplam uçucu sülfür bileşik düzeyi değil, her bir bileşiğin konsantrasyonu ve dağılımı da ayrıntılı olarak değerlendirilebilmektedir. Bu yöntemle çok düşük

konsantrasyonlardaki uçucu sülfür bileşikleri bile yüksek hassasiyetle analiz edebilmektedir. Ayrıca oral kaynaklı halitozisin değerlendirilmesinde güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle günümüzde en güvenilir objektif tanı yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Tonzetich, 1977; Hughes ve McNab, 2008).

Bununla birlikte, gaz kromatografisi yönteminin bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Cihazın yüksek maliyeti, analizlerin eğitimli personel tarafından gerçekleştirilmesini gerektirmesi ve yazılımına bağlı teknik kısıtlılıklar bunların başında gelmektedir. Ayrıca örnekleme sırasında ortam havasından kaynaklanabilecek kontaminasyon riski de yöntemin dezavantajları arasında yer almaktadır (Van den Broek ve ark., 2007).

3. Sülfid Monitörleri

Sülfid monitörleri, ekspirasyon havasındaki uçucu sülfür bileşiklerinin konsantrasyonunu elektrokimyasal sensörler aracılığıyla ölçen objektif tanı cihazlarıdır. Kullanımının kolay, hızlı, düşük maliyetli ve tekrarlanabilir olması nedeniyle halitozis tanısında yaygın olarak tercih edilmektedir. Ayrıca organoleptik değerlendirmeye göre daha objektif sonuçlar sunmaktadır. Bununla birlikte, bu cihazlar yalnızca toplam uçucu sülfür bileşikleri miktarını ölçebilmekte fakat farklı uçucu sülfür bileşiklerini birbirinden ayırt edememekte ve bazı bileşiklere karşı duyarlılıklarının düşük olması nedeniyle önemli sınırlılıklar taşımaktadır (Shimura ve ark., 1996; Van den Broek ve ark., 2007).

4. Tükürük İnkübasyon Testi

Tükürük inkübasyon testi, hastadan alınan tükürük örneğinin anaerobik koşullarda inkübe edilmesinin ardından oluşan kokunun değerlendirilmesine dayanmaktadır. Organoleptik yöntemle benzer şekilde uygulanmasına rağmen beslenme, sigara, alkol ve koku giderici ürünler gibi dış etkenlerden etkilenmemesi önemli bir üstünlük sağlamaktadır. Ayrıca organoleptik değerlendirme ve sülfür monitörleriyle uyumlu sonuçlar verdiği bildirilmektedir (Aylıkçı ve Çolak, 2013).

5. Ninhidrin Testi

Ninhidrin testi, ağız kokusuyla ilişkili serbest amin düzeylerini kantitatif olarak belirlemeye yönelik kimyasal bir analiz yöntemidir. Serbest amin konsantrasyonunun halitozisli bireylerde daha yüksek olması nedeniyle tanısal amaçla kullanılabilir (Iwanicka-Grzegorek ve ark., 2005).

6. BANA Testi

BANA testi, uçucu sülfür bileşiği üreten bazı anaerob bakterilerin *N-benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamide* (BANA) substratını hidrolize edebilme özelliğine dayanan mikrobiyolojik bir tanı yöntemidir. Özellikle periodontal hastalıklarla ilişkili *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* ve *Tannerella forsythia* gibi mikroorganizmaların belirlenmesinde bu testten yararlanılmaktadır (Zürcher ve ark., 2014).

7. İndol Testi

İndol testi, bakterilerin triptofanı indole dönüştürme yeteneğini belirleyen biyokimyasal bir yöntemdir. Test sırasında kullanılan ayıraçla kırmızı renk oluşması, bakterinin indol ürettiğini gösterir. İndol, ağız kokusuna katkıda bulunan koku bileşiklerinden biri olduğundan, bu test halitozisle ilişkili mikroorganizmaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Codipilly ve Kleinberg, 2008).

SONUÇ

Sonuç olarak halitozis, farklı etiyolojik faktörlere bağlı olarak gelişen ve bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen önemli bir ağız sağlığı sorunudur. Halitozisin başarılı bir şekilde yönetilebilmesi için etiyolojisinin doğru belirlenmesi, uygun sınıflandırma sistemlerinin kullanılması ve güvenilir tanı yöntemlerinin tercih edilmesi gerekmektedir. Sınıflandırma ve tanı yöntemlerindeki gelişmeler, halitozisin daha doğru değerlendirilmesine ve uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesine katkı sağlamaktadır. Bu nedenle güncel bilimsel bilgiler doğrultusunda yapılacak kapsamlı bir değerlendirme, halitozisin etkin tedavisinde önemli bir yere sahiptir.

KAYNAKÇA

- Aydin M. (2022). Criticism of the organoleptic examination for the diagnosis of oral halitosis. *Journal of breath research*, 17(1), 10.1088/1752-7163/ac8faf.
- Aydin, M., & Harvey-Woodworth, C. N. (2014). Halitosis: A new definition and classification. *British Dental Journal*, 217, E1.
- Aylıkçı, B. U., & Çolak, H. (2013). Halitosis: From diagnosis to management. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 4(1), 14–23.
- Barrak, I., Stájer, A., Gajdács, M., & Urbán, E. (2020). Small, but smelly: The importance of *Solobacterium moorei* in halitosis and other human infections. *Heliyon*, 6(10), e05371.
- Codipilly, D., & Kleinberg, I. (2008). Generation of indole/skatole during malodor formation in the salivary sediment model system and initial examination of the oral bacteria involved. *Journal of Breath Research*, 2(1), 017017.
- Haraszthy, V. I., Gerber, D., Clark, B., Moses, P., Parker, C., Sreenivasan, P. K., & Zambon, J. J. (2008). Characterization and prevalence of *Solobacterium moorei* associated with oral halitosis. *Journal of Breath Research*, 2(1), 017002.
- Hughes, F. J., & McNab, R. (2008). Oral malodour: A review. *Archives of Oral Biology*, 53(Suppl. 1), S1–S7.
- Iwanicka-Grzegorek, K., Lipkowska, E., Kępa, J., Michalik, J., & Wierzbicka, M. (2005). Comparison of ninhydrin method of detecting amine compounds with other methods of halitosis detection. *Oral Diseases*, 11(Suppl. 1), 37–39.
- Khounghanian, R. M., Alasmari, O. N., Aldosari, M. M., & Alghanemi, N. M. (2023). Causes and Management of Halitosis: A Narrative Review. *Cureus*, 15(8), e43742.
- Li, Z., Li, J., Fu, R., Liu, J., Wen, X., & Zhang, L. (2023). Halitosis: Etiology, prevention, and the role of microbiota. *Clinical Oral Investigations*, 27(11), 6383–6393.
- Loesche, W. J., & Kazor, C. (2002). Microbiology and treatment of halitosis. *Periodontology 2000*, 28(1), 256–279.
- Memon, M. A., Memon, H. A., Muhammad, F. E., Fahad, S., Siddiqui, A., Lee, K. Y., Tahir, M. J., & Yousaf, Z. (2023). Aetiology and associations of halitosis: A systematic review. *Oral Diseases*, 29(4), 1432–1438.
- Miyazaki, H., Arao, M., Okamura, K., Kawaguchi, Y., Toyofuku, A., Hoshi, K., & Yaegaki, K. (1999). *Tentative classification of halitosis and its treatment needs. Niigata Dental Journal*, 32, 7–11.

- Rosenberg, M., Kulkarni, G. V., Bosy, A., & McCulloch, C. A. G. (1991). Reproducibility and sensitivity of oral malodour measurements with a portable sulphide monitor. *Journal of Dental Research*, 70(11), 1436–1440.
- Rosenberg, M., & McCulloch, C. A. G. (1992). Measurement of oral malodor: Current methods and future prospects. *Journal of Periodontology*, 63(9), 776–782.
- Rosier, B. T., Buetas, E., Moya-Gonzalvez, E. M., Llena, C., & Mira, A. (2022). The importance of nitrate reduction for oral health. *Journal of Dental Research*, 101(8), 887–897.
- Settineri, S., Mento, C., Gugliotta, S. C., Saitta, A., Terranova, A., Trimarchi, G., & Mallamace, D. (2010). Self-reported halitosis and emotional state: Impact on oral conditions and treatments. *Health and Quality of Life Outcomes*, 8, 34.
- Shimura, M., Yasuno, Y., Iwakura, M., Shimada, Y., Sakai, S., Suzuki, K., & Sakamoto, S. (1996). A new monitor with a zinc-oxide thin film semiconductor sensor for the measurement of volatile sulfur compounds in mouth air. *Journal of Periodontology*, 67(4), 396–402.
- Tanabe, S., & Greiner, D. (2012). Characterization of volatile sulfur compound production by *Solobacterium moorei*. *Archives of Oral Biology*, 57(12), 1639–1643.
- Tangerman, A., & Winkel, E. G. (2010). Extra-oral halitosis: An overview. *Journal of Breath Research*, 4(1), 017003.
- Tonzetich, J. (1977). Production and origin of oral malodor: A review of mechanisms and methods of analysis. *Journal of Periodontology*, 48(1), 13–20.
- Van den Broek, A. M., Feenstra, L., & de Baat, C. (2007). A review of the current literature on aetiology and measurement methods of halitosis. *Journal of dentistry*, 35(8), 627–635.
- Yeagaki, K., & Coil, J. M. (2000). Genuine halitosis, pseudo-halitosis, and halitophobia: Diagnosis and treatment. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 21(10A), 880–889.
- Zürcher, A., Laine, M. L., & Filippi, A. (2014). Diagnosis, prevalence, and treatment of halitosis. *Current Oral Health Reports*, 1(4), 279–285.



BÖLÜM 69

Biyoseramik Kanal Dolgu Materyallerinin Klinik Performansı ve Biyouyumluluğu: Güncel Kanıt Işığında Kapsamlı Bir Değerlendirme

Doğuş Bayraktar¹

1. Giriş

Kök kanal tedavisinin uzun dönem başarısı, biyomekanik preparasyon ve irrigasyon protokollerinin etkinliğine olduğu kadar kanalın üç boyutlu ve hermetik biçimde doldurulmasına da doğrudan bağlıdır. Kanal dolgu patları bu süreçte kritik bir işlev üstlenmektedir: gütta-perka ile dentin duvarı arasındaki boşlukları doldurmak ve aksesuar kanalları kapatmak bu işlevlerin başında gelmektedir (Yang vd., 2023). Uzun yıllar boyunca epoksi rezin bazlı patlar, özellikle AH Plus (Dentsply Sirona), kanıtlanmış yüksek klinik başarı oranları nedeniyle altın standart olarak kabul görmüştür. Bu patlara dayalı çalışmalar en az beş yıllık takip süresinde %81-96 oranında başarı bildirmektedir (Zampanini vd., 2024). Bununla birlikte son on yılda kalsiyum silikata dayanan biyoseramik kanal dolgu patları giderek artan bir ilgi görmektedir ve epoksi rezin bazlı patlara önemli bir alternatif olarak konumlandırılmaktadır (Dong & Xu, 2023).

Biyoseramik materyaller, kalsiyum silikat, kalsiyum fosfat, kalsiyum hidroksit ve çeşitli radyoopaklaştırmacıların bileşiminden oluşan, biyoaktif potansiyeli ile öne çıkan materyaller olarak tanımlanmaktadır.

Bu materyallerin klinik uygulamaya girişinin temelinde; yüksek biyouyumluluk, nem varlığında sertleşme kapasitesi, alkali pH ile antimikrobiyal etkinlik, biyomineralizasyonu destekleyen biyoaktif potansiyel ve tek kon obtürasyon tekniğiyle uyum gibi özellikler yatmaktadır (Sfeir vd., 2021). Ancak bu materyallere ilişkin büyüyen ilgiye karşın klinik performans ve güvenilirliklerine dair sistematik kanıt hâlâ sınırlı düzeyde kalmakta; mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu in vitro tasarıma sahip bulunmaktadır (Zampanini vd., 2024).

Bu bölüm; biyoseramik kanal dolgu patlarının temel bileşimi ve sınıflandırmasını, fizikokimyasal özelliklerini, biyouyumluluk ve biyoaktivite profillerini, dentin tübülü penetrasyonu ve sızdırmazlık yeteneklerini,

¹ Arş. Gör., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0003-6143-9789

antimikrobiyal etkinliklerini, klinik performanslarını ve retreatment sırasındaki davranışlarını güncel literatür ışığında sistematik biçimde ele almayı amaçlamaktadır.

2. Biyoseramik Patların Bileşimi ve Sınıflandırılması

Kanal dolgu patı olarak kullanılan biyoseramik materyaller, kalsiyum silikat bileşikler, radyopaklaştırmacılar ve kıvam vericilerden oluşan karma formülasyonlardır. Bu materyallerin ortak özelliği, hidrasyon reaksiyonu ile sertleşmeleri ve bu süreçte kalsiyum hidroksit ile kalsiyum silikat hidrat fazlarını üretmeleridir (Donnermeyer vd., 2019).

2.1. Sunum Biçimine Göre Sınıflandırma

Biyoseramik patlar sunum biçimine göre iki ana kategoride değerlendirilebilir. İlk kategoriyi toz-sıvı formatında hazırlanan patlar oluşturmaktadır; BioRoot RCS (Septodont) bu grubun en yaygın incelenen örneğidir. BioRoot RCS, trikalsiyum silikat içeren toz ve kalsiyum klorür ile polikarbonat içeren sıvıdan oluşmakta; sertleşme için ortam nemini kullanmakta ve orta düzey antimikrobiyal etkinlik sergilemektedir (Sanz vd., 2024). İkinci kategoriyi ise kullanıma hazır (premixed) patlar oluşturmaktadır.

Kullanıma hazır patlar arasında EndoSequence BC Sealer / TotalFill BC Sealer (Brasseler USA / FKG Dentaire), iRoot SP (Innovative BioCeramix), Bio-C Sealer (Angelus), CeraSeal (Meta Biomed), AH Plus Bioceramic Sealer (Dentsply Sirona) ve EndoSeal MTA (Maruchi) sayılabilir. Bu materyaller ortamın nemini kullanarak sertleşen kalsiyum silikat bazlı premiks bileşimler olup klinik kullanımda pratiklik sunmaları nedeniyle hızla yaygınlaşmıştır (Kwak vd., 2023). AH Plus Bioceramic Sealer, geleneksel epoksi rezin ile kalsiyum silikat kimyasını birleştiren karma bir formülasyon olarak dikkat çekmekte olup biyoyoumluluk ve sertleşme kinetiği bakımından saf kalsiyum silikat bazlı simanlardan farklılık sergilemektedir (de Souza vd., 2023).

2.2. Temel Kimyasal Bileşenler

Biyoseramik patların ana bileşeni olan trikalsiyum silikat ($3\text{CaO}\cdot\text{SiO}_2$), hidrasyon reaksiyonu sırasında kalsiyum silikat hidrat jeli ve kalsiyum hidroksit oluşturmaktadır. Serbest kalsiyum iyonlarının çevre sıvısındaki fosfat iyonları ile reaksiyona girerek hidroksiapatit çöktürebileceği rapor edilmektedir (Donnermeyer vd., 2019). Bu biyomineralizasyon süreci, biyoseramik patların kalsifiye doku oluşumunu destekleme kapasitesinin temelini oluşturmaktadır (Dong & Xu, 2023). Materyallere radyoopasite kazandırmak amacıyla zirkonyum oksit, tantal oksit, bizmut oksit veya kalsiyum tungstat gibi radyopaklaştırmacılar kullanılmaktadır (Donnermeyer vd., 2019).

3. Fizikokimyasal Özellikler

Bir kanal dolgu patının klinik uygunluğu büyük ölçüde fizikokimyasal profiliyle belirlenmektedir. ISO 6876/2012 standardı bu kapsamda akışkanlık, sertleşme süresi, radyoopasite ve çözünürlük testlerini tanımlamaktadır (Quaresma vd., 2024).

3.1. Akışkanlık ve Film Kalınlığı

Kanal dolgu patlarının akışkanlığı, aksesuar kanal ağızlarını, dentin tübüllerini ve anatomik düzensizlikleri doldurabilme kapasitesini doğrudan belirlemektedir. Akışkanlığı etkileyen başlıca faktörler arasında partikül boyutu, sıcaklık ve karıştırma süresi yer almaktadır (Ashkar vd., 2023). Biyoseramik patların ortalama 0,2 µm olan partikül boyutu, AH Plus gibi geleneksel patların 1,5-8 µm arasında değişen partikül boyutuna kıyasla belirgin biçimde küçüktür; bu durum özellikle apikaldeki daha dar tübüllere penetrasyon açısından bir avantaj sağlamaktadır (Rekha vd., 2023). Film kalınlığı ise ISO 6876 standardına göre 50 µm'nin altında olmalıdır; mevcut çalışmalar biyoseramik patların bu gereksinimi genel olarak karşıladığını göstermektedir (Donnermeyer vd., 2019).

3.2. Sertleşme Süresi

Biyoseramik patların sertleşme kinetiği, epoksi rezin bazlı patlardan belirgin biçimde farklıdır. EndoSequence BC Sealer'ın son sertleşme süresi Gilmore iğnesi yöntemiyle 168 saate kadar uzayabilmekte; ortamdaki nem bu süreyi kısaltmaktadır (Donnermeyer vd., 2019). Ultrasonik aktivasyonun biyoseramik patların üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, aktivasyon süresinin uzamasının tüm kalsiyum silikat bazlı patlarda ilk sertleşme süresini istatistiksel olarak anlamlı biçimde uzattığı bildirilmiştir (Silva vd., 2022). Bu bulgu, ultrasonik aktivasyon uygulamasının zamanlamasına ilişkin klinik kararı doğrudan etkilemektedir.

3.3. Radyoopasite

ISO 6876/2012 standardı, kanal dolgu patları için minimum 3 mm Al/cm eşdeğeri radyoopasite değeri öngörmektedir. EndoSequence BC Sealer'ın radyoopasite değerinin 3,84 mm Al ile standart sınırını karşıladığı, AH Plus'ın ise 6,90 mm Al ile belirgin derecede daha yüksek bir radyoopasite sergilediği bildirilmektedir (Donnermeyer vd., 2019). Farklı kalsiyum silikat ve radyoopaklaştırıcı oranlarını karşılaştıran güncel bir çalışmada, radyoopaklaştırıcı türü ve oranının biyoseramik pat geliştirmede kritik bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır (Quaresma vd., 2024).

3.4. Çözünürlük ve Hacimsel Değişim

Biyoseramik patların yüksek çözünürlüğü, bu materyallerin ISO 6876/2012 standardına ($\leq 3\%$) uyumunu kısıtlayan en önemli sorunlardan biri olarak öne çıkmaktadır. Mevcut literatür, biyoseramik patların önemli bir bölümünün ISO

çözünürlük sınırını aştığını; hazır formülasyonların da bu sorunla karşılaştığını ortaya koymaktadır (Quaresma vd., 2024). Öte yandan biyoseramik patların sertleşme sırasında minimal genleşme ya da kararlı hacim sergilediği, bazı formülasyonların hafif ekspansiyon gösterdiği rapor edilmekte olup bu özelliğin apikalde sızdırmazlık etkinliğini artırabileceği öne sürülmektedir (Sfeir vd., 2021).

3.5. pH ve Kalsiyum İyon Salınımı

Biyoseramik patlar sertleşme süreçleri boyunca belirgin biçimde alkali pH sergilemekte olup bu değer ilk saatlerden itibaren 10'u aşan düzeylere ulaşabilmektedir. Bu alkali ortam, bakteri hücre duvarı yapısını bozarak ve enzim aktivitesini inhibe ederek antimikrobiyal etkinliğe katkıda bulunmaktadır (Kwak vd., 2023). Kalsiyum iyonu salınımı ise biyomineralizasyonu destekleyerek periapikaldeki doku tamiri ve ossifikasyon süreçlerini olumlu etkilemektedir (Donnermeyer vd., 2019).

4. Biyouyumluluk ve Biyoaktivite

Endodontik materyallerin biyouyumluluğu, klinik kullanım güvenliğinin temel belirleyicisi olup periapikal dokuya olan biyolojik etkiyi kapsamlı biçimde tanımlamaktadır. ISO 10993 serisi standartları çerçevesinde değerlendirilen biyouyumluluk çalışmaları; sitotoksisite, genotoksisite, immünomodülatör etki ve osteojenik potansiyel gibi parametreleri ele almaktadır (Fonseca vd., 2019).

4.1. Sitotoksisite Profili

Biyoseramik patların sitotoksisite profili, hücre türü, maruziyet süresi ve ekstrakt konsantrasyonuna bağlı olarak belirgin değişkenlik göstermektedir. TotalFill BC Sealer ve BC RRM putty'nin primer insan osteoblast (HOB) hücrelerine etkisini inceleyen bir çalışmada, yüksek konsantrasyonlardaki (>%25) ekstraktların 24 saat sonunda sitotoksik olduğu; buna karşın %12,5 ve altı konsantrasyonlarda tüm materyallerin sitotoksik etki göstermediği saptanmıştır (Sheela vd., 2023). Bu bulgu, in vitro sitotoksisite verilerinin yorumlanmasında ekstrakt konsantrasyonunun belirleyici olduğuna dikkat çekmektedir. EndoSequence BC Sealer ve Bio-C Sealer'ı osteoblastik MC3T3 hücre hattında karşılaştıran bir çalışmada ise her iki materyalin de anlamlı sitotoksisite sergilemediği gösterilmiştir (Guerra vd., 2024).

BioRoot Flow ve BioRoot RCS'nin gingival fibroblast (hGF) ve monositik hücrelerde sitotoksisite ve genotoksisite profilini araştıran güncel bir çalışma, her iki materyalin de 48 saatlik inkübasyon sonrasında hGF hücrelerinde %20'nin üzerinde DNA hasarına yol açtığını ve potansiyel genotoksik risk taşıdığını bildirmiştir; bu bulgu dikkatle değerlendirilmesi gereken önemli bir güvenlik verisi olarak öne çıkmaktadır (Radwanski vd., 2024).

4.2. Osteojenik Potansiyel ve Biyomineralizasyon

Biyoseramik patların osteojenik potansiyelini değerlendiren çalışmalar, bu materyallerin kalsifiye nodül oluşumunu ve osteojenik gen ekspresyonunu tetiklediğini ortaya koymaktadır. EndoSequence BC Sealer ile AH Plus Bioceramic Sealer'ın insan periodontal ligament stromal hücrelerinde (hPDLSC) osteojenik etkisini araştıran bir çalışmada, set hâlindeki BC Sealer'ın alkalen fosfataz (ALP, $2,49 \pm 0,10$ kat; $p < 0,01$), RUNX2 ($2,33 \pm 0,13$ kat) ve COL1A1 ($2,85 \pm 0,40$ kat; $p < 0,001$) genlerinin ekspresyonunu istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırdığı saptanmıştır (Ye vd., 2025).

Yeni nesil BioRoot Flow ve AH Plus Bioceramic Sealer'ın biyoaktivite ve immünomodülatör potansiyelini karşılaştıran bir çalışmada, BioRoot Flow'un kalsifiye nodül formasyonunu AH Plus Bioceramic Sealer ve negatif kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırdığı gösterilmiştir (Sanz vd., 2024). Bu bulgular, biyoseramik patların yalnızca biyouyumlu olmakla kalmayıp aktif bir biyolojik yanıt oluşturma kapasitesine sahip olduğuna işaret etmektedir.

4.3. In Vivo Biyouyumluluk

EndoSequence BC Sealer ve Nishika Canal Sealer BG'yi sıçan molar modelinde değerlendiren güncel bir in vivo çalışmada, 28 günlük takip sonunda her iki materyalin periapikal dokuda AH Plus'a kıyasla benzer ya da daha iyi doku uyumu sergilediği mikro-BT ve histolojik analiz ile ortaya konmuştur (Takahara vd., 2025). Bu bulgular, biyoseramik patların periapikal biyolojik ortamda epoksi rezin bazlı patlara kıyasla daha iyi tolere edildiğini destekleyen in vivo kanıtlar sunmaktadır.

5. Dentin Tübüllerine Penetrasyon ve Sızmazlık Kapasitesi

Endodontik patlarda dentin tübül penetrasyonu, artık bakterilerin kapsüllenmesi ve mekanik tutunma aracılığıyla üç boyutlu sızdırmazlığın sağlanması bakımından kritik bir özellik olarak kabul edilmektedir. Bu süreç; smear tabakasının varlığı, dentin geçirgenliği, simanın viskozitesi, film kalınlığı, akışkanlığı, sertleşme süresi ve çözünürlük gibi birbiriyle etkileşen parametrelerden etkilenmektedir (Ashkar vd., 2023).

Biyoseramik patların AH Plus'a kıyasla dentin tübülü penetrasyon kapasitesini ve antimikrobiyal etkinliğini sistematik biçimde değerlendiren kapsamlı bir meta-analiz, 1486 çalışma taramasından 54'ünü dahil etmiş ve koronal, orta ile apikal üçlüklerin hiçbirinde iki siman grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir penetrasyon farkı olmadığını ortaya koymuştur (Seron vd., 2024). Bu sonuç, biyoseramik patların küçük partikül boyutu gibi avantajlarına karşın genel tübül penetrasyon etkinliği bakımından geleneksel epoksi rezin bazlı patlarla karşılaştırılabilir düzeyde kaldığına işaret etmektedir.

Dört farklı biyoseramik simanın (CeraSeal, BioRoot RCS, iRoot SP, Bio-C Sealer) soğuk lateral kondansasyon tekniğiyle tübül penetrasyon etkinliğini konfokal lazer tarama mikroskobu (CLSM) yöntemiyle inceleyen güncel bir çalışmada, orta üçlüde koronal üçlüye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek penetrasyon değerleri gözlemlenmiş; materyeller arasında istatistiksel açıdan belirgin farklılıklar saptanmıştır (Mann vd., 2025). Araştırmacılar; iRoot SP'nin derin penetrasyonu nedeniyle bakteriyel infiltrasyon şüphesi bulunan vakalarda, Well-Root ST'nin ise üstün interfasiyal adaptasyon ve bağlanma gücü nedeniyle anatomik açıdan zorlu vakalarda avantajlı olabileceğini öne sürmüştür.

6. Sızdırmazlık Etkinliği ve Yapışma Mukavemeti

6.1. Apikal Sızdırmazlık

Biyoseramik patların epoksi rezin bazlı patlara kıyasla apikal sızdırmazlık etkinliğini 24 çalışmanın verilerine dayanarak değerlendiren sistematik bir derleme ve meta-analiz, mikrosızıntı testleri temel alındığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığını ortaya koymuştur (Rekha vd., 2023). Öte yandan EndoSequence BC Sealer'ın AH Plus'a kıyasla apikal sızdırmazlık etkinliğini inceleyen bir çalışmada; BC Sealer'ın tüm değerlendirme zaman noktalarında (24 saat, 7 gün, 4 hafta) anlamlı derecede daha iyi sızdırmazlık performansı sergilediği ve SEM mikrograflarının bu bulguyu destekler nitelikte biyoseramik patların dentin tübüllerine penetrasyonunu görsel olarak ortaya koyduğu bildirilmiştir (Asawaworarit vd., 2020).

6.2. Push-Out Bağlanma Mukavemeti

Push-out bağlanma mukavemeti, kök kanalı duvarına patların dislokasyon direncini ölçen yaygın bir test yöntemidir. 60 tek köklü dişi kapsayan bir çalışmada biyoseramik patların çinko oksit öjenol, epoksi rezin bazlı ve metakrilat bazlı patlara kıyasla en yüksek push-out bağlanma mukavemeti değerlerini sergilediği bildirilmiştir (Ghosh vd., 2024). Dört farklı biyoseramik patı (Well-Root ST, iRoot SP, KP-Root SP, C-Root SP) karşılaştıran bir çalışmada, Well-Root ST'nin tüm ölçüm noktalarında en yüksek push-out bağlanma mukavemeti ve en iyi interfasiyal adaptasyonu sergilediği saptanmıştır (Wang vd., 2025). Sure-Seal Root ve AH Plus'ı karşılaştıran bir in vitro çalışmada ise AH Plus'ın özellikle orta ve apikal üçlülerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bağlanma mukavemeti sunduğu; buna karşın Sure-Seal Root'un ZOE ve MTA Fillapex'e kıyasla üstün performans gösterdiği bildirilmiştir (Abdollahi vd., 2024).

7. Antimikrobiyal Etkinlik

Endodontik patların antimikrobiyal etkinliği, artık mikroorganizmaların kontrol altına alınması açısından önem taşımaktadır. Kalsiyum silikat bileşenlerinin hidrolizi sonucu açığa çıkan yüksek pH ve kalsiyum iyonu

salınımı, biyoseramik patların antimikrobiyal etkinliğinin temel mekanizmasını oluşturmaktadır (Kwak vd., 2023).

Biyoseramik patların dentin tübülü penetrasyonu ve antimikrobiyal etkinliğini AH Plus'a kıyasla sistematik olarak değerlendiren ve 54 çalışmayı kapsayan meta-analizin antimikrobiyal etkinlik verileri, biyoseramik patların AH Plus'a kıyasla benzer antimikrobiyal aktivite sergilediğini ortaya koymuştur (Seron vd., 2024). Endodontik başarısızlıkla ilişkili en yaygın mikroorganizma olan *Enterococcus faecalis*'e karşı biyoseramik patların etkinliğini araştıran çalışmalar, yüksek pH oluşturma kapasitesi sayesinde bu organizmanın biyofilm oluşumunun baskılanabildiğini bildirmektedir (Yang vd., 2024).

8. Klinik Performans ve Başarı Oranları

8.1. Sistematik Derlemeler ve Meta-Analizler

Premiks biyoseramik patların standart patlara kıyasla klinik performansını kapsamlı biçimde değerlendiren sistematik derleme ve meta-analiz, diş sağkalımı, tedavi sonucu, postoperatif ağrı ve periapikal pat ekstrüzyonu gibi temel klinik çıktılar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı sonucuna varmıştır (Zamparini vd., 2024). Araştırmacılar; dahil edilen çalışmalar arasında klinik protokol ve operatör deneyimi bakımından heterojenlik bulunduğunu ve mevcut kanıtın kesin bir üstünlük çıkarımına olanak tanımadığını vurgulamıştır (Zamparini vd., 2024). Kalsiyum silikat bazlı ile rezin bazlı patları klinik çalışmalar üzerinden karşılaştıran benzer bir sistematik derleme de her iki pat türü arasında klinik ve radyografik çıktılar açısından anlamlı fark saptayamamıştır (Chopra vd., 2022).

8.2. Klinik Çalışmalar

Biyoseramik ve rezin bazlı pat kullanılan 248 endodontik tedavinin klinik ve radyografik sonuçlarını geriye dönük olarak inceleyen bir çalışmada, her iki pat grubunun tedavi başarı oranları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmış; her iki materyalin benzer klinik performans sergilediği gösterilmiştir (Bani-Younes vd., 2025). Hidrolik kondansasyon tekniği ve trikalsiyum silikat bazlı BioRoot RCS kullanılan vakaların 12 aylık periapikal iyileşme sürecini değerlendiren prospektif bir gözlem çalışması, takipte belirgin iyileşme yanıtı ortaya koymuş ve bu bulguyu kalsiyum silikat bazlı patların performansı ile ilişkilendirmiştir (Zhekov & Stefanova, 2025).

9. Tek Kon Obtürasyon Tekniği ile Kullanım

Biyoseramik patların klinik pratikte artan popülaritesi büyük ölçüde tek kon obtürasyon tekniğiyle uyumlarıyla ilişkilidir. Bu teknik, bir adet eşleştirilmiş gütta-perka konisinin patla birlikte kanal içine yerleştirilmesinden oluşmakta; biyoseramik patın geniş hacmi ve akışkanlığı kon-dentin arasındaki boşluğu doldurmaktadır (Sfeir vd., 2021). Eşleştirilmiş konikliğe sahip gütta-perka

konisinin (%4) biyoseramik pat ile birlikte kullanımının, %2 konikliğe sahip kon kullanımına kıyasla dentin tübülü penetrasyon miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı biçimde üstün sonuç verdiği gösterilmiş; ancak siman ekstrüzyonu yapıldığında çalışma boyuna ulaşmanın güçleştiği saptanmıştır (Sfeir vd., 2021). Oval ve geniş kanallarda çekirdek materyalinin siman kitlesine oranının düşmesi nedeniyle yardımcı gütta-perka konu kullanılmasının gerekebileceği bildirilmektedir.

10. Retreatment Açısından Değerlendirme

Biyoseramik patların dentin tübüllerine derinlemesine penetrasyonu ve dentin yüzeyi ile kimyasal bağ kurma kapasitesi, bu materyallerin biyolojik avantajlarını oluştururken retreatment sırasında tamamen uzaklaştırılmalarını güçleştiren en önemli faktörler arasında yer almaktadır. Biyoseramik patların apikal bölgede yalnızca pat olarak bulunduğu durumda simanın sertliği ve tübüllere penetrasyonu nedeniyle çalışma boyuna ulaşmanın güçleşebildiği bildirilmektedir (Sfeir vd., 2021).

CeraSeal, Bio-C Sealer, BioRoot RC Sealer, Endoseal MTA ve AH Plus Bioceramic Sealer'ın retreatment etkinliğini simüle edilmiş kanallarda karşılaştıran güncel bir çalışmada, pasif ultrasonik irrigasyona rağmen hiçbir biyoseramik patın kanal duvarlarından tam olarak uzaklaştırılamadığı; patlar arasında uzaklaştırılabilirlik bakımından anlamlı farklılıklar bulunduğu saptanmıştır (Sümbüllü vd., 2025). NeoSEALER Flo ve AH Plus Bioceramic Sealer'ın oval kanallarda retreatment etkinliğini ve tamamlayıcı temizleme tekniklerinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, AH Plus Bioceramic Sealer'ın koronal ve orta üçlülerde anlamlı derecede daha az rezidüel pat bıraktığı; XP-Endo Finisher R, EasyClean ve pasif ultrasonik irrigasyon gibi tamamlayıcı temizleme protokollerinin patın uzaklaştırılmasını iyileştirdiği ancak hiçbirinin tam temizlik sağlayamadığı bildirilmiştir (Peña-Bengo vd., 2025).

11. Sınırlılıklar ve Sonuç

Biyoseramik kanal dolgu patlarına ilişkin literatürün büyük çoğunluğunun in vitro çalışmalardan oluşması, klinik etkinliğe ilişkin kesin çıkarım yapmayı güçleştirmektedir. Çözünürlük sorunu, ISO 6876/2012 standardıyla uyumu kısıtlayan teknik bir sorun olmayı sürdürmektedir (Quaresma vd., 2024). Biyoseramik patların retreatment güçlüğü önemli bir klinik kaygı olmaya devam etmekte; bazı yeni formülasyonlara ilişkin genotoksisite endişeleri klinik kullanım güvenliğinin ayrıntılı değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır (Radwanski vd., 2024).

Biyoseramik patlar, kalsiyum silikat kimyasına dayanan özgün formülasyonları sayesinde endodontik materyaller arasında kendine özgü bir yer edinmiştir. Osteojenik potansiyel, antimikrobiyal etkinlik ve biyouyumluluk açısından sunduğu avantajlar, klinik pratikte bu materyallere ilginin sürmesini

gerekçelendirmektedir. Bununla birlikte çözünürlük, retreatment güçlüğü ve sınırlı uzun vadeli klinik kanıt gibi sorunlar; materyal seçiminde kanal anatomisi, vakanın retreatment potansiyeli ve klinisyenin teknik deneyiminin birlikte göz önüne alınmasını zorunlu kılmaktadır. Kesin klinik öneri yapılabilmesi için randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç sürmektedir.

Kaynaklar

- Abdollahi, A. A., Seyyedi, S. A., Khodaie, A., & Najm Afshar, N. (2024). Push-out bond strength of a new bioceramic-based root canal sealer. *Journal of Dental Materials and Techniques*, 13(1), 26–32. <https://doi.org/10.22038/jdmt.2024.75751.1591>
- Asawaworarit, W., Pinyosopon, T., & Kijssamanmith, K. (2020). Comparison of apical sealing ability of bioceramic sealer and epoxy resin-based sealer using the fluid filtration technique and scanning electron microscopy. *Journal of Dental Sciences*, 15(2), 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2019.09.010>
- Ashkar, I., Sanz, J. L., Forner, L., & Melo, M. (2023). Calcium silicate-based sealer dentinal tubule penetration: A systematic review of in vitro studies. *Materials*, 16(7), 2734. <https://doi.org/10.3390/ma16072734>
- Bani-Younes, H. A., Methqal, K. A., Madarati, A. A., & Daud, A. (2025). Clinical and radiographic outcome of a bioceramic sealer compared to a resin-based sealer: A retrospective study. *Scientific Reports*, 15, 16680. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85411-6>
- Chopra, V., Davis, G., & Baysan, A. (2022). Clinical and radiographic outcome of non-surgical endodontic treatment using calcium silicate-based versus resin-based sealers: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Journal of Functional Biomaterials*, 13(2), 38. <https://doi.org/10.3390/jfb13020038>
- de Souza, L. C., Neves, G. S. T., Kirkpatrick, T., Letra, A., & Silva, R. (2023). Physicochemical and biological properties of AH Plus Bioceramic. *Journal of Endodontics*, 49(1), 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2022.10.009>
- Dong, X., & Xu, X. (2023). Bioceramics in endodontics: Updates and future perspectives. *Bioengineering*, 10(3), 354. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10030354>
- Donnermeyer, D., Bürklein, S., Dammaschke, T., & Schäfer, E. (2019). Endodontic sealers based on calcium silicates: A systematic review. *Odontology*, 107(4), 421–436. <https://doi.org/10.1007/s10266-018-0400-3>
- Fonseca, D. A., Paula, A. B., Marto, C. M., Coelho, A., Paulo, S., Martinho, J. P., Carrilho, E., & Ferreira, M. M. (2019). Biocompatibility of root canal sealers: A systematic review of in vitro and in vivo studies. *Materials*, 12(24), 4113. <https://doi.org/10.3390/ma12244113>
- Ghosh, J., Cheta, B. J., Rathod, Y. V., Pathak, R., Nayak, S. A., & Prasad, K. V. (2024). Comparative in vitro analysis of push-out bond strength of different root canal sealers to root dentin. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 16(Suppl 4), S3440–S3442. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_958_24

- Guerra, A. P., Gregorio, D., Yamamoto, G. C., Bernardes dos Santos, N. T., Poli-Frederico, R. C., & Maia, L. P. (2024). Biological properties of bioceramic sealers on osteoblastic cells: A comparative study. *Brazilian Dental Journal*, 35, e246037. <https://doi.org/10.1590/0103-6440202406037>
- Kwak, S. W., Koo, J., Song, M., Jang, I. H., Gambarini, G., & Kim, H.-C. (2023). Physicochemical properties and biocompatibility of various bioceramic root canal sealers: In vitro study. *Journal of Endodontics*, 49(7), 871–879. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.05.013>
- Mann, N. S., Mann, N. K., & Kapur, R. (2025). Evaluating the penetration efficacy of calcium silicate-based bioceramic sealers into dentinal tubules with cold lateral compaction technique using confocal laser scanning microscopy: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, 28(2), 150–154. https://doi.org/10.4103/JCDE.JCDE_754_24
- Peña-Bengoa, F., Abarca, J., Cáceres, C., Steinfert, K., Niklander, S. E., & Silva, E. J. N. L. (2025). Evaluation of the retreatability and different supplementary cleaning techniques for removing bioceramic sealers in oval-shaped canals. *Australian Endodontic Journal*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/aej.70011>
- Quaresma, S. A. L., Alves Dos Santos, G. N., Silva-Sousa, A. C., vd. (2024). Physicochemical properties of calcium silicate cement based endodontic sealers. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 151, 106400. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2024.106400>
- Radwanski, M., Rozpedek-Kaminska, W., Galita, G., Siwecka, N., Sokolowski, J., Majsterek, I., Özcan, M., & Lukomska-Szymanska, M. (2024). Cytotoxicity and genotoxicity of bioceramic root canal sealers compared to conventional resin-based sealer. *Scientific Reports*, 14, 4124. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54726-1>
- Rekha, R., Kavitha, R., Venkitachalam, R., Prabath, V. P., Deepthy, S., & Krishnan, V. (2023). Comparison of the sealing ability of bioceramic sealer against epoxy resin based sealer: A systematic review & meta-analysis. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 13(1), 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.10.006>
- Sanz, J. L., López-García, S., García-Bernal, D., Rodríguez-Lozano, F. J., Forner, L., Lozano, A., & Murcia, L. (2024). Comparative bioactivity and immunomodulatory potential of the new Bioroot Flow and AH Plus Bioceramic sealer: An in vitro study on hPDLSCs. *Clinical Oral Investigations*, 28, 195. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05593-7>
- Seron, M. A., Nunes, G. P., Ferrisse, T. M., Strazzi-Sahyon, H. B., Dos Santos, P. H., Gomes-Filho, J. E., Cintra, L. T. A., & Sivieri-Araujo, G. (2024). Influence of bioceramic sealers on dentinal tubule penetration and antimicrobial

- effectiveness: A systematic review and meta-analysis of in vitro studies. *Odontology*, 112(3), 672–699. <https://doi.org/10.1007/s10266-024-00904-6>
- Sfeir, G., Zogheib, C., Patel, S., Giraud, T., Nagendrababu, V., & Bukiet, F. (2021). Calcium silicate-based root canal sealers: A narrative review and clinical perspectives. *Materials*, 14(14), 3965. <https://doi.org/10.3390/ma14143965>
- Sheela, S., Nassar, M., AlGhalban, F. M., & Gorduysus, M. O. (2023). In vitro cytotoxicity and mineralization potential of an endodontic bioceramic material. *European Journal of Dentistry*, 17(2), 548–555. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1750778>
- Silva, I. A., Só, G. B., Weissheimer, T., Mendes, A., Hashizume, L. N., Só, M. V. R., & Da Rosa, R. A. (2022). Does the ultrasonic activation of calcium silicate-based sealers affect their physicochemical properties? *Brazilian Dental Journal*, 33(6). <https://doi.org/10.1590/0103-6440202205100>
- Sümbüllü, M., Ali, A., Bakhsh, A., & Arslan, H. (2025). Evaluation of the retreatability of bioceramic root canal sealers with various formulations in simulated grooves. *PeerJ*, 13, e20398. <https://doi.org/10.7717/peerj.20398>
- Takahara, S., Edanami, N., Ibn Belal, R. S., Yoshiba, K., Takenaka, S., Ohkura, N., Yoshiba, N., Gomez-Kasimoto, S., & Noiri, Y. (2025). An evaluation of the biocompatibility and chemical properties of two bioceramic root canal sealers in a sealer extrusion model of rat molars. *Journal of Functional Biomaterials*, 16(1), 14. <https://doi.org/10.3390/jfb16010014>
- Wang, Y., Tang, M., Yang, X., vd. (2025). Evaluating the penetration, interfacial adaptation, and push-out bond strength of four bioceramic-based root canal sealers. *BMC Oral Health*, 25, 748. <https://doi.org/10.1186/s12903-025-06124-w>
- Yang, C., Zhang, H., Li, Y., vd. (2023). A review of the research methods and progress of biocompatibility evaluation of root canal sealers. *Australian Endodontic Journal*, 49, 224–234. <https://doi.org/10.1111/aej.12725>
- Yang, S., Meng, X., Zhen, Y., Baima, Q., Wang, Y., Jiang, X., & Xu, Z. (2024). Strategies and mechanisms targeting *Enterococcus faecalis* biofilms associated with endodontic infections: A comprehensive review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1433313. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1433313>
- Ye, Y., Hosseinpour, S., Wen, J., & Peters, O. A. (2025). In vitro bioactivity and cytotoxicity assessment of two root canal sealers. *Materials*, 18(15), 3717. <https://doi.org/10.3390/ma18153717>
- Zamparini, F., Lenzi, J., Duncan, H. F., Spinelli, A., Gandolfi, M. G., & Prati, C. (2024). The efficacy of premixed bioceramic sealers versus standard sealers on root canal treatment outcome, extrusion rate and post-obturation pain: A

systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*, 57(8), 1021–1042. <https://doi.org/10.1111/iej.14069>

Zhekov, K., & Stefanova, V. (2025). Clinical and radiographic outcomes of root canal obturation with hydraulic condensation and tricalcium silicate bioceramic sealer: A 12-month observational study on periapical healing. *Journal of Functional Biomaterials*, 16(11), 412. <https://doi.org/10.3390/jfb16110412>



BÖLÜM 70

Sünnet Operasyonlarında Sakral Erektör Spina Blok ile Kaudal Blok'un Postoperatif Analjezik Etkinliğinin Karşılaştırılması

Ebru Çanakçı¹ & İlker Coşkun¹ & Hakan Çiftçi² & Zübeyir Cebeci¹ & Anıl Kılınç¹ & Onur Yalçın³ & Volkan Altınok³

Giriş ve Amaç:

Pediyatrik hastalarda en sık uygulanan gününbirlik cerrahi operasyonlardan, birisi de sünnettir. Gününbirlik girişim olarak uygulanan sünnet ile ilgili taburculuk sonrası en önemli sorunun ağrı olduğu gösterilmiştir (1). Opioid analjezikler, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİ) ve parasetamol gibi ilaçların , sistemik uygulanması sünnet sonrası analjezi amacı ile en sık kullanılan yöntemdir. Fakat bu ilaçların tek başlarına ya da kombine kullanımlarında yeterli analjezi oluşturmaması ve opioid analjeziklerin sedasyon, bulantı-kusma, solunum depresyonu gibi istenmeyen etkilerinin görülmesi gününbirlik girişimlerde taburculuğu geciktirmektedir. Bu hasta taburculuğunda yaşanan olumsuzluklar anesteziyologları bölgesel blok yöntemlerinin tercihine itmiştir (2,3). Kaudal blok (KB), anorektal cerrahi ve perineal cerrahi (örneğin sünnet) ameliyatlarında postoperatif analjezi için etkili bir yöntemdir. Kaudal blok (KB) ayrıca motor blok oluşturmada analjezik kullanımını azaltır, bu da hastaların hızlı mobilizasyonuna olanak tanır ve postoperatif yan etkilerin görülme sıklığını azaltır (4). Visceral analjezi sağladığı için kaudal blok, pediatrik yaş grubunda hala en çok tercih edilen analjezi yöntemlerinden biridir (5). Ancak son yıllarda, daha etkili analjezi sağlamak ve erken mobilizasyonu engellemeyecek ve yine hastaneden taburculuğu uzatmayacak gövde sinir blokları da gündeme gelmiştir (6,7). Erector spina düzlem bloğunun , ürogenital cerrahide sakral seviyeden ve alt karın cerrahisinde lomber seviyeden uygulandığında pediatrik hastalarda etkili postoperatif analjezi sağladığı gösterilmiştir (8).

Çalışmamızda elektif şartlarda sünnet cerrahisi geçirmiş olan pediatrik hastalarda uygulanmış olan kaudal blok (KB), sakral erektör spina bloğu (SESP)

¹ Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon AD, Ordu, Türkiye

² Taşköprü Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kastamonu, Türkiye

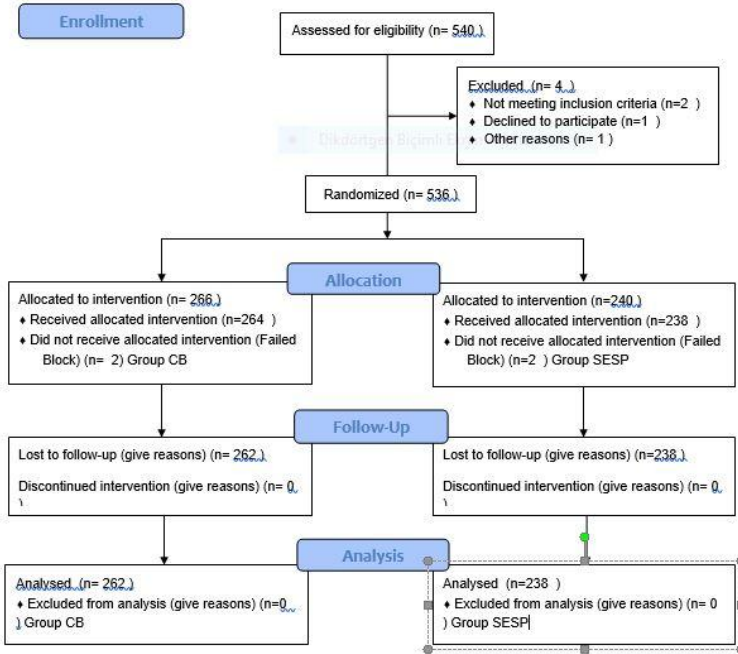
³ Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi AD, Ordu, Türkiye

tekniklerini; hemodinamik parametreler OAB, SpO2, kalp atım hızı postoperatif FLACC ağrı skorları, postoperatif analjezi süresi ve kalitesi, ek analjezik tüketim ihtiyacı olup olmadığını karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot

Çalışma Dizaynı ve Etik Onam

Çalışmamız 01 Ağustos 2025 -01 Nisan 2026 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ek Bina Ameliyathanesinde elektif şartlarda sünnet operasyonu için başvuran erkek çocuklarda yapılmıştır. Prospektif randömize tek-kör olarak planlanmıştır. Çalışmaya katılan olguların ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır. Yapılacak olan kaudal blok (KB) ve sakral erektör spina plan bloğu (SESP) hakkında ayrıntılı bilgi verilmiştir. Çalışmamıza, ASA I ve II risk sınıfında olan, 1 yaş üstü ve 12 yaş altı çocuklar dahil edilmiştir. Ayrıca ebeveynleri çalışmaya katılmaya gönüllülük onayı vermeyen, kanama diyatezi olan, nörolojik defisiti olan , konjenital sakral anomalisi olan, lokal anesteziye alerjisi olan, sendromik çocuklar, nöropsikiyatrik hastalığı ve mental retardasyonu olan, eşlik eden konjenital kalp, böbrek hastalığı olan çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızın akış diagramı Resim 1 'de sunulmuştur.



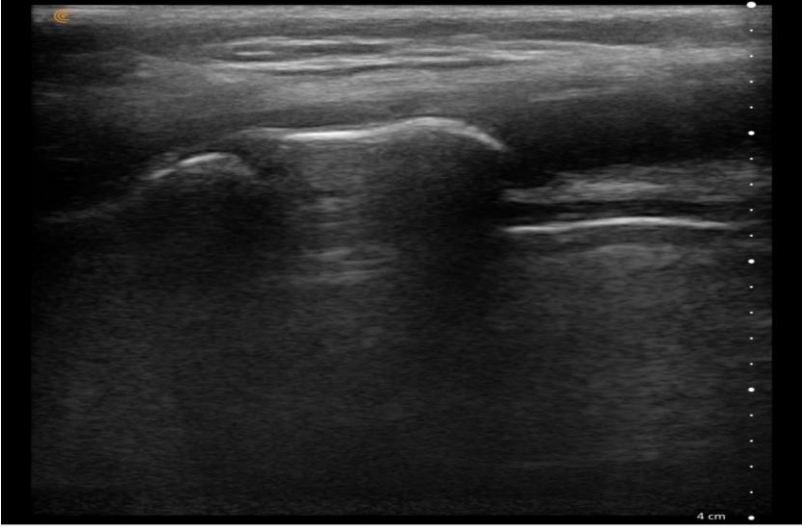
Resim 1: Çalışmamızın akış diagramı

Power Analiz ve Randomizasyon

Çalışmamız için; G Power v3.1.9.7 programı kullanılarak power analizi yapılmış ve örnek genişliği hesaplanmıştır. FLACC değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler kullanılarak %80 güven ($1-\alpha$), %95 test gücü ($1-\beta$), $d= 0,330$ etki büyüklüğü ile alınması gereken örnek sayısı her bir grup için $n=146$ olup toplamda $N=292$ olarak belirlenmiştir (9). Olası kayıplar göz önüne alınarak her bir grup için 250 hasta alınması planlanmıştır.Kaudal Blok grubunda 262 olgu, sakral ESP grubuna ise 238 olgu dahil edilmiştir.Randomizasyon kapalı zarf yöntemi ile yapıldı. Olgulara kapalı zarflar , ebeveynleri ile preop bekleme odasında iken , ebeveynlerine kapalı zarflardan almaları söylendi.Operasyon sonrası derlenme odasında ve serviste olguya hangi blokun yapıldığını bilmeyen bir anestezi doktoru tarafından postoperatif verilerin toplanması sağlandı.Preoperatif bekleme odasında , standart açlık süresi dolduğu teyit edilen her olguya 0.07 mg/kg i.v midazolam ile premedikasyon sağlandı.Operasyona masasına alınan olgular standart monitorizasyon teknikleri ile monitorize edildi.Kalp hızı , sistolik ve diastolik arter basınçları, ortalama arter basınçları , parmak ucu proba kan oksijen doygunlukları SpO2 düzeyleri tespit edildi.Monitorizasyon sonrasında hipnotik ajan propofol 2 mg /kg dozda , narkotik analjezik fentanil 0,5 mcg /kg dozda uygulandı.Maske ventilasyonu sonrasında olgulara laringeal maske yerleştirildi.Anestezi idamesi sevofluran %2 konsantrasyonda ,oksijen -taze gaz % 50-%50 konsantrasyonda verildi.

Kaudal Blok Uygulaması

Olgular sol lateral dekübit pozisyonuna alındı ve cilt antisepsisi uygulandı. Lineer bir ultrason probu (GE Logiq-e Nextgen modeli, General Electric Medical Systems, Phoenix, AZ,USA) (7-12 mHz) kullanıldı. Prob önce orta hatta sakral kornu üzerine enine (out of plane -short axis) yerleştirildi. Sakral kornu, sakrokoksigeal ligament ve sakral kemik incelendi ve anatomik yapılar kontrol edildi. Kaudal yapılarda anomali bulunan hastalara kaudal blok uygulanmadı. Daha sonra prob 90 derece döndürülerek uzunlamasına (in plane -long axis) yerleştirildi ve anatomik yapılar tekrar incelendi. Prob uzun eksende iken, sakrokoksigeal membran 22 G-50 mm sonovisible sinir bloğu iğnesi (Echoplex, Vygon, Ecouen, Fransa) ile delindi ve sakral kanal bulundu. Bu sırada iğnenin görünürlüğü ultrason ile izlendi. Negatif aspirasyonla beyin omurilik sıvısı veya kan bulunmadığı doğrulandıktan sonra, 0,5 ml/kg dozunda %0,25'lik bupivakain uygulandı.Dilüe lokal anestezi solüsyonuna herhangi bir adjuvan ajan eklenmedi. Lokal anestezi solüsyonun enjeksiyonu sırasında, Doppler görüntüleme ile kaudal epidural boşluğun genişlemesi veya türbülanslı akış gözlemlendi (Resim 2).



Resim 2: Kaudal aralık sonografik görüntülerimizden biri

Sakral Erektör Spina Plan Blok Uygulaması

Sakral ESPB için yine Lineer bir ultrason probu (GE Logiq-e Nextgen modeli, General Electric Medical Systems, Phoenix, AZ, USA) (7-12 mHz) sakrumun hemen üstünde orta hatta uzunlamasına yerleştirildi. Orta sakral çıkıntılar ve erektör spina kası belirlendikten sonra, 22 G, 50 mm'lik bir blok iğnesi (B.

Braun Melsungen, Almanya), düzlem içi teknik kullanılarak dördüncü orta sakral çıkıntının tepesine değene kadar kraniyalden kaudal yöne doğru ilerletildi. 1-2 mL salin ile hidrodiseksiyon sağlandıktan sonra, negatif aspirasyondan sonra 0,5 mL/kg %0,25 bupivakain uygulandı (Resim 3). Cerrahi işlem 20 dakika sonra başlatıldı.



Resim 3: SESP blok yapılan olgulardan biri

Operasyon esnasında her 5 dk aralıklarla kalp hızı (HR) ve ortalama arter basınçları (MAP) değerleri kaydedildi. Blokajdan önce ve sonra her 5 dakikada bir kalp atış hızı (HR) ve ortalama arteriyel kan basıncı (MAP) kaydedildi.

Cerrahi kesiden sonra, kalp atış hızı ve kan basıncı değerleri %20 veya daha fazla artarsa, hastaya 0,5 µg/kg i.v fentanil uygulandı. Hasta kendiliğinden nefes almaya başladığında laringeal maske çıkarıldı ve serbest oksijen verilmeye başlandı. Ameliyat sırasında taşikardi, bradikardi, oksijen doygunluğunda azalma, bulantı gibi yan etkiler varsa kaydedildi.

Postoperatif Bulgular

Çalışmanın primer outcome 'ı toplam analjezik tüketimiydi; sekonder sonuçlar ise ağrı skorları ve ilk analjezik uygulama süresiydi. Ağrı şiddeti FLACC (yüz, bacaklar, aktivite, ağlama ve teselli edilebilirlik) ile değerlendirildi. FLACC ağrı skoru 5 farklı kategoride incelendi.

Face (Yüz): 0-Rahat, 1-Kaş çatma/ağız büzme, 2-Diş sıkma/çene titretme.

Legs (Bacaklar): 0-Normal, 1-Gergin/huzursuz, 2-Tekmeleme/bacak çekme.

Activity (Aktivite): 0-Sakin, 1-Kıpır kıpır, 2-Yay gibi kıvrılma/sarsılma.

Cry (Ağlama): 0-Ağlama yok, 1-İnleme/sızlanma, 2-Çılgık atma/sürekli ağlama.

Consolability (Teselli): 0-Sakin, 1-Dokunmayla rahatlama, 2-Avutulamama şeklinde puanlar verilerek 0- 10 puan arası bir skor elde edildi.Elde edilen skor ise 0: Ağrı yok ,1-3: Hafif ağrı 4-6: Orta şiddetli ağrı 7-10: Şiddetli ağrı/rahatsızlık şeklinde yorumlandı (10).

Ameliyat sonrası tüm hastalarda ağrı skorları, ilk analjezik uygulama zamanı (saat), uygulanan toplam analjezik miktarı (mg, 24 saat) ve yan etkiler, bulantı/kusma, kaşıntı ve motor blokaj değerlendirildi . Ameliyat sonrası dönemde, ağrı skorları 4 veya daha yüksekse, kurtarma analjezisi olarak 10 mg/kg oral parasetamol şurubu verilmesi order edildi.Ameliyat sonrası ağrı takibi çocuklara hangi blokun yapıldığını bilmeyen kör anestezi doktoru tarafından yapıldı. Ağrı skorları 0, 1, 4 ve 24. saatlerde değerlendirildi. Analjezik kullanımı ve ağrı skorları hakkında 4 farklı zamanda Postoperatif 0. saat derlenme odası olmak üzere 1.saat ve 4. saat ve 24.saat olmak üzere 4 farklı zaman diliminde veri toplandı.

İstatistik Analiz

Veriler R programı v.4.1.1 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnow testi ile incelendi. İki grupta normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplarda üç ve üzeri zamanlarda elde edilen normal dağılıma uymayan değerlerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile yapıldı. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki bağlantının incelenmesinde Monte carlo Düzeltmeli Fisher's Exact testi ve Pearson ki kare testleri kullanıldı. Grup ve zaman faktörlerine göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Robust Mixed ANOVA kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Holm düzeltmeli Robust T testi ile incelendi. Nicel verilerin gösteriminde ortanca (minimum: maksimum) ve budanmış ortalama $\pm$ standart hata kullanıldı. Önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı. Kategorik verilerin gösteriminde frekans ve yüzde kullanıldı. Önem düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Çalışmamıza elektif sünnet operasyonu planlanan 1-12 yaş aralığında 500 erkek çocuk olgu dahil edilmiştir.Olguların 262 'sine kaudal blok (KB) yapılmış olup, 238 olguya ise sakral ESP blok yapılmıştır.Olgularımıza ait demografik veriler Tablo 1'de sunulmuştur.Demografik veriler açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Tablo 1.Gruplara göre nicel ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

	Group CB	Group SESP	Toplam	Test İstatistiği	p	EB [%95 GA]
Yaş	6 (1: 12) / 250,17	6 (1: 9) / 250,86	6 (1: 12)	-0,053	0,958*	0,005 [-0,171: 0,180]
Kilogram	20 (9: 48) / 250,55	22 (9: 45) / 250,45	21 (9: 48)	-0,008	0,994*	0,001 [-0,175: 0,176]
ASA						
1 ASA	226 (86,3)	200 (84)	426 (85,2)	0,490	0,484 ^y	0,031 [0,000: 0,099]
2 ASA	36 (13,7)	38 (16)	74 (14,8)			

*Mann-Whitney U Testi; ^yPearson ki kare Testi; Bu tabloda Ortanca (Minimum: Maksimum) / Sıra Ortalamaları gösterimi kullanılmıştır ve Frekans (yüzde); EB [%95 GA]= Etki Büyüklüğü [%95 Güven Aralığı]; Cohen'in d'si (d); Phi Katsayısı (φ)

Grup içi ve gruplar arası Ortalama Arter Basıncıları (MAP) değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2 'de sunulmuştur.

Tablo 2. Grup içi ve gruplar arası MAP değerlerinin karşılaştırılması

	Grup CB	Grup SESP	Test İstatistiği	p ^x	EB
Başlangıç 0.dk	82 (55: 122) / 253,54 ^{AB}	82 (55: 122) / 247,16 ^A	-0,493	0,622	0,044 [-0,131: 0,220]
Beşinci dk	77 (57: 141) / 253,35 ^C	79 (57: 114) / 247,37 ^B	-0,462	0,644	0,041 [-0,134: 0,217]
Onuncu dk	82 (54: 112) / 259,93 ^A	81 (54: 112) / 240,12 ^C	-1,532	0,126	0,137 [-0,039: 0,313]
On beşinci dk	84 (56: 117) / 258,87 ^B	83 (56: 117) / 241,28 ^{AC}	-1,360	0,174	0,122 [-0,054: 0,297]
Test İstatistiği	51,754	43,421			
p ^y	<0,001	<0,001			
EB	0,066 [0,034: 0,103]	0,061 [0,043: 0,096]			

*Mann-Whitney U Testi; ^yFriedman Testi; ^{A-C} Aynı büyük harfe sahip zaman noktaları arasında grup içi fark yoktur; Çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi; Bu tabloda Ortanca (Minimum: Maksimum) / Sıra Ortalamaları gösterimi kullanılmıştır; EB [%95 GA]= Etki Büyüklüğü [%95 Güven Aralığı]; Cohen'in d'si (d) ve Kendall W (W)

Ortalama arter basınç değerleri (MAP) ölçüm yapılan zaman değerleri açısından grup içi değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p <0.001, p <0.001) .Fakat her iki grup arasında MAP değerleri açısından sonuçlar benzer bulunmuştur.Bu durum her iki blokunda intraoperatif etkin analjezi sağladığını düşündürmektedir.

Grup içi ve gruplar arası kalp hızı (Heart Rate,HR) değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında yine aynı sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 3).

Gruplar arası fark yok, grup içi ölçüm yapılan zaman dilimlerinde farklılık saptanmıştır ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Bu durum yine her iki blokunda intraoperatif etkin analjezi sağladığını düşündürmektedir.

Tablo 3. Grup içi ve gruplar arası Heart Rate skorlarının karşılaştırılması

	Grup CB	Grup SESP	Test İstatistiği	p^x	EB
Başlangıç 0.dk	101 (62: 140) / 259,03 ^A	97 (62: 140) / 241,11 ^A	-1,385	0,166	0,124 [-0,052: 0,300]
Beşinci dk	102 (67: 145) / 256,37 ^B	102 (67: 135) / 244,04 ^{AB}	-0,953	0,341	0,085 [-0,090: 0,261]
Onuncu dk	101 (61: 154) / 250,82 ^B	101,5 (61: 140) / 250,15 ^C	-0,051	0,959	0,005 [-0,171: 0,180]
On beşinci dk	100 (65: 145) / 248,16 ^{AB}	101 (65: 141) / 253,07 ^{BC}	-0,379	0,705	0,034 [-0,142: 0,209]
Test İstatistiği	18,735	26,846			
p^y	<0,001	<0,001			
EB	0,024 [0,008: 0,053]	0,038 [0,015: 0,073]			

*Mann-Whitney U Testi; ^yFriedman Testi; ^{A-C} Aynı büyük harfe sahip zaman noktaları arasında grup içi fark yoktur; Çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi; Bu tabloda Ortanca (Minimum: Maksimum) / Sıra Ortalamaları gösterimi kullanılmıştır; EB [%95 GA]= Etki Büyüklüğü [%95 Güven Aralığı]; Cohen'in d'si (d) ve Kendall W (W)

FLACC ağrı skorlarımız karşılaştırıldığında ise (Tablo 4); ortalanca 0.saat değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,882$ $d=0,013$, %95 GA [-0,162: 0,189]). Derlenme odası 0.saat FLACC ağrı skoru ortalanca değeri Grup CB için 0 (sıfır), Grup SESP için ortalanca değer yine 0 (sıfır) olarak tespit edilmiştir. Grup faktörüne göre ortalanca FLACC 1.saat değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,740$ $d=0,030$, %95 GA [-0,146: 0,205]). Grup CB için ortalanca değer 0 iken, Grup SESP için 0 olarak elde edilmiştir. Yine grup faktörüne göre ortalanca FLACC 4.saat değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,526$ $d=0,057$, %95 GA [-0,119: 0,232]). Grup CB için ortalanca değer 0 iken, Grup SESP için 0 olarak elde edilmiştir. Grup faktörüne göre ortalanca FLACC 24.saat değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,849$ $d=0,017$, %95 GA [-0,159: 0,193]). Grup CB için ortalanca değer 0 iken, Grup SESP için 0 olarak elde edilmiştir. Gruplar arasındaki etki büyüklüğü 0,017 olarak elde edilmiştir. CB alt grubunda veriler incelendiğinde FLACC ortalanca değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$, $w=0,06$, %95 GA [0,05: 0,08]). 0.saat zamanında ortalanca değer 0 iken, 1.saat zamanında 0, 4.saat zamanında 0 ve 24.saat zamanında 0 olarak elde edilmiştir. Zaman noktaları arasındaki etki büyüklüğü 0,063 olarak elde edilmiştir.

SESP alt grubunda veriler incelendiğinde FLACC ortalanca değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$, $w=0,05$, %95 GA [0,04:

0,07]). 0.saat zamanında ortalanca değer 0 iken, 1.saat zamanında 0, 4.saat zamanında 0 ve 24.saat zamanında 0 olarak elde edilmiştir. Zaman noktaları arasındaki etki büyüklüğü 0,048 olarak elde edilmiştir. Tüm bulgularımız Tablo 4 ‘de özetlenmiştir. Değerlendirme yapılan tüm zaman dilimlerinde her iki grupta da tüm ortalanca değerlerin 0 elde edilmesi her iki blokunda son derece etkin bir analjezi sağladığını ispat etmektedir.

Tablo 4. Grup içi ve gruplar arası FLACC skorlarının karşılaştırılması

	Group CB	Group SESP	Test İstatistiği	p ^x	EB
0.saat	0 (0: 5) / 249,59 A	0 (0: 5) / 251,51 A	-0,148	0,882	0,013 [-0,162: 0,189]
1.saat	0 (0: 6) / 252,55 A	0 (0: 6) / 248,25 A	-0,332	0,740	0,030 [-0,146: 0,205]
4.saat	0 (0: 8) / 254,41 A	0 (0: 3) / 246,2 ^A A	-0,634	0,526	0,057 [-0,119: 0,232]
24.saat	0 (0: 2) / 249,33 B	0 (0: 1) / 251,79 B	-0,190	0,849	0,017 [-0,159: 0,193]
Test İstatistiği	49,148	34,289			
p ^y	<0,001	<0,001			
EB	0,063 [0,052: 0,084]	0,048 [0,036: 0,072]			

^xMann-Whitney U Testi; ^yFriedman Testi; ^{A-B} Aynı büyük harfe sahip zaman noktaları arasında grup içi fark yoktur; Çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi; Bu tabloda Ortanca (Minimum: Maksimum) / Sıra Ortalamaları gösterimi kullanılmıştır; EB [%95 GA]= Etki Büyüklüğü [%95 Güven Aralığı]; Cohen’in d’si (d) ve Kendall W (W)

Gruplara göre intraoperatif /postoperatif yan etki ,ilk analjezik ihtiacı olduğu zaman ve postoperatif ilk 24 saatte verilen total oral parasetamol kaç mg olduğu karşılaştırıldığında ise yine her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.Sonuçlarımız Tablo 5 ‘de özetlenmiştir.

Tablo 5. Gruplara göre nicel ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

	Group CB	Group SESP	Toplam	Test İstatistiği	p	EB [%95 GA]
At what hour was the first postoperative analgesic administered?	0 (0: 18) / 255,19	0 (0: 18) / 245,34	0 (0: 18)	-0,762	0,446 ^x	0,068 [-0,107: 0,244]
Toplam yapılan analjezik miktarı (mg)	0 (0: 600) / 255,88	0 (0: 600) / 244,57	0 (0: 600)	-0,874	0,382 ^x	0,078 [-0,097: 0,254]
Intraop yan etki						
Yok	234 (89,3)	216 (90,8)	450 (90)	6,533	0,109 ^z	0,118 [0,043: 0,162]
Bradikardi	2 (0,8)	0 (0)	2 (0,4)			
Taşikardi	18 (6,9)	9 (3,8)	27 (5,4)			
Desatürasyon	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,6)			
Bulantı-kusma	6 (2,3)	12 (5)	18 (3,6)			
Postop ağrı						
Yok	189 (72,1)	169 (71)	358 (71,6)	0,078	0,780 ^y	0,013 [0,000: 0,043]
Var	73 (27,9)	69 (29)	142 (28,4)			
Postop yan etki						
Yok	193 (73,7)	157 (66)	350 (70)	4,839	0,181 ^z	0,098 [0,019: 0,154]
Bulantı-kusma	55 (21)	61 (25,6)	116 (23,2)			
Ateş	12 (4,6)	19 (8)	31 (6,2)			
Bel ağrısı	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,6)			

^xMann-Whitney U Testi; ^yPearson ki kare Testi; ^zMonte Carlo Düzeltmeli Fisher's Exact Testi; Bu tabloda Ortanca (Minimum: Maksimum) / Sıra Ortalamaları ve Frekans (yüzde) gösterimi kullanılmıştır; EB [%95 GA]= Etki Büyüklüğü [%95 Güven Aralığı]: Cohen'in d'si (d); Cramer'in V'si (V) ve Phi Katsayısı (φ)

Grup faktörüne göre ortalanca ilk analjezik postop kaçınıcı saat değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir (p=0,446, d=0,068, %95 GA [-0,107: 0,244]). Grup CB için ortalanca değer 0 iken Grup SESP için 0 olarak elde edilmiştir. İki grup arasındaki etki büyüklüğü 0,068 olarak elde edilmiştir. Grup CB için ortalanca toplam yapılan analjezik miktarı değeri 0 iken Grup SESP için 0 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalanca toplam yapılan analjezik miktarı değerleri Grup faktöründe Grup CB ve Grup SESP grupları arasında farklılık göstermemektedir (p=0,382, d=0,078, %95 GA [-0,097: 0,254]). İki grup arasındaki etki büyüklüğü 0,078 olarak elde edilmiştir. Grup CB kategorisinde intraop yan etki değişkeni açısından yok oranı %89,3, bradikardi olanların oranı %0,8, taşikardi olanların oranı %6,9, desatürasyon olanların oranı

%0,8 ve bulantı-kusma oranı %2,3 şeklinde saptanmıştır. Grup SESP kategorisinde intraop yan etki değişkeni açısından yok oranı %90,8, bradikardi olanların oranı %0, taşikardi olanların oranı %3,8, desatürasyon olanların oranı %0,4 ve bulantı-kusma oranı %5 şeklinde saptanmıştır. İntraop yan etki ve Grup değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki var olmadığı belirlenmiştir ($p=0,109$). Grup CB kategorisinde postop ağrı değişkeni açısından yok oranı %72,1 iken, var oranı %27,9 şeklinde saptanmıştır. Grup SESP kategorisinde postop ağrı değişkeni açısından yok oranı %71 iken, var oranı %29 şeklinde saptanmıştır. Postop ağrı ile Grup arasında bağlantılı olup olmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantının olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,780$). Grup CB kategorisinde postop yan etki değişkeni açısından yok oranı %73,7, bulantı-kusma olanların oranı %21, ateş olanların oranı %4,6 ve bel ağrısı oranı %0,8 şeklinde saptanmıştır. Grup SESP kategorisinde postop yan etki değişkeni açısından yok oranı %66, bulantı-kusma olanların oranı %25,6, ateş olanların oranı %8 ve bel ağrısı oranı %0,4 şeklinde saptanmıştır. postop yan etki ile Grup arasındaki bağlantı istatistiksel açıdan incelendiğinde anlamlı bir bağlantının mevcut olmadığı saptanmıştır ($p=0,181$).

Tartışma

Her iki grubun intraoperatif MAP ve HR değerleri açısından benzer sonuçlar bulunması SESP blokunun etkin bir analjezi sağladığı sonucunu bize sunmaktadır. Üstelik postop ağrı skorları , ilk 24 saatte toplam tüketilen analjezik (parasetamol) miktarları , intraop ve postop yan etki açısından yine fark olmaması aynı savı desteklemektedir. SESP bloku çocuklarda santral nöroaksiyel blok olan kaudal blok gibi klinik sonuçlar elde edilmektedir.

Ozen ve ark'larının (9) sünnet cerrahisinde kaudal blok ve sakral ESP blok yaptıkları randomize kontrollü çalışmada ; SESP grubunda hiçbir yan etki gözlemlemediklerini , kaudal blok grubunda üriner retansiyon gibi olası komplikasyonlarla karşılaştıklarını ifade etmişlerdir.Yazarlar SESP grubunda postoperatif 4. ve 6. Saatte FLACC ağrı skorlarının kaudal blok grubuna göre düşük bulduklarını ifade etmişlerdir.Ayrıca ilk 24 saatteki analjezik tüketimini SESP grubunda oldukça düşük bulduklarını da ifade etmişlerdir.Ozen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma bizim çalışmamızla metodolojik açıdan benzerdir.Bizim çalışmamızda çok daha geniş bir popülasyonda yapılmıştır.Fakat bizim çalışmamızda sonuçlarımız her iki grupta da benzer çıkmıştır.Bizim çalışmamızda SESP blok kaudal blok grubuna postoperatif analjezik tüketimi ve postop FLACC ağrı skorları açısından üstünlük göstermemiştir. Ancak her iki grupta da yan etki tespit etmedik ve postop ağrısorlarımız her iki grupta da oldukça düşük idi.Sonuçlarımız Ozen ve arkadaşlarının çalışması sonuçları ile kısmi olarak benzerlik göstermektedir. Yine Ozen ve ark'larının (11) yaptıkları bir diğer çalışmada ise;pediatrik ürolojik cerrahi ve ingüinal herni cerrahisi geçiren çocuklarda yine kaudal bloku ve sakral ESP bloku

karşılaştırmışlardır. Pediatrik pelvik iki cerrahide de , aynı sonuçları bulmuşlardır. Araştırmacı yazarlar; sakral ESP bloğun postop ağrı skorları açısından kaudal bloğa kıyasla daha düşük ağrı skorları oluşturduğunu , çok etkin bir analjezi kalitesi sunduğunu ifade etmişlerdir. İlâveten yine sünnet cerrahisinde yaptıkları çalışmadaki gibi (9) postoperatif ilk 24 saatteki analjezik tüketimini ESP blok grubunda oldukça düşük bulmuşlardır. Bu durum Sakral ESP bloğu çocuklarda ‘‘Plan A blok’’ kategorisi gibi düşünülecek bir blok olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Aksu ve Gürkan (12) yine 141 pediatrik vakada ESP blokun oldukça etkin bir analjezi sağladığını tespit etmişlerdir. Yazarlar adeta ESP blokun ‘‘ opioid free’’ anestezi sağladığını beyan etmişlerdir. Bizde çalışmamızda gerek kaudal blok grubumuzda , gerekse SESP grubumuzda postoperatif analjezi için opioid kullandığımız olgu olmamıştır. Bize her iki blokda ‘‘ opioid free’’ anestezi olanağı sunmuştur.

Elbadry ve ark.’larının (13) yaptıkları bir çalışmada ; sakral ESP bloğun kaudal ve penil bloğa göre daha uzun süreli analjezik etkinlik sağladığı tespit edilmiştir. Ayrıca, kaudal blok ve SESP bloğu yapılan hastalarda ağrı skorlarının penil bloğa göre daha düşük olduğu ancak kaudal blok ve SESP blok arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışma sonuçları bizim çalışma sonuçlarımızla da benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda 3 grup yoktu yani dorsal penil blok grubu yoktu. Biz SESP ve kaudal bloku karşılaştırdık. Bizim çalışmamızda da SESP grubu ve kaudal blok grubunda anlamlı fark saptanmadı. Çalışma sonuçlarımız Elbadry ve ark.’larının çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Kaudal bloğun postoperatif analjezik etkinliğinin olduğu literatürde bildirilmektedir (14). Ancak, SESP bloğun da daha uzun süreli analjezi sağladığına dair çalışmalar bulunmaktadır (15,16). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatürdeki bu çalışmalara benzemektedir.. Çalışma sonuçlarımız, her iki grupta da ilk analjezik yapılma zamanı aynı idi ve ilk 24 saatte tüketilen analjezik miktarlarımız arasında fark yoktu. SESP ve kaudal blokun her ikisinin de etkin bir analjezi sağladığını ispatlamış bulunmaktayız.

Kaudal bloğun bazı komplikasyonları söz konusudur. İstenmeyen dura ponksiyonu yapıldığında total spinal anestezi, kardiyak aritmi ve kardiyak arrest, ciddi hipotansiyon oluşabilir. Yanlışlıkla intravasküler enjeksiyon yapıldığında ise konvülsiyon ve lokal anestezi sistemik toksisitesine yol açabilir (17). Çalışmamızda kaudal blok ve SESP blok usg eşliğinde yapılmıştır ve kaudal aralık vizualize edilerek girişim yapıldığı için olgularımızın hiç birinde bahsedilen ciddi komplikasyonların hiç birine rastlanmamıştır. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan randomize kontrollü çalışmalar, kaudal blok yaparken usg kullanımının, blok komplikasyonlarının görülme sıklığını azalttığı tespit edilmiştir (18,19).

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur.Öncelikle postoperatif ağrı takibi 24 saatle sınırlı kalması birinci kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.İkincisi postoperatif ağrı skorları sadece FLACC ağrı skorları ile değil pediatrik hastalarda kullanılan diğer skollama sistemleri ile de birlikte değerlendirilmesi (örneğin CHEOPS gibi) daha objektif sonuçlar elde etmemize yardımcı olurdu.Son olarak; minimal invazif cerrahi olduğundan , olguların postoperatif 6.saatten sonra eve gönderilmesi ,ilk 24 saatteki toplam tüketilen analjezik miktarı tespitinde zorluklara yol açmıştır.Bilgiler ebeveynlerden telefon yoluyla öğrenilmiştir.

Sonuç

Kaudal blok sünnet operasyonlarında postoperatif analjezi amaçlı kullanılan en eski pediatrik bloklardan biridir ve etkin bir analjezi sunmaktadır. Kaudal bloğun heleki usg eşliğinde yapılması güvenliğini ve etkinliğini daha da artırmaktadır.

Ultrason eşliğinde yapılan SESP blokda , kaudal blok gibi etkin ve efektif postoperatif analjezi konforu sunmaktadır.Anestezi pratiğinde çok daha fazla yer verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Üstelik bu yeni blok ; çocuk yaş grubunda , gelecekte, penil ve urogenital cerrahi de kaudal bloğun yerini alabileceği inancındayız.

Kaynaklar

- 1.Ozen V, Yigit D. A comparison of the postoperative analgesic effectiveness of low dose caudal epidural block and US-guided dorsal penile nerve block with in-plane technique in circumcision. *J Pediatr Urol.* 2020;16(1):99–106. doi: 10.1016/j.jpurol. 2019.10.020
- 2 .Coşkun İ, Yalçın O. Evaluating Caudal Block Enhancements in Pediatric Circumcision:Do Additional Analgesics Make a Difference? *Med Sci Monit.* 2023 Oct 31;29:e942557. doi: 10.12659/MSM.942557. PMID: 37904341; PMCID: PMC10625336.
- 3.Allan CY, Jacqueline PA, Shubhda JH. Caudal epidural block versus other methods of postoperative pain relief for circumcision in boys. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003005. doi: 10.1002/14651858.CD003005. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 08;(4):CD003005. doi: 10.1002/14651858.CD003005.pub2. PMID: 12804449.
- 4.Shah UJ, Karuppiyah N, Karapetyan H, et al. Analgesic efficacy of adjuvant medications in the pediatric caudal block for infraumbilical surgery: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus.* 2022;14(8):e28582
- 5.Sethi N, Pant D, Dutta A, et al. Comparison of caudale pidural block and ultrasonography-guided transversus abdominis plane block for pain relief in children under going lower abdominal surgery. *J Clin Anesth.* 2016;33:322-29
6. Ozen V, Yigit D. Caudal epidural block versus ultrasound-guided dorsal penile nerve block for pediatric distal hypospadias surgery: a prospective, observational study. *J Pediatr Urol.* 2020;16(4):438.e1–438.e8. doi: 10.1016/j.jpurol.220.05.009.
7. Sato M. Ultrasound-Guided quadratus lumborum block compared to caudal ropivacaine/morphine in children undergoing surgery for vesicoureteric reflex. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(7):738–43. doi: 10.1111/pan.13650.
8. Aksu C, Gurkan Y. Defining the indications and levels of erector spinae plane block in pediatric patients: a retrospective study of our current experience. *Cureus.* 2019;11(8):e5348. doi: 10.7759/cureus.5348.
- 9.Ozen V, Şahin AS, Ayyıldız EA, Açık ME, Eyiletten T, Özen N. Comparison of Caudal Block and Sacral Erector Spina Block for Postoperative Analgesia following Pediatric Circumcision: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Urol Int.* 2024;108(4):292-297. doi: 10.1159/000538323. Epub 2024 Mar 16. PMID: 38493772.
10. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment

- in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth.* 2006 Mar;16(3):258-65. doi: 10.1111/j.1460-9592.2005.01773.x. PMID: 16490089.
11. Ozen V, Turan Eİ, Kırdan T, Ayas TA, Erten E, Karacalar S. Erector spinae plane block as an alternative to caudal block in concurrent pediatric urologic and inguinal surgery: A double-blinded randomized controlled trial. *Medicine* 2025;104:15(e42109)
 12. Aksu C, Gurkan Y (August 08, 2019) Defining the Indications and Levels of Erector Spinae Plane Block in Pediatric Patients: A Retrospective Study of Our Current Experience. *Cureus* 11(8): e5348. DOI 10.7759/cureus.5348
 13. Elbadry AA, Elrahwan SM, Mostafa T A H, Elahwal L. Analgesic effect of sacral erector spinae, penile and caudal block after hypospadias surgery: A randomized single blind controlled trial. *Egyptian J Anaesth.* 2023;39(1):563-570
 14. Aliena SP, Lini C, Chirayath JJ. Comparison of postoperative analgesic effect of caudal bupivacaine with and without ketamine in Pediatric subumbilical surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018 Jul-Sep;34(3):324-327. doi: 10.4103/joacp.JOACP_60_17. PMID: 30386014; PMCID: PMC6194841.
 15. Duran M, Alparslan V, Yörükoğlu HU, Aksu C, Kuş A. Torakotomi yapılan pediyatrik bir hastada erektör spina plan bloku [Erector spinae plane block for a pediatric patient undergoing thoracotomy]. *Agri.* 2022;34(2):148-150. Turkish. doi: 10.14744/agri.2019.59219. PMID: 35848811.
 16. Cesur S, Gürkan Y, Türkyılmaz N, Kuş A, Aksu C. Surgical anesthesia using ultrasound-guided penile nerve block for adult hemophilia patient. *Agri.* 2020;32(3):162-163. Turkish. doi: 10.5505/agri.2018.27676. PMID: 32789823.
 17. Canakci E, Yagan O, Tas N, Mutlu ., Cirakoglu A, Benli E. (2017). Comparison of preventive analgesia techniques in circumcision cases: Dorsal penile nerve block, caudal block, or subcutaneous morphine. *J Pak Med Assoc* 2017;67(2), 159-65.
 18. Ahiskalioglu A, Yayik AM, Ahiskalioglu EO, Ekinçi M, Gölboyu BE, Celik EC, et al. Ultrasound-guided versus conventional injection for caudal block in children: a prospective randomized clinical study. *J Clin Anesth.* 2018; 44:91–6. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.11.011.
 19. Karaca O, Pinar HU, Gokmen Z, Dogan R. Ultrasound-guided versus conventional caudal block in children: a prospective randomized study. *Eur J Pediatr Surg.* 2019;29(6):533–8. doi: 10.1055/s-0038- 1676980.



BÖLÜM 71

Çocuklarda Dikkat ve Kaygı Problemlerine Yönelik Alternatif ve Tamamlayıcı Müdahaleler: Refleksoloji Perspektifi*

Şenay Şirin¹ & Arzu Özyürek²

GİRİŞ

Dikkat ve kaygı, çocukluk çağı bilişsel ve duygusal gelişiminin temel bileşenleri olup bireyin akademik, sosyal ve psikolojik işlevselliğini şekillendirmede belirleyici bir rol oynamaktadır. Dikkat, çocuğun çevresinden gelen bilgileri seçici biçimde alarak işlemesini sağlayan en temel bilişsel kapasitelerden biridir ve öğrenme süreçlerinin ayrılmaz bir parçasıdır (Klenberg vd., 2001). Kaygı ise potansiyel tehditlere karşı geliştirilen normal bir duygusal yanıt olmakla birlikte uygun düzeyde kaldığında gelişimi destekleyici bir işlev görmektedir, kronikleştiğinde ya da gelişimsel beklentilerin üzerine çıktığında çocuğun işlevselliğini olumsuz etkilemektedir (Beesdo-Baum vd., 2009). Çocukluk döneminde dikkat eksikliği ve kaygı bozukluklarının sıklıkla birlikte görülmesi, her iki sorunun da erken tanınmasını ve gelişim temelli bütüncül müdahalelerle ele alınmasını zorunlu kılmaktadır (Cueli vd., 2016; Mogg vd., 2015).

Günümüzde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk ve ergenlik döneminin en yaygın nöro-gelişimsel bozukluğu olmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997–2016 yıllarını kapsayan ulusal veriler, 4–17 yaş arasında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı alan çocukların oranının %6,1'den %9,6'ya yükseldiğini ortaya koymuştur (Xu vd., 2018). Daha sonra yapılan 2013–2019 Mental Health Surveillance çalışmasında 3–17 yaş arasında ebeveyn bildirimli yaşam boyu DEHB tanısı görülme sıklığı %9,8, güncel DEHB tanısı görülme sıklığı ise %8,7 olarak bildirilmiştir (Bitsko vd., 2022). Küresel meta-analiz bulguları, 3–12 yaş arasında DEHB görülme sıklığının %7,6, 12–18 yaş arasında ise %5,6 olduğunu göstermektedir (Polanczyk, 2007; Salari vd., 2023).

* Bu çalışma, ikinci yazar danışmanlığında birinci yazar tarafından hazırlanan doktora tez çalışmasından üretilmiştir.

¹ Öğr. Gör., İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulu, 0000-0001-9294-3855

² Prof. Dr., Karabük Üniversitesi, 0000-0002-3083-7202

Kaygı sorunları da benzer yaygınlık oranları sergilemektedir. Aynı ABD gözlem çalışmasında 3–17 yaş arası çocukların %9,4'ü yaşamları boyunca kaygı tanısı almış, %7,8'i ise aktif kaygı problemleri yaşamıştır (Bitsko vd., 2022). Avrupa'da yapılan sistematik derleme ve meta-analizde, 5–18 yaş arasındaki çocuklarda herhangi bir kaygı bozukluğunun rastgele etkilerle birleştirilmiş görülme sıklığı %7,9 olarak hesaplanmıştır. Türkiye'de bu oran %13,9 olup Avrupa'nın en yüksek oranlarından biri raporlanmıştır (Kovess–Masféty vd., 2015; Sacco vd., 2022). Ercan vd. (2019) tarafından Türkiye genelinde yürütülen EPICPAT-T çalışması, ulusal düzeyde dikkat ve kaygı sorunlarının önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu desteklemektedir.

Yaygınlık oranları ve dikkat-kaygı birikteliğinin gelişimsel etkileri göz önünde bulundurulduğunda, mevcut tedavi yaklaşımlarının tek başına yeterli olmayabileceği görülmektedir. Farmakolojik tedaviler ebeveynler arasında yan etki ve uzun süreli güvenlik kaygıları nedeniyle tereddütle karşılanmakta, bu durum aileleri tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerine yönlendirmektedir (Chan, 2002). DEHB görülme sıklığı değerlendirmesi için sevk edilen çocukların ebeveynlerinin %54'ü TAT yöntemlerine başvurmakta, ancak yalnızca %11'i bu kullanımı çocuğun doktoruyla paylaşmaktadır (Chan vd., 2003). Genel pediatrik popülasyonda, Kemper vd. (2013) tarafından ruh sağlığı endişesi olan 5651 ergenle yürütülen analizde, TAT kullanımı %28,9 ile genel popülasyondaki %11,6'lık oranın iki katından fazla bulunmuş; kaygı/depresyonu olanlarda %34,8, DEHB olanlarda %24,7 oranında TAT kullanımı raporlanmıştır (Carmona, 2017). Bir başka büyük ölçekli NHIS analizinde ise çocuklarda anksiyete ve stres için %4,8, dikkat eksikliği ve DEHB için %2,5 oranında TAT başvurusu belirlenmiştir (Birdee vd., 2010). Bu ihtiyaç, özellikle COVID-19 pandemisi sonrasında daha da belirginleşmiştir. Pandeminin çocuklarda kaygı belirtilerini %31–50, dikkat belirtilerini %40–56 ve hiperaktiviteyi %23–56 oranlarında artırdığı raporlanmış, dikkat yoğunlaştırma güçlüklerindeki artış %55,9 ile %76,6 arasında değişmiştir (Cost vd., 2021; Panchal vd., 2021). DEHB tanılı çocukların ebeveynleri ise temel değişimin artmış kaygı düzeyi olduğunu belirtmiştir (Winfield vd., 2023). Bu koşullar, non-invaziv, düşük yan etki profilili ve aile merkezli uygulanabilir tamamlayıcı yöntemlere olan talebi güçlendirmiştir. Refleksoloji de bu yöntemlerden biri olup gerçekleştirilen kontrollü çalışmalarda kaygı düzeyini ve DEHB belirti şiddetini anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir (Ghazavi vd., 2016; Jafari-Mianaei vd., 2020). Bu çalışma, çocuklarda dikkat ve kaygı sorunlarının bütüncül bir perspektifle ele alınmasına ve refleksoloji gibi tamamlayıcı müdahalelerin etkinliğinin incelenmesine duyulan gereksinimden hareketle planlanmıştır.

ÇOCUKLARDA DİKKAT VE KAYGI PROBLEMLERİNDE YARARLANILAN ALTERNATİF YAKLAŞIMLAR

Çocuklarda dikkat ve kaygı sorunlarının yönetiminde son yıllarda farmakolojik tedavilerin yanı sıra çok sayıda tamamlayıcı ve alternatif yöntem araştırılmaktadır. Mindfulness temelli müdahaleler dikkat ve dikkat kontrolü üzerinde en güçlü kanıtlara sahip yaklaşımlardan biri olup randomize kontrollü çalışmalarda DEHB belirtileri üzerinde etkileri raporlanmıştır (Lee vd., 2022; Lo vd., 2017). Mindfulness, yürütücü dikkati güçlendirmesi, emosyonel düzenleme ve benlik saygısını artırması nedeniyle dikkat-kaygı birlikteliğinde özellikle yararlı görülmekte ve MYmind gibi ailenin katılımıyla uygulanan programlar, ebeveyn stresini azaltarak tedavi etkinliğini artırmaktadır (Meppelink vd., 2024; Siebelink vd., 2021).

Yoga, beden-zihin pratiği olarak dikkat ve kaygıyı eşzamanlı ele alan bir diğer tamamlayıcı yöntemdir. Kapsamlı bir integratif derleme, okul temelli uygulamalarda ve psikiyatrik bakım ortamlarında yoganın psikiyatrik belirtileri azalttığını, öz-kontrolü güçlendirdiğini, bilişsel işlevleri geliştirdiğini, rahatlatma sağladığını ve genel iyilik hâlini artırdığını raporlamıştır (Kerekes vd., 2024). Balasubramaniam vd. (2013), DEHB tanılı çocuklarda yoganın Connors Ebeveyn Dereceleme Ölçeği'ndeki Karşı Gelme, Küresel Duygusal Labilite ve Küresel Toplam Endeks alt ölçeklerinde anlamlı iyileşme sağladığını saptamışlardır. Nöropsikiyatrik bozukluklarda yoga üzerine yapılan güncel bir meta-analizde, 2–20 hafta süreyle uygulananan müdahalede dikkatsizlik, sürekli dikkat, duygusal dengesizlik ile hiperaktivite/dürtüsellik belirtilerinde iyileşme sağlandığı, ancak kaygı belirtilerindeki etkinin istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı bildirilmiştir (Mu vd., 2025).

Nefes egzersizleri, parasempatik sinir sistemi aktivasyonu yoluyla dikkat ve kaygıyı regüle eden, hızlı uygulanabilir bir teknik olarak öne çıkmaktadır. Diyafragmatik solunum, sağlıklı erişkinlerde kan basıncını düşürmekte, kalp hızı değişkenliğini artırmakta ve stres tepkisini azaltmaktadır (Ma vd., 2017). Preteen çocuklarda (11–12 yaş) yüksek frekanslı yoga solunumunun dikkat puanlarını artırdığı ve kaygı düzeyini azalttığı raporlanmış, tek bir 18 dakikalık uygulamanın ardından toplam deneme ve net skorların anlamlı biçimde yükseldiği saptanmıştır (Telles vd., 2019). Khng (2016) ilköğretim 5. sınıf öğrencileriyle yürüttüğü deneysel çalışmada, zamanlı bir matematik testi öncesinde derin nefes almanın durumluk kaygıyı anlamlı biçimde azalttığını ve test performansını artırdığını, yüksek otonomik reaktivitesi olan çocuklarda bu etkinin daha belirgin olduğunu saptamıştır. Biyo geribildirim-video oyunları aracılığıyla uygulanan nefes teknikleri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda davranışsal ve duygusal iyileşme sağlamış; benzer biçimde VR tabanlı nefes eğitimi sistemleri, dikkat ve pulmoner kapasiteyi eşzamanlı geliştirmiştir (Amon ve Campbell, 2008; Kim vd., 2024).

Müzik terapisi, çocuklarda dikkat ve kaygı üzerinde olumlu etkiler sergileyen, giderek daha fazla kullanılan bir pediatrik tamamlayıcı yöntemdir. Genel derleme verilerine göre ritim temelli uygulamalar dikkat ve motivasyon puanlarını iyileştirmiş, müzik terapistleri bu yöntemi DEHB olan çocuklarda yaygın biçimde etkili bulmuştur (Mayer-Benarous vd., 2021). Mayer-Benarous vd., müzik terapisinin otizm spektrum bozukluğu ve diğer nöro-gelişimsel bozukluklarda güçlü kanıtlar sunduğunu, ayrıca yenidoğan bakımı ve prosedürel anksiyetede yüksek kaliteli kanıtlar bulunduğunu (Akt.: Stegemann vd., 2019), Belski vd. (2021), müzik terapisinin çocuk ve ergenlerde depresyon ve kaygı belirti şiddetini azaltmada sınırlı ancak umut verici kanıtlar sunduğu belirtmişlerdir.

Duyu bütünleme terapisi, vestibüler, proprioseptif, işitsel ve dokunsal girdileri düzenleyerek çocuğun dikkat ve davranış regülasyonunu desteklemeyi hedeflemektedir. May-Benson ve Koomar (2010), duyu bütünleme yaklaşımının sensörimotor beceriler, sosyalleşme, dikkat ve davranışsal düzenleme üzerinde olumlu sonuçlar üretebileceğini belirtmişlerdir. Çin'de 204 DEHB olan çocukla yürütülen randomize kontrollü çalışmada, duyu bütünleme terapisinin davranış problemleri, öğrenme güçlükleri ve hiperaktivite indeksini ilaç tedavisiyle karşılaştırılabilir düzeyde iyileştirdiği, ancak dikkat eksikliğini azaltmada ilacın daha üstün olduğu saptanmıştır (Yao-hui, 2012). Amerikan Pediatri Akademisi raporu, bu temelli terapilerin daha geniş kapsamlı bir tedavi planının parçası olarak kabul edilebileceğini, ancak etkinlik kanıtlarının sınırlı olması nedeniyle ailelerin bilgilendirilmesi gerektiğini vurgulamıştır (Medicine vd., 2012).

Aromaterapi, lavanta, portakal ve bergamot gibi uçucu yağlar, çocuklarda kaygıyı azaltmada güvenli ve uygulanabilir bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Silva ve Melo, 2025). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında 2650 çocuğun verileri incelenmiş, aromaterapinin kaygı üzerinde büyük etki büyüklüğü sergilediği, ağrı ve uyku süresinde de anlamlı iyileşmeler sağladığı bulunmuştur. Ancak kanıtların genel kalitesinin düşük olduğu ve standartlaştırma sorunlarının sürdüğü belirtilmiştir (Re vd., 2025; Santos vd., 2022).

Tüm bu yöntemler —mindfulness, yoga, nefes egzersizleri, müzik terapisi, duyu bütünleme ve aromaterapi— çocuklarda dikkat ve kaygının yönetiminde giderek daha fazla araştırılan, kanıt temelleri güçlenen tamamlayıcı yaklaşımlardır. Ancak bu yöntemlerin etkinliği konusunda metodolojik kısıtlılıklar, küçük örneklemeler ve standardizasyon eksiklikleri hâlâ devam etmektedir. Bu doğrultuda, çocuklara dokunma temelli, aile katılımıyla uygulanabilir, düşük maliyetli ve yan etkisi en az olan bir diğer tamamlayıcı yöntem olan refleksoloji dikkat çekmektedir. Refleksoloji, vücutta yer alan refleks noktalarına basınç uygulanarak parasempatik sinir sistemini aktive etmekte, otonom dengeyi düzenlemekte, kan dolaşımını desteklemekte, terapötik

dokunma yoluyla iyilik hâli sağlamakta ve stres ile kaygıyı azaltmaktadır (Heidari vd., 2017; Whatley vd., 2022; Yildirimer, 2025). Bu mekanizmalar, refleksolojinin çocuklarda hem dikkat hem de kaygı üzerinde potansiyel bir müdahale aracı olarak değerlendirilmesini gerekçelendirmektedir (Chen vd., 2018; Jafari-Mianaei vd., 2020) (Chen vd., 2018; Jafari-Mianaei vd., 2020).

REFLEKSOLOJİ

Refleksoloji, insanlık tarihi boyunca farklı kültürel ve jeopolitik bağlamlarda biçimsel olarak varlığını sürdürmüş, dokunma temelli bir tedavi geleneğidir. Modern refleksolojinin kavramsal temelleri, on dokuzuncu yüzyılın sonlarında Sir Henry Head ve Sir Charles Sherrington'un afferent–efferent nöral iletim üzerine yürüttükleri fizyolojik araştırmalara dayanmaktadır (Dávila, 2026). 1913'te Almanya'da yayımladığı çalışmalarında Dr. Alfons Cornelius, ayak bölgelerine basınç uygulamanın organ fonksiyonlarını etkileyebileceğini ortaya koymuş, ardından 1930'ların başında ABD'li fizyoterapist Eunice Ingham, organ ve bezlerin ayaklardaki yansıma haritasını geliştirerek refleks noktalarının sistematik bir temsilini oluşturmuştur (Dávila, 2026). Ingham'ın çalışmaları, refleksolojinin klinik uygulamaya uygun bir tamamlayıcı terapi olarak yapılanmasına temel sağlamıştır. Bu geleneksel köklerin ötesinde, refleksoloji 1970'lerden itibaren Batı tıp pratiğinde yer almaya başlamış; 1990'lardan sonra nöro-fizyolojik kanıt temellerinin güçlenmesiyle çağdaş bir tamamlayıcı terapi kimliği kazanmıştır (Davila, 2025).

Ayak ve el terapileri kökleri çok eski olmasına rağmen, refleksoloji refleks zonları aracılığıyla sinir sistemi yoluyla işlev düzenlemesine ilişkin nörofizyolojik mekanizmalar ortaya konana kadar "enerji bazlı Doğu pratiği" olarak sınıflandırılmıştır. Refleksolojinin Doğu kökenleri olarak kabul edilen Geleneksel Çin Tıbbı ve Ayurveda gelenekleri, refleksolojinin kökenleri olarak kabul edilmekle birlikte, bu sistemler "enerji dengesi" yaklaşımı temelli olduğundan sinir sistemi aracılığıyla anatomo-fonksiyonel bir formülasyonu bulunmamaktadır (Dávila, 2026).

Refleksoloji terimi 1950'lerden sonra standart bir uygulama adı olarak kullanılmış, 1990'lardan itibaren Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi tarafından desteklenen araştırmalar refleksoloji literatürünün hızla genişlemesine yol açmıştır (Süzer vd., 2022). Günümüzde refleksoloji, Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Hizmetleri Hastanelerinde, İran ve Türkiye'de pediatrik kliniklerde ve çeşitli tamamlayıcı tıp merkezlerinde uygulanmakta, giderek artan sayıda üniversite ve sertifika programlarıyla eğitim standartları oluşturulmaya çalışılmaktadır (Embong vd., 2015; Süzer vd., 2022).

Refleksolojinin Temel Prensipleri

Refleksoloji, ayaklar, eller ve kulaklar üzerinde bulunan spesifik refleks noktalarına basınç, masaj veya uyarı uygulanmasını temel alan bir tamamlayıcı terapi yöntemidir. Refleksoloji haritasına göre bu noktalar, vücuttaki organlar, bezler, kaslar ve diğer yapılarla birebir eşleştirilir; uygulamacılar, ilgili noktaya basınç uygulayarak hedef organ/sistemde refleks aracılığıyla fizyolojik yanıtlar oluşturmayı hedefler (Dávila, 2026). Refleks noktalarına uygulanan basınç, nosiseptif ve mekanoreseptif afferent lifleri aktive ederek polisinaptik nöral ağlar aracılığıyla hedef organlarda fonksiyonel modülasyon sağlar (Davila, 2025).

Kim vd. (2018), 2138 makale üzerinden yürüttükleri geniş meta-analiz, otonom sinir sistemi parametrelerinin (özellikle kalp hızı değişkenliği) stres yanıtının güvenilir bir biyobelirteci olduğunu ve vagal tonusun yüksekliğinin daha iyi stres regülasyonu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Eckstein vd. (2020), terapötik dokunmanın HPA eksenini üzerinden kortizol düzeylerini azaltabileceğini, SAM sistemi aracılığıyla da kalp hızını ve alfa-amilaz aktivitesini düzenleyebileceğini ortaya koymuşlardır. Refleksoloji sırasında oluşan terapötik dokunma ve bilinçli dikkat yönlendirmesi, bu mekanizmaları harekete geçirerek stres yanıtını baskılayan bütünleşik bir regülasyon süreci oluşturmaktadır.

Whatley vd. (2022), refleksolojinin terapötik dokunma, rahatlama, placebo etkisi ve yapısal manipülasyonel yöntemlerle benzerlik temelli çoklu mekanizmalarla etki ettiğini öne sürmüştür. Refleksolojinin diğer manuel terapiler (masaj, akupunktur gibi) ile ortak noktaları olsa da kendine özgü bir uygulama haritası ve protokolü mevcuttur. Alanın net tanımı ve standart protokolleri konusunda hala tartışmalar sürmektedir (Davila, 2025; Whatley vd., 2022).

Çocuklarda Refleksoloji Uygulamaları

Çocuklarda refleksoloji uygulamalarına ilişkin en güçlü kanıtlar, randomize kontrollü çalışmalardan elde edilmiştir. Gordon vd. (2006), 1–12 yaş arası 184 çocukla yürüttükleri 12 haftalık üç kollu randomize kontrollü çalışmada, ebeveynlerin uyguladığı refleksolojinin standart tedaviye ek olarak bağırsak hareketi sıklığını ve toplam kabızlık belirti puanını anlamlı düzeyde iyileştirdiğini saptamışlardır. Bu çalışma, pediatrik refleksoloji alanında yürütülen en büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalardan biri olup ebeveyn aracılığıyla uygulama güvenliğini desteklemektedir.

Sarman vd. (2025), 72 yenidoğanla (36 deney, 36 kontrol) yürüttükleri randomize kontrollü çalışmada, ayak refleksolojisinin stres puanlarını anlamlı biçimde azalttığını, uyku süresi ve emme sıklığını artırdığını, ağlama ataklarını azalttığını raporlamışlardır. Ibrahim (2024), 3–6 yaş arası 70 serebral palsili çocukla yürüttüğü yarı-deneyssel çalışmada, 8 hafta boyunca haftada iki kez 20

dakikalık refleksoloji uygulaması sonrası çocukların kaba motor fonksiyon sınıflandırma düzeylerinde iyileşme gözlemiş, ancak kontrol grubuyla fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ghaljaei ve Jalalodini (2021), 80 lösemili çocukla yürüttükleri çalışmada 20 dakikalık ayak refleksolojisi uygulamasının ağrı ve fizyolojik göstergeleri (kan basıncı ve kalp hızı) anlamlı biçimde iyileştirdiği gözlenmiştir. Shoghi vd. (2024), ayak refleksolojisi ve basit ayak masajının lösemili çocuklarda kemoterapiye bağlı yorgunluk ve ağrı üzerine etkinliği randomize kontrollü biçimde değerlendirmiş, her iki uygulamanın da belirti yükünü azalttığı bildirmişlerdir. Bu bulgular, refleksolojinin çocuklarda non-invaziv, düşük maliyetli ve aileler tarafından uygulanabilirliği yüksek bir tamamlayıcı yöntem olarak çeşitli klinik ve gelişimsel alanlarda etkili olabileceğine işaret etmektedir.

Refleksolojinin Dikkat Üzerine Etkileri

Refleksoloji ve masaj temelli uygulamaların dikkat üzerindeki etkilerine ilişkin kanıtlar, son yirmi yılda belirgin biçimde birikmiştir. Khilnani vd. (2003), 7–18 yaş arası DEHB tanılı 30 öğrenciyle (ortalama 13 yaş) yürüttükleri randomize kontrollü çalışmada, masaj grubuna ayda iki kez 20 dakikalık masaj uygulandığında kısa vadede ruh hali durumunun, uzun vadede ise sınıf içi davranışın iyileştiği belirlemişlerdir.

İran'da gerçekleştirilen ve pediatrik refleksoloji alanında doğrudan kanıt sağlayan en güncel randomize kontrollü çalışmalardan birinde, 6–12 yaş arası 56 dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanılı çocuk üç hafta boyunca haftada üç kez anneleri tarafından uygulanan ayak masajı aldığında, dikkat ve hafıza eksikliği boyutunda, sorumluluk ve organizasyon eksikliğinde, başkalarıyla iş birliği yapamama boyutunda ve toplam dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu belirti şiddetinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir (Jafari-Mianaei vd., 2020). Bu çalışma, ebeveyn aracılığıyla uygulanan refleksoloji/masajın dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunda farmakolojik tedaviyle kombine edilebilecek etkili bir yardımcı strateji olabileceğini desteklemektedir.

Küba'da Roblejo vd., 6–12 yaş arası 12 dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanılı çocuklarda ayak refleksoterapisi uygularken niceliksel EEG (10/20 sistemi) kaydı almış; refleksoterapi uygulaması sırasında yavaş bantlardaki (delta-teta) mutlak güç artışının davranış kontrol alanlarıyla örtüşen topografik bölgelerde belirginleştiğini bildirmiştir (Akt.: Maricelis vd., 2020). İspanya'da Bayo-Tallón vd. (2020), 8–11 yaş arası 8 DEHB tanılı çocukla yürüttükleri pilot randomize kontrollü çalışmada, haftada bir 4 hafta süren manuel terapi programı sonrası 1. haftada Conners Küresel İndeks'te anlamlı düşüş gözlenmiş, kalp hızı değişkenliğinde parasempatik aktivite artışı sağlanmış ve bu etki 36 hafta süresince sürmüştür. Ek olarak, kulak akupresürünün DEHB olan çocuklarda davranışsal problemleri anlamlı biçimde azalttığı yönünde

bulgular bildirilmiş olup bu yöntem refleksolojinin alt uygulama alanlarından biri olarak değerlendirilebilir (Mahdavi vd., 2024). Son olarak, Chen vd. (2018) tarafından, 4 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan meta-analizde, geleneksel Çin tıbbi masajının DEHB belirtilerini iyileştirmede metilfenidattan daha üstün olabileceği bildirilmiş, ancak sonuçlar yüksek yanlılık riski taşıdığından yorumlanırken dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır.

Refleksolojinin Kaygı Üzerine Etkileri

Refleksolojinin kaygı üzerindeki etkileri, pediatrik ve erişkin nüfuslarında yürütülen çok sayıda randomize kontrollü çalışma ile araştırılmıştır. Ghazavi vd. (2016), lösemili 6–12 yaş çocuklarla yürüttükleri randomize kontrollü çalışmada, kemoterapi uygulaması öncesinde 20 dakikalık ayak refleksolojisi alan grupta kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, solunum hızı, vücut sıcaklığı ve kaygı düzeyinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde azalma saptanmıştır. Mansouri vd. (2017) tarafından, talasemili 60 çocukta yürüttükleri benzer randomize kontrollü çalışmada, refleksoloji grubunda yaşam bulguları ve kaygı düzeyinde anlamlı iyileşmeler gözlenmiş, üç grup karşılaştırıldığında da müdahale sonrası kaygı puanları arasında anlamlı fark raporlanmıştır.

Jadhav vd. (2024) talasemili 60 çocukla yürüttükleri randomize kontrollü çalışmada, ayak refleksolojisi grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı fark, kaygı ve ağrıda yüksek düzeyde anlamlı iyileşme saptamışlar, ayak refleksolojisinin kaygı ve ağrıyı azaltmada basit masajdan daha etkili olduğunu belirlemişlerdir. Heidari vd. (2017), erişkin örnekleme yürüttükleri çalışmada, koroner anjiyografi öncesi kısa süreli el refleksolojisinin anlamlı kaygı azaltması sağladığını raporlamışlardır. Jalalodini vd. (2016), okul çağı çocuklarına yönelik çalışmalarında hastanede yatış kaygısı, nabız ve kan basıncının 5 günlük masaj programı sonrasında anlamlı biçimde azaldığını saptamışlardır. Erişkin nüfusunda, Chandrababu vd. (2018) tarafından yapılan bir meta-analizinde refleksolojinin kardiyovasküler girişim uygulanan hastalarda kaygıyı anlamlı biçimde azalttığı ve potansiyel bir tamamlayıcı tedavi olarak desteklendiği belirtilmiştir. Dağcan Şahin ve Görücü'nün (2026), açık kalp cerrahisi meta-analizinde ise refleksolojinin kaygıyı azaltmada olumlu etki gösterdiği, ancak çalışmalar arası yüksek heterojenlik nedeniyle sonuçların dikkatli yorumlanması gerektiği vurgulanmıştır.

Mekanizma açısından Yıldırım'ın (2025) derlemesine göre refleksoloji, parasempatik sinir sistemi aktivasyonunu artırarak stres ve kaygı düzeylerini azaltmakta, hormonal dengeyi yeniden sağlamakta; otonom dengeyi düzenlemekte, kan dolaşımını desteklemekte ve terapötik dokunma yoluyla genel iyilik halini artırmaktadır. Heidari vd. (2017) de bu mekanizmayı destekler biçimde, kısa süreli refleksolojinin akut parasempatik aktivasyonu hızla tetiklediği verilere ulaşmışlardır.

SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Çocuklarda DEHB ve kaygı bozuklukları, son yıllarda belirgin biçimde artış gösteren ve birlikte sıklıkla eşlik eden nörogelişimsel-duygusal sorunlardır. Bu iki bozukluğun yüksek eşlik gösterdiği (%15–50), akademik başarıyı, sosyal işlevselliği ve uzun vadeli ruh sağlığını olumsuz etkilediği çok sayıda çalışmayla desteklenmiştir (Dickson vd., 2024; Grover vd., 2006; Howe-Davies vd., 2022). Mevcut kanıtlar dikkat ve kaygının birbirinden bağımsız iki fenomen olarak değil yürütücü işlevler aracılığıyla birbirine geçmiş örüntüler olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Eysenck vd. (2007) tarafından Attention Control Theory'sine göre kaygı, amaç yönlendirmeli dikkat sisteminin işleyişini bozmakta ve uyaran yönlendirmeli sistemin etkisini artırmaktadır. Yürütücü işlevlerin bu ilişkide aracı rol oynadığı, DEHB ve kaygı arasındaki ortak varyansın önemli bir kısmının yürütücü işlevler tarafından açıklandığı bildirilmiştir (Biederman vd., 2004; Haugan vd., 2022). Bu kuramsal çerçeve, dikkat ve kaygı sorunlarının bütünleşik bir müdahale yaklaşımıyla ele alınması gerektiğine işaret etmektedir.

Tamamlayıcı yöntemlerle biriken kanıtlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde, refleksoloji de dahil birçok yaklaşımın dikkat ve kaygı üzerinde olumlu etkiler sağladığı görülmektedir. Çalışmalardan elde edilen bulgular, refleksolojinin hem dikkat hem kaygı üzerinde çift yönlü etki potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. Refleksoloji, klinik uygulamalarda farmakolojik tedaviye ek olarak kullanılabilecek güvenli, aile temelli ve uygulanabilir bir tamamlayıcı yöntem sunmaktadır. Refleksolojinin klinik katkıları dört başlık altında ele alınabilir: Psikostimülan ve serotonerjik ilaçların yan etkilerini azaltmada yardımcı rol oynayabilir. Farmakoterapiye ek olarak uygulandığında etkin dozun azaltılmasına olanak sağlayabilir. Ebeveyn aracılığıyla uygulanabilirliği sayesinde tedavi sürekliliği ve aile katılımını artırır. Yatan hastalarda non-invaziv bir anksiyete yönetimi aracı olarak kullanılabilir; kemoterapi/talasemi sürecinde vital bulguları düzenleyici etki göstermektedir (Ghazavi vd., 2016; Jadhav vd., 2024; Mansouri vd., 2017).

Sonuç olarak, refleksoloji çocuklarda dikkat ve kaygı sorunlarının yönetiminde non-invaziv, düşük maliyetli, yan etkisi en az olan ve aile katılımıyla uygulanabilir bir tamamlayıcı yöntem olarak önemli bir potansiyele sahiptir. Ancak mevcut kanıt temelinin daha geniş örneklemelerle, standart protokollerle ve uzun dönemli takip çalışmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir. Özellikle dikkat-kaygı birlikteliğinde bütünleşik bir müdahale aracı olarak refleksolojinin yeri, gelecekte yapılacak iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalarla daha net biçimde ortaya konabilir.

KAYNAKLAR

- Amon, K. L. & Campbell, A. (2008). Can children with AD/HD learn relaxation and breathing techniques through biofeedback video games? *Australian Journal of Educational & Developmental Psychology*, 8, 72–84.
- Balasubramaniam, M., Telles, S. & Doraiswamy, P. M. (2013). Yoga on our minds: A systematic review of yoga for neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 117. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00117>
- Bayo-Tallón, V., Esquirol-Caussa, J., Pàmias-Massana, M., Planells-Keller, K., Cascos-Rodríguez, A. & Palao-Vidal, D. J. (2020). Effectiveness of a manual therapy program as adjuvant treatment for school-age children with attention deficit/hyperactivity disorder: A randomized pilot study. *SAGE Open*, 10(4), 1–19. <https://doi.org/10.1177/2158244020983023>
- Beesdo-Baum, K., Knappe, S. & Pine, D. S. (2009). Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: Developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatric Clinics of North America*, 32(3), 483–524. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.06.002>
- Belski, N., Abdul-Rahman, Z., Youn, E., Vi, C. & White, J. (2021). Review: The effectiveness of musical therapy in improving depression and anxiety symptoms among children and adolescents—A systematic review. *Children and Youth Services Review*, 121, 105792. <https://doi.org/10.1111/camh.12526>
- Biederman, J., Monuteaux, M. C., Doyle, A. E., Seidman, L. J., Wilens, T. E., Ferrero, F. & Faraone, S. V. (2004). Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder on academic outcomes in children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72(5), 757–766. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0022-006X.72.5.757>
- Birdee, G. S., Yeh, G. Y., Wayne, P. M., Phillips, R. S., Davis, R. B. & Gardiner, P. (2009). Clinical applications of yoga for the pediatric population: A systematic review. *Academic Pediatrics*, 9(4), 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2009.04.002>
- Bitsko, R. H., Claussen, A. H., Lichstein, J. C., Black, L. I., Jones, S. E., Danielson, M. L. & Blumberg, S. J. (2022). Mental health surveillance among children — United States, 2013–2019. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*, 71(2), 1–42. <https://doi.org/10.15585/mmwr.su7102a1>
- Chan, E., Rappaport, L. & Kemper, K. J. (2003). Complementary and alternative therapies in childhood attention and hyperactivity problems. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 24(1), 4–8. <https://doi.org/10.1097/00004703-200302000-00003>

- Chan, E. (2002). The role of complementary and alternative medicine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 23(5 Suppl), S37–S45. <https://doi.org/10.1097/00004703-200202001-00007>
- Chandrababu, R., Lazarus, E. R., Suresh, C. H., Sk, M. & Basheer, M. (2018). Effectiveness of reflexology on anxiety of patients undergoing cardiovascular interventional procedures: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Integrative and Complementary Medicine*, 24(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/jan.13822>
- Chen, S.-C., Yu, B. Y.-M., Suen, L. K. P., Yu, J., Ho, F. Y.-Y., Yang, J. J. & Yeung, W.-F. (2017). Massage therapy for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, 42, 389–399. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.12.011>
- Cost, K. T., Crosbie, J., Anagnostou, E., Birken, C. S., Charach, A., Monga, S. & Suderman, M. (2021). Mostly worse, occasionally better: Impact of COVID-19 pandemic on the mental health of Canadian children and adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 30(9), 1247–1258. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01744-3>
- Cueli, M., González Castro, P., García, T., Naya-González, C. & Rodríguez, C. (2021). Attention deficit/hyperactivity disorder and anxiety: Implications of comorbidity on executive function deficits. *Frontiers in Psychology*, 12, 709209. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01406>
- Dağcan Şahin, N. & Görücü, S. (2018). The effect of reflexology on anxiety in patients undergoing open heart surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Integrative Nursing*, 8, 56–67. <https://doi.org/10.1097/jnr.0000000000000725>
- Dávila, M. A. (2021). Reflexology: Historical evolution of a therapy derived from modern medical practice. *Holistic Nursing Practice*, 40, 88–101. <https://doi.org/10.20944/preprints202601.1766.v1>
- Dickson, S. J., Oar, E. L., Kangas, M. & Rapee, R. M. (2024). A systematic review and meta-analysis of impairment and quality of life in children and adolescents with anxiety disorders. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 27, 342–356. <https://doi.org/10.1007/s10567-024-00484-5>
- Eckstein, M., Mamaev, I., Ditzen, B. & Anders, S. (2020). Calming effects of touch in human, animal, and robotic interaction—Scientific state-of-the-art and technical advances. *Frontiers in Psychology*, 11, 596478. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.555058>
- Embong, N. H., Soh, Y. C., Ming, L. C. & Wong, T. W. (2015). Revisiting reflexology: Concept, evidence, current practice, and practitioner training.

Journal of Traditional and Complementary Medicine, 5, 69–75.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.08.008>

- Ercan, E. S., Kandulu, R., Uslu, E., Ardic, U. A., Yazici, K. U., Basay, B. K. & Polanczyk, G. (2013). Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: A 4-year longitudinal study. *Child Psychiatry and Human Development*, 44, 309–316. <https://doi.org/10.1186/1753-2000-7-30>
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R. & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion*, 7, 336–353. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.336>
- Ghaljaei, F. & Jalalodini, A. (2020). The effects of foot reflexology on pain and physiological indicators in children with leukemia under chemotherapy: A clinical trial study. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 25, 955–961. <https://doi.org/10.5603/rpor.a2021.0116>
- Ghazavi, A., Pouraboli, B., Sabzevari, S. & Borzo, F. T. (2016). Evaluation of the effects of foot reflexology massage on vital signs and chemotherapy-induced anxiety in children with leukemia. *Journal of Hayat*, 22, 157–168.
- Gordon, J. S., Alder, E. M., Matthews-Smith, G., Wright, K. & Shine, L. (2008). How effective is reflexology when practised by parents as an adjunct to standard medical treatment in childhood idiopathic constipation? Results of a randomised controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 12, 253–259. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2009.06.002>
- Grover, R. L., Ginsburg, G. S. & Ialongo, N. (2007). Psychosocial outcomes of anxious first graders: A seven-year follow-up. *Journal of Child and Family Studies*, 15, 478–494. <https://doi.org/10.1002/da.20241>
- Haugan, A.-L. J., Sund, A. M., Thomsen, P. H., Lydersen, S., Dørheim, S. K. & Jenssen, K. K. (2022). Executive functions mediate the association between ADHD symptoms and anxiety in a clinical adolescent population. *Journal of Attention Disorders*, 26, 1377–1388. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.834356>
- Heidari, F., Rejeh, N., Heravi-Karimooi, M., Tadrissi, S. D. & Griffiths, P. (2019). Effect of short-term hand reflexology on anxiety in patients before coronary angiography: A randomized placebo controlled trial. *European Journal of Integrative Medicine*, 15, 33–38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eujim.2017.09.010>
- Howe-Davies, H., Hobson, C., Waters, C. S. & Wadwa, D. (2022). Emotional and socio-cognitive processing in young children with symptoms of anxiety. *Frontiers in Psychology*, 13, 894561. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02050-2>
- Ibrahim, R. K. (2019). A potential intervention for enhancing gross motor function in children with cerebral palsy: Foot reflexology. *Journal of Pediatric*

- Jafari-Mianaei, S., Asadi, Z. S., Shakibaei, F., Yadegari, N. & Khalili, A. F. (2019). The effect of foot massage by mother on the severity of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children aged 6–12. *International Journal of Therapeutic Massage & Bodywork*, 12, 22–30. https://doi.org/10.4103/ijnmr.ijnmr_78_19
- Jalalodini, A., Nourian, M., Saatchi, K., Shahzeydi, A., Nia, H. S. & Halabandi, A. (2018). The effectiveness of slow-stroke back massage on hospitalization anxiety and physiological parameters in school-age children: A randomized clinical trial study. *International Journal of Therapeutic Massage & Bodywork*, 11, 31–38. <https://doi.org/10.5812/ircmj.36567>
- Kemper, K. J., Gardiner, P. & Birdee, G. S. (2013). Use of complementary and alternative medical therapies among youth with mental health concerns. *Academic Pediatrics*, 13, 540–545. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2013.05.001>
- Kerekes, N., Söderström, A., Holmberg, C., Sciacca, S. & Varpe, Å. (2023). Yoga for children and adolescents: A decade-long integrative review on feasibility and efficacy in school-based and psychiatric care interventions. *Complementary Therapies in Medicine*, 80, 102924. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.11.016>
- Khilnani, S., Field, T., Hernandez-Reif, M. & Schanberg, S. (2003). Massage therapy improves mood and behavior of students with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Adolescence*, 38, 623–638.
- Khng, K. H. (2017). A better state-of-mind: Deep breathing reduces state anxiety and enhances test performance through regulating test cognitions in children. *Mindfulness*, 8, 468–478.
- Kim, H.-G., Cheon, E.-J., Bai, D.-S., Lee, Y. H. & Koo, B.-H. (2015). Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investigation*, 12, 235–245.
- Kim, J., Hong, S., Song, M.-K., Kim, J., Cho, J. & Lee, S. (2024). Visual attention and pulmonary VR training system for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Applied Sciences*, 14, 1154.
- Klenberg, L., Korkman, M. & Lahti-Nuuttila, P. (2001). Differential development of attention and executive functions in 3- to 12-year-old Finnish children. *Learning and Individual Differences*, 13, 261–273.
- Kovess-Masfêty, V., Carta, M. G., Pez, O., Bitfoi, A., Carta, A., Nosa, C. N. & Frigerio, A. (2015). The School Children Mental Health in Europe project: Design and first results. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24, 1183–1194.

- Lee, Y.-C., Chen, C.-R. & Lin, K.-C. (2023). Effects of mindfulness-based interventions in children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20, 2336.
- Lo, H. H. M., Wong, S. W. L., Wong, J. Y. H., Yeung, J. W. K., Snel, E. & Wong, S. Y. S. (2020). The effects of family-based mindfulness intervention on ADHD symptomology in young children and their parents: A randomized control trial. *Journal of Attention Disorders*, 24, 1226–1236.
- Ma, X., Yue, Z.-Q., Gong, Z.-Q., Zhang, H., Duan, N.-Y., Shi, Y.-T. & Li, Y.-H. (2017). The effect of diaphragmatic breathing on attention, negative affect and stress in healthy adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 425.
- Mahdavi, F., Asgarian, F. S. & Aghajani, M. (2024). The effect of ear acupressure on behavioral problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized clinical trial. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 17, 1;36(2):93-101. <https://doi.org/10.1089/acu.2023.0028>
- Mansouri, A., Shadadi, H., Poodineh Moghadam, M., Iran's Broumand, S. & Sayadi, A. R. (2017). Evaluation of the effect of foot reflexology massage on vital signs and anxiety after blood transfusions in children with thalassemia. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9, 1657–1661. <https://doi.org/10.15562/bmj.v6i3.622>
- May-Benson, T. A. & Koomar, J. A. (2010). Systematic review of the research evidence examining the effectiveness of interventions using a sensory integrative approach for children. *American Journal of Occupational Therapy*, 64, 403–414. <https://doi.org/10.5014/ajot.2010.09071>
- Mayer-Benarous, H., Benarous, X., Vonthron, F. & Dozières, A. (2021). Music therapy for children with autistic spectrum disorder and/or other neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Journal of Integrative and Complementary Medicine*, 27, 127–140. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.643234>
- Meppelink, R., de Bruin, E. I., Kosterman Zoller, B., Grönfeld, A., Pijnenborg, G. H. M. & Bögels, S. M. (2016). Child and parent mindfulness-based training versus medication for childhood ADHD: A randomised clinical trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 25, 887–903.
- Mogg, K., Salum, G. A., Bradley, B. P., Gadelha, A. L., Pan, P., DosReis, B. C. & Rohde, L. A. (2016). Attention network functioning in children with anxiety disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder and non-clinical anxiety. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57, 188–197. <https://doi.org/10.1017/s0033291715000586>
- Mu, X., Luo, Y., Jia, H. & Liang, K. (2025). A study of the therapeutic effects of yoga on symptoms associated with ADHD in children: Systematic review and

- meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 16, 1524159. <https://doi.org/10.12775/qs.2025.38.58756>
- Panchal, U., Salazar de Pablo, G., Franco, M., Moreno, C., Parellada, M., Arango, C. & Fusar-Poli, P. (2021). The impact of COVID-19 lockdown on child and adolescent mental health: Systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 30, 1797–1817. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01856-w>
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J. & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164, 942–948. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.942>
- Re, L. G., Aloia, V., Rippa, S. C., Lorusso, L. & Guarino, A. (2025). Efficacy of aromatherapy on children: A systematic review with meta-analysis. *BMJ Paediatrics Open*, 9, e003308.
- Sacco, R., Camilleri, N., Eberhardt, J., Naughton, L., Falzon, R. & Torinski, K. (2022). A systematic review and meta-analysis on the prevalence of mental disorders among children and adolescents in Europe. *European Journal of Psychotraumatology*, 13, 2121770. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02131-2>
- Salari, N., Ghasemi, H., Abdoli, N., Karimi, A., Hosseinian-Far, M., Jalali, R. & Mohammadi, M. (2021). The global prevalence of ADHD in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Mental Health Promotion*, 25, 13–28. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01456-1>
- Siebelink, N. M., Bögels, S. M., Speckens, A. E. M., Donders, J., Klip, H., Taatgen, N. A. & Brinkman, W. B. (2021). A randomised controlled trial of a mindfulness-based intervention for children with ADHD and their parents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 62, 1303–1316. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13430>
- Silva, R. M. L. B. & de Melo, E. V. (2021). Aromatherapy and essential oils in pediatric care: Applications and future directions. *Future Integrative Medicine*, 4, 215–228. <https://doi.org/10.62435/2965-7253.bjhae.2025.bjhae21>
- Stegemann, T., Geretsegger, M., Phan Quoc, E., Riedl, H. & Smetana, M. (2019). Music therapy and other music-based interventions in pediatric health care: An overview. *Music Therapy Perspectives*, 37, 119–125. <https://doi.org/10.3390/medicines6010025>
- Telles, S., Gupta, R. K., Gandharva, K., Vishwakarma, B., Kala, N. & Balkrishna, A. (2019). Immediate effect of a yoga breathing practice on attention and anxiety in pre-teen children. *F1000Research*, 8, 809. <https://doi.org/10.3390/children6070084>

- Xu, G., Strathearn, L., Liu, B., Yang, B. & Bao, W. (2018). Twenty-year trends in diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder among US children and adolescents, 1997–2016. *JAMA Network Open*, 1, e181471. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1471>
- Yıldırım, K. S. (2014). Scientific effects of reflexology on anxiety: Current research and findings. *Journal of Integrative and Complementary Medicine*, 11, 67–79. <https://doi.org/10.62225/2583049X.2025.5.1.3747>



BÖLÜM 72

5395 Sayılı Çocuk Koruma Kanunu Kapsamındaki Sağlık Tedbirlerinin Bowen Aile Sistemleri Kuramı Bağlamında Değerlendirilmesi

Buşra Engenç¹ & Yunus Kara²

1. Giriş

5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu kapsamında uygulanan sağlık tedbirleri, çocukların bedensel, ruhsal ve sosyal iyilik hâllerinin korunması amacıyla yürütülen önemli müdahaleler arasında yer almaktadır. Bu tedbirler, çocukların gerekli sağlık hizmetlerine erişimini sağlamayı, psikososyal destek süreçlerini güçlendirmeyi ve gelişimsel riskleri azaltmayı hedeflemektedir. Ancak uygulama süreçlerinde çocuklarda ortaya çıkan davranışsal ve ruhsal belirtilerin çoğu zaman bireysel sorunlar çerçevesinde değerlendirilmesi, bu belirtilerin ortaya çıktığı aile sisteminin yeterince dikkate alınmamasına neden olabilmektedir.

Çocukların yaşadığı güçlükler, aile içi ilişkilerden, iletişim örüntülerinden ve duygusal süreçlerden bağımsız değildir. Aile içindeki çatışmalar, rol karmaşaları, duygusal gerilimler ve kuşaklararası aktarım süreçleri çocukların davranışlarını ve ruhsal işleyişlerini etkileyebilmektedir. Bazı durumlarda çocuk, aile sistemindeki çözümlenmemiş gerilimlerin yansıdığı kişi hâline gelmekte ve aile içindeki duygusal sorunların görünür taşıyıcısı olarak konumlanabilmektedir. Bu noktada Bowen Aile Sistemleri Kuramı, çocuklarda ortaya çıkan belirtilerin aile sistemi içerisindeki duygusal süreçlerle ilişkisini açıklamada önemli bir kuramsal çerçeve sunmaktadır. Kuramın temel kavramları olan benliğin ayrışması, üçgenler, kardeş konumu, aile yansıtma süreci, çok kuşaklı aktarım süreci, duygusal kopma ve toplumsal duygusal süreç; çocukların yaşadığı sorunların aile bağlamında değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Bu bölümde, 5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu kapsamında uygulanan sağlık tedbirleri Bowen Aile Sistemleri Kuramı perspektifinden ele alınmaktadır. Sağlık tedbiri kapsamındaki çocuklarda görülen davranışsal ve ruhsal belirtilerin aile sistemi içindeki duygusal süreçlerle ilişkisi tartışılmakta; çocuk koruma uygulamalarında sistemik ve aile odaklı değerlendirme yaklaşımının önemi vurgulanmaktadır. Böylece sağlık tedbirlerinin yalnızca çocuğa yönelik bir

¹ Sosyal Hizmet Uzmanı, T.C. Sağlık Bakanlığı Sinop Ayancık Devlet Hastanesi

² Doç. Dr., Sinop Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sosyal Hizmet Bölümü

müdahale olarak değil, çocuğun içinde yer aldığı aile sistemiyle birlikte değerlendirilmesine yönelik kuramsal bir bakış açısı sunulmaktadır.

2. Çocuk Kavramı ve Çocuk Hakları

Çocukluk, bireyin fiziksel, bilişsel, duygusal ve sosyal gelişiminin temellerinin atıldığı özgün bir yaşam dönemidir. Günümüzde çocuk, korunması gereken pasif bir varlık olarak değil; gelişimsel ihtiyaçları bulunan ve hak sahibi bir birey olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu anlayış tarihsel süreç içerisinde şekillenmiştir.

İlk Çağ ve Orta Çağ toplumlarında çocuklar çoğunlukla aileye bağımlı bireyler olarak görülmüş, birçok toplumda çocuklar üzerinde ebeveynlerin mutlak otorite sahibi olduğu kabul edilmiştir (Atatanır, 2022). Orta Çağ'da ise çocukluk, yetişkinlikten ayrı bir yaşam evresi olarak tanımlanmamış; çocuklar toplumsal yaşamın ve üretim süreçlerinin bir parçası olarak değerlendirilmiştir (Karadoğan, 2019). Sanayi Devrimi ile birlikte çocukların ucuz iş gücü olarak kullanılması, çocukların korunmasına yönelik toplumsal duyarlılığın gelişmesini hızlandırmıştır (Sağlam ve Aral, 2016; Spring, 2014).

17. ve 18. yüzyıllarda John Locke ve Jean Jacques Rousseau'nun görüşleri çocukluk anlayışının değişmesinde etkili olmuştur. Locke çocuğu deneyimler yoluyla gelişen bir birey olarak tanımlarken, Rousseau çocukluğun kendine özgü özellikleri bulunan doğal bir gelişim dönemi olduğunu vurgulamıştır (Akbaş ve Atasü Topçuoğlu, 2009). Daha sonraki süreçte gelişim psikolojisi ve çocuk merkezli eğitim yaklaşımlarının etkisiyle çocuk, kendi gelişim sürecine aktif olarak katılan bir özne olarak ele alınmaya başlanmıştır (Piaget, 1952).

Çocuklara ilişkin bu dönüşüm, çocuk haklarının uluslararası düzeyde tanınmasına da zemin hazırlamıştır. Çocuk hakları alanındaki ilk önemli uluslararası belge, Eglantyne Jebb'in öncülüğünde hazırlanan 1924 tarihli Cenevre Çocuk Hakları Bildirisi'dir. Daha sonra 1959 tarihli Çocuk Hakları Bildirgesi ile çocukların korunması ve gelişimine ilişkin ilkeler genişletilmiş, çocuk haklarının evrensel düzeyde tanınmasına yönelik önemli adımlar atılmıştır (Yolcuoğlu, 2009).

Günümüzde çocuk haklarının temel hukuki dayanağını 1989 tarihli Birleşmiş Milletler Çocuk Haklarına Dair Sözleşme oluşturmaktadır. Sözleşmeye göre, ulusal mevzuatta daha erken yaşta erginlik kazanılmadığı sürece on sekiz yaşını doldurmamış her birey çocuk olarak kabul edilmektedir. Bu yaklaşım, çocuğun korunma, gelişme, katılım ve yaşama haklarına sahip bağımsız bir hak öznesi olarak değerlendirilmesini sağlamıştır (Akyüz, 2025).

Türkiye'de çocuk hakları anlayışı da uluslararası düzenlemeler doğrultusunda şekillenmiştir. Ulusal Çocuk Hakları Strateji Belgesi ve Eylem Planı'nda çocuk hakları, çocukların gelişimsel özellikleri dikkate alınarak yetişkinlere tanınan temel haklara ek olarak sahip oldukları özel haklar bütünü olarak

tanımlanmaktadır (Resmî Gazete, 2013). Bu anlayış, çocuk koruma sisteminin temelini oluşturmakta ve çocuklara yönelik koruyucu ve destekleyici müdahalelerin hak temelli bir yaklaşımla yürütülmesini gerekli kılmaktadır.

2.1. Çocuk Haklarının Dünyadaki Tarihsel Gelişimi

Çocuk haklarının gelişimi, insan hakları düşüncesinin tarihsel evrimi ile paralel biçimde ilerlemiş ve zaman içinde uluslararası hukuk metinleri aracılığıyla kurumsallaşmıştır. Uzun yıllar boyunca çocuk, bağımsız bir hak öznesi olarak değil; aile içinde ebeveyn otoritesine tabi bir birey olarak değerlendirilmiştir.

Antik ve Orta Çağ toplumlarında çocuklara özgü hakların varlığına ilişkin farkındalık oldukça sınırlı kalmıştır (Akyüz, 2025). Rönesans ve Aydınlanma dönemleriyle birlikte bireyin değeri ve hakları üzerine gelişen düşünsel dönüşüm, çocukluğun ayrı bir gelişim evresi olarak ele alınmasına zemin hazırlamıştır. Bu süreçte çocukların korunması, eğitimi ve gelişimi giderek toplumsal ve hukuki bir mesele hâline gelmiştir (Atatanır, 2022). 18. ve 19. yüzyıllarda Sanayi Devrimi'nin etkisiyle çocuk emeğinin yaygınlaşması, çocukların sömürüye açık hale gelmesine yol açmış; bu durum çocukların korunmasına yönelik yasal düzenlemelerin ortaya çıkmasını hızlandırmıştır (Atatanır, 2022; Ulutaş ve Ulutaş, 2019).

Birinci Dünya Savaşı sonrasında ortaya çıkan insani kriz, çocukların korunmasına yönelik uluslararası duyarlılığı artırmıştır. Bu dönemde Save the Children gibi sivil toplum girişimleri ile Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) gibi yapılar çocukların zorla çalıştırılmalarının sınırlandırılmasına ve çocukların korunmasına yönelik standartların geliştirilmesinde önemli rol oynamıştır. 1924 tarihli Cenevre Çocuk Hakları Bildirisi ise çocukların yaşama, gelişme, korunma ve eğitim haklarını uluslararası düzeyde tanımlayan ilk temel belge olarak kabul edilmiştir (Veerman, 1992). Bununla birlikte söz konusu bildiri, bağlayıcı bir hukuk metninden ziyade etik ilkeler içeren bir çerçeveye niteliği taşımıştır.

İkinci Dünya Savaşı sonrasında Birleşmiş Milletler sistemi içerisinde çocuklara yönelik kurumsal yapıların güçlendiği görülmektedir. UNICEF, UNESCO, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Mülteciler Yüksek Komiserliği (UNHCR) gibi kuruluşlar çocukların sağlık, eğitim ve korunma alanlarındaki ihtiyaçlarına yönelik küresel politikaların geliştirilmesinde etkin rol üstlenmiştir. Bu gelişmeler doğrultusunda 1959 tarihli Birleşmiş Milletler Çocuk Hakları Bildirgesi kabul edilmiş, çocukların bakım, korunma ve gelişim haklarına ilişkin temel ilkeler uluslararası düzeyde yeniden tanımlanmıştır. Ancak bu belge de bağlayıcı bir yaptırım gücüne sahip olmamıştır (Dirican, 2018; Kurt, 2016).

Çocuk haklarına ilişkin en kapsamlı ve bağlayıcı düzenleme ise 1989 tarihli Birleşmiş Milletler Çocuk Haklarına Dair Sözleşme olmuştur. Bu sözleşme ile çocuk, yalnızca korunması gereken bir birey değil; yaşama, gelişme, korunma ve

katılım haklarına sahip bağımsız bir hak öznesi olarak tanımlanmıştır. Sözleşme, taraf devletlere çocuk haklarının korunması ve geliştirilmesine yönelik somut yükümlülükler getirmiştir (Dirican, 2018).

Günümüzde çocuk haklarının uygulanması yalnızca devletlerin sorumluluğunda olmayıp, uluslararası sivil toplum kuruluşlarının etkinliğiyle de desteklenmektedir. UNICEF, Save the Children, Terre des Hommes, Defence for Children International ve Child Rights International Network gibi kuruluşlar, çocuk haklarının izlenmesi, savunulması ve geliştirilmesine yönelik çalışmalar yürütmektedir. Bu yapıların faaliyetleri, çocuk haklarına ilişkin uluslararası normların uygulamaya geçirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır.

2.2. Çocuk Haklarının Türkiye’deki Tarihsel Gelişimi

Türkiye’de çocuk haklarının gelişimi, Osmanlı’dan Cumhuriyet’e uzanan tarihsel bir dönüşüm süreci içinde şekillenmiştir. Osmanlı döneminde çocukların korunmasına yönelik uygulamalar modern anlamda merkezi ve hak temelli bir sistemden ziyade, aile, akrabalık ilişkileri ve toplumsal dayanışma mekanizmaları üzerinden yürütülmüştür (Akyüz, 2025). Vakıflar aracılığıyla sağlanan yardımlar ile darüleytam ve imarethane gibi kurumlar, özellikle yetim ve korunma ihtiyacı olan çocukların barınma ve temel ihtiyaçlarının karşılanmasında önemli bir rol üstlenmiştir (Ünal, 2012). Bu dönemde çocuk hakları kavramından söz etmek mümkün olmamakla birlikte, çocuklara yönelik koruyucu uygulamaların kurumsal temellerinin oluşmaya başladığı görülmektedir.

Cumhuriyet’in ilanı ile birlikte çocuklara yönelik yaklaşım, hayır temelli uygulamalardan uzaklaşarak daha sistemli ve devlet merkezli bir yapıya dönüşmüştür. Bu süreçte çocuk, toplumsal kalkınmanın ve modern ulus inşasının temel unsurlarından biri olarak ele alınmış; korunması ve geliştirilmesi gereken bir birey olarak konumlandırılmıştır (Şahin, 2018). Milli Mücadele döneminde kurulan Türkiye Himaye-i Etfal Cemiyeti, çocukların korunmasına yönelik ilk örgütlü yapılardan biri olmuş, daha sonra Türkiye Çocuk Esirgeme Kurumu adıyla uzun yıllar çocuk refahı alanında faaliyet göstermiştir (Şahin, 2018).

Cumhuriyet döneminde sosyal devlet anlayışının güçlenmesiyle birlikte çocuklara yönelik hizmetler genişletilmiş; eğitim, sağlık ve sosyal hizmet alanlarında koruyucu ve önleyici uygulamalar geliştirilmiştir. İlköğretimin yaygınlaştırılması, çocuk sağlığı hizmetlerinin geliştirilmesi ve korunmaya ihtiyacı olan çocuklara yönelik bakım kurumlarının oluşturulması bu dönemin temel politika alanları arasında yer almıştır (Salim, 2011). 1983 yılında Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu’nun (SHÇEK) kurulması ise çocuk refahı hizmetlerinin kamu yönetimi içerisinde daha bütüncül bir yapıya kavuşturulmasını sağlamıştır (Salim, 2011).

1982 Anayasası ile birlikte çocukların korunmasına ilişkin düzenlemeler anayasal güvence altına alınmıştır. Ailenin korunması, eğitime erişim hakkı ve çocukların yaşlarına uygun olmayan işlerde çalıştırılmasının yasaklanması gibi hükümler, çocukların korunmasına yönelik temel hukuki çerçeveyi oluşturmuştur (Türkiye Cumhuriyeti Anayasası, 1982). Bununla birlikte bu dönemdeki yaklaşımın ağırlıklı olarak koruma temelli olduğu, çocukların katılım ve özerklik haklarının sınırlı düzeyde ele alındığı ifade edilmektedir (Karadoğan, 2019).

Türkiye’de çocuk hakları alanındaki en önemli dönüşümlerden biri, Birleşmiş Milletler Çocuk Haklarına Dair Sözleşme’nin kabul edilmesiyle gerçekleşmiştir. Türkiye’nin 1990 yılında imzalayıp 1995 yılında yürürlüğe koyduğu bu sözleşme, çocukların bağımsız birer hak öznesi olarak tanınmasını sağlamış ve çocuk politikalarının hak temelli bir yaklaşımla yeniden düzenlenmesine zemin hazırlamıştır (UNICEF, 2004; Türkiye Büyük Millet Meclisi, 1995). Bu süreci takiben 2005 yılında yürürlüğe giren 5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu, çocuklara yönelik koruyucu ve destekleyici tedbirleri sistematik bir yapıya kavuşturmuş ve çocuğun üstün yararı ilkesini temel almıştır (Çocuk Koruma Kanunu, 2005).

Türkiye’de 2000’li yıllarla birlikte çocuk politikalarının daha kapsamlı bir çerçevede ele alındığı, çocuk haklarının yalnızca korunma boyutuyla değil, gelişim ve katılım boyutlarıyla birlikte değerlendirilmeye başlandığı görülmektedir. Bu dönüşüm, çocuk koruma sisteminin daha bütüncül ve hak temelli bir yapıya evrilmesine katkı sağlamıştır. Bu bağlamda 5395 sayılı Kanun kapsamında düzenlenen koruyucu ve destekleyici tedbirler, çocukların fiziksel, ruhsal ve sosyal gelişimlerinin desteklenmesine yönelik önemli bir araç olarak yapılandırılmıştır.

3. Çocuk Koruma Politikaları

Çocuk koruma politikaları, çocukların ihmal, istismar ve diğer risk durumlarına karşı korunmasını sağlamak amacıyla geliştirilen yasal, kurumsal ve uygulamaya yönelik düzenlemeleri kapsamaktadır. Bu politikalar hem risklere müdahale etmeyi hem de çocukların gelişimlerinin desteklenmesini ve toplumsal yaşama katılımlarının güçlendirilmesini de hedeflemektedir (Wulczyn ve ark., 2010).

Güncel çocuk koruma anlayışı, çocuğu hem korunması gereken bir nesne hem de hak sahibi bir birey olarak ele alan hak temelli yaklaşım üzerine inşa edilmiştir. 1989 tarihli Birleşmiş Milletler Çocuk Haklarına Dair Sözleşme, bu dönüşümün temel dayanağını oluşturmuş ve devletlere çocukların üstün yararını gözetme yükümlülüğü getirmiştir (UNICEF, 2019). Bu çerçevede çocuk koruma politikaları, yaşama, gelişme, korunma ve katılım haklarını bütüncül biçimde güvence altına almayı amaçlamaktadır.

Çocuk koruma sistemlerinin yapısı ve işleyişi ülkelerin refah rejimi özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Esping-Andersen'in (1990) refah devleti tipolojisi bu farklılıkları açıklamada yaygın biçimde kullanılan kuramsal bir çerçeve sunmaktadır. Liberal refah rejimlerinde devlet müdahalesi sınırlı olup piyasa ve bireysel sorumluluk ön plandadır; çocuk koruma hizmetleri daha çok risk temelli ve seçici müdahaleler üzerinden yürütülmektedir. Muhafazakâr-korporatist rejimlerde aile merkezli yapı güçlüdür ve sosyal koruma büyük ölçüde sigorta mekanizmaları üzerinden şekillenmektedir. Sosyal demokrat rejimlerde ise evrensel sosyal haklar ve güçlü kamu hizmetleri aracılığıyla çocuk koruma daha kapsamlı ve önleyici bir yapı kazanmaktadır (Esping-Andersen, 1990; Guo ve Gilbert, 2007). Buna ek olarak Güney Avrupa rejiminde aile, sosyal refahın temel taşıyıcısı konumunda olup, devlet hizmetlerinin sınırlı ve parçalı bir yapı gösterdiği belirtilmektedir (Andreotti ve ark., 2001; Ferrera, 1996). Bu kuramsal çerçeve doğrultusunda farklı ülkelerde çocuk koruma sistemlerinin örgütlenme biçimi, devlet müdahalesinin düzeyi, aileye atfedilen rol ve hizmetlerin kapsamı önemli ölçüde farklılaşmaktadır. Liberal refah rejimi içinde değerlendirilen ülkelerde (örneğin Amerika Birleşik Devletleri ve Birleşik Krallık) çocuk koruma sistemleri daha çok risk odaklı, adli süreçlerle bağlantılı ve kriz müdahalesine dayalı bir yapı göstermektedir (Guo ve Gilbert, 2007; UNICEF, 2019). Buna karşın sosyal demokrat ülkelerde (örneğin İsveç) önleyici hizmetler, aile desteği ve çocuk katılımı ön planda olup çocuk koruma sistemi daha bütüncül ve koruyucu bir karakter taşımaktadır (Sapir, 2006). Almanya gibi muhafazakâr-korporatist sistemlerde ise aile merkezli yaklaşım korunmakta, ancak yerel düzeyde örgütlenen güçlü kurumsal yapılar aracılığıyla sosyal hizmet müdahaleleri yürütülmektedir (Thaiss, 2016; Witte, Lopez Lopez ve Baldwin, 2020). Güney Avrupa ve gelişmekte olan ülke örneklerinde ise çocuk koruma sistemlerinin aile dayanışması, sınırlı kamu kaynakları ve parçalı hizmet yapılarıyla birlikte işlediği görülmektedir. Bu bağlamda yoksulluk, göç, savaş, afetler ve sosyal eşitsizlikler çocukların korunmasını güçleştiren temel yapısal etkenler arasında yer almaktadır (UNICEF, 2021; Wulczyn ve ark., 2010). Bu ülkelerde çocuk koruma sistemleri çoğu zaman müdahale odaklı olmakta ve önleyici hizmetlerin gelişimi sınırlı kalmaktadır.

Genel olarak değerlendirildiğinde çocuk koruma politikalarının, ülkelerin refah rejimi özellikleri, sosyoekonomik koşulları ve kurumsal kapasiteleri doğrultusunda farklılaştığı; buna rağmen tüm sistemlerde ortak hedefin çocuğun güvenliğinin sağlanması ve gelişiminin desteklenmesi olduğu görülmektedir. Bu farklılıklar, çocuk koruma sistemlerinin yalnızca hukuki bir düzenleme alanı değil, toplumsal yapı, aile sistemi ve kültürel normlarla doğrudan ilişkili bir alan olduğunu göstermektedir.

3.1. Türkiye’de Çocuk Koruma Politikaları

Türkiye’de çocuk koruma politikalarının tarihsel gelişimi Osmanlı dönemine kadar uzanmaktadır. Bu dönemde çocuklara yönelik koruma uygulamaları ağırlıklı olarak vakıflar, hayır kurumları ve toplumsal dayanışma mekanizmaları üzerinden yürütülmüş; korunma ihtiyacı olan çocukların bakım ve temel gereksinimleri büyük ölçüde geleneksel sosyal yapı içinde karşılanmıştır (Yolcuoğlu, 2009). Bu durum, çocuk koruma alanının uzun süre devlet merkezli ve kurumsal bir yapıdan ziyade, toplumsal dayanışmaya dayalı bir karakter taşıdığını göstermektedir.

Cumhuriyet’in ilanı ile birlikte çocuklara yönelik yaklaşımda önemli bir dönüşüm yaşanmış; çocuk, bireysel ve toplumsal gelişimin temel unsurlarından biri olarak ele alınarak devletin sorumluluğu altındaki bir hak öznesi olarak tanımlanmıştır. Bu süreçte çocuk koruma alanı kurumsallaşmaya başlamış, Türkiye Himaye-i Etfal Cemiyeti (daha sonra Türkiye Çocuk Esirgeme Kurumu) çocuklara yönelik bakım, sağlık ve koruma hizmetlerinin örgütlenmesinde önemli bir rol üstlenmiştir (Yolcuoğlu, 2009). Daha sonraki yıllarda çocuk koruma hizmetleri, 2828 sayılı Sosyal Hizmetler Kanunu ile merkezi bir yapıya kavuşturulmuş ve günümüzde bu görev Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı tarafından yürütülmektedir (Salim, 2011; Gençer ve ark., 2021).

Cumhuriyet’in erken döneminde gerçekleştirilen hukuki ve eğitimsel reformlar da çocuk koruma anlayışının gelişimine katkı sağlamıştır. Tevhid-i Tedrisat Kanunu ile eğitimde birlik sağlanarak çocukların eğitim hakkına erişimi güçlendirilmiş, 1926 Türk Medeni Kanunu ile çocuğun aile içindeki hukuki statüsü düzenlenerek üstün yarar ilkesi doğrultusunda koruyucu bir çerçeve oluşturulmuştur (Salim, 2011). Bu düzenlemeler, çocuğun yalnızca korunması gereken bir birey değil, hak sahibi bir özne olarak ele alınmasına zemin hazırlamıştır.

1960 sonrası dönem, sosyal devlet anlayışının güçlenmesiyle birlikte çocuk koruma politikalarının genişlediği bir evre olmuştur. Bu süreçte eğitim hakkı anayasal güvence altına alınmış, sosyal hizmet alanında ise korunma ihtiyacı olan çocuklara yönelik yasal düzenlemeler geliştirilmiştir (Salim, 2011). 1970’li ve 1980’li yıllarda sosyal hizmetlerin kurumsallaşması, 2828 sayılı Sosyal Hizmetler Kanunu ile daha bütüncül bir yapıya kavuşmuş; çocuklara yönelik bakım ve koruma hizmetleri kamu sorumluluğu olarak tanımlanmıştır (Yolcuoğlu, 2009). Bu süreç, kurumsal bakım ve sosyal hizmet müdahalelerinin sistematik hale gelmesine katkı sağlamıştır.

Türkiye’nin 1989 yılında Birleşmiş Milletler Çocuk Haklarına Dair Sözleşme’yi kabul etmesi, çocuk haklarının hak temelli bir perspektifle yeniden yapılandırılmasında önemli bir dönüm noktası olmuştur (İpek, 2012). Bu gelişmeyle birlikte çocukların yalnızca korunması değil, gelişimlerinin

desteklenmesi ve toplumsal yaşama katılımlarının güçlendirilmesi de politika alanına dahil edilmiştir.

2000’li yıllarla birlikte çocuk koruma sistemi daha bütüncül ve sistematik bir yapıya yönelmiş; bu dönüşümün en önemli adımlarından biri 2005 yılında yürürlüğe giren 5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu olmuştur. Bu kanun ile koruyucu ve destekleyici tedbirler yasal olarak tanımlanmış, çocuğun öncelikle aile ortamında desteklenmesi esası benimsenmiştir. Gerekli durumlarda ise alternatif bakım ve koruma modelleri devreye sokulmuştur (İpek, 2012). Bu düzenleme, Türkiye’de çocuk koruma sisteminin hem kurumsal hem de müdahale düzeyinde yeniden yapılandırılmasına zemin hazırlamıştır.

3.1.1. 5395 Sayılı Çocuk Koruma Kanunu Kapsamı ve Tedbir Kararları

5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu, korunma ihtiyacı olan ve suça sürüklenen çocuklara yönelik müdahale süreçlerinin hukuki çerçevesini belirleyen temel düzenlemelerden biridir. Bu kanun, çocukların mümkün olan en üst düzeyde aile ortamı içinde desteklenmesini esas almakta ve müdahalelerin çocuğun üstün yararı doğrultusunda şekillendirilmesini öngörmektedir (Çocuk Koruma Kanunu, 2005). Çocuğun üstün yararı, çocuğa ilişkin alınacak her kararda çocuğun güvenliği, sağlığı, gelişimi, eğitimi, duygusal ihtiyaçları ve gelecek yaşamı üzerindeki etkilerin öncelikle değerlendirilmesi anlamına gelmektedir. Bu ilke, çocuğun yalnızca korunmasını değil; fiziksel, ruhsal, sosyal ve eğitsel gelişiminin bütüncül biçimde desteklenmesini de içermektedir. Bu kapsamda koruyucu ve destekleyici müdahaleler; bakım, barınma, danışmanlık, eğitim ve sağlık alanlarında yapılandırılmıştır (Çocuk Koruma Kanunu, 2005). Böylece çocuk hakkında uygulanacak her tedbirin, çocuğun içinde bulunduğu riskleri azaltması ve gelişimini güvenli koşullarda sürdürebilmesine katkı sağlaması amaçlanmaktadır. Ayrıca tedbir kararlarının, çocuğun bakımından sorumlu kişiler, ilgili kurumlar veya Cumhuriyet savcısının talebi üzerine ya da doğrudan çocuk hâkimi tarafından alınabilmesi, sistemin sadece yargısal bir müdahale mekanizması olmadığını, sosyal koruma temelli bir yaklaşım içerdiğini göstermektedir (Çocuk Koruma Kanunu, 2005).

3.1.1.1. Bakım Tedbiri

Bakım tedbiri, çocuğun bakımından sorumlu kişilerin yükümlülüklerini yerine getiremediği durumlarda, çocuğun güvenliğinin sağlanması amacıyla alternatif bakım hizmetlerine yönlendirilmesini içeren bir koruyucu ve destekleyici müdahaledir (Çocuk Koruma Kanunu, 2005). Bu kapsamda çocuk, resmî bakım kuruluşlarına yerleştirilebilmekte ya da koruyucu aile gibi aile temelli bakım modellerinden yararlandırılabilir. Düzenleme, bakım tedbirini yalnızca fiziksel yerleştirme süreci olarak değil, çocuğun gelişimsel ihtiyaçlarının gözetildiği kapsamlı bir sosyal hizmet müdahalesi olarak tanımlamaktadır.

Bakım tedbiri, çocuğun bireysel özellikleri ve yaşadığı risk faktörleri doğrultusunda planlanmaktadır. Aile bağlarının yeniden kurulabildiği durumlarda aileye dönüş süreci desteklenmekte, mümkün olmayan durumlarda ise uzun dönemli alternatif bakım modelleri devreye girmektedir. Bu yönüyle tedbir, çocuğun güvenliğinin sağlanması ile gelişimsel sürekliliğinin korunması arasında denge kurmayı hedeflemektedir.

3.1.1.2. Barınma Tedbiri

Barınma tedbiri, güvenli barınma imkânı bulunmayan çocuklar ile risk altındaki hamile kadınlar ve çocuklarının korunmasını amaçlayan bir sosyal hizmet müdahalesidir (Çocuk Koruma Kanunu, 2005). Bu tedbir, bireylerin güvenli bir yaşam ortamına erişimini sağlamakla birlikte, gerekli durumlarda kimlik ve adres bilgilerinin gizlenmesine imkân tanıyarak koruyucu işlevini güçlendirmektedir.

Barınma tedbiri kapsamında sunulan hizmetler, yalnızca fiziksel barınma ile sınırlı olmayıp temel ihtiyaçların karşılanması ve psikososyal destek süreçlerini de içermektedir. Özellikle şiddet, ihmal veya yüksek risk durumlarında, çocuğun güvenliğinin sağlanması öncelikli hedef olarak ele alınmaktadır.

3.1.1.3. Danışmanlık Tedbiri

Danışmanlık tedbiri, çocuğun yanı sıra bakım ve gözetiminden sorumlu kişilerin desteklenmesini amaçlayan koruyucu ve önleyici bir müdahale türüdür (Çocuk Koruma Kanunu, 2005). Bu kapsamda ebeveynlere çocuk yetiştirme becerilerinin geliştirilmesine yönelik destek sağlanırken, çocukların gelişimsel ve sosyal sorunlarına ilişkin baş etme kapasitelerinin güçlendirilmesi hedeflenmektedir.

Danışmanlık hizmetleri, alanında yetkin meslek elemanları tarafından yürütülmekte ve ilgili kurumlarla iş birliği içinde gerçekleştirilmektedir. Müdahale süreci, aile içi iletişim örüntülerinin güçlendirilmesi ve risklerin erken dönemde ele alınmasına odaklanmaktadır.

3.1.1.4. Eğitim Tedbiri

Eğitim tedbiri, çocuğun eğitim sürecine katılımını sağlamak ve eğitimden kopmasını önlemek amacıyla geliştirilen koruyucu ve destekleyici bir müdahaledir (Çocuk Koruma Kanunu, 2005). Bu kapsamda çocuğun örgün eğitime devamı, özel eğitim hizmetlerine erişimi ve gerektiğinde mesleki yönlendirme süreçleri desteklenmektedir.

Eğitim tedbiri yalnızca okullaşmanın sürdürülmesini değil, çocuğun bireysel kapasitesinin geliştirilmesini de hedeflemektedir. Bu bağlamda okul ortamı, çocuğun risklerden korunmasında önemli bir sosyal destek alanı olarak işlev görmektedir. Eğitim sürecinden kopma riski taşıyan çocuklar açısından tedbir,

erken müdahale işlevi görerek sosyal dışlanma ve ihmal risklerinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır.

3.1.1.5. Sağlık Tedbiri

Sağlık tedbiri, çocuğun bedensel ve ruhsal iyilik hâlinin korunması, tedaviye erişimin sağlanması ve gerektiğinde rehabilitasyon hizmetlerinden yararlandırılmasını içeren bir müdahaledir (Çocuk Koruma Kanunu, 2005). Bu tedbir kapsamında sağlık hizmetlerine erişim, tıbbi değerlendirme süreçleri ve gerekli durumlarda uzman yönlendirmeleri gerçekleştirilmektedir.

Sağlık tedbiri, özellikle madde kullanım bozukluğu, ağır psikiyatrik sorunlar ve ihmal kaynaklı sağlık riskleri gibi durumlarda kritik bir koruma mekanizması olarak işlev görmektedir. Uygulamada sağlık ve sosyal hizmet birimlerinin eşgüdümü, müdahalenin etkinliği açısından belirleyici olmaktadır. Bu tedbir, çocuğun yalnızca tedavi edilmesini değil, genel iyilik hâlinin sürdürülebilir biçimde desteklenmesini hedefleyen bir sosyal hizmet bileşeni olarak değerlendirilmektedir.

4. Bowen Aile Sistemleri Kuramına Genel Bakış

Bowen Aile Sistemleri Kuramı, insan davranışını bireysel özelliklerden ziyade ilişkisel ve sistemik bağlam içinde ele alan bir yaklaşımdır. Bu kurama göre psikolojik işleyiş, bireyin içsel süreçleriyle sınırlı olmayıp aile içi etkileşim örüntüleri ve duygusal bağlar tarafından şekillenmektedir (Kerr ve Bowen, 1988). Kuram, insan davranışını evrimsel temelli bir duygusal sistem içerisinde değerlendirerek, stres ve kaygı karşısında ortaya çıkan tepkilerin büyük ölçüde otomatik ve ilişkisel nitelikte olduğunu ileri sürmektedir (Bowen, 1978). Bu yaklaşımda birey, yalnızca mevcut aile yapısı içinde değil, çok kuşaklı bir sistemin parçası olarak ele alınmaktadır. Aile içinde gözlenen ilişki örüntülerinin geçmiş kuşaklardan aktarılan duygusal süreçlerle bağlantılı olduğu ve bu örüntülerin zaman içinde süreklilik gösterebildiği belirtilmektedir (Titelman, 2014). Bu nedenle bireysel sorunlar, yalnızca kişisel özelliklerle değil, aile sisteminin işleyişi ve duygusal yoğunluğu ile birlikte değerlendirilmelidir (Nichols ve Davis, 2021).

Kuram, bu sistemik yapı nedeniyle sağlık tedbirleri kapsamında ele alınan çocuklarda görülen psikolojik ve davranışsal sorunların da yalnızca bireysel düzeyde açıklanamayacağını vurgulamaktadır. Söz konusu sorunların, çoğu zaman aile sistemi içerisindeki işlevsellik örüntülerinin bir yansıması olduğu kabul edilmektedir (Kerr ve Bowen, 1988). Bu çerçevede müdahale süreçlerinde yalnızca semptom odaklı yaklaşım yeterli görülmemekte; aile içi ilişkiler ve duygusal süreçler de değerlendirme kapsamına alınmaktadır (Nichols ve Davis, 2021).

4.1. Bowen Aile Sistemleri Kuramı

Bowen Aile Sistemleri Kuramı, aileyi statik bir yapı değil, üyeleri arasında sürekli etkileşim bulunan dinamik bir sistem olarak ele almaktadır (Kerr ve Bowen, 1988). Murray Bowen tarafından geliştirilen bu yaklaşım, bireyin davranışlarının anlaşılmasında aile sisteminin temel analiz birimi olarak alınması gerektiğini savunmaktadır (Bowen, 1978). Kuramın temel varsayımlarından biri, insan davranışının yalnızca bireysel psikodinamik süreçlerle açıklanamayacağı; bunun yanında duygusal sistemlerin de belirleyici olduğudur. Bu doğrultuda birey, ilişkiler ağı içinde işlev gösteren bir sistemin parçası olarak değerlendirilmektedir (Titelman, 2014).

Bowen kuramı, aile içi duygusal süreçleri açıklamak amacıyla bir dizi temel kavram geliştirmiştir. Benliğin ayrışması, bireyin yoğun duygusal ilişkiler içinde kendi düşünce ve duygularını ayırt edebilme kapasitesini ifade etmektedir. Üçgenler, aile içi gerilimin çoğunlukla üçüncü bir kişi üzerinden dengelenmesi sürecini açıklamaktadır (Kerr ve Bowen, 1988). Kardeş konumu ise doğum sırasının ilişkisel roller ve davranış örüntüleri üzerindeki etkisine işaret etmektedir (Bowen, 1978). Aile yansıtma süreci, ebeveynlerin duygusal kaygılarının çocuklara aktarılmasıyla çocuğun sistem içinde yoğun duygusal yük taşıyan bir konuma yerleşmesini ifade etmektedir (Titelman, 2014). Çok kuşaklı aktarım süreci, aile içi duygusal örüntülerin ve işlevsellik biçimlerinin nesiller boyunca devam edebileceğini ortaya koymaktadır (Kerr ve Bowen, 1988). Duygusal kopma, bireyin aile içi yoğun gerilimden uzaklaşmak için fiziksel veya duygusal mesafe oluşturmalarını; toplumsal duygusal süreç ise aile sistemlerindeki işleyişin daha geniş sosyal yapı ve toplumsal koşullarla ilişkili olduğunu açıklamaktadır (Bowen, 1978; Brown, 1999). Bu kavramsal çerçeve, aile içi ilişkilerin bireysel psikolojik işleyiş üzerindeki etkisini açıklamada sistematik bir temel sunmaktadır.

4.1.1. Benliğin Ayrışması

Benliğin ayrışması, bireyin ailesine duygusal bağlılığını sürdürebilmekle birlikte, düşünce ve duygularını birbirinden ayırt edebilme ve özerk karar verebilme kapasitesini ifade etmektedir. Bowen Aile Sistemleri Kuramı'na göre bu kapasite, bireyin psikolojik işlevselliğinin temel belirleyicilerinden biridir (Kerr ve Bowen, 1988). Ayrışmanın gelişimi erken çocukluk döneminde aile içi etkileşimler aracılığıyla şekillenmektedir.

Düşüncelerinin ifade edilmesine izin verilen ve duygularının kabul gördüğü aile ortamlarında yetişen çocukların daha yüksek düzeyde ayrışma geliştirdiği; buna karşılık aşırı koruyucu, kontrol edici veya çatışmalı aile yapılarında büyüyen çocukların duygusal bağımlılık geliştirme eğiliminde olduğu belirtilmektedir (Titelman, 2014). Yüksek düzeyde ayrılmış bireyler stres altında düşünce ve duygu arasında denge kurabilmekte ve dışsal onaya daha az bağımlı biçimde karar alabilmektedir. Düşük ayrışma düzeyinde ise bireyler aile

sisteminin duygusal atmosferine daha duyarlı hale gelmekte ve tepkisel davranış örüntüleri sergileyebilmektedir (Murdock ve Gore, 2004; Titelman, 2014). Bu çerçevede benliğin ayrışması, bireysel bir özellikten ziyade aile içi duygusal sınırlar ve ilişkisel deneyimler yoluyla gelişen, kuşaklar arası aktarılabilen bir kapasite olarak değerlendirilmektedir (Klever, 2009).

4.1.2. Üçgenler

Üçgenler, iki kişi arasındaki duygusal gerilimin artması durumunda, bu gerilimin düzenlenmesi amacıyla üçüncü bir kişinin ilişki sistemine dahil edilmesiyle oluşan yapısal örüntülerdir (Kerr ve Bowen, 1988; Titelman, 2014). Bu mekanizma, kısa vadede gerilimi azaltıcı bir işlev görürken uzun vadede doğrudan çatışma çözümünü engelleyebilmektedir (Brown, 1999).

Aile sistemlerinde en yaygın biçimi, ebeveyn çatışmasının çocuğa yönlendirilmesiyle ortaya çıkmaktadır (Minuchin, 1974). Bu durumda çocuk, ebeveynler arası duygusal gerilimi dengeleyen bir aracıya dönüşebilmekte; zaman zaman taraf olma, arabuluculuk yapma veya davranış sorunları yoluyla sistemin dengesini yeniden kurmaya çalışmaktadır (Nichols ve Davis, 2020). Bu örüntüler çocuğun sınırlarını belirsizleştirmekte, rol karmaşasına ve duygusal yük artışına yol açmaktadır. Uzun vadede içe kapanma, saldırganlık ve uyum sorunları gibi sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (Cummings ve Davies, 2002). Üçgenler yalnızca aile içinde değil, iş ve sosyal ilişkilerde de görülebilen genel bir ilişki düzenleme mekanizmasıdır.

4.1.3. Kardeş Konumu

Kardeş konumu, bireyin aile içindeki doğum sırasının ve buna eşlik eden ilişkisel deneyimlerin kişilik gelişimi ve sosyal davranışlar üzerindeki etkisini açıklamaktadır (Bowen, 1978; Kerr ve Bowen, 1988). Bu konum, yalnızca biyolojik sıraya değil, ebeveyn beklentileri ve aile içi rollerin dağılımına bağlı olarak şekillenmektedir.

İlk doğan çocukların çoğunlukla daha sorumluluk sahibi ve yönlendirici roller üstlendiği; sonraki çocukların ise daha esnek, bağımlı ya da dikkat çekmeye yönelik davranışlar geliştirebildiği ifade edilmektedir (Nichols ve Davis, 2021). Ebeveynlerin çocukları farklı biçimlerde etiketlemesi (“başarılı çocuk”, “sorunlu çocuk” gibi) kardeşler arası ilişki dinamiklerini belirgin biçimde etkilemektedir (Minuchin, 1974).

Kardeş konumu, yalnızca çocukluk dönemini değil yetişkinlikteki romantik ve sosyal ilişkileri de etkileyebilmektedir. Benzer konumlara sahip bireyler arasında rol çatışmalarının daha sık görülebildiği, tamamlayıcı konumların ise ilişki uyumunu kolaylaştırabildiği belirtilmektedir (Titelman, 2014).

4.1.4. Aile Yansıtma Süreci

Aile yansıtma süreci, ebeveynlerin kendi kaygı, korku ve çözülmemiş duygusal gerilimlerini çocuk üzerinden dışsallaştırmasıyla ortaya çıkan bir sistem mekanizmasıdır. Bu süreçte çocuk, aile içindeki duygusal yükün taşıyıcısı haline gelebilmektedir (Nichols ve Davis, 2021).

Ebeveynlerin çocuk üzerindeki aşırı kontrol ve kaygı odaklı tutumları, çocuğun özerklik gelişimini sınırlandırmakta ve benlik algısını şekillendirmektedir. Aile içi çatışma ortamı, çocuğun duygusal güvenlik algısını zayıflatmakta ve uzun vadede uyum güçlüklerine yol açabilmektedir (Cummings ve Davies, 2010; Er, 2024). Bu süreçte çocuk, kaygıyı azaltmak için davranışsal tepkiler geliştirebilmekte; içe kapanma ya da dışa yönelimli sorun davranışları gösterebilmektedir (Davies ve Cummings, 2002). Bu nedenle çocuk davranışlarının yalnızca bireysel düzeyde değil, aile içi duygusal sistem bağlamında değerlendirilmesi gerekmektedir.

4.1.5. Çok Kuşaklı Aktarım Süreci

Çok kuşaklı aktarım süreci, aile içinde gelişen duygusal ve davranışsal örüntülerin nesiller boyunca yeniden üretilmesini ifade etmektedir (Klever, 2009). Bireylerin ilişki kurma biçimleri, yalnızca mevcut deneyimlerle değil, önceki kuşaklardan aktarılan ebeveynlik ve duygusal düzenleme kalıplarıyla da şekillenmektedir. Bu süreçte öğrenilmiş ebeveynlik stilleri ve ilişki örüntüleri kuşaklar boyunca devam edebilmekte, ancak küçük farklılaşmalar zamanla sistemde değişim yaratabilmektedir. Örneğin otoriter ebeveynlik modelinin yeniden üretildiği bir ailede, sonraki kuşaklarda daha esnek ve duyarlı etkileşim biçimlerine geçiş mümkün olabilmektedir (Davies ve ark., 2006). Bu bağlamda çok kuşaklı aktarım, aile sistemindeki değişimin hem süreklilik hem de dönüşüm potansiyelini birlikte içeren dinamik bir süreç olduğunu göstermektedir.

4.1.6. Duygusal Kopma

Duygusal kopma, bireyin aile içi duygusal gerilimden uzaklaşmak amacıyla ilişkisel teması azaltması veya kesmesiyle ortaya çıkan bir baş etme örüntüsüdür (Kerr ve Bowen, 1988). Bu durum, fiziksel uzaklaşma ile birlikte görülebilse de temel olarak duygusal bağların çözülmemesi nedeniyle işlevsel bir ayrışma olarak kabul edilmemektedir.

Aileden uzaklaşma, kısa vadede kaygıyı azaltabilse de çözülmemiş duygusal süreçler farklı ilişkilerde yeniden ortaya çıkabilmektedir (Kerr ve Bowen, 1988). Örneğin aileyle temasını azaltan bir bireyin romantik ilişkilerinde yoğun terk edilme kaygısı yaşaması bu duruma örnek olarak gösterilebilir.

Araştırmalar, duygusal kopmanın uzun vadede ilişkisel uyum güçlükleri ve kaçınma davranışlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (Keeshin ve Dubowitz,

2013). Bu nedenle kavram, bireysel sorunların aile sistemi bağlamında ele alınmasının önemini ortaya koymaktadır.

4.1.7. Toplumsal Duygusal Süreç

Toplumsal duygusal süreç, aile sistemlerinin içinde bulunduğu sosyal, ekonomik ve kültürel koşullardan bağımsız değerlendirilemeyeceğini ifade etmektedir (Kerr ve Bowen, 1988). Bu yaklaşım, bireysel ve ailevi işleyişin makro düzey toplumsal yapılarla sürekli etkileşim halinde olduğunu vurgulamaktadır.

Ekonomik krizler, göç, savaş ve sosyal eşitsizlikler gibi yapısal faktörler, aile içi stres düzeyini artırarak ebeveynlik işlevlerini zayıflatabilmektedir (Conger ve ark., 2010). Düşük sosyoekonomik koşulların çocuk gelişimi üzerindeki etkisi çoğunlukla aile içi ilişkiler aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kültürel normlar ve değer sistemleri, aile içi rollerin ve ilişki biçimlerinin şekillenmesinde belirleyici olmaktadır (Bradley ve Corwyn, 2002). Bu nedenle bireysel ve ailevi sorunların, geniş toplumsal bağlam içinde ele alınması gerektiği kabul edilmektedir.

4.2. Bowen Aile Sistemleri Kuramı Çerçevesinde Sağlık Tedbirleri

5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu kapsamında düzenlenen sağlık tedbiri, çocuğun fiziksel ve ruhsal sağlığının korunması, tedavi edilmesi ve gerekli sağlık hizmetlerinden yararlanmasının sağlanmasına yönelik koruyucu ve destekleyici tedbirlerden biri olarak tanımlanmaktadır (Çocuk Koruma Kanunu, 2005). Bu tedbir, çocuğun sağlık kuruluşlarına yönlendirilmesinin ötesinde; tedavi sürecinin izlenmesini, sürekliliğinin sağlanmasını ve çocuğun sağlık hakkının korunmasına yönelik müdahaleleri kapsamaktadır. Bu yönüyle sağlık tedbiri, hukuki bir düzenleme olmasının yanında sosyal hizmet uygulamalarıyla birlikte yürütülen çok boyutlu bir müdahale alanı niteliği taşımaktadır.

Çocuk koruma alanında yürütülen değerlendirmelerde, çocukların karşı karşıya kaldıkları risklerin önemli bir bölümünün aile yapısı, bakım koşulları ve aile içi işlevsellik sorunlarıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Yolcuoğlu, 2009). Yolcuoğlu'na (2009) göre korunma ihtiyacı olan çocukların yaşadığı ihmal, yetersiz bakım ve duygusal destek eksikliği gibi sorunlar, çoğu zaman aile sistemi içerisindeki işlev bozukluklarıyla bağlantılı biçimde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle çocukların yaşadığı sağlık ve uyum sorunlarının bireysel düzeyde değerlendirilmesi yeterli görülmemekte; bu sorunların ortaya çıktığı aile ortamı, bakım ilişkileri ve sosyal çevre koşullarıyla birlikte ele alınması gerekmektedir (Yolcuoğlu, 2009). Bu doğrultuda sağlık tedbiri kapsamında yürütülen değerlendirmelerde, çocuğun sağlık durumunun yanında aile içindeki bakım kapasitesi, ebeveyn sorumlulukları ve aile üyeleri arasındaki ilişkisel süreçlerin dikkate alınması önem kazanmaktadır. Bu bağlamda Bowen Aile Sistemleri Kuramı, bireyin yaşantısını içinde bulunduğu aile bağlamından ayrı düşünmenin

mümkün olmadığını vurgulayan bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır. Kurama göre aile, üyeleri arasında karşılıklı etkileşimin sürdüğü dinamik bir yapı niteliği taşımakta; bireysel düzeyde ortaya çıkan sorunlar çoğu zaman aile sistemi içerisindeki duygusal süreçlerin ve ilişki örüntülerinin bir yansıması olarak değerlendirilmektedir (Miller ve ark., 2004). Bowen'ın kuramı, bireysel sorunların kişisel özelliklerle sınırlı biçimde açıklanamayacağını, aile üyeleri arasındaki iletişim biçimlerinin, duygusal bağların ve kaygı düzeyinin bireyin işlevselliği üzerinde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır (Kerr ve Bowen, 1988). Bu sistemik bakış açısı, sağlık tedbiri kapsamındaki çocukların yaşadığı güçlüklerin bireysel sağlık problemi olarak değil, aile içi ilişkiler ve bakım süreçleriyle birlikte ele alınmasını gerekli kılmaktadır. Bu doğrultuda sağlık tedbiri sürecinde çocuğun fiziksel ya da psikolojik belirtilerine odaklanılması yeterli görülmemekte; çocuğun aile içindeki rolü, ebeveynlerle kurduğu ilişki, ailedeki çatışma düzeyi ve duygusal bağların niteliği de değerlendirmeye dahil edilmektedir. Örneğin çocuğun kaygı belirtilerinin artması, bireysel bir sorun olmanın yanında aile içindeki yoğun çatışma, aşırı koruyuculuk ya da duygusal mesafe ile ilişkili bir durum olarak değerlendirilebilmektedir (Nichols ve Davis, 2021). Bu nedenle sağlık tedbiri kapsamında yürütülen müdahalelerde, çocuğa yönelik bireysel destek çalışmalarının yanında aile içindeki etkileşim örüntülerini ve bakım ilişkilerini kapsayan bütüncül bir yaklaşımın benimsenmesi gerekmektedir.

4.1. Benliğin Ayırışması: Duygusal Yakınlık ve Özerklik

Bowen Aile Sistemleri Kuramı'nda benliğin ayrışması, bireyin duygusal etkileşimler içerisinde kendi düşünce ve duygularını ayırt edebilme ve bu doğrultuda hareket edebilme kapasitesi olarak tanımlanmaktadır (Bowen, 1978). Bu kavram, bireyin hem ilişkilerini sürdürebilmesi hem de kendi benliğini koruyabilmesi açısından merkezi bir öneme sahiptir. Bowen (1978), bireyin aile içindeki yoğun duygusal süreçlerden tamamen kopmadan, ancak bu süreçler içerisinde kendi düşünsel bütünlüğünü koruyabilmesinin sağlıklı işleyiş açısından belirleyici olduğunu ifade etmektedir. Bu bağlamda benliğin ayrışması, bireyin hem duygusal bağlarını sürdürebilmesi hem de bu bağlar içerisinde bağımsız kararlar alabilmesiyle ilişkilendirilmektedir.

Benliğin ayrışması düzeyi ile bireylerin psikolojik uyumları arasındaki ilişkinin, özellikle aile terapisi, aile sistemleri kuramı ve klinik psikoloji literatüründe sıklıkla ele alındığı görülmektedir (Kerr ve Bowen, 1988; Titelman, 2014). Bowen Aile Sistemleri Kuramı temelinde yürütülen çalışmalar, benliğin ayrışması düzeyinin bireylerin kaygı düzeyi, stresle baş etme becerileri, kişilerarası ilişki örüntüleri ve psikolojik iyi oluşları üzerinde belirleyici etkiler oluşturduğunu ortaya koymaktadır (Davies ve Martin, 2013). Özellikle aile sistemleri literatüründe düşük benlik ayrışmasının yoğun duygusal tepkiler, ilişki

çatışmaları ve psikolojik uyum sorunlarıyla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Titelman, 2014).

Bu kapsamda Miller ve arkadaşları (2004), Bowen kuramına ilişkin çalışmaları değerlendirdikleri araştırmalarında, benliğin ayrışması düzeyi ile kaygı, psikolojik uyum ve kişilerarası ilişkiler arasında anlamlı ilişkiler bulunduğunu belirtmektedir. Araştırmada düşük ayrışma düzeyine sahip bireylerin stresli durumlara daha yoğun duygusal tepkiler verdikleri ve ilişkisel çatışmalardan daha fazla etkilendikleri ifade edilmektedir. Buna karşılık ayrışma düzeyi yüksek bireylerin, duygusal ve bilişsel süreçleri daha dengeli yönetebildikleri, kişilerarası ilişkilerde daha işlevsel tutumlar geliştirebildikleri ve stres karşısında daha uyumlu baş etme stratejileri kullanabildikleri belirtilmektedir (Kerr ve Bowen, 1988). Psikolojik danışma ve aile terapisi literatüründe de benliğin ayrışmasının depresyon, kronik kaygı ve duygusal bağımlılık gibi sorunlarla ilişkili olduğu; yüksek ayrışma düzeyinin ise psikolojik dayanıklılığı destekleyen önemli bir unsur olarak değerlendirildiği görülmektedir (Repetti ve ark., 2002).

Sağlık tedbiri kapsamında değerlendirilen çocuklar açısından benliğin ayrışması, özellikle ebeveynlerle kurulan ilişkiler bağlamında önem kazanmaktadır. Düşük ayrışma düzeyine sahip ebeveynlerin, kendi kaygılarını çocuklara daha fazla yansıtabildikleri ve bu durumun çocukların psikososyal uyumunu olumsuz etkileyebildiği belirtilmektedir (Miller ve ark., 2004). Bu durum, çocukların sağlık sorunlarıyla baş etme süreçlerini, tedaviye uyumlarını ve aile içindeki ilişkilerini de etkileyebilmektedir. Özellikle kronik sağlık sorunları, davranışsal güçlükler, ihmal ya da duygusal örselenme yaşayan çocukların aile ilişkileri incelendiğinde; yoğun kaygı, aşırı koruyuculuk, duygusal bağımlılık ya da çatışmalı ilişki örüntülerinin süreç üzerinde belirleyici olabildiği değerlendirilmektedir (Knafl ve ark., 2013; Qui ve ark., 2021). Bu çerçevede çocukta ortaya çıkan bazı sağlık ve davranış sorunlarının, yalnızca bireysel faktörlerle değil, aile içindeki duygusal etkileşimlerle de bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle sağlık tedbiri sürecinde çocuğun yaşadığı güçlüklerin ele alınmasında, ebeveynlerin duygusal işleyiş biçimlerinin ve aile içi ilişkilerin de dikkate alınması gerekmektedir.

Bowen Aile Sistemleri Kuramı'nda sağlıkla ilişkili sorunlar, bireysel bir belirti olmanın ötesinde, aile sistemi içerisindeki duygusal süreçlerle ilişkili biçimde ele alınmaktadır (Bowen, 1978). Bu kuramsal çerçevede çocuğun yaşadığı psikolojik ya da fiziksel sorunların, aile üyeleri arasındaki kaygı düzeyi, ilişki örüntüleri ve duygusal işleyişten bağımsız değerlendirilemeyeceği belirtilmektedir (Kerr ve Bowen, 1988). Kuramda benliğin ayrışması, bireyin yoğun duygusal süreçler içerisinde düşünsel işlevselliğini sürdürebilme kapasitesi olarak tanımlanmakta; düşük ayrışma düzeyinin aile içi kaygının daha yoğun yaşanmasına ve ilişkisel gerilimlerin artmasına zemin hazırlayabileceği

ifade edilmektedir (Bowen, 1978). Bu bağlamda sağlık tedbiri sürecinin, çocuğun tedaviye erişiminin izlenmesine ek olarak aile sistemi içerisindeki duygusal işleyişin değerlendirilmesini içeren bir yapıda ele alınabileceği belirtilmektedir (Titelman, 2014). Aile sistemi literatüründe aile üyeleri arasındaki duygusal örüntülerin çocuğun psikososyal uyumu üzerinde belirleyici etkiler oluşturabileceği ve müdahale süreçlerinde bu ilişkisel yapının dikkate alınmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır (Lin ve ark., 2024).

4.2. Üçgenleşme: Sistemik Kurumsal Müdahale

Bowen Aile Sistemleri Kuramı çerçevesinde üçgenleşme, iki kişi arasında oluşan duygusal gerilimin doğrudan ele alınmak yerine üçüncü bir kişi ya da unsur aracılığıyla dengelenmeye çalışılması şeklinde açıklanmaktadır (Bowen, 1978). Kurama göre ikili ilişkilerde artan gerilim, çoğu zaman taraflar arasında çözülmek yerine sisteme yeni bir kişinin dahil edilmesiyle dağıtılmakta ve böylece duygusal yük paylaşılmaktadır. Bu süreç, aile içindeki etkileşimlerin daha geniş bir yapıya yayılmasına neden olurken, üçgenleşme ilişkilerin sürekliliğini sağlayan temel düzenleyici mekanizmalardan biri olarak ortaya çıkmaktadır. Bowen (1978), bu yapının aile sisteminin en küçük ancak en dengeli ilişki biçimi olduğunu ve özellikle kaygının yönetilmesinde işlev gördüğünü belirtmektedir.

Aile sistemleri literatüründe üçgenleşme süreci, özellikle ebeveynler arasındaki çatışmanın çocuk üzerinden dolaylı biçimde ifade edilmesiyle somutlaşmaktadır. Bu durumda çocuk, iki yetişkin arasındaki gerilimi dengeleyen bir konuma yerleşebilmekte ve zamanla bu rol kalıcı hale gelebilmektedir. Salvador Minuchin (1974), aile yapısındaki sınır sorunları ve rol karmaşasının çocuk üzerinde belirgin etkiler yarattığını ve çocukların çoğu zaman aile içindeki işlevsel sorunların taşıyıcısı haline gelebildiğini belirtmektedir. Bu bağlamda üçgenleşme, bir ilişki düzenleme mekanizması değil, çocuk üzerinde psikososyal yük oluşturan bir süreç olarak değerlendirilmektedir.

Sağlık tedbiri uygulamaları açısından bakıldığında, üçgenleşme süreçlerinin aile üyeleri arasında değil, kurumların dahil olduğu daha geniş bir sistem içinde de ortaya çıkabildiği görülmektedir. Özellikle ebeveynler arasındaki çatışmanın doğrudan ele alınmadığı durumlarda, çocuk üzerinden sağlık sistemi, mahkeme ya da sosyal hizmet birimleri sürece dahil edilmekte ve bu kurumlar dolaylı biçimde üçgenin bir parçası haline gelebilmektedir. Bu durumda çocuğun yaşadığı sağlık sorunu, bireysel bir problem olmaktan çıkarak, aile içindeki gerilimin kurumsal alana yansıdığı bir aracı konuma dönüşebilmektedir. Bu tür durumlarda çocuk hem aile içi ilişkilerin hem de kurumsal beklentilerin kesişim noktasında yer almakta ve çok katmanlı bir baskı altında kalabilmektedir.

Bu bağlamda sosyal hizmet uzmanının rolü, çocuğun tedavi sürecini izlemek ya da sağlık hizmetine erişimini sağlamakla sınırlı değildir. Aile içindeki ilişkisel

örüntüleri ve üçgenleşme süreçlerini fark ederek, müdahalenin bu dinamikleri dikkate alacak şekilde yapılandırılması gerekmektedir. Aile sistemleri yaklaşımı, müdahalenin yalnızca bireye odaklanmasının çoğu durumda yetersiz kalabileceğini ve ilişkisel bağlamın göz ardı edilmesinin sorunun devamlılığına zemin hazırlayabileceğini ortaya koymaktadır (Masarik ve Conger, 2017). Bu doğrultuda uzmanın, aile üyeleri arasındaki iletişimi güçlendirmeye yönelik çalışmalar yürütmesi, ebeveynler arasındaki sorumluluk paylaşımını netleştirmesi ve çocuğun sistem içindeki “taşıyıcı” rolünü azaltmaya yönelik müdahaleler geliştirmesi önem taşımaktadır. Ayrıca üçgenleşme süreçlerinin aile üyeleriyle sınırlı kalmayıp, sistemin dışındaki kişiler ya da kurumların da bu yapıya dahil olabildiği ifade edilmektedir (Bowen, 1978). Bu bağlamda kurumsal aktörlerin de zaman zaman bu ilişkisel örüntünün bir parçası haline gelebildiği değerlendirilmektedir. Bu nedenle sosyal hizmet müdahalesinin, çocuğun mevcut durumuna odaklanan bir yaklaşımla sınırlı kalmaması; aile sistemi, kurumlar ve çocuğun bulunduğu sosyal çevre arasındaki etkileşimi bütüncül bir bakış açısıyla ele alması gerekmektedir. Bu yaklaşım hem çocuğun üzerindeki yükün azaltılmasına hem de müdahalenin daha sürdürülebilir ve etkili hale gelmesine katkı sağlamaktadır (Bowen, 1978).

4.3. Kardeş Konumu: Rol Dağılımı ve Bakım Sorumluluğu

Bowen Aile Sistemleri Kuramı’nda kardeş konumu, aile üyeleri arasındaki sorumluluk dağılımını, ilişki biçimlerini ve çocukların aile sistemi içerisindeki rollerini etkileyen önemli kavramlardan biri olarak değerlendirilmektedir (Bowen, 1978). Kurama göre kardeşler arasındaki doğum sırası ve aile içinde üstlenilen roller, çocukların duygusal işleyişini ve aile içerisindeki konumunu belirleyebilmektedir (Kerr ve Bowen, 1988).

Sağlık tedbiri kapsamındaki çocuklar açısından kardeş konumu, aile içerisindeki bakım yükünün ve sorumlulukların nasıl dağıldığını anlamada önemli bir değerlendirme alanı oluşturmaktadır. Bazı ailelerde bir çocuğun “sorun yaşayan çocuk” olarak konumlandırılması, diğer kardeşlerin daha fazla sorumluluk üstlenmesine neden olabilmektedir. Özellikle ebeveyn işlevselliğinin zayıfladığı ailelerde büyük kardeşlerin bakım veren role yöneldiği, küçük kardeşlerin ihtiyaçlarını karşılamaya çalıştığı ve ebeveyn benzeri sorumluluklar üstlenebildiği görülmektedir (Minuchin, 1974). Bu durum çocukların kendi gelişimsel ihtiyaçlarının geri planda kalmasına, yoğun sorumluluk hissi geliştirmelerine ve duygusal yüklerinin artmasına yol açabilmektedir.

Sağlık tedbiri sürecinde kardeşler arasındaki rol dağılımı, çocuğun yaşadığı sağlık sorunlarının aile sistemi içerisindeki etkilerini anlamada önemli hale gelmektedir. Örneğin sağlık tedbiri altındaki çocuğun aile içerisinde “problem yaşayan çocuk” olarak tanımlanması, diğer kardeşlerin daha uyumlu ya da görünmez roller geliştirmesine neden olabilmektedir (Stoltenborgh ve ark., 2013). Bu süreçte bazı kardeşlerin aile içindeki çatışmalardan uzak durmaya

çalıştığı, bazılarının ebeveynlerin beklentilerini karşılayan “sorunsuz çocuk” rolünü üstlendiği gözlemlenebilmektedir. Bu durum kardeşler arasında duygusal uzaklaşma, rekabet, suçluluk hissi ve ihmal edilmişlik duygularına yol açabilmektedir.

Bowen kuramı açısından değerlendirildiğinde, sağlık tedbiri sürecinde ortaya çıkan sorunların çocuğun bireysel özelliklerinden bağımsız ele alınması mümkün görülmemektedir. Bu nedenle sosyal hizmet değerlendirmelerinde kardeş ilişkilerinin, bakım sorumluluklarının ve aile içindeki rol dağılımının dikkate alınması gerekmektedir. Müdahale sürecinde aile üyeleri arasındaki işlevsiz rol örüntülerinin fark edilmesi, bakım yükünün dengeli biçimde düzenlenmesi ve kardeşler arasındaki ilişkilerin desteklenmesine yönelik çalışmalar yürütülmesi önem taşımaktadır (Nichols ve Davis, 2021).

4.4. Aile Yansıtma Süreci: ‘Semptom Taşıyıcısı Çocuk’ ve Tanımlanmış Hasta

Bowen Aile Sistemleri Kuramı çerçevesinde, aile içerisinde ortaya çıkan gerilim ve işlevsel sorunların çoğu zaman sistemin belirli bir üyesi üzerinden görünür hale geldiği ifade edilmektedir. Bu bağlamda ailedeki duygusal yükün belirli bir bireyde yoğunlaşması, literatürde “tanımlanmış hasta” kavramı ile açıklanmaktadır. Tanımlanmış hasta, aile sisteminde var olan ancak doğrudan ifade edilemeyen çatışma ve kaygıların, bir birey üzerinden dışa vurulması durumunu ifade etmektedir (Nichols, 2013). Bu kişi çoğu zaman çocuk olmakta ve ailedeki ilişkisel sorunların görünür yüzü haline gelmektedir. Örneğin ebeveynler arasında yoğun çatışma, iletişim kopukluğu veya uzun süreli duygusal uzaklık bulunan ailelerde, çocukta okul başarısında düşme, davranış sorunları, kaygı belirtileri ya da psikosomatik şikâyetlerin ortaya çıkması, sistemdeki gerilimin çocuğa yansması olarak değerlendirilebilmektedir (Cummings ve Davies, 2010; Repetti ve ark., 2002 Rhoades, 2008). Bu durumda çocuğun yaşadığı güçlükler bireysel bir patoloji olarak değil, aile içi etkileşimlerin bir çıktısı olarak okunabilmektedir.

Aile sistemleri yaklaşımına ilişkin çalışmalar, çocuklarda ortaya çıkan davranışsal ve duygusal sorunların, bireysel özelliklerle değil, aile içindeki etkileşim örüntüleriyle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim Nichols (2013), çocuklarda gözlenen semptomların sıklıkla aile sistemindeki işlevsizliklerin bir göstergesi olarak ele alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Benzer şekilde Minuchin (1974), aile yapısındaki sınır sorunları, rol karmaşası ve iletişim bozukluklarının çocuk üzerinden semptomatik biçimde ortaya çıkabildiğini belirtmektedir. Bu doğrultuda çocuk, bireysel bir sorun yaşayan kişi değil, aile sisteminin işleyişine ilişkin önemli ipuçları sunan bir konumda değerlendirilmektedir.

Sağlık tedbiri kapsamında izlenen çocuklar açısından bu durum daha görünür hale gelmektedir. Örneğin kronik hastalık, tedaviye uyum güçlüğü veya

tekrarlayan hastane başvuruları olan çocukların ailelerinde, ebeveynlerin sorumluluk çatışmaları ya da bakım yükünün tek bir ebeveynde yoğunlaşması, çocuğun “hasta rolü” üzerinden sistemde merkezileşmesine yol açabilmektedir (Kazak ve ark., 2016; Qiu ve ark., 2021). Benzer şekilde, ebeveynlerin kendi aralarındaki çatışmayı doğrudan ifade edemedikleri durumlarda, çocuğun sağlık şikâyetleri üzerinden dolaylı bir iletişim kurulduğu gözlemlenebilmektedir (Pinquart ve Teubert, 2012).

Bu çerçevede sağlık tedbiri kapsamında izlenen çocukların yaşadığı sağlık ve psikososyal sorunların bireysel düzeyde ele alınması yeterli olmamaktadır. Çocukta ortaya çıkan belirtiler, çoğu zaman aile içindeki bakım ilişkileri, ebeveyn tutumları ve duygusal etkileşimlerle bağlantılıdır. Dolayısıyla sosyal hizmet uygulamalarında, çocuğun tedavi sürecinin yanında aile sisteminin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu yaklaşım, çocuğun yaşadığı sorunun yalnızca semptom düzeyinde değil, bu semptomu ortaya çıkaran ilişkisel bağlam içerisinde ele alınmasını mümkün kılmaktadır (Nichols, 2013).

4.5. Çok Kuşaklı Aktarım Süreci: Ailesel Örüntülerin Sürekliliği

Bowen Aile Sistemleri Kuramı’nda çok kuşaklı aktarım süreci, aile içinde var olan duygusal örüntülerin, ilişki biçimlerinin ve başa çıkma stratejilerinin nesiller boyunca aktarılmasını ifade etmektedir (Bowen, 1978). Bowen (1978), aile üyeleri arasındaki benlik ayrışması düzeylerinin kuşaktan kuşağa aktarılabilirliğini ve bu aktarımın zaman içerisinde bireyler arasında belirgin farklılıklara yol açabildiğini belirtmektedir. Bu çerçevede aile sistemi, mevcut ilişkilerden oluşan bir yapı değil; geçmiş kuşaklardan devralınan duygusal süreçlerin de etkili olduğu dinamik bir bütün olarak değerlendirilmektedir.

Aile sistemleri literatüründe, çok kuşaklı aktarım sürecinin özellikle kaygı düzeyi, ilişki örüntüleri ve ebeveynlik tutumları üzerinden sürdüğü ifade edilmektedir. Kerr ve Bowen (1988), aile üyelerinin duygusal tepkisellik düzeylerinin ve ilişki kurma biçimlerinin, ebeveynlerden çocuklara aktarılacak benzer örüntülerin yeniden üretilebildiğini vurgulamaktadır. Örneğin, duygusal olarak aşırı müdahaleci ve kontrolcü ebeveynlik tutumlarının sonraki kuşakta benzer şekilde tekrar edebilmesi ya da tam tersi biçimde duygusal olarak uzak ve sınırlı ilişkilerin nesiller boyunca devam edebilmesi bu aktarım sürecine örnek olarak gösterilebilir (Elliott ve ark., 2020; Harold ve Sellers, 2018; van Dijk ve ark., 2020). Bu bağlamda çocukların yaşadığı bazı psikososyal sorunların, mevcut aile koşullarıyla değil, geçmiş kuşaklardan devralınan ilişki biçimleriyle de bağlantılı olabileceği değerlendirilmektedir (Kerr ve Bowen, 1988). Dolayısıyla bireyin içinde bulunduğu aile sistemini anlamak, bu sistemin geçmişine ilişkin örüntüleri de analiz etmeyi gerektirmektedir.

Sağlık tedbiri kapsamında değerlendirilen çocuklar açısından çok kuşaklı aktarım süreci, özellikle ihmal, bakım yetersizliği ve ebeveynlik sorunlarının sürekliliği bağlamında önem kazanmaktadır. Çocuk koruma alanına ilişkin

değerlendirmelerde, aile içindeki bakım ve ilişki sorunlarının çoğu zaman önceki kuşaklarda da benzer biçimde var olabildiği belirtilmektedir (Yolcuoğlu, 2009). Örneğin, geçmiş kuşakta ihmal ve yetersiz bakım deneyimi yaşamış ebeveynlerin kendi çocuklarına yönelik bakım süreçlerinde benzer yetersizlik örüntülerini tekrar edebildiği; bu durumun da sağlık tedbiri kapsamında izlenen çocuklarda süregelen müdahale ihtiyacına yol açabildiği belirtilmektedir (Lin ve ark., 2024). Bu durum, çocukta ortaya çıkan sorunların mevcut ebeveyn tutumlarıyla sınırlı kalmadığını; daha geniş bir aile geçmişi içerisinde ele alınması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle sağlık tedbiri sürecinde yapılan değerlendirmelerde, çocuğun içinde bulunduğu aile sisteminin mevcut yapısı değil, geçmiş kuşaklara dayanan ilişki örüntüleri de dikkate alınmalıdır.

Bu çerçevede sosyal hizmet uygulamalarında genogram gibi araçlar, aile sisteminin çok kuşaklı yapısının anlaşılmasında önemli bir işlev görmektedir. Genogram, aile üyeleri arasındaki ilişkilerin, rollerin ve kuşaklar boyunca tekrar eden örüntülerin şematik olarak gösterilmesine olanak tanıyan bir değerlendirme aracı olup, ailedeki etkileşim biçimlerinin daha sistematik biçimde analiz edilmesini sağlamaktadır (Kerr ve Bowen, 1988). Bu araç sayesinde aile üyeleri arasındaki bağlar, duygusal yakınlık ya da kopukluk düzeyleri, geçmiş kuşaklara ait önemli yaşam olayları ve tekrar eden sorun alanları bütüncül bir biçimde değerlendirilebilmektedir. Bu durum, çocuğun yaşadığı sorunların mevcut koşullar üzerinden değil, daha geniş bir aile geçmişi ve ilişki bağlamı içerisinde ele alınmasına imkan tanımaktadır.

4.6. Duygusal Kopma: Fiziksel ve İlişkisel Mesafe

Bowen Aile Sistemleri Kuramı'nda duygusal kopma, bireyin aile sistemi içerisindeki yoğun kaygı ve çatışmadan uzaklaşmak amacıyla aile üyeleriyle olan duygusal bağlarını sınırlandırması şeklinde açıklanmaktadır (Kerr ve Bowen, 1988). Bu süreçte birey, ilişkilerdeki gerilimi azaltabilmek amacıyla aile üyeleriyle fiziksel ya da duygusal mesafe geliştirebilmektedir. Ancak Bowen kuramına göre bu uzaklaşma, ilişki sorunlarının çözüldüğü anlamına gelmemekte; çoğu zaman çözülmemiş duygusal süreçlerin farklı biçimlerde devam ettiğini göstermektedir (Bowen, 1978).

Sağlık tedbiri kapsamındaki çocuklar açısından duygusal kopma, aile üyeleri arasındaki iletişim sorunları, bakım süreçlerindeki yetersizlikler ve ilişki uzaklaşma bağlamında önem kazanmaktadır. Bazı ailelerde ebeveynlerin çocukla kurduğu ilişkinin duygusal açıdan zayıf olduğu, çocuğun ihtiyaçlarının yeterince fark edilmediği ya da aile üyelerinin sorunlardan kaçınma eğilimi gösterdiği gözlemlenebilmektedir. Örneğin uzun süreli ihmal geçmişi bulunan ailelerde çocuğun sağlık sorunlarının yalnızca kriz anlarında görünür hale gelmesi veya ebeveynlerin sağlık hizmeti süreçlerine düzenli katılım göstermemesi bu duruma örnek olarak değerlendirilebilmektedir (Keeshin ve Dubowitz, 2013; Stoltenborgh ve ark., 2013.) Bu durum çocuğun duygusal destekten yoksun

kalmasına, ie kapanmasına ve yaşıadığı sorunları ifade etmekte glk yaşıamasına neden olabilmektedir (Nichols ve Davis, 2021).

Duygusal kopma süreçleri, sağlık tedbiri uygulamalarında tedavi sürecinin sürdürülebilirliğini etkileyebilmektedir. Özellikle aile üyelerinin çocukla ilgili sorumluluklardan uzaklaşması, sağlık hizmetlerine düzenli katılımın sağlanamaması ya da çocuğun yaşıadığı sorunların görmezden gelinmesi gibi durumlar müdahale sürecini zorlaştırabilmektedir. Bu bağlamda çocuğun yaşıadığı sağlık sorunlarının, aile sistemi içerisindeki duygusal uzaklaşma ve iletişim örüntüleriyle birlikte değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle sosyal hizmet müdahalesinin, çocuğun sağlık hizmetine erişimini sağlamanın yanında aile yeleri arasındaki iletişimi güçlendirmeye, duygusal farkındalığı artırmaya ve ilişkisel uzaklaşmayı azaltmaya yönelik çalışmaları kapsaması gerekmektedir. Bowen kuramı açısından değerlendirildiğinde, aile yeleri arasındaki duygusal bağların güçlendirilmesi ve sorunların açık iletişim yoluyla ele alınması, sağlık tedbiri sürecinin daha işlevsel hale gelmesine katkı sağlamaktadır (Kerr ve Bowen, 1988). Bu süreçte genogram çalışmaları aracılığıyla aile içi duygusal mesafe örüntülerinin görünür hale getirilmesi, aile yeleri arasındaki üçgenleşme süreçlerinin fark edilmesi ve bireylerin kendi duygusal tepkilerini ayırt edebilme kapasitesinin güçlendirilmesi müdahale sürecine katkı sağlamaktadır (McGoldrick ve ark., 2008).

4.7. Toplumsal Duygusal Süreç: Sosyal Riskler ve Aile Sistemi

Bowen Aile Sistemleri Kuramı'nda toplumsal duygusal süreç, toplum düzeyinde yaşanan ekonomik, sosyal ve kültürel gerilimlerin aile sistemi ve bireyler üzerindeki etkilerini açıklayan kavramlardan biri olarak ele alınmaktadır (Kerr ve Bowen, 1988). Kurama göre aile sistemi, içinde bulunduğu toplumsal yapıdan bağımsız biçimde değerlendirilememekte; toplumsal düzeyde yaşanan kaygı, belirsizlik ve stres faktörleri aile içi ilişkilere doğrudan yansıyabilmektedir (Bowen, 1978). Bu bağlamda toplumsal duygusal süreç, bireysel psikolojik durumların ötesinde, aile sisteminin işlevselliğini belirleyen yapısal bir arka plan olarak değerlendirilmektedir.

Sağlık tedbiri kapsamındaki çocuklar açısından toplumsal duygusal süreç, özellikle yoksulluk, işsizlik, sosyal dışlanma, g, aile içi stres ve yetersiz sosyal destek gibi risk alanlarıyla ilişkili biçimde önem kazanmaktadır. ocuk koruma alanında yapılan değerlendirmelerde, ailelerin yaşıadığı ekonomik ve sosyal güçlüklerin bakım süreçlerini, ebeveyn işlevselliğini ve çocukların sağlık hizmetlerine erişimini olumsuz etkileyebildiği belirtilmektedir (Yolcuoğlu, 2009). Bu durum, çocukların yaşıadığı sağlık ve uyum sorunlarının bireysel etkenlerin yanında toplumsal koşullarla da ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle sosyoekonomik dezavantajın yoğun olduğu ailelerde, sağlık hizmetlerine düzenli erişim, tedaviye uyum ve koruyucu sağlık hizmetlerinden yararlanma oranlarının düşebildiği; bunun da çocuklarda sağlık sorunlarının geç

fark edilmesine yol açabildiği ifade edilmektedir (Bradley ve Corwyn, 2002; Dubowitz ve ark., 2000).

Toplumsal düzeyde yaşanan yoğun stres ve yetersizlikler, aile üyeleri arasındaki çatışma düzeyini artırabilmekte ve aile sisteminin işlevselliğini zayıflatabilmektedir. Özellikle ekonomik yetersizlik yaşayan ailelerde ebeveynlerin kaygı düzeyinin arttığı, bu durumun çocuklarla kurulan ilişkilere ve bakım süreçlerine yansıtılabildiği ifade edilmektedir (Conger ve ark., 2010). Sağlık tedbiri kapsamındaki çocukların yaşadığı bazı ihmal, bakım yetersizliği ve duygusal destek eksikliği durumlarının, ailelerin içinde bulunduğu sosyal koşullarla bağlantılı biçimde ortaya çıkabildiği değerlendirilmektedir. Aile stres modeli çerçevesinde, ekonomik baskıların ebeveyn psikolojik iyi oluşunu olumsuz etkileyerek disiplin, bakım verme ve duygusal erişilebilirlik süreçlerinde zayıflamaya yol açtığı ve bunun çocuk uyumunu doğrudan etkilediği belirtilmektedir (Masarik ve Conger, 2017).

Bu bağlamda sağlık tedbiri sürecinin, çocuğun bireysel sağlık sorunlarına odaklanan dar bir müdahale alanı şeklinde ele alınması yeterli görülmemektedir. Sosyal hizmet müdahalesinin, ailenin yaşadığı toplumsal riskleri, ekonomik yetersizlikleri ve sosyal destek ihtiyaçlarını da kapsayacak biçimde yapılandırılması gerekmektedir. Bu yaklaşım, çocuğun sağlık hakkının korunmasının yanında aile sisteminin güçlendirilmesine ve müdahalenin sürdürülebilir hale gelmesine katkı sağlamaktadır (Nichols ve Davis, 2021). Bu nedenle müdahale sürecinin yalnızca bireysel vaka yönetimi değil, aile ve çevresel sistemleri içeren çok düzeyli bir değerlendirme yaklaşımıyla yürütülmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Barut, 2023; Spratt ve Callan, 2004).

5. Sonuç ve Öneriler

Bu seminer çalışmasında, 5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu kapsamında uygulanan sağlık tedbirleri Bowen Aile Sistemleri Kuramı çerçevesinde ele alınmış; çocuklarda gözlenen davranışsal ve ruhsal belirtilerin aile sistemi içerisindeki duygusal süreçlerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen kuramsal çerçeve, sağlık tedbirlerinin yalnızca bireysel belirtilere odaklanan bir müdahale alanı olmadığını; aksine aile içi ilişkiler, iletişim örüntüleri, kuşaklararası aktarım süreçleri ve toplumsal risk etkenleriyle birlikte ele alınması gereken çok boyutlu bir yapı olduğunu göstermiştir.

Bowen Aile Sistemleri Kuramı'nın temel kavramları olan benliğin ayrışması, üçgenleşme, kardeş konumu, aile yansıtma süreci, çok kuşaklı aktarım, duygusal kopma ve toplumsal duygusal süreç; sağlık tedbiri kapsamındaki çocukların yaşadığı sorunların anlaşılmasında bütüncül bir kuramsal zemin sunmaktadır. Özellikle "semptom taşıyıcısı çocuk" yaklaşımı, çocuklarda ortaya çıkan davranışsal ve duygusal belirtilerin çoğu durumda bireysel psikopatolojiyle sınırlı biçimde açıklanamayacağını; aile sisteminde çözülmemiş gerilim ve duygusal yüklerin bu belirtiler aracılığıyla görünür hale gelebildiğini ortaya

koymaktadır. Bu durum, çocuk koruma uygulamalarında sistemik değerlendirme yaklaşımının gerekliliğini güçlendirmektedir.

Sağlık tedbirlerinin yalnızca tedavi süreçlerinin izlenmesiyle sınırlı bir uygulama alanı olmadığı; çocuğun içinde bulunduğu aile sistemi, sosyal çevre ve toplumsal koşulların müdahalenin niteliğini doğrudan belirlediği görülmüştür. Bu doğrultuda çocuk koruma alanında aile merkezli, çok disiplinli ve bütüncül müdahale yaklaşımlarının güçlendirilmesi gerekmektedir. Sosyal hizmet uzmanları, psikologlar, sağlık çalışanları, eğitimciler ve hukuk profesyonelleri arasında geliştirilecek iş birliği, sağlık tedbirlerinin etkinliğini artıracak temel bir unsur olarak değerlendirilmektedir. Bu kapsamda, çocuk koruma alanında çalışan profesyonellerin sistemik aile kuramlarına ilişkin bilgi ve uygulama becerilerinin geliştirilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca sağlık tedbiri süreçlerinde ailelerin yalnızca izlenen veya denetlenen bir konumda değil, müdahalenin aktif ve sorumluluk paylaşan öznesi olarak ele alınması gerekmektedir.

Çocuk koruma sisteminde önleyici ve koruyucu hizmetlerin güçlendirilmesi de temel bir gereklilik olarak ortaya çıkmaktadır. Aile içi iletişim sorunları, ebeveynlik becerileri, ihmal ve istismar riskleri ile psikososyal güçlükleri hedefleyen erken müdahale programlarının yaygınlaştırılması, çocukların yüksek risk durumlarına maruz kalmasını azaltabilir. Bununla birlikte yoksulluk, sosyal dışlanma, göç, bağımlılık ve aile içi şiddet gibi toplumsal risk alanlarının çocuk koruma süreçlerine etkisinin sistematik biçimde dikkate alınması gerekmektedir.

Son olarak bu çalışma, sağlık tedbirlerini Bowen Aile Sistemleri Kuramı bağlamında kuramsal düzeyde ele alan bir değerlendirme niteliğindedir. Gelecek çalışmalarda, sağlık tedbiri kapsamındaki çocuklar ve ailelerle yürütülecek nitel ve nicel araştırmaların, kuramsal çerçevenin uygulamadaki karşılığını ortaya koyması açısından önemli katkılar sunacağı düşünülmektedir. Özellikle sistemik aile müdahalelerinin etkililiğini inceleyen uygulamalı araştırmaların artırılması hem sosyal hizmet literatürüne hem de çocuk koruma uygulamalarına katkı sağlayacaktır.

Kaynakça

- Akbaş, E., & Atasü Topçuoğlu, R. (2009). Modern çocukluk paradigmasının oluşumu: Eleştirel bir değerlendirme. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 20(1), 95–103.
- Akyüz, E. (2025). *Çocuk hukuku: Çocukların hakları ve korunması* (10. bs.). Pegem Akademi.
- Atatanır, H. (2022). Çocukluk olgusunun ve çocuk haklarının tarihsel gelişimi. *Uluslararası Sosyal Hizmet Araştırmaları Dergisi*, 2(2), 205-219.
- Barut, B. (2023). Feminist perspektiften cinsel istismar ve sosyal hizmet müdahalesi. *Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 57, 413–428. <https://doi.org/10.30794/pausbed.1213523>
- Bowen, M. (1978). *Family therapy in clinical practice*. Jason Aronson.
- Bradley, R. H., & Corwyn, R. F. (2002). Socioeconomic status and child development. *Annual Review of Psychology*, 53, 371–399. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135233>
- Brown, J. (1999). Bowen family systems theory and practice: Illustration and critique. *Australian and New Zealand Journal of Family Therapy*, 20(2), 94–103. <https://doi.org/10.1002/j.1467-8438.1999.tb00363.x>
- Conger, R. D., Conger, K. J., & Martin, M. J. (2010). Socioeconomic status, family processes, and individual development. *Journal of Marriage and Family*, 72(3), 685–704. <https://doi.org/10.1111/j.1741-3737.2010.00725.x>
- Cummings, E. M., & Davies, P. T. (2010). *Marital conflict and children: An emotional security perspective*. Guilford Press.
- Çocuk Koruma Kanunu. (2005). 5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu. *Resmî Gazete (Sayı: 25876)*.
- Davies, P. T., & Cummings, E. M. (2002). Effects of marital conflict on children: Recent advances and emerging themes in process-oriented research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(1), 31–63. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00003>
- Davies, P. T., & Martin, M. J. (2013). The reformulation of emotional security theory: The role of children's social defense in developmental psychopathology. *Development and Psychopathology*, 25(4), 1435–1454. <https://doi.org/10.1017/S0954579413000709>
- Davies, P. T., Sturge-Apple, M. L., Winter, M. A., Cummings, E. M., & Farrell, D. (2006). Child adaptational development in contexts of interparental conflict over time. *Child Development*, 77(1), 218–233. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2006.00863.x>

- Dirican, R. (2018). Tarihi süreçte çocukluk ve çocuk hakları. *Journal of Child and Development*, 2(2), 51-62. <https://doi.org/10.36731/cg.472028>
- Dubowitz, H., Giardino, A., & Gustavson, E. (2000). Child neglect: Guidance for pediatricians. *Pediatrics in Review*, 21(4), 111-116. <https://doi.org/10.1542/pir.21-4-111>
- Elliott, L., Thompson, K. A., & Fobian, A. D. (2020). A systematic review of somatic symptoms in children with a chronically ill family member. *Psychosomatic Medicine*, 82(4), 366-376. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000799>
- Er, F. (2024). The effects of military lifestyle and operational deployments on marital dynamics: A qualitative study of military spouses in Türkiye. *Armed Forces & Society*. <https://doi.org/10.1177/0095327X241305405>
- Esping-Andersen, G. (1990). *The three worlds of welfare capitalism*. Princeton University Press.
- Ferrera, M. (1996). The Southern model of welfare in social Europe. *Journal of European Social Policy*, 6(1), 17-37. <https://doi.org/10.1177/095892879600600102>
- Gençer, Ç., Er, F., Barut, B., & Kara, Y. (2021). Koruyucu sağlık hizmetlerinin sunumunda sosyal hizmet mesleğinin önemi. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 32(3), 1125-1142. <https://doi.org/10.33417/tsh.845895>
- Guo, J., & Gilbert, N. (2007). Welfare state regimes and family policy: A longitudinal analysis. *International Journal of Social Welfare*, 16(4), 307-313. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2397.2007.00470.x>
- Harold, G. T., & Sellers, R. (2018). Annual research review: Interparental conflict and youth psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(4), 374-402. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12893>
- İpek, A. (2012). Çocuk haklarının gelişimi ve karşılaştırmalı olarak anayasal açıdan değerlendirilmesi. *Selçuk Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi*, 20(1), 151-173. <https://doi.org/10.15337/SUHFD.2017.73>
- Karadoğan, U. C. (2019). “Çocuk ve Çocukluk” kavramının tarihsel süreçte değerlendirilmesi. *Çocuk ve Medeniyet*, 4(7), 195-226.
- Kazak, A. E., Sood, E., & Roberts, M. C. (2016). Pediatric psychology. In J. C. Norcross, G. R. VandenBos, D. K. Freedheim, & M. M. Domenech Rodríguez (Eds.), *APA handbook of clinical psychology: Roots and branches* (pp. 81-106). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/14772-005>
- Keeshin, B. R., & Dubowitz, H. (2013). Childhood neglect: The role of the paediatrician. *Paediatrics & Child Health*, 18(8), e39-e43.

- Kerr, M. E., & Bowen, M. (1988). *Family evaluation: An approach based on Bowen theory*. W. W. Norton & Company.
- Klever, P. (2009). Goal direction and effectiveness, emotional maturity, and nuclear family functioning. *Journal of Marital and Family Therapy*, 35(3), 308–324. <https://doi.org/10.1111/j.1752-0606.2009.00120.x>
- Knafl, K. A., Deatrick, J. A., Knafl, G. J., Gallo, A. M., Grey, M., & Dixon, J. (2013). Patterns of family management of childhood chronic conditions. *Journal of Pediatric Nursing*, 28(6), 523–535. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2013.03.006>
- Kurt, S. (2016). Çocuk haklarına ilişkin temel uluslararası belgeler ve Türkiye uygulaması. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 36. <https://doi.org/10.21560/spcd.28915>
- Lin, S. C., Kehoe, C., Pozzi, E., Lontos, D., & Whittle, S. (2024). Child emotion regulation mediates family factors and internalizing symptoms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 65(3), 260–274. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13894>
- Masarik, A. S., & Conger, R. D. (2017). Stress and child development: A review of the family stress model. *Current Opinion in Psychology*, 13, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2016.05.008>
- McGoldrick, M., Gerson, R., & Petry, S. (2008). *Genograms: Assessment and intervention* (3rd ed.). W. W. Norton & Company.
- Miller, R. B., Anderson, S., & Keala, D. K. (2004). Is Bowen theory valid? A review of basic research. *Journal of Marital and Family Therapy*, 30(4), 453–466. <https://doi.org/10.1111/j.1752-0606.2004.tb01255.x>
- Minuchin, S. (1974). *Families and family therapy*. Harvard University Press.
- Murdock, N. L., & Gore, P. A. (2004). Stress, coping, and differentiation of self: A test of Bowen theory. *Contemporary Family Therapy*, 26, 319–335. <https://doi.org/10.1023/B:COFT.0000037918.53929.18>
- Nichols, M. P. (2013). *Family therapy: Concepts and methods* (10th ed.). Pearson.
- Nichols, M. P., & Davis, S. D. (2021). *Family therapy: Concepts and methods* (12th ed.). Pearson.
- Piaget, J. (1952). *The origins of intelligence in children*. International Universities Press.
- Pinquart, M., & Teubert, D. (2012). Academic, physical, and social functioning of children and adolescents with chronic physical illness. *Journal of Pediatric Psychology*, 37(4), 376–389. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsr106>

- Qiu, Y., Xu, L., Pan, Y., He, C., Huang, Y., Xu, H., Lu, Z., & Dong, C. (2021). Family resilience, parenting styles and psychosocial adjustment. *Frontiers in Psychiatry, 12*, 646421. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.646421>
- Repetti, R. L., Taylor, S. E., & Seeman, T. E. (2002). Risky families. *Psychological Bulletin, 128*(2), 330–366. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.128.2.330>
- Rhoades, K. A. (2008). Children's responses to interparental conflict. *Child Development, 79*(6), 1942–1956. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2008.01235.x>
- Salim, M. (2011). *Türkiye'de çocuk koruma sistemine yönelik kamu politikaları: Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu örneği* (Yüksek lisans tezi). Süleyman Demirel Üniversitesi.
- Spratt, T., & Callan, J. (2004). Parents' views on social work interventions. *British Journal of Social Work, 34*(2), 199–224. <https://doi.org/10.1093/bjsw/bch024>
- Stoltenborgh, M., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2013). The neglect of child neglect. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 48*(3), 345–355. <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0549-y>
- Thaiss, H. M. (2016). Frühe Hilfen in Deutschland – Chancen und Herausforderungen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz, 59*(10), 1245–1246. <https://doi.org/10.1007/s00103-016-2438-0>
- Türkiye Büyük Millet Meclisi. (1995). *Çocuk Haklarına Dair Sözleşme'nin onaylanmasına dair kanun (4058 sayılı Kanun)*.
- Türkiye Cumhuriyeti Anayasası. (1982). *T.C. Anayasası*. Resmî Gazete, Sayı 17863.
- Ulutaş, Ç., & Ulutaş, T. (2019). Türkiye'nin çocuk işçiliği politikası: Kamu politikası süreç analizi. *Çalışma ve Toplum, 4*(63), 2565-2584.
- UNICEF. (2004). *Implementation handbook for the Convention on the Rights of the Child*. UNICEF.
- UNICEF. (2019). *Child protection strategy*. UNICEF.
- UNICEF. (2021). *Child protection strategy 2021–2030*. UNICEF.
- Ünal, V. (2012). Osmanlı'nın son dönemlerinde korunmaya muhtaç çocuklar için kurulan sosyal hizmet kuruluşları. *Cumhuriyet Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 36*(2), 1–27.
- Veerman, P. (1992). *The rights of the child and the UN Convention*. Martinus Nijhoff.
- Witte, S., Lopez Lopez, M., & Baldwin, H. (2020). The voice of the child in child protection decision-making. In J. Fluke, M. López López, R. Benbenishty, E. J. Knorth, & D. Baumann (Eds.), *Decision making and judgement in child*

welfare and protection: Theory, research, and practice (pp. 263–280).
Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/oso/9780190059538.003.0012>

Wulczyn, F., Daro, D., Fluke, J., Feldman, S., Glodek, C., & Lifanda, K. (2010).
Adapting child protection systems: International lessons for U.S. reform.
Chapin Hall.

Yolcuoğlu, D. İ. G. (2009). Türkiye’de çocuk koruma sisteminin genel olarak
değerlendirilmesi. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 18(18), 43-58.
<https://doi.org/10.21560/spcd.15089>



BÖLÜM 73

Solunum Kinezyolojisi

Beyza Pursah¹ & İsmail Uysal² & Bircan Yücekaya³

SOLUNUM SİSTEMİ

Solunumun temel işlevi, yaşam için gerekli olan gaz alışverişidir. Oksijen ve karbondioksit alışverişi akciğerler ve kan arasında gerçekleşir. Vücuttaki eklemleri hareket ettiren ve sabitleyen kas lifleri, adenozin trifosfatta (ATP) depolanan kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürmek için aerobik metabolizmayı kullanır ve oksijen bu sürecin önemli bir parçasıdır (İnal-İnce & Çakmak, 2020).

Sağlıklı bireylerde solunum sistemi egzersizi sınırlamaz. Akciğer hastalığı olan hastalarda ise fizyolojik rezerv kaybı, günlük yaşamın temel aktivitelerini bile kısıtlayabilir. Solunum sistemi, ventilasyon ve dış solunumdan sorumludur. Birincisi, havanın akciğerlere girip çıkması anlamına gelirken, ikincisi alveollerdeki hava ile pulmoner dolaşım arasındaki gaz alışverişini sağlar. Ventilasyon, akciğerler ve hava yolları aracılığıyla inhalasyon ve ekshalasyonla gerçekleşen mekanik süreçten oluşur. Ventilasyon sistemi göğüs kafesinde bulunur ve hava yolları, akciğerler, göğüs kemiği, kaburgalar, torasik omurlar, solunum kasları ve merkezi kontrol gibi temel yapıları içerir (İnal-İnce & Çakmak, 2020).

Hava yolları

Hava yolu, dış ortamdan alveollere hava ileten solunum yolu geçitlerini içerir. Bu kanal, burun deliklerinden ve ağız açıklığında, alveoller solunum üniteleri içinde gaz değişiminin gerçekleştiği terminal bronşiyollere kadar uzanır. Hava yolu, her biri farklı anatomik yapılara ve özel işlevlere sahip üst ve alt bölümlere ayrılmıştır. Hava akışını iletmenin yanı sıra, hava yolu solunan havayı filtreler, nemlendirir ve ısıtır, mukozal ve lenfoid dokular aracılığıyla patojenlere karşı savunma sağlar ve fonasyon ve koku almaya katkıda bulunur (Nata SC & Launico MV, 2025).

¹ Fzt., Özel İz Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi
0009-0008-4038-8974

² Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakım Programı
ORCID: 0000-0001-9821-2180

³ Dr. Öğr. Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000-0002-2015-2744

Solunum sistemi, seri olarak bağlanmış iki grup hava yolundan oluşur. İletici hava yolu burun ve ağızdan başlar ve sırasıyla farinks, larinks, trakea, bronşlar ve bronşiyollere doğru devam eder. Bu sistem, solunan gazları solunum yollarına iletir ve solunum yolları, gaz alışverişi yapan solunum bronşiyolları, alveolar kanallar ve terminal alveolar keseler olarak devam eder.

TABLO 1: İLETİCİ HAVA YOLLARI

ÜST SOLUNUM YOLLARI	ALT SOLUNUM YOLLARI
Burun boşluğu	Trakea
Farinks	Bronşlar
Larinks	Bronşiyoller (terminal bronşiyollere kadar)

Alveoller

Akciğerler yaklaşık üç yüz milyon alveolden oluşur. Her alveolün son derece ince bir duvarı vardır ve ortalama kalınlığı yaklaşık 0,25 mm'dir. Bu alveoller, çapraz bir kan kılcal damar ağıyla çevrilidir. Normal ve sağlıklı bir yetişkinde, akciğer zarının tahmini toplam yüzey alanı yaklaşık 70 m²'dir ve bu, bir tenis kortunun alanının yaklaşık yarısına denk gelir. Alveolar bölge, basit skuamöz epitel doku ile kaplıdır. İki tip alveolar hücre vardır: gaz ve ilaç partiküllerinin saçılmasından sorumlu ince hücreler olan tip I pnömositler ve pulmoner sürfaktanın depolanması, atılması ve yeniden kullanımından sorumlu kübik şekilli hücreler olan tip II pnömositler. Pulmoner sürfaktanın rolü, pulmoner yüzey gerilimini azaltmaktır ve karşılığında alveollerin ventilasyon için gerekli olan temel yapısal ve işlevsel özelliklerini korumasına yardımcı olur. Yenidoğanlarda sürfaktan eksikliği genellikle solunum sıkıntısı sendromu (RDS) olarak bilinen bir hastalığa neden olur; yetişkinlerde ise bu hastalık akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olarak bilinir (Tony ve ark., 2022).

Alveollerdeki basınç, akciğer elastik geri tepme basıncı ile plevra içi basıncın birleşimidir. Alveol basıncı, atmosfer basıncının sıfıra ayarlanmasıyla belirlenir. Alveol basıncı, havanın akciğerlere girip girmeyeceğini belirler. İnspirasyon sırasında, alveol basıncı negatif olduğunda hava, ağızdaki yüksek basınçtan alveollerdeki düşük basınca doğru akar. Ekspirasyon sırasındaki pozitif alveol basıncı, havanın dışarı akmasını sağlar. İnspirasyon ve ekspirasyon sonunda alveol basıncı atmosfer basıncına eşit olur ve akış geçici olarak durur (İnal-İnce & Çakmak, 2020).

Akciğerler

Akciğerler, göğüs kafesi içinde kalbin etrafında dikey olarak bulunur. Birincil işlevleri, alveoller ile sistemik dolaşımın venöz kanı arasında oksijen ve karbondioksit gaz alışverişini sağlamaktır. Akciğerler, toraksın yan bölmelerini işgal eder ve plevra boşluklarında bulunur. Sağ ve sol akciğerlerin yapısal organizasyonu benzerdir, ancak asimetriktir. Sağ akciğer, sağ üst (RUL), orta

(RML) ve alt (RLL) loblardan oluşur. Sol akciğer, sol üst (LUL) ve alt (LLL) loblardan oluşur (Chaudhry ve ark., 2024).

Akciğer diyaframı ve göğüs duvarı arasındaki karmaşık etkileşim, bölgesel işlevi belirler. Akciğerin dinlenme hacmi, göğüs kafesinin dışa doğru yayı ve akciğer dokusunun içe doğru elastiklerinin geri çekilmesiyle belirlenir. İnspirasyon sırasında lobar yüzeyler birbirlerine göre hareket eder. Kayma ve dönme hareketi, akciğer parankimal distorsiyonunu ve yüksek lokal stresi azaltır (Ding ve ark., 2009).

Ventilasyon sırasında hava, akciğerlere ideal gaz yasasına göre girer; akciğerlerdeki basınç ve hacim ters orantılıdır. Bu nedenle, akciğer hacmindeki artış basıncın azalmasına, birinde azalma ise diğesinde artışa neden olur. Hava, yüksek basınçtan (atmosferik basınç) düşük basınç alanlarına (intratorasik basınç) doğru akar. İntratorasik basınç yüksek olduğunda, hava akciğerlerden dışarı akar. Ventilatör döngüsü sırasında hava miktarı, toraks içindeki hacmi değiştiren aktif ve pasif kuvvetlere bağlı olarak değişir (İnal-İnce & Çakmak, 2020).

Toplam akciğer kapasitesi yaklaşık 5 litre havadır. Dinlenme halindeyken, her bir ventilasyon döngüsünde akciğere yaklaşık 500 ml hava girip çıkar. Egzersiz sırasında bu gelgit hacmi artışı vital kapasitenin yaklaşık %60'ına denk gelmektedir ve bu da sağlıklı bireylerde ventilasyonun sınırlayıcı bir faktör olmadığını göstermektedir (İnal-İnce & Çakmak, 2020).

Plevra

Plevra, akciğerleri saran iki tabakalı (viseral ve pariyetal) seröz zardır. Pariyetal plevra; kosta plevra, diyafragmatik plevra, servikal ve mediastinal plevradan oluşur. Plevra yaprakları arasında boşluk yoktur, ince bir sıvı tabakası bulunur. Pariyetal plevra toraks kaslarını dışa çeken güç, solunum kasları tarafından dışa çekilirken, visceral plevra akciğer dokusu elastik lifleri tarafından hilusa doğru çekilir ve bu iki güce bağlı olarak sakin solunum esnasında plevra yaprakları arasındaki basınç negatiftir. Zorlu solunumda inspirasyonda negatiflik artar, ekspirasyonun sonunda pozitifleşebilir (Yıldırım, 2017).

Hilum: Akciğerler, hava yollarının, damar sisteminin ve sinirlerin organlara girip çıktığı "hilum"larından vücudun geri kalanıyla bağlantılıdır. Hilum, akciğerin mediastinal yüzeyinin merkezinde, 5. ila 7. torasik omurların önünde yer alan çökük bir alandır.

Göğüs Kafesi

Göğüs kafesi, sternum, kaburgalar ve torasik omurlar dahil olmak üzere çeşitli yapılardan oluşur. Sternum, manubrium, gövde ve ksifoid çıkıntıyı içerir. Torasik omurga kifotik bir eğriye sahiptir. Torasik omurga, servikal ve lomber

bölgelere göre çok daha az hareketlidir ancak daha stabildir (İnal-İnce & Çakmak, 2020).

Kaburga kafesinin varlığı ve uzun ve aşağı doğru yönelmiş dikenli çıkıntılar, torasik omurganın hareketini sınırlar. Kaburgalar, arkada torasik omurlarla eklenir. Kaburganın başı kama şeklindedir ve kostovertebral ve kostotransvers eklemler oluşturmak için iki eklem yüzeyine sahiptir. Kaburga başı, kostovertebral eklemi oluşturmak için karşılık gelen seviyedeki omur gövdesiyle eklenir ve fibröz eklem kapsülü ve radyal ligament tarafından stabilize edilir. Kostotransvers eklem, kaburga tüberkülünün torasik omurların bitişik transvers çıkıntısına eklenildiği yerdir (İnal-İnce & Çakmak, 2020). Hem kostovertebral hem de kostotransvers eklemler sinovyal, eksenel olmayan eklemlerdir ve kayma hareketine izin verir. Eklemler, kaburgalara omurgaya posterior bir bağlantı sağlayarak ve kaburgaların omurgaya göre hareketliliğini sağlayarak kaburgaları stabilize eder. Bağlar, her solunum çabası sırasında göğüs kafesinin hareketini içerdiğinden, her iki eklemi de sabitler ve normalde dinlenme durumunda değildir (Saker ve ark., 2016).

Kaburgalar hem solunum fonksiyonunda hemde torasik omurganın stabilitesinde rol oynar. Solunum sırasında tüm kaburga eklemlerinin düzgün hareket etmesi, sırasıyla inspirasyon ve ekspirasyon sırasında göğüs kafesinin dikey, enine ve ön-arka boyutlarını artırmak ve azaltmak için son derece önemlidir (İnal-İnce & Çakmak, 2020).

Tulumba Kolu Hareketi

Tulumba kolu hareketi, özellikle üst kaburgaların (1-5) inspirasyon sırasında ön-arka yönde yükselmesini ifade eder. Hareketin, bir tulumba kolunun yukarı ve öne doğru kalkmasına benzemesinden dolayı bu şekilde adlandırılmıştır. Esas olarak bu hareket üst kaburgaların kostovertebral eklemlerinde meydana gelir. Bu hareket, göğüs hacminin önden arkaya doğru artmasına yardımcı olur ve özellikle üst loblarda etkili akciğer genişlemesi için önemlidir.

Kova Sapı Hareketi

Kova sapı hareketi, nefes alma sırasında kaburgaların, özellikle alt kaburgaların (6-10), yanal yükselmesini ifade eder. Kaburganın yukarı ve dışa doğru sallanan bir kova sapı gibi hareket etmesinden dolayı bu şekilde adlandırılmıştır. Kova sapı hareketi, alt kaburgaların kostovertebral ve kostotransvers eklemlerinde meydana gelir. Göğüs hacminin enine artmasına yardımcı olur ve diyafragmatik solunuma ve alt loblardaki akciğer genişlemesine katkıda bulunur.

Ventilasyon Sırasında Kas Hareketleri

Solunum kasları morfolojik ve işlevsel olarak iskelet kaslarıdır. İnspiratuar kas grubu diyafram, eksternal interkostal kaslar,

parasternal, sternomastoid ve skalen kasları içerir. Ekspiratuar kas grubu ise internal interkostal, rektus abdominis, eksternal ve internal oblik kaslar ile transvers abdominis kaslarını içerir. Düşük solunum eforu sırasında (yani istirahatte) yalnızca inspiratuar kaslar aktiftir. Yüksek solunum eforu sırasında (yani egzersiz sırasında) ekspiratuar kaslar da aktif hale gelir.

İnspirasyon Kasları

İnspirasyon kasları göğüste negatif basınç oluşturur. Diyafram, skalen kaslar ve dış interkostal kaslar sessiz inspirasyonu sağlayan temel inspirasyon kaslarıdır (İnal-İnce & Çakmak, 2020).

Diyafram, kubbe şeklinde kaslı bir yapıdır. Alt kaburgalara ve bel omurlarına bağlanır. Diyafram, servikal segmentlerin hipaksiyel kaslarından üretilmiştir ve motor innervasyonu sağ ve sol frenik sinirlerden (C3-5) gelir. Kasıldığında diyafram düzleşir, karın boşluğuna doğru hareket eder ve torasik boşluğun hacmini artırır. Sessiz solunum sırasında diyaframın hareketi yaklaşık 1,5 cm'dir. Diyafram, merkezi tendon sabitlenene kadar aşağı doğru hareket eder. Diyafram, toplam inspiratuar kapasitenin %60'ına katkıda bulunur. Vital kapasitenin %50-68'i diyafram yer değiştirmesine atfedilir (İnal-İnce & Çakmak, 2020).

Dış interkostal kaslar inspirasyon kaslarıdır. Dış interkostal kasların kasılması, kaburgaları yukarı ve dışa doğru hareket ettirir. Dış interkostal kaslar ayrıca göğüs kafesini sabitleyici ve çökme eğilimini azaltır.

Skalen kaslar göğüs kemiğinin tepesine, üst kaburgaya, köprücük kemiğine, boyun omurlarına ve mastoid çıkıntıya bağlanır. Üst göğsü kaldırırlar. Skalen kaslar, göğüs kafesini etkili bir şekilde kaldırıp genişlettikleri için birincil inspirasyon kasları olarak kabul edilirler.

Diyafram düzleştikçe ve skalen kaslar kasıldıkça, karın iç basıncını artırır ve sonuç olarak göğüs kafesi üzerindeki yanal basıncı kolaylaştırır bu da akciğerlere hava çeken intratorasik basınç değişikliklerine katkıda bulunan genişlemeye neden olur.

Derin nefes alma, yardımcı kaslar olarak adlandırılan ek inspirasyon kaslarının (sternokleidomastoideus, pektoralis majör ve minör, serratus anterior, serratus posterior ve üst ilicostalis) kasılmasını gerektirir.

Sternokleidomastoideus ve parasternal kaslar insprasyon üst göğüs kafesinin ön-arka çapını artırarak sternum üzerinde bir kuvvet uygular.

Ekspirasyon Kasları

Sessiz ekspirasyon, inspirasyonun sonunda akciğer ve göğüs kafesinin elastik geri tepmesi ile kontrol edilen pasif bir süreçtir. Zorlu ekspirasyon gerektiren egzersiz gibi durumlar, göğüs çapını daha da azaltmak için ekspiratuar kasların

(iç interkostal kaslar, rektus abdominis, alt iliokostalis, alt longissimus, serratus posterior inferior ve quadratus lumborum) kasılmasını gerektirir.

Solunum İşi

Solunum işi (WOB), solunum sisteminin elastik ve dirençli unsurlarını aşmak ve spontan solunum sırasında gazı akciğere girip çıkarmak için gereken enerji miktarının bir yansımasıdır (Hansen ve ark., 2017).

Solunum Mekanığı

Solunum sistemi, ventilasyonu sağlamak için hava yollarındaki elastik geri tepmeyi ve hava akışı direncini aşmaktan sorumludur. Akciğer dokusunun mekanik özellikleri iki ana başlık altında toplanır; elastik geri tepme ve kompliyans.

Genişlemiş akciğerler dinlenme hacmine geri dönme eğilimindedir. Bir kuvvet uygulandığında değişen elastik yapı, kuvvet azaldığında orijinal durumuna geri dönme eğilimindedir; buna akciğerlerin geri tepmesi denir. Elastik geri tepme, akciğer yapısındaki elastik doku miktarına bağlıdır. Ekspirasyon sonunda, akciğerlerin ve göğüs duvarının geri tepmeleri eşit ve dengeli durumdadır. İnspirasyon sonunda, genişlemiş akciğerlerin elastik geri tepmesi göğüs duvarı ekspiratuar pozisyona geri çeker. Akciğerlerin elastik geri tepme basıncı, herhangi bir akciğer hacmindeki alveoller ve plevra basınç arasındaki fark olarak tanımlanır (Gelb ve ark., 2002).

Akciğer kompliyansı, akciğerleri ve göğüs kafesini genişletme yeteneğidir. Statik kompliyans, akciğerdeki basınç değişimi birimi başına hacim değişimidir. Dinamik kompliyans ise zamanla değişir.

Yüzey gerilimi, akciğer uyumu ve hava yolu direnci, dinlenme halinde ventilasyonu etkileyen başlıca faktörlerdir (Longobardo ve ark., 1989). Alveollerin yüzeyine sıvı tarafından uygulanan yüzey gerilimi adı verilen kuvvet, akciğerlerin yüzey alanını azaltan içe doğru bir kuvvet oluşturur. Alveollerin yüksek elastik özellikleri, ekshalasyon sırasında hava dışarı atılırken sönmelerine olanak tanır. Bir lipoprotein molekülü olan yüzey aktif madde, solunum işini azaltmak için gerekli olan yüzey gerilimini azaltmak üzere akciğer alveolleri içinde bir hava sıvı arayüzü oluşturur. Yüzey aktif madde metabolizmasındaki çeşitli değişiklikler, yüzey aktif madde hemoastazında anormalliklere neden olabilir. Yüzey aktif maddenin azalmasıyla birlikte hava sıvı arayüzündeki sıvı hacminin azalması atelektaziye, sıvı artışıyla birlikte yüzer aktif maddenin azalması ise pulmoner ödeme yol açar (Chakraborty & Kotecha, 2016).

Obstüriktif Akciğer Hastalıkları

Obstrüktif akciğer hastalıkları, inflamasyona bağlı olarak akciğerlerde ve göğüs kafesinde yapısal değişikliklere neden olurlar. Bu yapısal değişiklikler akciğerlerin aşırı şişmesine neden olur. Göğüs kafesi, düz ve alçak diyaframa

neden olan inspirasyon pozisyonunu alır. Bu pozisyon, mevcut hiperinfilasyon nedeniyle zor olan yeterli gaz değişimini sağlamak için artan hacimde solunuma neden olur. Göğüs kafesinin ön-arka ve enine çapı artar.

Obstrüktif akciğer hastalıklarında akciğerler aktif ekspirasyon yaparlar. Çünkü göğüs kafesinin mekanizmasında bir değişikliklerle, zorlu ekspirasyon kaslarının akciğerlerdeki havayı boşaltmak ve diyaframın dinlenme pozisyonuna dönmesini sağlamak için aktif olarak kasılması gerekir (Yan ve ark., 1997).

Hastalığın şiddeti arttıkça, zorlu ekspirasyon daha yüksek karın içi basıncı gerektirir. Karın içi basıncındaki artış, pelvik taban üzerindeki stresi artırarak idrar kaçırmaya neden olur.

İnspiratuar kas güçsüzlüğü, sternokleidomastoid, üst trapezius, skalen kasları ve pektoralis kas grubu dahil olmak üzere yardımcı inspiratuar kasların devreye girmesine yol açar. Bu kasların aşırı kullanımı; başın öne eğilmesi, yuvarlak omuzlar, torasik kifoz ve posterior torasik kasların zayıflaması ve uzaması gibi duruş bozukluklarına neden olur (Hillegass, 2022).

Restriktif Akciğer Hastalıkları

Restriktif akciğer disfonksiyonu, göğüs duvarı ve akciğer genişlemesinin kısıtlanması nedeniyle akciğer kapasitesinin ve ventilasyonun azalmasıyla karakterizedir. Bu hastalıklarda göğüs duvarı ve/veya akciğer kompliyansında azalma görülür. Kompliyansın azalması, toraks ve akciğerlerde sertliğe neden olur ve bu da belirli bir hacim'e yeterli akciğer genişlemesi sağlamak için daha yüksek bir transpulmoner basınç oluşturmaya gerektirir. Hasta bu yüksek basıncın üstesinden gelmek için daha fazla çaba sarf eder, bu da solunum işinin artması anlamına gelir.

Obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda ekspiratuar mekanikte bozukluklar görülürken, restriktif akciğer disfonksiyonu olan hastalarda inspiratuar mekanikte bozukluklar görülür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda istirahat sırasında ekspiratuar akım kısıtlaması yaygınken, restriktif disfonksiyonu olan hastalarda bu durum görülmez (Baydur & Milic-Emili, 1997).

Restriktif akciğer hastalıkları, intrinsik (akciğer parankiminin iltihaplanması veya skarlaşması nedeniyle) önce idiyopatik pulmoner fibrozis, hipersensitiv pnömonisi, pnömokonyoz veya sarkoidoz olarak anılmıştır) veya ekstrinsik (solunum kası fonksiyonunu etkileyen nöromusküler bozukluklar veya skolyoz, kifoz, plevral efüzyonlar, frenik nöropatiler, kas distrofisi ve diğer sinir ve kas bozuklukları gibi ekstraparankimal hastalıklar nedeniyle) olarak sınıflandırılabilir (Coulter ve ark., 1994).

REFERANSLAR

- Baydur, A., & Milic-Emili, J. (1997). Expiratory flow limitation during spontaneous breathing: Comparison of patients with restrictive and obstructive respiratory disorders. *Chest*, 112(4), 1017–1023.
- Chakraborty, M., & Kotecha, S. (2013). Pulmonary surfactant in newborn infants and children. *Breathe*, 9(6), 476–488.
- Chaudhry, R., Omole, A. E., & Bordoni, B. (2024). Anatomy, thorax, lungs. In *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Coultas, D. B., Zumwalt, R. E., Black, W. C., & Sobonya, R. E. (1994). The epidemiology of interstitial lung diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150(4), 967–972.
- Ding, K., Yin, Y., Cao, K., Christensen, G. E., Lin, C. L., Hoffman, E. A., & Reinhardt, J. M. (2009). Evaluation of lobar biomechanics during respiration using image registration. *Lecture Notes in Computer Science*, 5761, 739–746. doi:10.1007/978-3-642-04268-3_91
- Gelb, A. F., & Zamel, N. (2002). Lung elastic recoil in acute and chronic asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 8(1), 50–53. doi:10.1097/00063198-200201000-00009
- Hansen, T., Richardson, C., & Diblasi, R. (2017). Neonatal pulmonary physiology. In *Avery's diseases of the newborn* (10th ed., pp. 618–631.e2). Elsevier. doi:10.1016/B978-0-323-40139-5.00044-9
- Hillegass, E. (2022). *Essentials of cardiopulmonary physical therapy* (5th ed.). Elsevier Health Sciences.
- Inal-Ince, D., & Cakmak, A. (2020). Kinesiology of respiration. In *Comparative kinesiology of the human body* (pp. 353–363). Academic Press.
- Longobardo, G. S., Cherniack, N. S., & Gothe, B. (1989). Factors affecting respiratory system stability. *Annals of Biomedical Engineering*, 17(4), 377–396.
- Nata, S. C., & Launico, M. V. (2025). Anatomy, airway. In *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459258/>
- Saker, E., Graham, R. A., Nicholas, R., D'Antoni, A. V., Loukas, M., Oskouian, R. J., & Tubbs, R. S. (2016). Ligaments of the costovertebral joints including biomechanics, innervations, and clinical applications: A comprehensive review with application to approaches to the thoracic spine. *Cureus*, 8(11), e874. doi:10.7759/cureus.874
- Tony, S. M., & Abdelrahim, M. E. (2022). Respiratory tract, ventilation, and pulmonary functions tests. *Journal of Clinical and Nursing Research*, 6(3).

- Yan, S., Kaminski, D., & Sliwinski, P. (1997). Inspiratory muscle mechanics of patients with chronic obstructive pulmonary disease during incremental exercise. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156(3), 807–813.
- Yıldırım, N. (2017). Solunum sistemi klinik fizyolojisi. *Toraks Cerrahisi Bülteni*, 10, 1–8.



BÖLÜM 74

Bağ Doku Biyomekaniği

İlay Narin¹ & İsmail Uysal² & Bircan Yücekaya³

GİRİŞ

Dokularda temel elemanlar hücreler; hücreler arası madde (extracellular matrix); katı, orta sertlikte veya akıcı olabilen esas madde (ground substance=substantia fundamentalis) ve şekilli elemanlardır (lifler). Ekstrasellüler matriks, temel madde içinde yüzen çözünmeyen protein liflerinden oluşmuştur. Liflerin arasını dolduran temel maddenin moleküler bileşenleri arasında proteoglikanlar ile yapıştırıcı glikoproteinler önem taşımaktadır. (Öber & İzzetoğlu, 2006)

BAĞ DOKU

Dokulardaki birçok hücre, hücreler arasındaki boşlukları dolduran ve hücrelerle dokuları birbirine bağlayan bir hücre dışı yatak içine gömülü haldedir. Bağ doku, nispeten az sayıda canlı hücrenin ekstrasellüler matriks denen bir ortam içine dağılmasıyla oluşmuş dokudur. Bağ doku, deri, tendonlar, ligamentler, kıkırdak ve kemikte yaygın olarak bulunur.

Bağ dokunun başlıca görevi, diğer dokulara destek olmaktır ki bu görevini ekstrasellüler matrikste yer alan kollajen ve elastin gibi fibriller proteinlerle yerine getirir.

Eskstrasellüler matriks aynı zamanda yaprağa benzer bazal lamina veya bazal membranlar da yapmakta olup, bu tabaka üzerine epitel hücre katmanları oturmakta ve kas hücreleri, yağ dokusu hücreleri ve periferik sinirler için bir destek dokusu olarak görev yapmaktadır.(Üçgül, Aras, & Elibüyük, 2018)

Epitel ve altındaki bağ dokusu fonksiyonel bir ünit oluşturur ki MEMBRAN terimi kullanılır. Membranlar ikiye ayrılır:(Öber & İzzetoğlu, 2006)

1. Muköz membranlar (epitel + bağ dokusu)

Solunum, sindirim, üreme, boşaltım sistemlerinde bulunur. Bezli veya bezsiz olabilir. Epitel ve bağ dokusu mukoza olarak da adlandırılır.

¹ Fzt., Fizyoterapist İlay Narin Özel Sağlık Meslek Hizmet Birimi, 0000-0002-3410-9982

² Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakım Programı
ORCID: 0000-0001-9821-2180

³ Dr. Öğr. Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000-0002-2015-2744

2. Seröz membranlar

Plevral, perikardiyal, peritoneal boşlukları döşerler. Bez içermezler. Yüzeyleri ıslaktır.

BAĞ DOKUSU YAPI VE GÖREVLERİ

Hücreleri çeşitlidir ve birbirinden ayrı ayrı dururlar. Hücreleri hareketli ve hareketsiz olabilir. Lif ve esas madde olmak üzere ara madde boldur. Yenilenen bir dokudur. Diğer bazı dokuların tamirinde de rol alır. Diğer doku ve organlara destek ve biçimleyici özelliktedir. Epitelin beslenmesi için ortam sağlar. İmmün sistemle bağlantılı olarak direnç ve koruma fonksiyonu vardır. Yağ doku ile depolama görevi yapar. (Demiryılmaz & Ferah, 2017)

BAĞ DOKUSU TİPLERİ

- Gevsek bağ doku
- Yağ (adipose) doku
- Kıkırdak doku
- Kemik doku
- Kan, lenfatik ve kan hücreleri üreten dokular

(Baycumendur & Ergün, 2022)

BAĞ VE DESTEK DOKULARI SINIFLANDIRMASI

Embriyonel Bağ Dokuları	Olgun Bağ Dokuları	Özelleşmiş Bağ Dokuları
1. Mezenkim Dokusu 2. Müköz Bağ Dokusu	1. Gevşek Bağ Dokusu 2. Sıkı (kompakt) Bağ Dokusu - Düzenli - Düzensiz 3. Retiküler Bağ Dokusu 4. Yağ Dokusu	1. Kıkırdak Dokusu 2. Kemik Dokusu 3. Kan Dokusu

Tablo.1: Bağ Dokunun Sınıflandırılması (Öber & İzzetoğlu, 2006)

Gevşek Bağ Dokusu

Kan damarı boldur. Epiteli destekler. Reaktif bir dokudur. Hücreler bol ve çeşitlidir. Organlarda doku aralarını veya etrafını sarar. Plevra ve peritonda

mezoteli destekler. İmmün ve allerjik olaylarda inflamasyonda rol alır. Beslenme maddeleri kolay geçer. (Öber & İzzetoğlu, 2006)

Düzensiz Sıkı Bağ Dokusu

Kollagen demetleri kalındır. Kollagen lif oranı fazladır. Hücre sayısı ve çeşidi azdır. Elastik lif ağı aralarda dağınıktır. Fibroblastlar ve az sayıda histiyosit bulundurur. Organların doku katlarında, dermiste, dalak kapsülünde, testis kapsülünde, dura materde, sinir kılıflarında bulunur. (Öber & İzzetoğlu, 2006)

Düzenli Sıkı Bağ Dokusu

Aynı yönde giden kalın liflerden oluşur. Bazı organlarda dik açı ile seyreden katlar bulunur. Direnç gereken yerlerde bulunur. Tip -1 kollagen içerir. Tendonlarda, aponevroz fasyalarda bulunur. Korneada, fibroblastlar ve lifler arası keratan sulfat kondroitin sulfat içeren esas madde vardır. Ayrıca elastik bağlarda elastik lif yoğundur. (Öber & İzzetoğlu, 2006)

Retiküler Bağ Dokusu

Tip 3 kollagen içerir. Ağ biçimindedir. Lenfoid organlarda ve kemik iliğinde görülür. (Öber & İzzetoğlu, 2006)

Yağ Dokusu

Enerji sağlar. Karbonhidrat ve proteinler depolanma yeridir. Bağ dokusunun özel şeklidir. Yalnız depo değil sentez fonksiyonu da vardır. Hormonal ve sinirsel uyarılara duyarlıdır. (Öber & İzzetoğlu, 2006)

BAĞ DOKUSU HÜCRELERİ

Bağ dokusu hücreleri baş bölgesinde nöralcrestten bütün gövdede ise mezodermden gelişen mezenşimden gelişirler. Bunlar; Mezenşim hücreleri (Diferansiye olmamış), fibroblast, fibrosit, myofibroblast, histiyosit, makrofaj, plazmosit, mast hücresi (mastosit), yağ hücreleri, nötrofil, lenfosit, eozinofil, monositlerdir. (Ergün, 2016) (Aytekin, Solakoğlu, & Ahışalı, 1998)

Mezenşimal Hücreler

Yetişkinde bağ dokusunda indifferansiye hücreler olarak bulunur. Yıldız, fuziform biçimdedirler. Multipotensiyel hücrelerdir. Yetişkinde yeni doku tamiri ve yeni doku yapımında rol alırlar. Ayrıca damar yapımında rol alan ve damar duvarında bulunan indifferansiye hücre olarak perisitler vardır. (Ergün, 2016)

Fibrosit

Bağ dokusunun en çok bulunan hücresidir. Aktif şekli fibroblasttır. Genç formları kemik ve yağ hücrelerine dönüşebilir. Bölünme seyrektir. Tam diferansiye hücre tipine sahiptir. (Aytekin, Solakoğlu, & Ahışalı, 1998)

Fibroblast

Fibrositlerin aktif halidir. Yassı, uzantılı hücrelerdir. Çekirdekleri yassı, ovaldır. Belirgin çekirdekçikleri vardır. Endoplazmik Retikulum ve Golgi kompleksi iyi gelişmiştir. Kollagen, elastik ve retiküler liflerin sentezini yapan hücrelerdir. Esas madde sentezler. (Ergün, 2016)

Myofibroblast

Kas hücresi ile fibroblast benzeri hücrelerdir. Modifiye fibroblastlardır. Sitoplazmada aktin flamanları ve kas hücresine benzer yoğun cisimcikler içerir. Kas hücrelerinden farkı eksternal laminaları yoktur. Yara iyileşmesinde bol bulunurlar. (Ergün, 2016)

Plazma Hücreleri (Plazmosit)

Antikor sentezleyen hücrelerdir. Yuvarlak, oval biçimlidir. Sitoplazma bazofilik özelliktedir ve sitoplazmada golgi endoplazmik retikulum kompleksi belirgindir. Çekirdek ekzantrik duruşlu ve periferinde kümelenmiş heterokromatin içerir. Antijenle uyarılan B lenfositler gelişirler. (Aytekin et al., 1998)

Makrofaj (Histiyoit)

Monositler gelişirler. Oval hücrelerdir ve kısa parmaklı çıkıntıları vardır. Çekirdekleri heterokromatin yapıdadır. Fagositoz yapabilen hücrelerdir ve sitoplazmasında lizozomlar fazladır. (Aytekin et al., 1998)

Mast Hücreleri (Mastosit)

Yuvarlak hücrelerdir. Sitoplazmada bazofil ve metakromatik granüller vardır. Granüller heparin ve histamin lokotrienler, ECF, NCF ve bazı enzimler içerir. Bu maddelerin salınımı duyarlılık reaksiyonlarına, allerjiye ve anafilaksiye neden olabilir. (Aytekin et al., 1998)

Lenfositler

Bağ dokusunun en küçük hücreleridir. Heterokromatin çekirdek etrafında ince belirsiz bir sitoplazma ile çevrilidir. Epitel yoluyla vücuda giren yabancı madde ve patojenlere karşı oluşan reaksiyonlarda rol alırlar. B lenfositler plazmosite dönüşerek antikor salınımına neden olur. (Aytekin et al., 1998)

Yağ Hücreleri

Yağ depolayan hücrelerdir. Çekirdek ve organellerden oluşur. Ayrıca hormonlar, inflamatuvar mediatörler, büyüme faktörleri salgırlar. (Ergün, 2016)

BAĞ DOKUSU LİFLERİ

Retiküler Lifler

Kollagen lifler gibi fibrillerden oluşurlar. Tip III kollagen içerirler. Tek bir fibril periodik bantlar gösterir. Ağ biçiminde bulunurlar. Retiküler bağ

dokusunda bulunurlar. Hücre çevresinde, bez asini çevresinde, kas hücresi çevresinde görülürler. (Ergün, 2016)

Elastik Lifler

Ortada (elastin) amorf ve etrafı mikro fibril (fibrilin) yapısındadır. Demet yapmazlar. Lifler arası anastomoz vardır. Esnektirler. Lameller yapıda olabilirler. Ligaman yapısında olabilirler. (Ergün, 2016)

Kollajen Lifler

En sık bulunan lif tipidir. Kuvvete karşı dirençlidirler. Esnek değillerdir. Demetler yaparlar. Dallanmazlar. Değişik kollajen tipleri bulunur. 3 kollajen zinciri tropokollajeni oluşturur. Tropokollajen mikrofibrilleri oluşturur. Bunların paketlenmesi fibril yapısını oluşturur. Kollajen demetleri lifler yaparlar. Enine çizgilenme gösterirler. Esas olarak fibroblastlar, kas hücreleri ve epitel hücreleri tarafından üretilirler. Memelilerde en bol miktarda bulunan protein olan tip I Kollajen bağ dokusunun ana bileşenidir. Kollajen %33 glisin, %21 prolin ve hidroksi prolin içerir. Kemik, deri, ligament, tendon ve kıkırdakların temel bileşenidir. Konnektif dokunun ve skar dokunun en önemli fibröz bileşenidir. İçeriğinde bulunan çapraz bağ sayısı ve bu bağların birbirleri ile olan açılışmaları doku direncini belirler. Yara iyileşmesi ve hipertrofik skar oluşumu buna örnek verilebilir. (Ergün, 2016)

Tip-I	· Deri, kemik, tendon, dış organ kapsüllerinde bulunur. · Lif ve bantları geniştir. · Dayanıklılığın en fazla olan, gerilime dirençli tiptir. · Vücudumuzdaki tüm kolajenlerin yaklaşık %90 ını oluşturur.
Tip-II	· Hyalin ve elastik kıkırdaklar ile intervertebral disklerde bulunur. · Küçük çaplıdır. · Basınca karşı dirençlidir.
Tip-III	· Retiküler fibrillerden oluşurlar. · Organ kapsülleri, ince yapılar, düz kaslarda bulunurlar. · İnce ve dayanıksızdır. · Granülasyon dokusundaki Tip-III lifler iyileşme evresinde üç hafta içinde Tip-I e dönüşür. · Deride %80 Tip-I; %20 Tip-III kolajen lifi vardır

Tip-IV	· Bazal laminanın lamina densasında epiteli desteklerler.
Tip-V	· Değişik ve azdırlar. · Tip-I ile bağlantılı olarak plasentada bulunurlar. · Ayrıca kasların external laminaasında bulunurlar.
Tip-VII	· Bazal laminanın lamina retikularisinde bulunurlar.

Tablo.2 : Kollajen Tipleri (Alcaide-Ruggiero, Molina-Hernández, Granados, & Domínguez, 2021)

Kollajen Dokunun Mekanik Özellikleri

Yüklenme altında kolajen dokuda meydana gelen değişiklikler 3 faktörden etkilenir. Bunlar; liflerin yapısal dizilimi, kolajen ve elastik liflerin özellikleri ile kolajen ve elastik lifler arasındaki orandır. (YENER)

Kolajen Liflerin Yapısal Dizilimi

Tendonlar	Ligament ve Eklem Kapsülü	Deri
Lif dizilimi paraleldir.	Bağın fonksiyonuna göre değişiklik gösterir (farklı yönlerde dizilimler vardır.).	Lifler karma karışık pozisyonudadır. Gevsek pozisyonda dalgalıdır. Yüklenme doğrultusunda olan liflerde düzelme görülür.

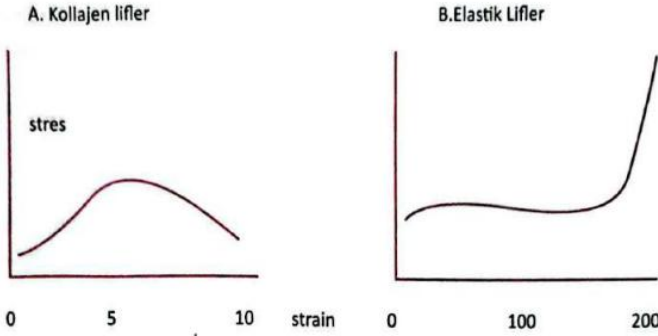
Tablo.3 : Kolajen Liflerin Yapısal Dizilimi

Tendon, bağ ve derideki lif dizilimindeki değişiklikler bu dokuların mekanik özelliklerinde değişikliklere yol açar. Tendona gerilim stresi uygulandığında liflerin paralel dizilimi nedeniyle bütün liflerde düzelme olur. Ligamentlere gerilim stresi uygulandığında sadece uygulanan yük ile aynı doğrultuda olan liflerde düzelme meydana gelir ve bu yükler maksimum yükleri karşılar. Deri gevsek pozisyonda dalgalıdır, yüklenme doğrultusunda olan liflerde düzelme görülür. Düzenlen lifler fizyolojik sınırlar içerisinde yüklere karşı koyar. Deride çok az lifte düzelme görülür ancak lifler karma karışık pozisyonda olduğu için her yöne yüklenmeyi karşılayabilir. (Muscolino, 2010)

Aktivite sırasında ligament ve tendonda gerilim stresi artarken; deride ise gerilim, kompresyon ve parçalanma stresleri artar.

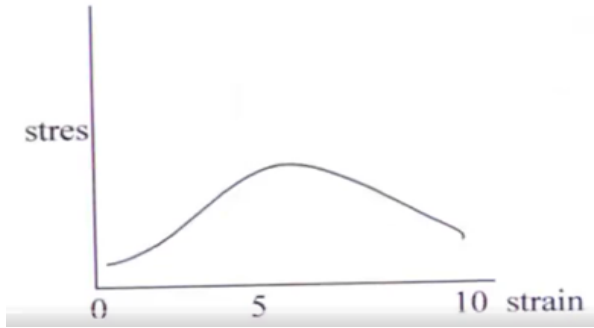
Kollajen ve Elastik Liflerin Özellikleri

Kolajen ve elastik lifler, dokuların %90'ını oluşturur. Kolajen lifler kırılğan olmayan, elastik lifler ise kırılğan özellik gösterdiği için yüklenmeye farklı cevap verirler. Kolajen lif hüzmeleri kuvvetlidir ve gerilim sırasında kortikal kemiğe etkiyen kuvvetlerin 1/2'sini karşılar. Elastik lifler ise zayıftır ve kortikal kemiğe etkiyen kuvvetlerin sadece 1/10'unu karşılar.(Şekil.1) (Neumann, 2016)



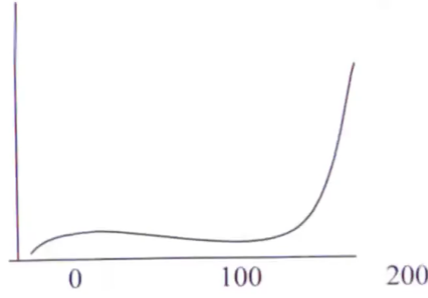
Şekil.1 : Kollajen ve Elastik Liflerin Yüklenmeye Cevapları

Kolajen liflere gerilim stresi uygulandığında; başlangıçta liflerde hafif bir uzama olur. Yük artırıldığında kırılmaya uğramadan ani bir sertliğe uğrar. Yetersizlik noktasında önce non-elastik deformasyon oluşur. Kırılma noktasına kadar deformasyon sınırı % 6-8 arasındadır. (Şekil.2) (Neumann, 2016)



Şekil.2 : Kolajen Liflere Gerilim Kuvveti Uygulanması

Elastin liflere gerilim kuvveti uygulandığında; gerilim stresi altında önemli miktarda uzama meydana gelir. Yük artırıldığında aniden sertleşerek deformasyona uğramadan kopma ortaya çıkar. (Şekil.3) (Neumann, 2016)



Şekil.3 : Elastin Liflere Gerilim Kuvveti Uygulanması

TENDON

Kasları kemiğe bağlayan ve oluşan gerilimin kastan kemiğe veya fasyaya aktarılmasını sağlayan yumuşak konnektif dokulardır. Eklemde hareket veya stabilizasyon meydana getirirler. Sert bir kuvveti kemiğe iletebilecek sağlamlıktadırlar. (Kannus, 2000)

Tendonun Yapısı

Endotendon, epitenon ve olmak üzere üç katmandan oluşur. Kollajen lifler öncelikle primer demetler oluştururlar. Sekonder demetler elastin lifleri ihtiva eden gevşek bağ dokusundan oluşmuş bir yapı ile bir arada tutularak *endotendonu* oluştururlar. Tendonun tamamı *epitenon* denilen konnektif doku ile sarılıdır. En dışta ise *paratenon* denilen çift katlı bir konnektif doku katmanıyla sarılıdır.

Kılıfı olan ve kılıfı olmayan olmak üzere iki tiptir. Özellikle aşırı friksiyon kuvvetine maruz kalan tendonlar (elde, parmaklarda ve dirsekte) bir kılıfla çevrelenmiştir. Tendon kılıfı fibröz tabaka ve parietal sinovial tabakadan oluşmuştur. Sinovial hücreler tarafından üretilen sinovial sıvı tendonun kaymasını sağlar. Daha az sürtünmeyle karşı karşıya kalan bölgelerdeki tendonlar gevşek bir konnektif doku olan paratenon ile çevrelenmiştir. (Aytekin et al., 1998)

Tendonların yüklenmeye verdiği cevap ligamentlerdeki gibidir. Tendonun kuvveti; tendonun boyutlarına ve yüklenmenin hızına göre değişir. Tendonun insersiyo kısmının yapısı bağlardaki ile aynıdır. Tendonun son kısmında (zone 1) kollajen lifler fibrokartilaj ile kaynaşmıştır. Bu kartilaj yavaş yavaş mineralize fibrokartilaja dönüşür ve kompakt kemik ile birleşir. Daha tendinöz bir yapıdan, kemiksi bir yapıya doğru gidiş mekanik özellikleri değiştirir ve tendonun kemiğe insersiyo yaptığı noktadaki stres konsantrasyonunu azaltır. (Muscolino, 2010)

Tendonların da kuvveti bağlarda olduğu gibi enine kesit alanı ve yüklenme hızı faktörleri tarafından belirlenir. Tendona etki eden stres miktarı iki temel faktörden etkilenir.

Tendonun bağlantılı olduğu kasın kontraksiyon miktarı

Tendondaki stres kas kontraksiyon yaptıkça artar. Kas maksimal olarak kasıldığında tendondaki gerilim stresi çok yüksektir. Kas eğer aniden uzatılırsa tendona binen gerilim stresi bir miktar daha artar. (Neumann, 2016)

Tendonun boyutları ile kasın boyutları arasındaki ilişki

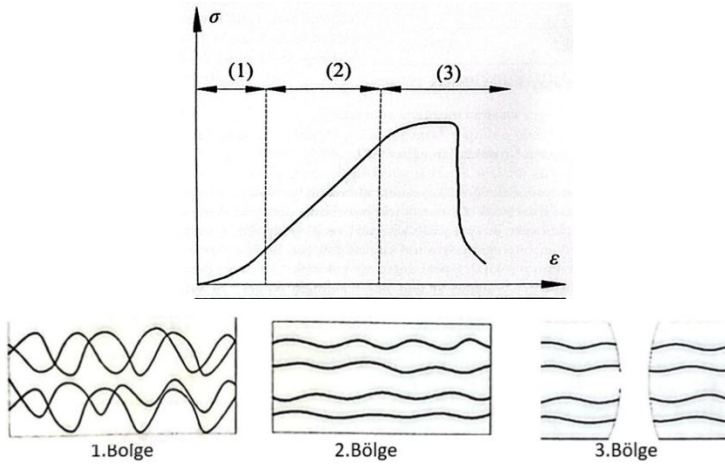
Kas kontraksiyonunun miktarı kasın enine kesit yüzeyi ile de ilişkilidir. Kasın enine kesit yüzeyi ne kadar büyükse, kısılma ile açığa çıkan kuvvet ve tendona aktarılan gerilim kuvveti de o kadar fazladır. Aynı şekilde tendonun enine kesit alanı ne kadar büyükse taşıyabileceği yük miktarı da o kadar fazla olur. Kaslarda maksimum stresin yol açtığı yetersizliği saptayabilmek zor olmakla birlikte sağlıklı bir tendonun gerilim stresinin kastan 2 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Tendonun yeniden şekillenmesinde (remodelling) bağlarda olduğu gibi üzerine binen yüklerin önemi vardır. Stres artışı ile tendonların hipertrofiye olduğu gösterilmiştir. (Neumann, 2016)

Tendonun Mekanik Özellikleri

Tendonların lif dizilimi birbirine paraleldir. Tendonların uzunlamasına çekici kuvvetlere karşı koyma yeteneği vardır. Eklem hareketi bağlarda gerilim stresine yol açar. Tendon gerildikçe sertliği artar. Tendon sertliği yani tendonun elastik modülü, enine kesit alanı ve tendon uzunluğundan hesaplanabilir. Tendon sertliği; tendon kalınlığı ile artarken, uzunluğu ile azalır. Kalın tendonlar daha sert iken, uzun tendonların kompliansı daha fazladır. Kas kontraksiyonu tendonlarda yüksek gerilim stresine yol açar. Fizyolojik sınırlarda mekanik yüklenme yararlıdır; ancak aşırı yüklenme veya uygun olmayan kullanım durumunda ise tendonda dejenerasyon oluşur. Aşıl tendonu, parmak fleksör tendonları, rotator cuff tendonları, patellar tendon en sık yaralanmaların olduğu tendonlardır. (Muscolino, 2010)

Yaşlanma, hamilelik, mobilizasyon – immobilizasyon, ilaç kullanımı, sistemik hastalık varlığı tendonların biyomekaniksel özelliklerini belirleyen faktörlerdir. (Neumann, 2016)

Tendonların da mekanik özellikleri çekme testi ile belirlenebilir. Tendonlara uygulanan çekme testleri sonucunda şekildeki gibi bir gerilme - genleme grafiği elde edilir (Şekil.4):



Şekil.4 : Tendon Gerilme - Genleme Grafiği(Oatis, 2017) (1).Bölge: Uç (toe) bölgesi (2).Bölge: Lineer (elastik) bölge (3).Bölge: Akma ve kopma bölgesi

(1). *bölge* fiberlerin henüz neredeyse başlangıç pozisyonunda yani konkav şeklinde olduğu durumu ifade eder. Yani uygulanan kuvvet düşük olduğu için henüz fiberler boyuna uzamamışlardır. Uygulanan kuvvet arttıkça fiberler çekilir ve daha düz hale gelirler. Bu da Gerilme-Genleme Grafiğinde (2).*bölgenin* (lineer-elastik bölge) oluşmasına olanak verir. Kuvvetin daha da artması ile birlikte (3). *bölgeye* (kopma bölgesi) geçilir. Bu bölgede öncelikle tendon yapısında mikro ölçekte kalıcı hasar meydana gelir, yani tendonların lifleri gruplar halinde kopmaya başlar. Yükün artırılmaya devam edilmesiyle mikro hasarlar büyür ve tendon kopar. (Oatis, 2017)

LİGAMENT

Kemikleri birbirine bağlayan yoğun fibröz konnektif dokudur. Statik ve dinamik stabilizasyon sağlarlar. Proprioseptif girdi sağlarlar. Ligamentler, eklemlerde bir kemikle diğer kemiği bağlayan güçlü bağlardır. Eklem hareketine izin verirler ancak eklem normal aralığı dışına çıkarsa hareketi durdurmak için yeterince güçlüdürler. Yapı olarak tendonlara benzerler. Aşırı hareketin sınırlandırılmasını sağlarlar. Tendonlara benzer biçimde Tip I kollajen ağırlıklıdır, ancak elastin oranı biraz daha yüksektir. Bu elastikiyet, eklem fizyolojik hareket açıklığı içinde kontrollü gevşeme-gerilme sağlar. Rüptür sonrası kolajen Tip III baskınlaşır, mekanik dayanıklılık azalır. (Şener, 2016)

Ligamentlerin Yapısal Özellikleri

Tip-I kolajen lifleri ile gerilimi karşılarlar. Viskoelastisite özellikleri vardır.Gerilim altında küçülürken, gerilimin kalkması ile eski hallerine geri dönerler. Vaskülariteleri zayıftır. Strese adaptasyonları yavaştır. Onarımı, iyileşmesi yavaştır. (Oatis, 2017)

Yüklenme Altında Ligament

Ligamentler, üzerlerine binen kuvvetlere ve yüklere üç ayrı şekilde cevap verirler. Bunlar, boyutlarına (yapısal), içeriklerine (maddesel) ve viskoelastik özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkan davranışlarıdır.

Ligamentler boyutlarına göre sergiledikleri (yapısal) davranışları sayesinde karşı karşıya kaldıkları gerilim kuvvetlerine cevap verebilmektedirler. Ancak, ligamentlere uygulanan gerilim kuvvetleri arttıkça liflerin gerilim miktarı da doğru orantılı olarak artmakta ve bu diğer liflere doğru yayılmaktadır. İlk gerilenler, kuvveti en fazla karşılayan ve en gerilmiş durumda olanlardır. Bu nedenle kopmalar da yine bu liflerden başlamaktadır. Bu tip kopmalara doğrusal olmayan (non-linear) kopmalar adı verilmektedir. (Şener, 2016)

Ligamentlerin içeriklerine göre (maddesel) davranışları sayesinde üzerlerine binen yüklere ve gerilim kuvvetine karşı kuvvet uygularlar ve esneyerek boylarını uzatırlar. Bu durum biyokimyasal özelliklerinin yanı sıra, ligamentlerin enine kesitlerine ve enine kesit alanlarına düşen yüklere göre farklılıklar göstermektedirler. Kuvvetin büyüklüğü veya uygulama süresi arttıkça ligament zorlanacak ve karşı koyamayarak deforme olacaktır. Tıpkı fazla esnetildiği için deforme olan lastik gibi. Bu deformasyon eski boyuna geri dönememe veya bütünlüğünün bozulması yani kopması şeklinde de görülebilecektir. (Şener, 2016)

Ligamentler viskoelastik özellikleri gereği binen yüklere karşı koyarlarken (sönümleme-creep) yük gerilim davranışları (yüklenme-boşaltma) meydana gelmektedir. Buna göre binen yükler düşük düzeyde tutulursa visköz özellikleri dolayısıyla ligamentler esneyerek cevap verirlerken gerilime uyum göstermektedirler. Yüklenme ve boşaltma devam ettikçe, yükün uygulanması ve geri çekilmesinin ortaya çıkarttığı potansiyel enerji ısıya dönüşerek (histeresis) bölgenin dolaşımını ve metabolizmasını lokal olarak artırmaktadır. Dolayısıyla, sıcaklığın fizyolojik etkileri nedeniyle bölge daha iyi beslenmekte ve dokunun iyileşmesi hızlanmaktadır. Bu nedenle uzun süreli ve düşük yoğunlukta verilen germe egzersizleri ile ligamentlerin esnekliğinin artırılması ve yaralanan dokunun iyileşmesinin hızlandırılması mümkün olmaktadır. (Şener, 2016)

Yüklenmeler altında ligament kuvvetini temel olarak 2 faktör etkiler; (Oatis, 2017)

- Bağı enine kesit alanı ve liflerin dizilimi; bağ ne kadar kalın ve uygulanan kuvvet yönündeki lif sayısı ne kadar fazla ise bağ o kadar kuvvetli davranır.
- Yüklenmenin hızı; yüklenmenin hızı arttıkça bağların kuvveti de artış gösterir.

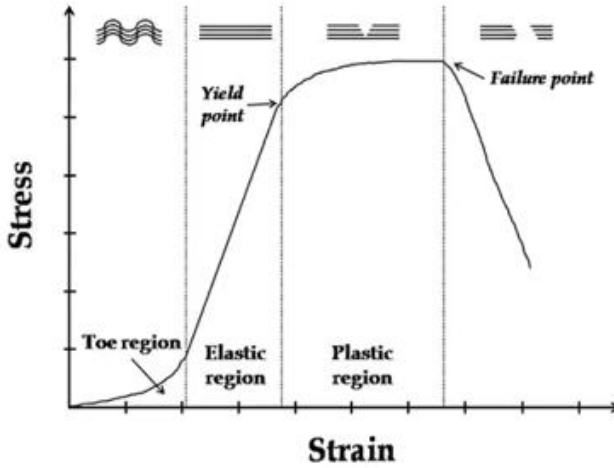
Bağların enine kesit alanı kuvveti etkilemektedir. Kuvvet ile aynı yöndeki lif sayısı ne kadar fazla ise, lifler ne kadar geniş ve kalın ise bağ o kadar kuvvetlidir. Kemikte olduğu gibi bağlarda da yüklenme hızı arttıkça kuvvet ve dayanıklılık da artar.

Bir ligamente yük uygulandığında kırılma noktasına ulaşmadan önce bağda mikro düzeyde yetersizlik olur. Kırılma noktası aşıldığında gross bir yetersizlik olur. (eklemde normal dışı yer değiştirme) Bağdaki yetersizlik eklemde önemli ölçüde yer değiştirmeye yol açacağı için çevre dokularda (bağ, eklem kapsülü gibi) hasar oluşur. (Chen et al., 2019)

YÜK-DEFORMASYON EĞRİSİ

Ligamentlerin ve tendonların gerilim stresi altında verdiği cevaba göre çizilen yük-deformasyon eğrisinde 4 bölge ortaya çıkmaktadır. (Şener, 2016) Bunlar;

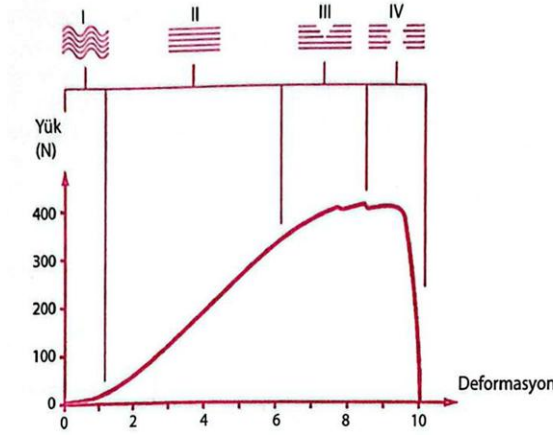
- Tendon/Ligament gevşek (yüklenmemiş) pozisyondan gerilmeye başlanırsa çok az bir direnç gösterir. (*TOE REGION*)
- Gerilim arttırılmaya devam edilirse tendonun/ligamentin sertliği de artar. (*ELASTİK BÖLGE*)
- Tendon/Ligament uzaması tendon/ligament kopmasına kadar linear olarak artar. (*PLASTİK BÖLGE*)
- Kopma noktası



Şekil. 5: Stres-Gerilim Eğrisi Grafiği

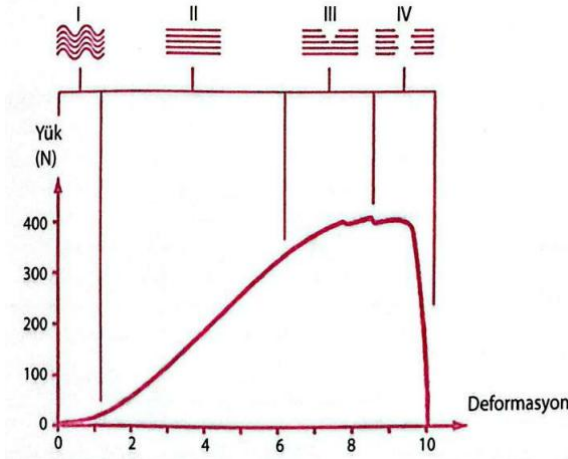
Ön çapraz bağdaki kuru ağırlığın % 90'ı kollajen liflerdir ve gerilim stresi altında verdiği cevaba göre çizilen yük-deformasyon eğrisinde 4 bölge ortaya çıkmaktadır. (Şener, 2016)

1. BÖLGE:Yüklenmenin başlamasıyla lifler dalgalı görünümünü kaybetmeye başlar ve 1.bölgenin sonunda kollajen lifler düz bir görünüm kazanır. (Şener, 2016)



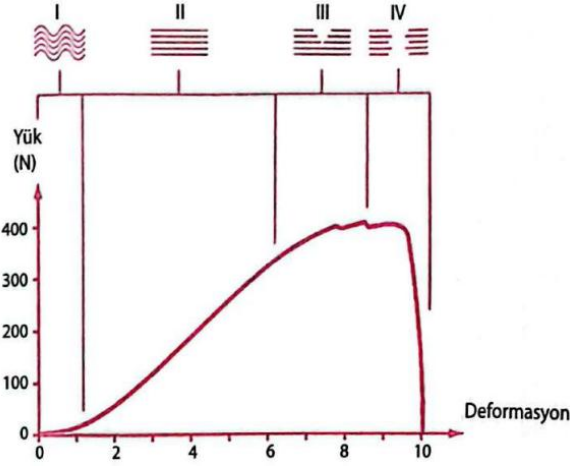
Şekil.6 : Ön Çapraz Bağ Yük-Deformasyon Eğrisi(1.BÖLGE)

2. BÖLGE: Devam eden yüklenme ile birlikte sertleşen ligament deformasyonu yüklenme ile doğrusal ilişki gösterir. 2. bölgenin sonunda mikro düzeyde yetersizlik başlar. (Şener, 2016)



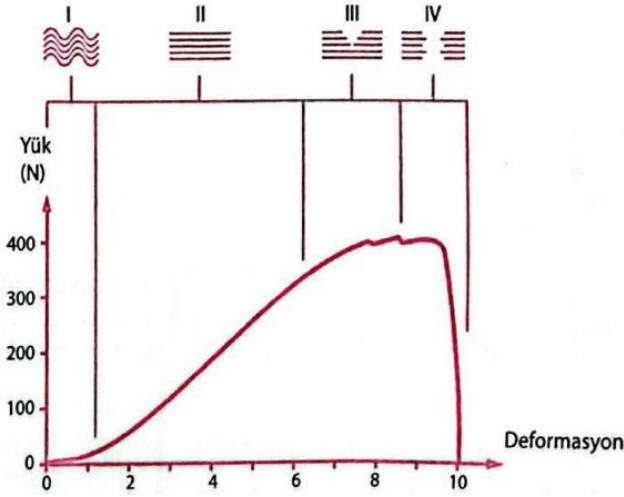
Şekil.7 : Ön Çapraz Bağ Yük-Deformasyon Eğrisi(2.BÖLGE)

3. BÖLGE: % 6-8'lik deformasyon bölgesinde dokuda yetersizlik başlamakta ve progresif olarak devam etmektedir. (Şener, 2016)



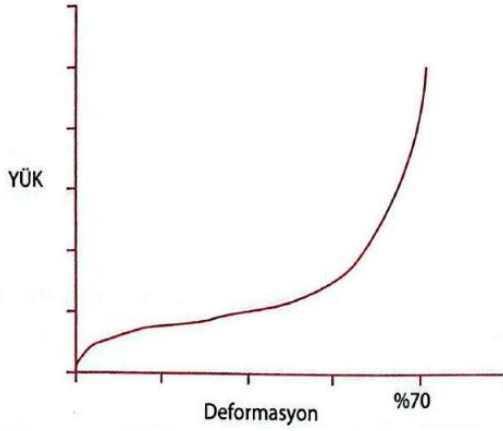
Şekil.8 : Ön Çapraz Bağ Yük-Deformasyon Eğrisi(3.BÖLGE)

4. BÖLGE: Kırılma noktası aşılın bağda tam bir yetersizlik söz konusudur fakat doku elastik komponentleri sayesinde gross görünümünü korumaktadır. (Şener, 2016)



Şekil.9 : Ön Çapraz Bağ Yük-Deformasyon Eğrisi(4.BÖLGE)

Ligamentum flavumdaki kollajen liflerin elastik liflere oranının $\frac{1}{2}$ olması yük-deformasyon eğrisinde farklılık oluşturur. Uzama dokuda sertlik artmadan %50'ye ulaşır. Bu noktada sertlik aniden artar ve %70 civarında bağda tam yetersizlik (rüptür) meydana gelir. (Oatis, 2017)



Şekil.10 : Ligamentum Flavumun Yük-Deformasyon Eğrisi

LİGAMENTLERDE REMODELLİNG (YENİDEN ŞEKİLLENME)

Kemikler gibi bağlar da artmış strese cevaben daha kuvvetli ve dayanıklı duruma gelmekte, stres azaldığında ise zayıf ve daha dayanıksız olmaktadır. İmmobilizasyon sonucu bağlarda uzama meydana gelmekte, kuvvet ve dayanıklılıkları azalmaktadır. Herhangi bir eklemden kısmi veya tam immobilizasyonu takiben, bağın kuvvet ve dayanıklılığını kazanması için uzun süre (max 1 yıl) geçmesi gerekir. Zorlu egzersizlerin yarattığı mekanik strese cevaben bağlarda hipertrofi de oluşabilir. Yaşlı kişilerde de kullanmama, dejeneratif hastalıklar, aktivite düzeyinin azalması gibi faktörler, bağların kuvvet ve sertliğinde azalmalara (atrofi) neden olur.(Oatis, 2017)

Bağın yüklenmeye karşı gösterdiği uzama eğrisi 3 bölgeye ayrılır. 1. bölge klinik olarak eklem stabilitesinin testi sırasında bağa etkiyen yük miktarını göstermektedir. 2. Bölge fizyolojik aktivite sırasında bağdaki yük miktarını göstermektedir. 3. Bölge ise mikro yetersizlikten tam rüptüre kadar bağ üzerine binen yük miktarını vermektedir.



Şekil.11 : Bağın Yüklenmeye Karşı Gösterdiği Uzama Eğrisi

BAĞ YARALANMALARI

Normal pozisyonundan daha fazla gerilen bağlarda görülür. En sık ayak bileği ve dizde görülür. Tekrarlı stresler, tek bir uygulamaya göre daha düşük yüklenmelerde yetmezliğe neden olur. Evrelere göre yaralanma derecesi farklılık gösterir. (Özer Öztürk)

I.DERECE

Lokalize hassasiyet vardır. Klinik semptomlar ortaya çıkarır. Yaralanma birkaç lifle sınırlıdır. Kolajen liflerde mikrofraktür oluşur. İnstabilite yoktur. (Özer Öztürk)

II.DERECE

Daha fazla lif yaralanır. Ciddi ağrı ve bir miktar instabilite olur. Kolajen liflerde progresif yetersizlik ve kısmi ligament rüptürü oluşur. Ligamentin dayanım oranı %50 veya daha fazla azalır. İnstabilite kas aktivitesi ile maskelenebilir. Anestezi altında test edilmelidir. (Özer Öztürk)

III.DERECE

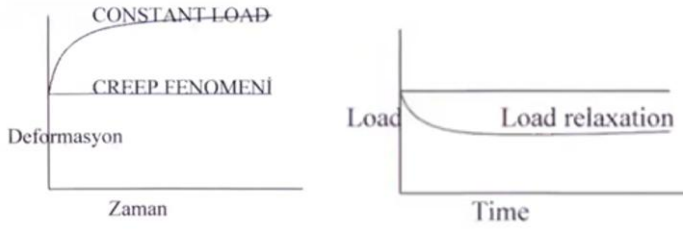
Travma esnasında ciddi ağrı olurken yaralanma sonrası daha az ağrı beklenir. Klinik olarak tam instabilite vardır. Bağın bütünlüğü bozulur. Kolajen liflerin çoğu kopmuştur. Sağlam kalan lifler sebebiyle bağ yükleri karşılayamamasına rağmen görünüm olarak devamlılığını sürdürür. (Özer Öztürk)



Şekil.12 : Eklemde Fizyolojik Yüklenme Eğrisi

CREEP FENOMENİ

Dokunun düşük şiddetteki uzun süreli bir yüklenme altında verdiği deformasyon yanıtıdır. İlk 6-8 saat içinde belirgindir ancak düşük oranda aylarca devam edebilmektedir. Deformasyonun büyük kısmı primer bölgede oluşur. Düşük şiddetteki sabit bir yükün yumuşak dokulara uzun süreli uygulanması pek çok deformitede yapılan yararlı bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılabilir. (Örn; Clubfoot'ta alçı ile tedavi, ortez ile skolyoz tedavisi gibi) (Neumann, 2016)



Şekil.13 : Creep Fenomeni

STRES RELAKSASYONU

Yumuşak dokular sabit bir uzunluğa kadar deforme olduğunda zaman içinde yükte azalma meydana gelir. Yükte azalma en fazla ilk 6-8 saatte gerçekleşir. Bu etki daha sonra azalır, ancak düşük bir şiddette aylarca devam edebilir. (Şener, 2016)

YÜKLENME HIZININ ETKİSİ

Değişik hızlarda yüklenmeye bağlı olarak kemik-bağ-kemik kompleksinin farklı kısımları daha fazla kuvvetli bulunmuştur. Testlerde ACL üzerinde gerilim kuvveti ile yavaş ve hızlı yüklenmenin etkisi test edildiğinde yavaş hızda (60sn), bağın kemiğe insersio yaptığı kısım en zayıf komponent olarak bulunmuştur. Hızlı yüklenmede (0,6sn) bağların 2/3'ünde en zayıf bölge olarak bulunmuştur. Yüklenme hızındaki artışın bağdan ziyade kemiğin kuvvetini artırdığı gösterilir. Bir eklem sabit, düşük şiddetteki yüke uzun süre maruz kaldığında yumuşak dokularda yavaş bir deformasyon (creep) meydana gelir. (Oatis, 2017)

KAYNAKLAR

- Aytekin, Y., Solakoğlu, S., & Ahışalı, B. (1998). Temel Histoloji. İstanbul: Barış Kitabevi, 372–379.
- Demiryılmaz, İ., & Ferah, A. (2017). Yara İyileşmesinde Bağ Dokusunun Yeri Ve Nöralterapi Yaklaşımı. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon Ve Nöral Terapi Dergisi, 11(3), 16–21.
- Ergün, L. (2016). Bağ Dokusu. Özer A, Third Edition, Dora Yayınevi, Bursa, Türkiye, 191–223.
- Muscolino, J. E. (2010). Kinesiology-E-Book: Kinesiology-E-Book: Elsevier Health Sciences.
- Neumann, D. A. (2016). Kinesiology Of The Musculoskeletal System-E-Book: Kinesiology Of The Musculoskeletal System-E-Book: Elsevier Health Sciences.
- Oatis, C. A. (2017). Kinesiology: Wolters Kluwer.
- Özer Öztürk, K. Ü. Elit Sporcularda Ayak Ve Ayak Bileği Çevresi Yumuşak Doku Yaralanmaları.
- Şener, G. (2016). Kinezyoloji Ve Biyomekanik: Hipokrat Kitabevi.
- Alcaide-Ruggiero, L., Molina-Hernández, V., Granados, M. M., & Domínguez, J. M. (2021). Main And Minor Types Of Collagens In The Articular Cartilage: The Role Of Collagens In Repair Tissue Evaluation In Chondral Defects. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(24), 13329.
- Aytekin, Y., Solakoğlu, S., & Ahışalı, B. (1998). Temel Histoloji. İstanbul: Barış Kitabevi, 372–379.
- Baycumendur, F. E., & Ergün, L. (2022). Broiler Tavuklarda Ve Japon Bildircinlarında Karaciğer Bağ Doku Liflerinin Histolojik Olarak İncelenmesi. *Van Veterinary Journal*, 33(3), 92–96.
- Chen, J., Kim, J., Shao, W., Schlecht, S. H., Baek, S. Y., Jones, A. K., . . . Wojtys, E. M. (2019). An Anterior Cruciate Ligament Failure Mechanism. *The American Journal Of Sports Medicine*, 47(9), 2067–2076.
- Ergün, L. (2016). Bağ Dokusu. Özer A, Third Edition, Dora Yayınevi, Bursa, Türkiye, 191–223.
- Kannus, P. (2000). Structure Of The Tendon Connective Tissue. *Scandinavian Journal Of Medicine & Science In Sports*, 10(6), 312–320.
- Öber, A., & İzzetoğlu, G. T. (2006). *Histoloji*: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Özer Öztürk, K. Ü. Elit Sporcularda Ayak Ve Ayak Bileği Çevresi Yumuşak Doku Yaralanmaları.

Şener, G. (2016). *Kinezyoloji Ve Biyomekanik*: Hipokrat Kitabevi.

Üçgül, İ., Aras, S., & Elibüyük, U. (2018). Ekstraselüler Matris Yapısı Ve Görevleri. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi*, 23(1), 295–310.

YENER, D. F. G. AFSANA AGHAZADA.