



SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR

Editör: Doç. Dr. Şahin KARABULUT

yaz
yayınları

Sağlık Bilimleri Alanında Bilimsel Araştırmalar

Editör

Doç. Dr. Şahin KARABULUT

yaz
yayınları

2026

**Sağlık Bilimleri Alanında Bilimsel
Araştırmalar**

Editör: Doç. Dr. Şahin KARABULUT

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8574-95-1

Mart 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Kozmetik Ürünlerde Kalite, Güvenlik ve Analitik Yaklaşımlar	1
<i>Nihat DEMİREZEN</i>	
Neuroprotective Potential of Medicinal Plants: Camellia Sinensis, Salvia Officinalis, Melissa Officinalis, Curcuma Longa	15
<i>Berra Nur İKİZ, Turgut TAŞKIN</i>	
Laparoskopik Kolesistektomi Operasyonlarında Uygulanan Genel Anestezi ile Torakal Epidural Anestezinin Stres Hormonları Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması	28
<i>Kadir Korkmaz AKKAYA</i>	
Trombotik Mikroanjiyopatiler	49
<i>Fazıl Çağrı HUNUTLU, Nevriye Gül ADA TAK</i>	
Afetlerin Yönetiminde Toplu Beslenme Hizmetlerinin Yeri ve Önemi.....	71
<i>Sultan YILDIRIM TUTAR, Ayşe GÜNEŞ BAYIR</i>	
Yapay Zekânın Cerrahi Hemşireliğindeki Rolü: Fırsatlar ve Tehditler	93
<i>Sevim ÇELİK, Elvan AYTAŞ, Sibel ALTINTAŞ, Elif KARAHAN</i>	
Nitel Araştırma: Genel Bir Bakış	116
<i>Kübranur VARLIKLIÖZ</i>	
Endoplazmik Retikulum: Yapısı, Fonksiyonları ve Klinik Önemi	138
<i>Çağlayan KELEŞ, Emrah SUR, Yasemin ÖZNURLU, Tuğba ÖZAYDIN</i>	

Mitochondrial Dysfunction and Energy Metabolism in Epilepsy: Molecular Mechanisms, Pathophysiology, and Therapeutic Targets.....	165
<i>Fümet Duygu ÜSTÜNDAĞ, Ünsal Veli ÜSTÜNDAĞ</i>	
Acil Serviste Traneksamik Asit Kullanımı.....	186
<i>Berna ÖZTÜRK KARAGÖZ, Burcu ÖZEN KARABULUT</i>	
Yaşlılıkta Gastrointestinal Semptomlar ve Ruh Sağlığı: Konsültasyon Liyezon Psikiyatri Hemşireliği Yaklaşımı.....	206
<i>Ayşe ŞENTÜRK, Ayşe Kuzu DURMAZ</i>	
Biochemical Diagnostic Parameters of Metabolic Diseases.....	224
<i>Ünsal Veli ÜSTÜNDAĞ, Fümet Duygu ÜSTÜNDAĞ</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

KOZMETİK ÜRÜNLERDE KALİTE, GÜVENLİK VE ANALİTİK YAKLAŞIMLAR

Nihat DEMİREZEN¹

1. GİRİŞ

Kozmetik ürünler, insanların günlük yaşamında cilt, saç ve vücut bakımında kullanılan ve estetik ile hijyenik amaçlarla uygulanan maddelerdir. Bu ürünler yalnızca güzellik ve kişisel bakım amacıyla değil, aynı zamanda cilt sağlığının korunması, cilt bariyerinin güçlendirilmesi ve çevresel faktörlere karşı koruma sağlanması gibi işlevler için de kullanılmaktadır. Günümüzde tüketiciler kozmetik ürünleri seçerken yalnızca estetik etkileri değil, aynı zamanda ürünlerin güvenliği, kalitesi ve düzenleyici standartlara uygunluğunu da göz önünde bulundurmaktadır. Bu nedenle kozmetik ürünlerin güvenliğinin sağlanması amacıyla çeşitli düzenlemeler geliştirilmiş ve bu düzenlemelerin temel amacı, kozmetik ürünlerin kullanımı sırasında tüketici güvenliğini sağlamaktır (Vieira ve ark., 2024).

Kozmetik sektöründe ürün güvenliği ve kalite, üretim aşamasından tüketiciye ulaşana kadar birçok parametre ile kontrol edilir. Ürünler, formülasyonlarının etkinliğini ve güvenliğini bilimsel metotlarla kanıtlamak zorundadır (Regulation (EC) No 1223/2009). Bu bağlamda kalite, sadece ürünün vaat ettiği estetik ve bakım performansını değil, aynı zamanda mikrobiyolojik güvenlik, toksikolojik güvenlik, stabilite ve yasal uygunluğu da kapsar (Vieira et al., 2024). Kozmetik ürünlerin güvenliği, özellikle doğrudan ciltle temas eden veya

¹ Öğr. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Simav Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0009-0000-5704-8812.

uzun süreli kullanım gerektiren ürünlerde kritik öneme sahiptir (Kozmetik Ürünler Yönetmeliği, 2023)

Kalite ve güvenlik, sadece ürünün içeriğiyle ilgili değil, aynı zamanda üretim süreci, depolama koşulları ve ambalaj gibi faktörlerle de ilişkilidir. Bu nedenle modern kozmetik endüstrisi, hem bilimsel analizler hem de kapsamlı kalite kontrol prosedürleri ile ürün güvenliğini garanti altına almayı amaçlar (Aras & Eryılmaz, 2022; da Silva et al., 2025).

2. KOZMETİK ÜRÜNLERDE KALİTE KAVRAMI

Kozmetik ürünlerde kalite kavramı, ürünün güvenli, etkin ve stabil olmasını ifade eder. Kalite değerlendirmesi, üretim sürecinde kullanılan hammaddelerin seçimi, formülasyonun doğruluğu, paketlenme ve depolama koşulları ile başlar ve tüketiciye ulaşana kadar devam eder (Regulation (EC) No 1223/2009).

2.1. Güvenlik

Güvenlik, kozmetik ürünlerin normal kullanım koşullarında insan sağlığına zarar vermemesi anlamına gelir. Kozmetik ürünlerde güvenlik değerlendirmesi, içeriklerin potansiyel toksisite risklerini ortaya koyan kimyasal analizler, mikrobiyolojik testler ve stabilite testlerini içerir (Jităreanu et al., 2025). Güvenlik kriterleri, ürünün cilde uygulanabilirliğini, göz veya mukozal temas güvenliğini ve uzun süreli kullanımda alerjik veya tahriş edici etkilerini kapsar.

2.2. Etkinlik

Etkinlik, ürünün vaat edilen fonksiyonu yerine getirme kapasitesidir. Örneğin nemlendirici bir krem, cildin nem oranını artırmalı; bir güneş kremi ise belirtilen SPF değerini sağlamalıdır. Etkinlik değerlendirmeleri, klinik çalışmalar, in vitro testler veya tüketici deneyimleri ile desteklenebilir (Almukainzi et al., 2022).

Etkinliğin bilimsel olarak kanıtlanması, hem üretici güvenini artırır hem de tüketici memnuniyetini sağlar.

2.3. Stabilité

Stabilité, ürünün raf ömrü boyunca fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özelliklerini korumasıdır. Stabil olmayan ürünler, ayrışma, renk değişimi veya aktif bileşenlerin bozulması gibi sorunlar gösterebilir. Stabilité testleri, sıcaklık ve nem değişimlerini simüle ederek ürün performansının uzun vadede korunmasını garanti eder.

3. FİZİKSEL ANALİZLER

Fiziksel analizler, kozmetik ürünlerin organoleptik özelliklerini (örneğin renk, koku ve topaklanma) değerlendirir ve böylece ürünlerin tüketici tarafından kabul edilebilirliğine dair bilgi sağlar (Almukainzi et al., 2022).

3.1. pH Ölçümü

Ürünlerin pH değeri, cilt ile uyumluluk açısından önemlidir. İnsan cildinin doğal pH değeri 4.5–5.5 arasında değişir. Kozmetik ürünlerin pH değerleri bu aralıkta olmalıdır; aksi takdirde ciltte tahriş veya alerjik reaksiyonlar oluşabilir.

3.2. Viskozite Ölçümü

Viskozite, ürünün akışkanlığı ve kıvamını belirler. Losyon ve kremlerde viskozite, ürünün uygulanabilirliğini ve kullanıcı deneyimini etkiler. Viskozite ölçümleri, üretim sürecinde kalite kontrolün önemli bir parçasıdır ve ürünler arasında tutarlılığı sağlar.

3.3. Organoleptik Değerlendirme

Organoleptik analizler, ürünün koku, renk, doku ve görünüm gibi duyuşal özelliklerini değerlendiren testlerdir. Bu

analizler, tüketici deneyimini doğrudan etkileyen faktörleri incelemek ve üretim standardizasyonunu sağlamak için uygulanır. (Almukainzi et al., 2022).

4. KİMYASAL ANALİZLER

Kozmetik ürünlerin kimyasal analizi, içeriklerin türünü ve miktarını belirlemek ve potansiyel riskleri ortaya koymak için yapılır. Bu analizler, ürünün güvenliği ve yasal uygunluğu açısından kritiktir (Abualhasan et al., 2024).

4.1. Aktif Bileşenlerin Analizi

Ürünün etkinliğini sağlayan ana bileşenlerin miktarı, HPLC veya spektrofotometrik yöntemlerle ölçülür.

4.2. Ağır Metal ve Kontaminant Analizi

Ağır metaller kozmetik ürünlerde toksik etkilere yol açabilir. Bu nedenle kurşun, arsenik, kadmiyum gibi metallerin varlığı düzenli olarak analiz edilmelidir (Gyamfi et al., 2024; Jităreanu et al., 2025; Mercan et al., 2024).

4.3. Koruyucu Madde Analizi

Koruyucu maddeler ürünün mikrobiyolojik stabilitesini sağlamada kritik öneme sahiptir; bu maddelerin etkinliği ve uygun konsantrasyonları *mikrobiyolojik kontaminasyonu önlemek için* düzenli olarak değerlendirilmelidir (da Silva et al., 2025).

5. MİKROBİYOLOJİK ANALİZLER

Mikrobiyolojik analizler, kozmetik ürünlerin insan sağlığı açısından güvenli olup olmadığını belirlemek için yapılan kritik testlerdir. Kozmetik ürünler doğrudan ciltle temas ettiği ve uzun süreli kullanım gerektirdiği için patojen mikroorganizmalar ve

kontaminantlar açısından düzenli olarak kontrol edilmelidir (Akgül & Bakan, 2021; Aras & Eryılmaz, 2022; da Silva et al., 2025).

Toplam bakteri sayımı, ürünün üretim ve depolama süreçlerinde mikrobiyal kontaminasyona maruz kalıp kalmadığını göstermek için uygulanır. Yüksek bakteri sayımı, ürünün hijyenik koşullarda üretilmediğini veya koruyucu sistemin yetersiz olduğunu gösterebilir; bu nedenle belirli limit değerlerin aşılmadığını doğrulamak için düzenli olarak yapılmalıdır.

Kozmetik ürünlerde en çok dikkat edilen patojenler arasında *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* yer alır; bu mikroorganizmalar cilt enfeksiyonlarına ve alerjik reaksiyonlara neden olabileceği için özel patojen testleri kültür veya moleküler tekniklerle uygulanır (Aras & Eryılmaz, 2022; da Silva et al., 2025).

Koruyucu etkinlik testleri ise ürünlerde kullanılan koruyucuların raf ömrü boyunca mikroorganizmaların çoğalmasını engelleme kapasitesini doğrulamak için yapılır; bu testler, ürün formülasyonunun mikrobiyolojik güvenliğini sağlamada kritik öneme sahiptir.

6. STABİLİTE TESTLERİ

Stabilite testleri, ürünün raf ömrü boyunca kalitesini ve güvenliğini koruyup koruyamadığını belirler; bu testler fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik açıdan ürünün dayanıklılığını değerlendirmek üzere uygulanır.

Fiziksel stabilite testleri, ürünün kıvam, renk, koku ve homojenliğini korumasını inceler ve uzun süreli depolama ile sıcaklık değişimi simülasyonları gibi stres koşullarında ürünün çevresel etkilere dayanıklılığını ölçer (Almukainzi et al., 2022).

Kimyasal stabilite testleri, ürün içindeki aktif bileşenlerin raf ömrü boyunca bozulmadan kalmasını değerlendirmeye yönelik analizlerdir; bu testler özellikle antioksidan ve vitamin içeren ürünlerin etkinliğini koruyup koruyamayacağını belirlemede kullanılır (Abualhasan et al., 2024).

Mikrobiyolojik stabilite testleri ise ürünün raf ömrü boyunca patojen ve kontaminantlardan arınmış olmasını sağlamaya yönelik kontrollerdir ve böylece ürünün güvenli kullanım süresini belirlemeye yardımcı olur (Aras & Eryılmaz, 2022; da Silva et al., 2025).

7. AMBALAJ VE ÜRÜN KORUNMASI

Ambalaj, kozmetik ürünlerin kalitesi ve güvenliği açısından kritik bir unsurdur. Ürünü çevresel faktörlerden koruyarak hem stabilitesini hem de mikrobiyolojik güvenliğini artırır. Örneğin, hava geçirmez kaplar serum, krem ve losyon gibi ürünlerde oksidasyonu geciktirir; ışık koruyucu ambalaj, UV ışınlarına duyarlı bileşenlerin etkinliğini korur; hijyenik kapak ve pompa sistemleri ise mikrobiyal kontaminasyonu minimize eder.

8. GLUTEN ANALİZLERİ

Gluten, buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan bir protein grubudur. Kozmetik ürünlerde bulunan glutenin topikal kullanımda genellikle sağlık açısından risk oluşturmadığı bildirilmiştir; ancak gluten duyarlılığı veya çölyak hastalığı olan bireylerde, özellikle yutulma ihtimali olan ürünlerde gluten içeriğinin dikkate alınması önerilmektedir (Thompson & Grace, 2012). Gluten varlığının tespitinde ELISA ve PCR teknikleri etkin bir şekilde kullanılabilir. Ayrıca, gluten içermeyen ürünlerin doğru şekilde etiketlenmesi, duyarlı tüketiciler için güven sağlar.

9. HELAL KOZMETİK ANALİZİ

Helal kozmetik, İslami kurallara uygun şekilde üretilmiş ürünleri ifade eder ve helal sertifikalı ürünlerde içeriklerin kaynağı ile üretim süreçleri dikkatle kontrol edilir (Sari et al., 2025). Bu analizler kapsamında PCR gibi moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak helal standartlarına uygun olmayan hayvansal kaynaklı bileşenlerin varlığı tespit edilebilir. Üretim ve tedarik zinciri denetimleri ile ürünlerin helal standardına uygunluğu sağlanır.

10. NANOTEKNOLOJİ VE ORGANİK KOZMETİK

Nanoteknoloji, kozmetik ürünlerin etkinliğini artırmak ve aktif bileşenlerin cilde penetrasyonunu optimize etmek için kullanılmaktadır. Nanopartiküller, UV filtreleri, antioksidanlar ve nemlendiriciler gibi bileşenlerin performansını yükseltmek amacıyla formülasyonlarda yer alır. Bununla birlikte, nanopartiküllerin toksikolojik profili dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca, organik kozmetik ürünler yalnızca doğal içeriklerden üretilerek toksik riskleri azaltır ve artan tüketici talebine yanıt verir (Rathnasinghe et al., 2024).

11. KOZMETİK ÜRÜNLERİN YASAL DÜZENLEMELERİ VE ULUSLARARASI STANDARTLAR

Kozmetik ürünlerin güvenliği ve kalitesi, hem ulusal kanunlar hem de uluslararası standartlar çerçevesinde sıkı bir şekilde denetlenmektedir. Bu düzenlemeler, üreticilerin ürünlerini insan sağlığı açısından güvenli, tutarlı ve etik standartlara uygun biçimde piyasaya sunmasını garanti eder (Vieira et al., 2024).

11.1. Türkiye’de Kozmetik Mevzuatı

Türkiye’de kozmetik ürünlerin üretimi, piyasaya arzı ve denetimi, Sağlık Bakanlığı’na bağlı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından yürütülmekte olup, bu süreç hem Kozmetik Kanunu hem de Kozmetik Ürünler Yönetmeliği kapsamında düzenlenmektedir. Kozmetik Kanunu, ürünlerin genel güvenlik ilkelerini ve piyasaya arz koşullarını belirlerken, Kozmetik Ürünler Yönetmeliği, ürün güvenliği, etiketleme, içerik kontrolü ve kalite standartları gibi ayrıntılı hükümleri içerir. Türkiye’de yürürlükte olan yönetmelik, Avrupa Birliği kozmetik mevzuatıyla uyumlu biçimde düzenlenmiş olup, EC No 1223/2009 sayılı Kozmetik Tüzüğü ile büyük ölçüde benzer düzenlemeler içerir. Bu yaklaşım, kozmetik ürünlerin güvenliği ve kalite standartlarının uluslararası düzenlemelerle uyumlu şekilde uygulanmasını amaçlamaktadır (Kozmetik Kanunu, 2005; Kozmetik Ürünler Yönetmeliği, 2023; Regulation (EC) No 1223/2009).

Kozmetik mevzuatının temel hedefleri, insan sağlığını korumak (güvenli ürün sağlamak), ürün etiketlerinde doğru ve anlaşılır bilgiye yer vermek ve üretim ile dağıtım süreçlerinde kalite ve güvenliği garanti etmektir. Bu hedefler, kozmetik ürünlerin pazara sunulmadan önce gerekli bilimsel değerlendirmelerden geçirilmesini zorunlu kılar.

Ürünlerin Türkiye’de piyasaya sürülebilmesi için TİTCK tarafından yürütülen Ürün Takip Sistemi (ÜTS) aracılığıyla bildirilerek kayıt altına alınması gerekir. Üretici veya ithalatçı, ürün içeriklerini, kullanım talimatlarını ve ambalaj bilgilerini Sağlık Bakanlığı’na sunar. Piyasa gözetimi kapsamında rastgele ürün örnekleri alınarak mikrobiyolojik, kimyasal ve fiziksel analizler yapılır; bu süreç, ürün güvenliğinin sağlanmasında kritik öneme sahiptir. Ayrıca, kozmetik ürünler piyasaya sürülmeden önce güvenlik değerlendirmesinden geçirilmelidir. Bu

değerlendirme, toksikolojik risk analizi, koruyucu etkinlik testleri ve stabilite analizlerini kapsar ve ürünlerin güvenli kullanımını garanti eder (Kozmetik Kanunu, 2005; Kozmetik Ürünler Yönetmeliği, 2023).

11.2. Kozmetik Ürünlerin Uluslararası Düzenlemeleri

Avrupa Birliği'nin EC No 1223/2009 sayılı Kozmetik Tüzüğü, kozmetik ürünlerin güvenliğini, kalite kontrolünü ve tüketici sağlığının korunmasını hedefleyen kapsamlı bir düzenlemedir. Türkiye'de yürürlükte olan Kozmetik Ürünler Yönetmeliği ise bu tüzükle uyumludur (Regulation (EC) No 1223/2009; Kozmetik Ürünler Yönetmeliği, 2023).

ABD'de kozmetik ürünlerin güvenliği ise FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından denetlenmektedir. Üreticiler, ürün güvenliğini sağlamak ve etiket bilgilerinin doğruluğunu temin etmekten sorumludur. ABD'de kozmetik ürünler için piyasaya arz öncesi zorunlu bir ön onay süreci bulunmamakla birlikte, FDA güvenli olmadığı değerlendirilen veya yanlış etiketlenmiş ürünlerin piyasadan çekilmesini talep etme yetkisine sahiptir (Burdock, 2024).

Bu düzenlemeler ile aşağıdaki hususlar zorunlu hâle getirilmiştir:

- Ürünlerin insan sağlığına zarar vermemesi,
- Ürünlerin dayanıklılık, etkinlik ve güvenlik testlerinden geçmesi,
- Ürün etiketlerinde doğru ve eksiksiz içerik, alerjen ve kullanım bilgisi bulunması.

Türkiye'de kozmetik ürünler, Ürün Takip Sistemi (ÜTS) üzerinden Kozmetik Ürünler Yönetmeliği kapsamında bildirilmek zorundadır; bu sistem, ürün bilgilerini kaydederek piyasaya arz öncesi izlenebilirlik ve denetim sağlar (Kozmetik Ürünler Yönetmeliği, 2023). Avrupa pazarında ise kozmetik

ürünler CPNP (Cosmetic Product Notification Portal) üzerinden bildirilmelidir; bu uygulama, ürün takibini ve piyasa gözetimini kolaylaştırır (Vieira et al., 2024).

11.3. ISO Standartları ve Uluslararası Düzenlemeler

ISO (International Organization for Standardization) standartları, kozmetik ürünlerin laboratuvar testleri, üretim süreçleri ve kalite yönetimi için uluslararası kabul görmüş referanslar sunar. Kozmetik sektöründe öne çıkan standartlar şunlardır:

ISO 22716 – İyi Üretim Uygulamaları (GMP): Hammaddeden üretim hattına, depolamadan dağıtıma kadar kalite ve hijyen prosedürlerini düzenler ve üretim süreçlerinde tutarlılığı sağlar.

ISO 16128 – Doğal ve Organik Kozmetik Kriterleri: Kozmetik ürünlerdeki doğal ve organik içeriklerin teknik tanımlarını, sınıflandırılmasını ve hesaplama yöntemlerini belirleyen uluslararası bir kılavuz standarttır.

ISO 11930 – Koruyucu Madde Etkinliği ve Mikrobiyolojik Stabilité: Kozmetik ürünlerin raf ömrü boyunca mikrobiyolojik güvenliğini ve koruyucu sistemlerin etkinliğini test eden yöntemleri belirler.

ISO 18416 – Kozmetik Ürünlerde *Candida albicans* Testi: Kozmetik ürünlerde patojenik maya türlerinin varlığını belirlemek için kullanılan uluslararası bir standarttır.

Bunların dışında, dünya genelinde kozmetik ürünlerin güvenliğı ve kalite standartlarını destekleyen diğér düzenlemeler şunlardır:

Helal, Vegan ve Cruelty-Free sertifikaları: Ürünlerin etik üretim süreçleri ve tüketici güvenliğini artırmak amacıyla bağımsız kuruluşlar tarafından değerlendirilmesini sağlar.

11.4. Kozmetik Ürünlerde Ulusal ve Uluslararası Standartların Önemi

Ulusal ve uluslararası düzenlemeler, kozmetik ürünlerin güvenli, etkili ve kaliteli olmasını sağlar. Bu düzenlemeler:

- Üreticileri bilimsel ve etik testler yapmaya teşvik eder,
- Ürünlerin stabilite ve mikroorganizmalar açısından güvenliğini garanti eder,
- Uluslararası pazarda kabul görmesini sağlar ve tüketici güvenliğini artırır.

12. SONUÇ

Kozmetik ürünlerde kalite, güvenlik ve etkinlik, fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik analizler ile doğrulanmalıdır. Stabilite, ambalaj, gluten ve helal kontrolleri, nanoteknoloji uygulamaları ve uluslararası mevzuatlar , ürünün tüketiciye güvenli bir şekilde ulaşmasını sağlar. Modern kozmetik endüstrisi, bilimsel ve teknolojik gelişmeleri kullanarak ürün kalitesini optimize etmekte, güvenlik standartlarını yükseltmekte ve tüketici güvenliğini sağlamaktadır.

Geniş ürün yelpazesi ve artan tüketici bilinç düzeyi, kalite kontrol ve güvenlik standartlarının giderek önem kazanmasını sağlamaktadır. Bu nedenle, kozmetik sektöründe kalite yönetimi, yalnızca yasal bir zorunluluk değil, aynı zamanda sektörel üstünlük ve tüketici memnuniyeti için kritik bir unsurdur.

KAYNAKÇA

- Abualhasan, M., Naffa, L., Alarda, R., Zahi, B., Amireh, A., & Al Atrash, M. (2024). Heavy metal and microbial testing of selected cosmetic products in the Palestinian market. *Journal of Environmental Science and Health, Part C: Toxicology and Carcinogenesis*, 42(1), 1–15. doi:10.1080/26896583.2023.2281199
- Akgül, Ö., & Bakan, K. (2021). The aerobic bacteria isolated from used cosmetic products and evaluation of antibiotic resistance. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 45(2), 156–168. doi:10.33483/jfpau.850561
- Almukainzi, M., Alotaibi, L., Abdulwahab, A., Albukhary, N., & El Mahdy, A. (2022). Quality and safety investigation of commonly used topical cosmetic preparations. *Scientific Reports*, 12, 18299. doi:10.1038/s41598-022-21771-7
- Aras, A., & Eryılmaz, M. (2022). Microbiological contamination of cosmetic products. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 46(1), 262–276. doi:10.33483/jfpau.1027507
- Burdock, G. A. (2024). Review of the standards of proof (of safety) for FDA regulated consumer products and how the generally recognized as safe criteria could be applied to cosmetics. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 149, 105603. doi:10.1016/j.yrtph.2024.105603
- da Silva, J. D., Silva, F. A. M., & Rodrigues, C. F. (2025). Microbial contamination in cosmetic products. *Cosmetics*, 12(5), 198. doi:10.3390/cosmetics12050198
- European Parliament and Council of the European Union. (2009). *Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on*

cosmetic products. Official Journal of the European Union, L342, 59–209.

- Gyamfi, J. O., Aboko, J., Ankapong, E., Marfo, J. T., Awuah Boateng, N. Y., Sarpong, K., & Dartey, E. (2024). A systematic review of heavy metals contamination in cosmetics. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 43(1), 5–12. doi:10.1080/15569527.2023.2268197
- Jitäreanu, A., Trifan, A., Caba, I.-C., Mârțu, I., & Agoroaei, L. (2025). An overview of heavy metals in cosmetic products and their toxicological impact. *Applied Sciences*, 15(24), 12883. doi:10.3390/app152412883
- Mercan, S., Zengin, S., Kilic, M. D., & Yayla, M. (2024). Theoretical health risk assessment based on potentially toxic element profiling of cosmetic products in Istanbul street bazaars. *Biological Trace Element Research*, 202(4), 1816–1828. doi:10.1007/s12011-023-03791-0
- Rathnasinghe, N. L., Kaushani, K. G., Rajapakshe, P. S., De Silva, A., Jayasinghe, R. A., Liyanage, R. N., ... Priyadarshana, G. (2024). Current trends on unique features and role of nanomaterials in personal care products. *Cosmetics*, 11(5), 152. doi:10.3390/cosmetics11050152
- Sari, M. N., Sophian, A., Nawwaruddin, H. H., Rumiati, R., & Rohman, A. (2025). Detection of porcine DNA in cosmetic products using real time PCR method: A review of method and applications. *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 47–66. doi:10.22146/jfps.20332
- T.C. Resmî Gazete. (2005, 30 Mart). 5324 sayılı Kozmetik Kanunu.

- T.C. Sağlık Bakanlığı / Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2023, 8 Mayıs). *Kozmetik Ürünler Yönetmeliği*. Resmî Gazete, 32184 (Mükerrer).
- Thompson, T., & Grace, T. (2012). Gluten in cosmetics: Is there a reason for concern? *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(9), 1316–1319.
- Vieira, D., Duarte, J., Vieira, P., Gonçalves, M. B. S., Figueiras, A., Lohani, A., Veiga, F., & Mascarenhas Melo, F. (2024). Regulation and safety of cosmetics: Pre- and post-market considerations for adverse events and environmental impacts. *Cosmetics*, 11(6), 184. doi:10.3390/cosmetics11060184

NEUROPROTECTIVE POTENTIAL OF MEDICINAL PLANTS: *CAMELLIA SINENSIS*, *SALVIA OFFICINALIS*, *MELISSA OFFICINALIS*, *CURCUMA LONGA*

Berra Nur İKİZ¹

Turgut TAŞKIN²

The multifactorial nature of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's is one of the most complex challenges facing modern medicine. These diseases are not due to a single mechanism, but are characterized by the simultaneous progression of complex processes such as oxidative stress, neuroinflammation, metal accumulation, protein misfolding, and synaptic loss. While traditional pharmacological approaches often focus on a single target, recent research indicates that naturally occurring plant-derived phytochemicals can offer a multifaceted conservation strategy with multi-target mechanisms of action in these complex processes. In this context, green tea (*Camellia sinensis*), sage (*Salvia* species), lemon balm (*Melissa officinalis*), and turmeric (*Curcuma longa*) are among the most noteworthy herbal sources in the field of neuroprotection, thanks to their rich bioactive components. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a key component of green tea, defends the brain against toxicity by directly inhibiting the formation of amyloid-beta fibrils and regulating cellular signaling pathways (Ortiz-López et

¹ Öğr. Görv., Uskudar University, Vocational School of Health Services, Department of Pharmacy Services, Istanbul, Türkiye.

² Doç. Dr., Marmara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Istanbul, Türkiye, ORCID: 0000-0001-8475-6478.

al., 2016). Sage species stand out for their effects in supporting the cholinergic system and improving memory performance. Lemon balm increases neuronal resilience with its strong antioxidant capacity and stimulating effect on nicotinic receptors (Scholey et al., 2008). Turmeric exhibits neuroprotective effects due to its anti-amyloid, anti-inflammatory properties and its ability to increase levels of brain-derived neurotrophic factor (Islam et al., 2025).

The aim of this study is to investigate the neuroprotective mechanisms of green tea, sage, lemon balm and turmeric at the molecular level, in light of *in vitro* and *in vivo* studies, and to reveal the potential of these medicinal plants in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases.

1. GREEN TEA (CAMELLIA SINENSIS L.)

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) found in *Camellia sinensis* (green tea) leaves, scavenges free radicals and acts as an antioxidant, while also protecting neurons. EGCG is highly targeted and effective against neurodegeneration through four main pathways. Neurodegeneration in Parkinson's, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases is multifactorial. In these diseases, a complex series of toxic reactions, including inflammation, glutamatergic neurotoxicity, increased iron and nitric oxide levels, depletion of endogenous antioxidants, decreased expression of trophic factors, dysfunction of the ubiquitin-proteasome system and expression of proapoptotic proteins, appear to lead to neuronal death. Given the multifactorial nature of these diseases, green tea catechins may offer a multi-targeted strategy against neurodegeneration compared to existing drugs that focus on a single target (Mandel & Youdim, 2004; Ortiz-López et al., 2016). First, EGCG directly binds to amyloid-beta fibrils, which cause Alzheimer's disease,

and acts by preventing the misfolding of these proteins, converting them into non-toxic, soluble protein aggregates. The second neuroprotective mechanism is iron chelation. EGCG binds to free metal ions that accumulate in the brain and trigger oxidative stress, halting radical formation and lipid peroxidation in brain tissue. Third, it acts by regulating cellular signaling pathways. EGCG activates pathways such as PKC (Protein Kinase C) and PI3K/Akt, which promote cell survival, while suppressing pathways that lead to cell death. Another neuroprotective effect of EGCG is its ability to control the immune response at the cellular level. Specifically, by suppressing the NF- κ B signaling pathway, which initiates inflammatory processes, it reduces the release of substances like TNF-alpha and interleukin-1 beta that cause brain damage. In this way, it protects nerve cells from the destructive effects of chronic inflammation (Ortiz-López et al., 2016). In addition to its neuroprotective effects, EGCG also exhibits neurodegenerative effects by supporting the formation of new nerve cells and the strength of intercellular connections in the adult brain. Another effect of green tea consumption is that it indirectly protects the brain by increasing beneficial bacteria in the gut and reducing systemic inflammation. EGCG stimulates mitochondrial biogenesis. This plays a critical role in overcoming the energy deficiency problem seen in neurodegenerative diseases (Lorenz, 2013). A paper systematically reviewing observational studies investigating the relationship between green tea consumption and the risk of dementia, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, or cognitive impairment in free-living populations found that six out of eight eligible studies had a preventive effect against neurodegeneration caused by green tea consumption (Kakutani et al., 2019).

2. SAGE (*SALVIA OFFICINALIS* L. & *SALVIA LAVANDULIFOLIA* Vahl.)

Salvia (sage) species, which have a long history in European traditional medicine literature, maintain their place in the literature especially due to their properties that support cognitive functions and increase memory capacity. In the traditional treatment of neurodegenerative processes and mood disorders, three species stand out among the more than 900 species of the *Salvia* genus: *S. officinalis*, *Salvia lavandulifolia*, and *S. miltiorrhiza*. Their beneficial effects on age-related memory problems and behavioral dysfunctions make them strategic components in medicinal tea formulations (Scholey et al., 2008). Systematic studies on the effects of *Salvia* extracts have revealed procholinergic (including cholinesterase inhibition), anti-inflammatory, antioxidant, and estrogenic properties. Various *Salvia* species can inhibit both butyrylcholinesterase (BuChE) and acetylcholinesterase (AChE) *in vitro*. It is thought that *Salvia* components may cross the blood-brain barrier and enhance cholinergic transmission through cholinesterase inhibition (Scholey et al., 2008). Studies by Kennedy & Scholey (2006) have shown that extracts of dried sage leaves suppress key acetylcholine enzymes (AChE and BuChE) in the brain. This biochemical alteration not only increased attention in participants but also, in a dose-dependent manner, reduced anxiety levels, creating a calming effect (Kennedy & Scholey, 2006).

The study reported that application of standardized essential oil of *S.lavandulifolia* (Spanish sage) had positive effects on three mood dimensions: 'alertness', 'satisfaction', and 'calmness' (Tildesley et al., 2005). In the 4 to 6 hours following sage ingestion, a significant increase in performance was observed in both immediate word recall and delayed memory tests. Low doses, such as 25 µL, improved memory accuracy

within 1 hour, while higher doses, such as 50 µL, supported long-term recall speed for up to 4 to 6 hours later. (Scholey et al., 2008). In a randomized, double-blind study conducted by Scholey et al. (2008), the acute effects of sage on cognitive functions were tested on 20 healthy volunteers over the age of 65. Participants were given either a placebo or standardized sage extract in varying doses (167 mg, 333 mg, 666 mg and 1332 mg) on different days. The study reported that even at a low dose of 333 mg, the standardized *Salvia officinalis* extract significantly improved cognitive performance, particularly in word recall and attention span parameters. The authors determined that sage's effect on increasing cognitive speed and memory stems from its cholinesterase inhibitory effect. This study provides strong clinical evidence that sage may be an effective natural strategy in preventing or mitigating age-related cognitive decline (Scholey et al. (2008).

3. LEMON BALM (*MELISSA OFFICINALIS* L.)

Melissa officinalis L. is a medicinal herb that has long been used in the treatment of various diseases, particularly in European and Persian Traditional Medicine. The medicinal properties of this plant were first described by Dioscorides (40-90 AD), the father of pharmacology, in his work *De Materia Medica*. For over 2000 years, the leaves of this plant have been used to add flavor to dishes. The plant is also used for mental and central nervous system disorders, cardiovascular and respiratory problems, various cancers, and as a memory enhancer, heart tonic, antidepressant, sleep regulator, and antidote. The plant contains volatile compounds, triterpenoids, phenolic acids, and flavonoids as phytochemicals (Abuhamdah et al., 2008). Traditional uses of *Melissa officinalis* L. in different cultures share similarities. These similarities include, in particular, the treatment of mental

disorders such as anxiety and depression, the alleviation of heart disease, and the enhancement of memory. It is noteworthy that in traditional use, only the above-ground parts of the plant are used, with less emphasis placed on the roots. Furthermore, it should be mentioned that in traditional use, *M. officinalis* preparations are mostly used in the form of infusions and teas to preserve the active components, especially the volatile oil components, and prevent their degradation (Abuhamdah et al., 2008). *In vivo* and *in vitro* studies on the plant have clinically demonstrated its effects on mood, cognition, and memory. *Melissa officinalis* extracts, as highlighted in the study (López et al., 2009), protect nerve cells by directly suppressing damage caused by cytotoxic agents such as hydrogen peroxide. This protection occurs by significantly reducing the formation of reactive oxygen species (ROS). Thanks to its rich antioxidant content, melissa minimizes brain tissue damage caused by oxidative stress, as evidenced in MTT and LDH tests. Amyloid beta plaques, considered the main culprit in Alzheimer's disease, are toxic to neurons. Polyphenols and terpenoids in *Melissa officinalis* have been proven to directly inhibit the damage and oxidative stress caused by these plaques (Sepand et al., 2013). It was determined that *Melissa officinalis* has an effect on nicotinic receptors. Plant extract has the ability to bind to nicotinic receptors in the brain. By stimulating nicotinic receptors, melissa made neurons resistant to amyloid beta-induced poisoning (Abuhamdah et al., 2008). Current clinical data confirm that *M. officinalis* exhibits a fairly safe profile in both oral and topical applications. Several studies have shown that oral use of the plant extracts for up to 8 weeks and topical application for up to 10 days do not cause serious side effects and are well tolerated by the body. For example, no adverse effects have been observed with doses containing 500 mg of rosmarinic acid per day or standard extracts of 600 mg. Furthermore, it has been documented that combinations of lemon balm with valerian (*Valeriana officinalis*) did not cause any abnormalities in

laboratory tests or physical examinations, and did not create a statistically significant difference in the frequency of side effects when compared to placebo groups (Abuhamdah et al., 2008).

4. TURMERIC (*CURCUMA LONGA*)

Curcumin, a bioactive substance derived from the turmeric plant (*Curcuma longa*), is of interest due to its potential neuroprotective properties. The plant is the source of the turmeric spice and is used in spicy dishes in India, Asia, and the Middle East. Historically, people first used curcumin as a food and later discovered its impressive medicinal properties. For centuries, it has been widely used in Ayurveda, the Indian medical system, as a pain reliever and anti-inflammatory agent to alleviate pain and inflammation in the skin and muscles. Furthermore, several studies have shown evidence of its cancer-preventing properties. Curcumin holds an important place in Ayurvedic medicine for its body cleansing effects, and current research has identified that the active components of turmeric can help heal an increasing number of ailments (Islam et al., 2025; Mishra and Palanivelu, 2008). Curcumin is the main molecule found in turmeric and is considered its most active component. It is a polyphenolic compound and is responsible for turmeric's yellow color. It has a hydrophobic structure. Thanks to the o-methoxyphenol groups in its structure, it neutralizes harmful free radicals by donating hydrogen atoms to them. It exhibits antioxidant effects by binding to heavy metals such as copper, zinc, and iron, which accumulate in the brain and cause toxicity. It also strengthens the body's own defense system by activating enzymes like catalase and glutathione peroxidase. However, its clinical use is hampered by bioavailability barriers; its low absorption and rapid excretion make treatment with curcumin challenging. It is believed that in the future, high-level therapeutic benefits as a neuroprotective

agent may be achieved from curcumin through multidisciplinary research combining nanotechnology, neuropharmacology, molecular biology, and clinical sciences. (Islam et al., 2025; Lehoczki et al., 2025; Mishra and Palanivelu, 2008). Curcumin exerts neuroprotective effects by regulating the aggregation of key pathological proteins involved in neurodegenerative disorders, including amyloid- β (A β) in Alzheimer's disease, α -synuclein in Parkinson's disease, and Tau in tauopathies (Lehoczki et al., 2025). The process by which Alzheimer's disease damages nerve cells is thought to involve specific characteristics such as inflammation, oxidative damage, and, most importantly, the formation of beta-amyloid plaques and metal toxicity. Several studies on the effects of curcumin on Alzheimer's disease have found that it may help clear amyloid plaques. Its anti-inflammatory effect allows it to regulate inflammatory pathways in the brain at the genetic level, providing neuroprotection without causing side effects (Mishra and Palanivelu, 2008). In the pathophysiology of neurodegenerative diseases, programmed cell death (apoptosis) plays a central role. Oxidative stress, inflammatory mediators, mitochondrial dysfunction, and DNA damage lead to pathological neuronal loss, particularly in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and ischemic brain injury. Several studies have shown that curcumin supports neuronal survival and protects nerve tissue by modulating major apoptotic signaling pathways. Curcumin increases protective proteins that keep the cell alive, such as Bcl-2, while decreasing proteins that lead to cell death, such as Bax (Lehoczki et al., 2025). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a vital neurotrophin in the central nervous system, playing a crucial role in neuronal survival, differentiation, synaptogenesis, long-term potentiation (LTP), and overall neuroplasticity. It is abundant in brain regions integrated into cognitive and emotional processing, including the hippocampus, prefrontal cortex, and amygdala. Numerous studies have shown that systemic administration of

curcumin significantly increases both BDNF mRNA and protein expression, particularly within the hippocampus; this mechanism is thought to underlie the cognitive enhancement and neuroprotective effects. High BDNF levels enhance synaptic plasticity and promote dendritic spine formation; these processes contribute to memory consolidation and learning (Lehoczki et al., 2025). Curcumin has both therapeutic and preventative effects against disease. The much lower incidence of Alzheimer's in India compared to Western countries is traditionally attributed to the high consumption of turmeric (Mishra and Palanivelu, 2008).

5. CONCLUSION

Literature reviews and clinical studies indicate that the polyphenols and terpenoids contained in green tea, sage, lemon balm, and turmeric exhibit a strong profile in slowing the progression of diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. The neuroprotective activities of these plants are not limited to scavenging free radicals; they extend to a wide range of effects including regulating apoptotic signaling pathways (Bcl-2/Bax balance), reducing metal toxicity, and controlling systemic inflammation via the gut-brain axis. The low rates of dementia observed particularly in societies like India demonstrate the prophylactic value of long-term and regular consumption of these phytotherapeutic agents. However, the use of nanotechnological carrier systems and standardized extracts is necessary to enhance the therapeutic effect of compounds with low bioavailability, such as curcumin. Integrating these natural components with modern medical protocols will offer a more holistic and low-side-effect treatment alternative against the multifactorial nature of neurodegenerative diseases. Future studies focusing on formulations that enhance the synergistic effects of these herbal extracts and their ability to cross the blood-brain barrier will make

significant contributions to human health in terms of neuroprotection.

REFERENCES

- Abuhamdah, S., Huang, L., Elliott, M. S. J., Howes, M.-J. R., Ballard, C., Holmes, C., Burns, A., Perry, E. K., Francis, P. T., Lees, G., & Chazot, P. L. (2008). Pharmacological profile of an essential oil derived from *Melissa officinalis* with anti-agitation properties: focus on ligand-gated channels . *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 60, 377–384. <https://doi.org/10.1211/jpp.60.3.0014>
- Islam, M. R., Rauf, A., Akter, S., Akter, H., Al-Imran, M. I. K., Fakir, M. N. H., Thufa, G. K., Islam, M. T., Hemeg, H. A., Abdulmonem, W. Al, Aljohani, A. S. M., & Iriti, M. (2025). Neuroprotective Potential of Curcumin in Neurodegenerative Diseases: Clinical Insights Into Cellular and Molecular Signaling Pathways. In *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* (Vol. 39). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jbt.70369>
- Kakutani, S., Watanabe, H., & Murayama, N. (2019). Green tea intake and risks for dementia, Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment, and cognitive impairment: A systematic review. In *Nutrients* (Vol. 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11051165>
- Kennedy, D., & Scholey, A. (2006). The Psychopharmacology of European Herbs with Cognition-Enhancing Properties. *Current Pharmaceutical Design*, 12, 4613–4623. <https://doi.org/10.2174/138161206779010387>
- Lehoczki, A., Fekete, M., Jarecsny, T., Zábó, V., Szappanos, Á., Csípő, T., Lipécz, Á., Major, D., Fazekas-Pongor, V., Varga, P., & Varga, J. T. (2025). The Neuroprotective Role of Curcumin: From Molecular Pathways to Clinical Translation—A Narrative Review. In *Nutrients* (Vol. 17). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu17172884>

- López, V., Martín, S., Gómez-Serranillos, M. P., Carretero, M. E., Jäger, A. K., & Calvo, M. I. (2009). Neuroprotective and neurological properties of melissa officinalis. *Neurochemical Research*, 34, 1955–1961. <https://doi.org/10.1007/s11064-009-9981-0>
- Lorenz, M. (2013). Cellular targets for the beneficial actions of tea polyphenols 1-4. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.058230>
- Mandel, S., & Youdim, M. B. H. (2004). Catechin polyphenols: Neurodegeneration and neuroprotection in neurodegenerative diseases. In *Free Radical Biology and Medicine* (Vol. 37, pp. 304–317). <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2004.04.012>
- Mishra, S., & Palanivelu, K. (2008). The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. In *Annals of Indian Academy of Neurology* (Vol. 11, pp. 13–19). Medknow Publications and Media Pvt. Ltd. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.40220>
- Ortiz-López, L., Márquez-Valadez, B., Gómez-Sánchez, A., Silva-Lucero, M. D. C., Torres-Pérez, M., Téllez-Ballesteros, R. I., Ichwan, M., Meraz-Ríos, M. A., Kempermann, G., & Ramírez-Rodríguez, G. B. (2016). Green tea compound epigallo-catechin-3-gallate (EGCG) increases neuronal survival in adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. *Neuroscience*, 322, 208–220. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.040>
- Scholey, A. B., Tildesley, N. T. J., Ballard, C. G., Wesnes, K. A., Tasker, A., Perry, E. K., & Kennedy, D. O. (2008). An extract of Salvia (sage) with anticholinesterase properties improves memory and attention in healthy older

volunteers. *Psychopharmacology*, 198, 127–139.
<https://doi.org/10.1007/s00213-008-1101-3>

Sepand, M. R., Soodi, M., Hajimehdipoor, H., & Sahraei, E. (2013). Comparison of neuroprotective effects of melissa officinalis total extract and its acidic and non-acidic fractions against A β -induced toxicity. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12, 415–423.

Tildesley, N. T. J., Kennedy, D. O., Perry, E. K., Ballard, C. G., Wesnes, K. A., & Scholey, A. B. (2005). Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of Salvia lavandulaefolia essential oil to healthy young volunteers. *Physiology & Behavior*, 83, 699–709.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.09.010>

LAPAROSKOPIK KOLESİSTEKTOMİ OPERASYONLARINDA UYGULANAN GENEL ANESTEZİ İLE TORAKAL EPİDURAL ANESTEZİNİN STRES HORMONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI¹

Kadir Korkmaz AKKAYA²

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Laparoskopik Kolesistektomi

Laparoskopi, bir endoskop aracılığıyla batin boşluğunun görüntülenmesi ve incelenmesi esasına dayanan minimal invaziv bir cerrahi yöntem olarak tanımlanmaktadır. İlk laparoskopik kolesistektomi girişimi ise 1987 yılında Fransa’da Philippe Mouret tarafından gerçekleştirilmiştir (Soper, 1993).

1.2. Anestezi Teknikleri

Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında pnömoperitonyum oluşturulması ve cerrahi pozisyon değişiklikleri solunum fonksiyonlarında değişikliklere ve aspirasyon riskinde artışa neden olabilmektedir. Ayrıca bu faktörler solunum depresyonu ve hemodinamik değişiklikler açısından risk oluşturabileceğinden, birçok anestezi uzmanı bu cerrahi girişimde genel anestezi uygulamasını tercih etmektedir. Bununla birlikte literatürde laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında nöroaksiyel blok tekniklerinin de anestezi yöntemi olarak güvenle

¹ Bu çalışma yazarın “Laparoskopik Kolesistektomi Operasyonlarında Uygulanan Genel Anestezi ile Torakal Epidural Anestezinin Stres Hormonları Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması” başlıklı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

² Dr, Özel Bolu Çağsu Hastanesi, ORCID: 0009-0003-9745-8551.

uygulanabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Bessa et al., 2012; Bilgi et al., 2015; Cunningham & Brull, 1993; Lee et al., 2010; Tekelioğlu et al., 2015). Torakal epidural anestezi, laparoskopik kolesistektomi sırasında cerrahi manipülasyonların gerçekleştirilebilmesi için gerekli olan yeterli duyuşsal blok düzeyinin oluşturulmasını sağlayabilmektedir (Lee et al., 2010).

1.3. Strese Endokrin Yanıt

Vücut homeostazını devam ettirmek amacıyla, dışarıdan gelen vücuda zararlı uyarılara karşı oluşturulan otonom, endokrin, metabolik ve immünolojik cevaplar stres yanıt olarak tanımlanmaktadır. Travma, cerrahi uyarılar, uzun süreli açlık ve sepsis, organizmada stres yanıt oluşmasına neden olabilecek faktörlerdendir. Perioperatif dönemde uygulanan anestezi, cerrahi girişim, uzun süreli açlık periyodu, sıvı ve elektrolit değişiklikleri, hipoksi ve kanama, perioperatif dönemde hipotalamo-hipofizer yolağın aktivasyonuna neden olabilecek etkenlerdir. Hipotalamustan salınan hormonların etkisiyle hipofizden ACTH, GH, FSH, prolaktin, TSH, LH ve ADH hormonları salınır. Glukagon, kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımı artarken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımı azalmaktadır (Derbyshire & Smith, 1984; Hall, 1985). Bu hormon değişiklikleri glikojenoliz, glikoneogenesis ve protein sentezi için gerekli maddeleri sağlarken aynı zamanda stres yanıt artışı, stres ülserleri, tromboemboliler, kalbin artan oksijen ihtiyacı ve artan yüküne bağlı kalp yetmezliği, hayati organlarda enfarkt ve pulmoner yetmezlik gibi komplikasyonlara sebep olabilir (Kehlet, 1979).

1.4. Cerrahi Stres Yanıtı Azaltan/Engelleyen Yaklaşımlar

Cerrahiye stres yanıtı azaltmaya yönelik yaklaşımlar, uzun süreli açlığın ve emosyonel stresin olduğu preoperatif dönemi de içermelidir. Preoperatif dönemde ameliyat öncesi 2

saate kadar oral karbonhidrat solüsyonlarının kullanılması, preoperatif hasta bilgilendirmesi ve preoperatif anksiyolitiklerin kullanılması stres yanıtı azaltabilmektedir (Fortacín et al., 2015; Taşdemir et al., 2013; Viganò et al., 2012).

İntraoperatif dönemde cerrahi uyarı sempatoadrenal yanıtın başlamasında en etkili faktördür. Yüksek doz opioidler ve nöroaksiyel bloklar, intraoperatif dönemde cerrahiye bağlı stres yanıtı azaltmak için sık tercih edilen anestezi yöntemleridir. Stresin aktive ettiği endojen analjezi mekanizmalarının tamamı opioid peptitleri içermez. Bu yüzden hastaların ağrı algılaması hormonal değişikliklerin büyüklüğü açısından iyi bir yol gösterici değildir (Hall, 1985; Lewis, 1986).

Genel anestezi uygulamalarında opioid analjeziklerin (fentanil, remifentanil ve morfin gibi) yüksek doz kullanımları, cerrahiye stres yanıtı önlediği bilinmektedir (Derbyshire & Smith, 1984; Kay et al., 1985; Lacoumenta et al., 1987; Watanabe et al., 2014).

Cerrahiye metabolik ve endokrin cevabı önlemek veya azaltmanın diğer bir yolu nöroaksiyel bloklardır. Nöroaksiyel bloklar cerrahi işlem esnasında travmatize olan dokudan kalkan afferent nöral sinyalleri bloke eder. Adrenal medulla T6-L2 arası spinal sinirlerle innerve olmaktadır. Nöroaksiyel blok ile T6 ve daha yukarı düzeyde segmental blok oluşturulması, adrenal medulladan adrenal ve noradrenalin salınımını belirgin şekilde baskılar. Nöroaksiyel blok growth hormon ve kortizol artışını da önleyebilmektedir (Pflug & Halter, 1981).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif ve randomize çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik

Kurulu'ndan 06 Ağustos 2014 tarihinde ve 2014/62-158 Etik Kurul numarası ile etik onayı alındı.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonunda belirlenmiş etik prensiplere uygun şekilde tasarlandı ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Ameliyathanesinde gerçekleştirildi. Laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan 18-75 yaş arası ve Amerikan Anesteziyolojistler Derneği (ASA) I-II fiziksel statüsü olan 40 hasta yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada kullanılacak ilaçların herhangi birine alerjisi olanlar, hamile olanlar, ciddi endokrin, renal, kardiyak, hepatik rahatsızlığı olanlar, daha önce üst batin cerrahisi geçirmiş olanlar, akut kolanjiti olanlar, BMI > 32 olanlar ve epidural anestezinin kontraendike olduğu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada hastalar bilgisayar tabanlı randomizasyon yöntemi ile her grupta 20 hasta olacak şekilde Genel Anestezi Grubu (Grup G) ve Torakal Epidural Anestezi Grubu (Grup E) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Randomizasyon sonrasında herhangi bir nedenle çalışma dışı bırakılan hastaların yerine aynı gruba yeni hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastalarda standart monitorizasyon kapsamında elektrokardiyografi (EKG), periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) ve noninvaziv arteriyel kan basıncı takibi uygulanmıştır.

Genel anestezi grubunda indüksiyon amacıyla intravenöz propofol (2 mg/kg), fentanil (1,5 mcg/kg) ve rokuronyum (0,6 mg/kg) uygulanmıştır. Yeterli bilinç kaybı ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirilmiş ve hastalar mekanik ventilatöre bağlanmıştır. Ventilasyon parametreleri end-tidal CO₂ değerleri 34–38 mmHg arasında olacak şekilde ayarlandı. Anestezi idamesi 3 L/dk taze gaz akımı içinde %50 hava/O₂ karışımı ve %2,0–2,5 sevofluran ile sağlanmıştır. İntraoperatif dönemde kalp atım hızı veya arteriyel

kan basıncında başlangıç değerlerine göre %30'dan fazla artış gözlenmesi durumunda intravenöz fentanil uygulanmıştır. Hipotansiyon gelişmesi durumunda sıvı replasmanı yapılmış, yanıt alınamadığında efedrin uygulanmıştır. Bradikardi gelişmesi halinde atropin sülfat uygulanmıştır.

Torakal epidural anestezi grubunda hastalar oturur pozisyonda iken T7–T8 intervertebral aralığından paramedian yaklaşımla rezistans kaybı tekniği kullanılarak epidural kateter yerleştirilmiştir. Kateter ucu sefale doğru 3–5 cm ilerletilerek tespit edilmiştir. Negatif aspirasyon sonrası test dozu uygulanmış ve epidural yerleşim doğrulanmıştır. Daha sonra lidokain, fentanil, sodyum bikarbonat ve adrenalin içeren lokal anestezi karışımı epidural aralığa uygulanarak toplam hacim 20 ml'ye tamamlanmıştır. Duyu blok seviyesi pinprick testi ile değerlendirilmiş ve blok seviyesinin T4 dermatomuna ulaşmasının ardından sedasyon amacıyla propofol bolusu uygulanmış, ardından propofol infüzyonu ile sedasyon idame ettirilmiştir. Sedasyon düzeyi ve hemodinamik parametrelere göre infüzyon dozu titrasyon ile ayarlanmıştır. Operasyon sırasında omuz ağrısı gelişen hastalara intravenöz fentanil uygulanmıştır.

Tüm hastalarda anestezi öncesi, insizyon öncesi ve insizyon sonrası belirli zaman noktalarında (1., 5., 10., 15., 20. ve 30. dakika ile operasyon sonrası 30. dakika) hemodinamik parametreler (kalp atım hızı, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı ile SpO₂) kaydedilmiştir. İntraoperatif dönemde gelişen komplikasyonlar (hipotansiyon, bradikardi, aritmi, omuz ağrısı ve desatürasyon), uygulanan propofol ve fentanil dozları ile operasyon süreleri kayıt altına alınmıştır. Ayrıca hastalardan preoperatif dönemde, intraoperatif insizyon sonrası 30. dakikada ve postoperatif dönemde son sütürden 30 dakika sonra alınan kan örneklerinde plazma adrenokortikotropik hormon (ACTH),

kortizol ve adrenalin düzeyleri ölçülerek cerrahi stres yanıtı değerlendirilmiştir.

2.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmanın primer sonuç noktası olarak adrenalin düzeyi kabul edilerek yapılan post-hoc analizde, $\alpha = 0,05$ kabul edilerek aktüel güç G-Power 3.1.9.2 programı ile %99 hesaplandı.

3. BULGULAR

3.1. Demografik Veriler ve Anestezi Verileri

Çalışmaya 47 hasta alındı ancak 7 hasta çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı, dahil edilen olguların demografik verileri Tablo 3.1'de gösterildi. Gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 56,7, kadın/erkek oranı 2,33 idi. Operasyon süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3.1). Omuz ağrısı saptanan 5 hastaya intravenöz 1 mcg/kg

fentanil uygulandı. Grup E’de bulunan hastalara intraoperatif ortalama 187 mg propofol infüzyonu uygulandı. Grup G’de 6 hastaya intraoperatif ilave fentanil uygulandı.

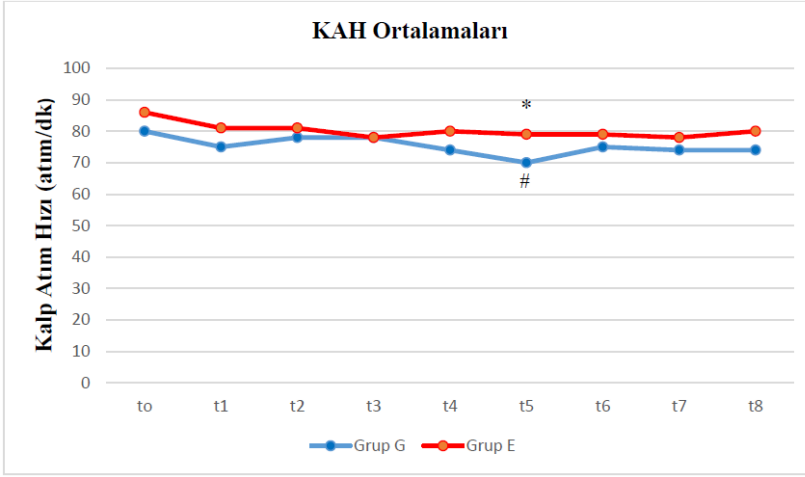
Tablo 3.1. Grupların Demografik Verileri ve Operasyon Süreleri

	Grup G (Ort ± SS)	Grup E (Ort ± SS)	p değeri
Yaş (yıl)	53,50 ± 8,45	57,90 ± 8,11	0,101
Kilo (kg)	77,95 ± 12,02	74,35 ± 9,44	0,398
Boy (cm)	168,45 ± 9,58	166 ± 8,51	0,602
ASA I / II	8 / 12	7 / 13	0,799
Cinsiyet E / K	7 / 13	5 / 15	0,602
Operasyon Süresi (dk) (Ort ± SS)	53,40 ± 12,77	47,50 ± 14,20	0,102

3.2. Hemodinamik Veriler

3.2.1. Kalp Atım Hızı

Kalp atım hızı (KAH) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, Grup E’de Grup G’ye göre insizyon sonrası 15. dakika KAH değeri istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$), preoperatif, insizyon öncesi, insizyon sonrası 1. dakika, 5. dakika, 10. dakika, 20. dakika, 30. dakika ve postoperatif KAH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). KAH değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde, insizyon öncesi değerlere göre, sadece Grup G’de insizyon sonrası 15. dakika KAH değeri istatistiksel olarak düşük bulundu ($p < 0.05$)



t0: preoperatif , t1: insizyon öncesi , t2:insizyon sonrası 1. dk , t3: insizyon sonrası 5. dk , t4: insizyon sonrası 10. dk , t5: insizyon sonrası 15. dk , t6: insizyon sonrası 20. dk , t7: insizyon sonrası 30. dk , t8:postoperatif 30. dk

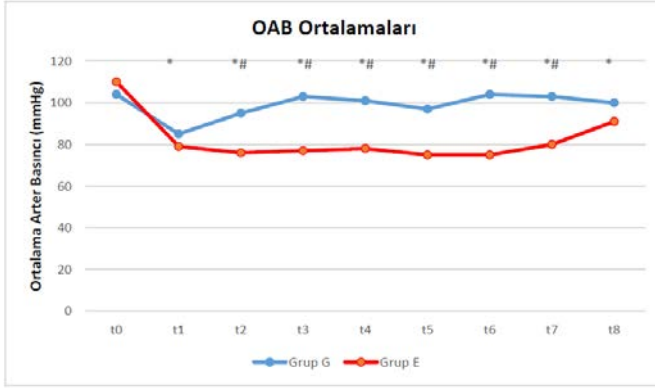
Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre $p < 0.05$

*Gruplar arası karşılaştırma $p < 0.05$

Şekil 3.1: Kalp Atım Hızı

3.2.2. Ortalama Arter Basıncı

Ortalama arter basıncı (OAB) değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, preoperatif OAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$), insizyon öncesi, insizyon sonrası 1. dakika, 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika, 30. dakika ve postoperatif 30. dakika OAB değerleri Grup E’de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.05$). OAB değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde, Grup G’de insizyon öncesi değere göre insizyon sonrası 1. dakika, 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika ve 30. dakika OAB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$). Grup E’de ise insizyon öncesi değere göre insizyon sonrası 1. dakika, 5. dakika, 10. dakika, 15. dakika, 20. dakika ve 30. dakika OAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).



t0: preoperatif , t1: insizyon öncesi , t2:insizyon sonrası 1. dk , t3: insizyon sonrası 5. dk , t4: insizyon sonrası 10. dk , t5: insizyon sonrası 15. dk , t6: insizyon sonrası 20. dk , t7: insizyon sonrası 30. dk , t8:postoperatif 30. dk

Grup içi karşılaştırma preoperatif değere göre $p < 0.05$

*Gruplar arası karşılaştırma $p < 0.05$

Şekil 3.2. Ortalama Arter Basıncı

3.3. Stres Yanıt Hormonları

3.3.1. Adrenokortikotropik Hormon

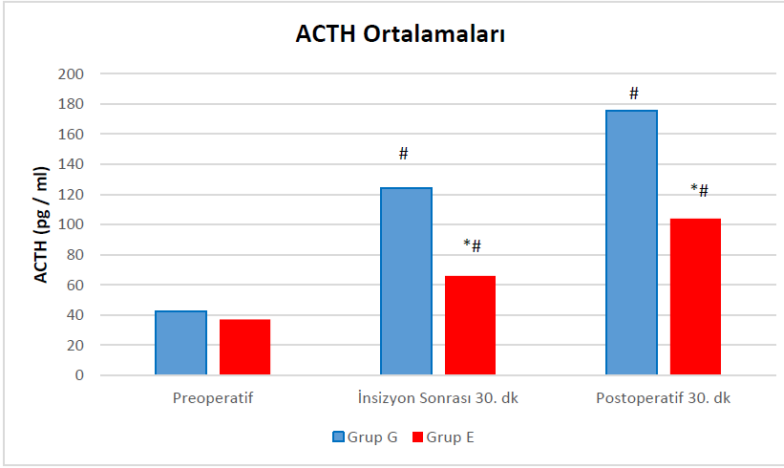
ACTH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, preoperatif ACTH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p > 0.05$), insizyon sonrası 30. dakika ve postoperatif 30. dakikadaki ACTH değerleri, Grup E'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.05$). ACTH değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde, her iki grupta da, preoperatif ACTH değerlerine göre, insizyon sonrası 30. dakikadaki ve postoperatif 30. dakikadaki ACTH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Grupların ACTH Değerlendirmesi

	Grup G (Ort ± SS)	Grup E (Ort ± SS)	p değeri
Preoperatif	42,36 ± 54,21	37,14 ± 46,52	0,183
İnsizyon sonrası 30. Dk	124,28 ± 81,60 [#]	66,00 ± 49,98 [#]	0,021*
Postoperatif 30. Dk	175,51 ± 83,78 [#]	104,75 ± 89,61 [#]	0,004*

Grup içi karşılaştırma preoperatif değere göre $p < 0.05$

*Gruplar arası karşılaştırma $p < 0.05$



* Gruplar arası karşılaştırma Grup G'ye Göre $p < 0.05$

Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre $p < 0.05$

Şekil 3.3. Gruplara Göre ACTH Dağılımı

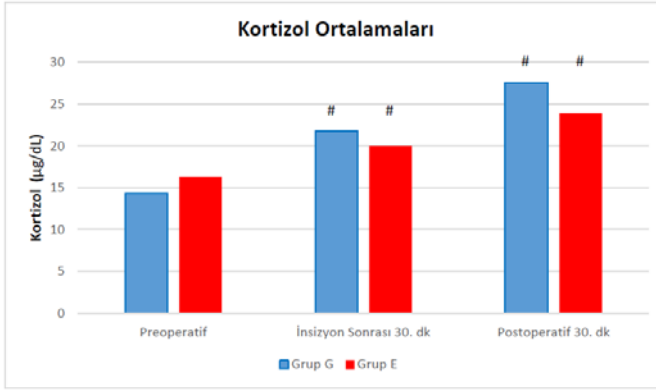
3.3.2. Kortizol

Kortizol değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, preoperatif, insizyon sonrası 30. dakika ve postoperatif 30. dakika kortizol değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Kortizol değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde, her iki grupta da, preoperatif kortizol değerlerine göre, insizyon sonrası 30. dakikadaki ve postoperatif 30. dakikadaki kortizol değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Grupların Kortizol Değerlendirmesi

	Grup G	Grup E	p değeri
Preoperatif	14,29 ± 5,43	16,33 ± 6,41	0,547
İnsizyon sonrası 30. dk	21,75 ± 4,71 [#]	20,00 ± 5,13 [#]	0,383
Postoperatif 30. dk	27,56 ± 7,23 [#]	23,90 ± 5,67 [#]	0,102

Grup içi karşılaştırma preoperatif değere göre $p < 0.05$



Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre $p < 0.05$

Şekil 3.4. Gruplara Göre Kortizol Dağılımı

3.3.3. Adrenalin

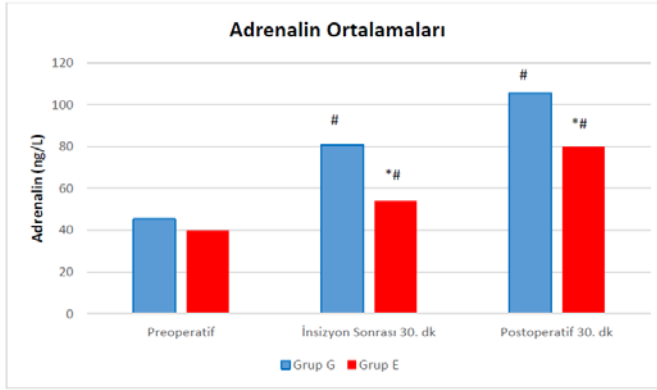
Adrenalin değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında, olguların preoperatif adrenalin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p > 0.05$), insizyon sonrası 30. dakika ve postoperatif 30. dakikadaki adrenalin değerleri Grup E’de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0.05$). Adrenalin değerlerinin grup içi değerlendirilmesinde, her iki grupta da preoperatif adrenalin değerlerine göre, insizyon sonrası 30. dakikadaki ve postoperatif 30.dakikadaki adrenalin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 3.4)

Tablo 3.4. Grupların Adrenalin Değerlendirmesi

	Grup G	Grup E	p değeri
Preoperatif	45,20 ± 22,95	39,80 ± 24,04	0,461
İnsizyon sonrası 30. dk	80,85 ± 22,57 [#]	53,95 ± 14,40 [#]	<0,001*
Postoperatif 30. dk	105,60 ± 30,50 [#]	79,95 ± 28,50 [#]	0,006*

Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre p < 0.05

*Gruplar arası karşılaştırma p < 0.05



* Gruplar arası karşılaştırma Grup G'ye Göre p < 0.05

Grup içi karşılaştırma insizyon öncesi değere göre p < 0.05

Şekil 3.5. Gruplara Göre Adrenalin Dağılımı

4. TARTIŞMA

Laparoskopik kolesistektomi, semptomatik safra kesesi taşlarının tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (Joris et al., 1993). Açık kolesistektomiye göre daha az invaziv bir yöntem olmasına rağmen, laparoskopik yöntem ile de önemli derecede stres yanıt oluşmaktadır (Dexter et al., 1996; Karayiannakis et al., 1997; Schauer & Sirinek, 1995). Yapılan insizyon, doku manipülasyonları ve pnömoperitonyum, sinir

sistemini uyararak katekolamin ve kortikosteroid salınımını arttırmaktadır. (Aono et al., 1998)

Üst batin cerrahisi operasyonlarında nöroaksiyel blok uygulamaları, cerrahiye stres yanıtının azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Epidural anestezi uygulaması ile sempatik ve somatik sinir sisteminin afferent ve efferent yollarının ile bloke edilmesi perioperatif nöroendokrin cevabın azaltılmasını sağlamaktadır (Liu et al., 1995). Epidural bloğun, üst batin operasyonlarında stres yanıtın baskılanması amacıyla T9-10 veya daha üst seviyelerden uygulanması önerilmektedir (Zeynep, 2004). Bu çalışmada, hem stres yanıtı yeteri kadar baskılamak hem de yeteri kadar duyuusal blok düzeyi sağlamak amacıyla torakal epidural anestezi uygulamamızı T 7-8 seviyesinden uyguladık.

Nöroendokrin stres yanıtın klinikte en belirgin göstergesi hemodinamik değişikliklerdir. Nosiseptif uyarı ile sempatik sinir sisteminden ve adrenal medulladan katekolamin salınımının uyarılması, taşikardi ve hipertansiyona neden olur (Burton et al., 2004; Desborough, 2000). Ersoy ve ark. majör abdominal cerrahi geçirecek 30 hastayı genel anestezi ve genel + epidural anestezi olmak üzere iki gruba ayırarak preoperatif dönemden derlenmeye kadar hemodinamik parametreleri değerlendirmiş ve epidural eklenen grupta intraoperatif hemodinaminin insizyon öncesi değerlere göre daha stabil seyrettiğini bildirmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da torakal epidural anestezi uygulanan hastalarda insizyon sonrası hemodinaminin genel anesteziye göre daha stabil seyrettiği gözlenmiştir (Ersoy et al., 2011).

Çeşitli çalışmalarda genel anesteziyle birlikte torakal anestezi uygulamasının, genel anesteziye göre stres yanıtı daha iyi baskılandığı bildirilmiştir (Atia & Abdel-Rahman, 2016); Brodner et al., 2001).

Sidiropoulou ve ark. (Sidiropoulou et al., 2016) laparoskopik kolesistektomi ameliyatı olacak 60 hastayı genel anestezi ve genel anestezi + torakal epidural anestezi olmak üzere iki gruba ayırmışlar. Torakal epidural anestezi eklenen grupta stres yanıtın daha iyi baskılandığını bildirmişlerdir.

Aono ve ark. (Aono et al., 1998) laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren 52 hastada yaptıkları çalışmada genel anesteziye torakal epidural ilavesinin, adrenalin artışını engellediğini ama kortizol artışını önlemediğini bildirmişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada TEA'nin kortizol yanıtını baskılamadığını, ACTH ve adrenalin yanıtını ise genel anesteziye göre daha iyi baskılandığını tespit ettik. Batın operasyonları esnasında gelişen stres yanıtı baskılamak için peritoneal ve dolayısıyla vagal uyarı nedeniyle rejyonal anestezi yöntemleri yetersiz kalabilmektedir (Kahokehr et al., 2011). Tsuji ve ark. (Tsuji et al., 1983) genel anestezi ve torakal epidural anestezi uyguladıkları gastrektomi operasyonu geçiren hastalarda kortizol düzeylerinin tamamen baskılanmadığını ve bunun nedeninin vagal sinir olabileceğini bildirmişlerdir. Nöroaksiyel bloklar, özellikle üst batın cerrahilerinde, stres yanıtı tam olarak engelleyememektedir (Aono et al., 1998; Naito et al., 1992). Bu durumun vagal ve muhtemelen frenik afferent yolun bloke olmaması, sempatik ve somatik blokajın yetersizliği ve diyafragma ile peritondaki serbest sinir uçlarının uyarılmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Ceylan et al., 2009). Çalışmamızda adrenalin yanıtının TEA grubunda genel anesteziye göre daha fazla baskılanmasının nedeninin uyguladığımız epidural blok ile adrenal medulla efferent yolağı olan T6-T12 segmentlerinin blokajı olduğu sonucuna varılmıştır. Üst batın cerrahilerinde Segawa ve ark. (Segawa et al., 1996) frenik sinirin cerrahi stres sonrası gelişen nöral uyarıda önemli rol oynadığını ve baskılanmasının ancak yüksek servikal blokla mümkün olabileceğini belirtmiştir. Biz de çalışmamızda TEA'nin

kortizol yanıtını baskılayamaması nedeninin vagal sinir ve frenik sinir aracılığıyla afferent yolun tam olarak bloke edilememiş olmasından kaynaklandığı düşüncesindeyiz.

5. SONUÇ

Laparoskopik kolesistektomi operasyonu planlanan hastalarda propofol infüzyonu ile birlikte torakal epidural anestezi yönteminin başarı ile uygulanabileceği ve laparoskopik kolesistektomi operasyonu olan hastalarda torakal epidural anestezinin genel anesteziye göre cerrahiye stres yanıtı daha iyi baskıladığı sonucuna varılmıştır. TEA, özellikle stres yanıtının azaltılmasının kritik olduğu hasta gruplarında GA'ya güvenli ve etkili bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

Not: Bu kitapta yer alan bölüm; “ Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak; Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’nda, Dr. Murat BİLGİ danışmanlığında, Dr. Kadir Korkmaz AKKAYA tarafından hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Aono, H., Takeda, A., Tarver, S. D., & Goto, H. (1998). Stress responses in three different anesthetic techniques for carbon dioxide laparoscopic cholecystectomy. *Journal of clinical anesthesia*, 10(7), 546-550.
- Atia, A., & Abdel-Rahman, K. (2016). Combined Thoracic Epidural with General Anesthesia vs. General Anesthesia Alone for Major Abdominal Surgery: Anesthetic Requirements and Stress Response. *J Anesth Clin Res*, 7(617), 2.
- Aydın, Ö., Aldemir, M., Taçyıldız, İ., Girgin, S., Şen, T., & Baç, B. (2002). Perifoperatif İbuprofen Tedavisinin Cerrahi Stres Üzerindeki Hormonal Ve Metabolik Etkileri. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 8(1), 6-10.
- Barash, P., Cullen, B., Stoelting, R., Braveman, F., Scavone, B., & Wong, C. (2006). *Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical anesthesia. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1300.*
- Bessa, S. S., Katri, K. M., Abdel-Salam, W. N., El-Kayal, E.-S. A., & Tawfik, T. A. (2012). Spinal versus general anesthesia for day-case laparoscopic cholecystectomy: A prospective randomized study. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 22(6), 550-555.
- Bilgi, M., Alshair, E. E., Göksu, H., & Sevim, O. (2015). Laparoskopik Kolesistektomi Hastalarında Torakal Epidural Anestezi Deneyimlerimiz: Doksan Altı Hastanın Retrospektif Analizi.
- Brodner, G., Van Aken, H., Hertle, L., Fobker, M., Von Eckardstein, A., Goeters, C., Buerkle, H., Harks, A., & Kehlet, H. (2001). Multimodal perioperative

- management—combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition—reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 92(6), 1594-1600.
- Burton, D., Nicholson, G., & Hall, G. (2004). Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 4(5), 144-147.
- Calvo-Soto, P., Martı́anez-Contreras, A., Trujillo-Hernandez, B., Peraza-Garay, F., & Vázquez, C. (2012). Spinal—General Anaesthesia Decreases Neuroendocrine Stress Response in Laparoscopic Cholecystectomy. *Journal of International Medical Research*, 40(2), 657-665.
- Ceylan, B., Eroğlu, F., & Yavuz, L. (2009). Epidural anestezi stresinde kortizolün rolü. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 9(1).
- Coloma, M., Chiu, J. W., White, P. F., & Armbruster, S. C. (2001). The use of esmolol as an alternative to remifentanyl during desflurane anesthesia for fast-track outpatient gynecologic laparoscopic surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 92(2), 352-357.
- Cunningham, A. J., & Brull, S. J. (1993). Laparoscopic cholecystectomy: anesthetic implications. *Anesthesia & Analgesia*, 76(5), 1120-1133.
- Derbyshire, D., & Smith, G. (1984). Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *British journal of anaesthesia*, 56(7), 725-739.
- Desborough, J. (2000). The stress response to trauma and surgery. *British journal of anaesthesia*, 85(1), 109-117.
- Dexter, S., Griffith, J., Grant, P., & McMahon, M. (1996). Activation of coagulation and fibrinolysis in open and

- laparoscopic cholecystectomy. *Surgical endoscopy*, 10(11), 1069-1074.
- Dureuil, B., Viïres, N., Cantineau, J., Aubier, M., & Desmonts, J. (1986). Diaphragmatic contractility after upper abdominal surgery. *Journal of Applied Physiology*, 61(5), 1775-1780.
- Ersoy, A., Altan, A., Bilen, A., Türkmen, A., Baturay, F., & Kamalı, S. (2011). Kombine Genel ve Epidural Anestezi İle Genel Anestezinin Hemodinamik Stabilite, Stres Yanıt ve Sevofluran Gereksinimi Açısından Karşılaştırılması.
- Ford, G. T., & Guenter, C. A. (1984). Toward Prevention of Postoperative Pulmonary Complications 1. *American Review of Respiratory Disease*, 130(1), 4-5.
- Fortacín, C. B., Fortuño, M. d. M. L., Puig, C. E., Casas, G. I., Prunera, N. M., & Morillo, D. V. (2015). Effectiveness of preoperative visit on anxiety, pain and wellbeing/Efectividad de la visita prequirúrgica sobre la ansiedad, el dolor y el bienestar. *Enfermería Global*, 14(3), 41.
- Hall, G. (1985). The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 67(1), 25.
- Joris, J. L., Noirot, D. P., Legrand, M. J., Jacquet, N. J., & Lamy, M. L. (1993). Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia & Analgesia*, 76(5), 1067-1071.
- Kahokehr, A., Sammour, T., Srinivasa, S., & Hill, A. G. (2011). Metabolic response to abdominal surgery: the 2-wound model. *Surgery*, 149(3), 301-304.
- Karayiannakis, A., Makri, G., Mantzioka, A., Karousos, D., & Karatzas, G. (1997). Systemic stress response after

- laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *British Journal of Surgery*, 84(4), 467-471.
- Kay, N., Allen, M., Bullingham, R., Baldwin, D., McQuay, R., Moore, H., Price, R., & Sear, J. (1985). Influence of meptazinol on metabolic and hormonal responses following major surgery. *Anaesthesia*, 40(3), 223-228.
- Kehlet, H. (1979). Stress free anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 23(6), 503-504.
- Lacoumenta, S., Paterson, J., Hall, G., Yeo, T., Burrin, J., & Bloom, S. (1987). Fentanyl and the β -endorphin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery. *British journal of anaesthesia*, 59(6), 713-720.
- Lee, J. H., Huh, J., Kim, D. K., Gil, J. R., Min, S. W., & Han, S. S. (2010). Laparoscopic cholecystectomy under epidural anesthesia: a clinical feasibility study. *Korean journal of anesthesiology*, 59(6), 383-388.
- Lewis, J. W. (1986). Multiple Neurochemical and Hormonal Mechanisms of Stress-Induced Analgesia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 467(1), 194-204.
- Liu, S., Carpenter, R. L., & ONEAL, J. (1995). Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome.
- Morgan G E , M. M. S., Murray J M. (2008). Rejyonel Anestezi ve Ağrı Tedavisi
- In C. H. Ç. e. Tulunay M (Ed.), *Klinik Anesteziyoloji* (pp. 289-413). Öncü Basımevi.
- Naito, Y., Tamai, S., Shingu, K., Shindo, K., Matsui, T., Segawa, H., Nakai, Y., & Mori, K. (1992). Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines

- during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*, 77(3), 426-431.
- Pflug, A., & Halter, J. B. (1981). Effect of spinal anesthesia on adrenergic tone and the neuroendocrine responses to surgical stress in humans. *Anesthesiology*, 55(2), 120-126.
- Schauer, P. R., & Sirinek, K. R. (1995). The laparoscopic approach reduces the endocrine response to elective cholecystectomy. *The American Surgeon*, 61(2), 106-111.
- Segawa, H., Mori, K., Kasai, K., Fukata, J., & Nakao, K. (1996). The role of the phrenic nerves in stress response in upper abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 82(6), 1215-1224.
- Sidiropoulou, I., Tsaousi, G. G., Pourzitaki, C., Logotheti, H., Tsantilas, D., & Vasilakos, D. G. (2016). Impact of anesthetic technique on the stress response elicited by laparoscopic cholecystectomy: a randomized trial. *Journal of anesthesia*, 1-4.
- Soper, N. J. (1993). Laparoscopic general surgery—past, present, and future. *Surgery*, 113(1), 1-3.
- Stellato, T. A. (1992). History of laparoscopic surgery. *The Surgical clinics of North America*, 72(5), 997-1002.
- Taşdemir, A., Erakgün, A., Deniz, M. N., & Çertuğ, A. (2013). Preoperatif Bilgilendirme Yapılan Hastalarda Ameliyat Öncesi ve Sonrası Anksiyete Düzeylerinin State-Trait Anxiety Inventory Test ile Karşılaştırılması. *Turk J Anaesth Reanim*, 41, 44-49.
- Tekelioğlu, Ü. Y., Göksu, S., Bilgi, M., & Akyildiz, A. (2015). Laparoskopik Kolesistektomide Propofol İnfüzyonu İle Torasik Epidural Anestezi Ve Analjezi Kombinasyonu. *Anatolian Journal of Clinical Investigation*, 9(3).

- Tsuji, H., Asoh, T., Takeuchi, Y., & Shirasaka, C. (1983). Attenuation of adrenocortical response to upper abdominal surgery with epidural blockade. *Journal of British Surgery*, 70(2), 122-124.
- Viganò, J., Cereda, E., Caccialanza, R., Carini, R., Cameletti, B., Spampinato, M., & Dionigi, P. (2012). Effects of preoperative oral carbohydrate supplementation on postoperative metabolic stress response of patients undergoing elective abdominal surgery. *World journal of surgery*, 36(8), 1738-1743.
- Watanabe, K., Kashiwagi, K., Kamiyama, T., Yamamoto, M., Fukunaga, M., Inada, E., & Kamiyama, Y. (2014). High-dose remifentanyl suppresses stress response associated with pneumoperitoneum during laparoscopic colectomy. *Journal of anesthesia*, 28(3), 334-340.
- Zeynep, K. (2004). Metabolik/Endokrin Sistem ve Anestezi. In *Klinik Anestezi* (pp. 406-435.). Logos Yayınları.

TROMBOTİK MİKROANJİYOPATİLER

Fazıl Çağrı HUNUTLU¹

Nevriye Gül ADA TAK²

1. GİRİŞ

Trombotik mikroanjiopatiler (TMA), nadir görülmekle birlikte yaşamı tehdit eden ve acil müdahale gerektiren hematolojik bir hastalık grubudur. İlk olarak 1924 yılında Moschowitz tarafından, halsizlik, yorgunluk, solukluk, purpura ve hemiparezi şikayetleri ile gelen ve on dört gün sonra kaybedilen genç bir hastanın otopsi raporunda terminal arteriyoller ve kapiller damarlar içerisinde trombüslerin saptanması ile tanımlanmıştır. TMA'lar, mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni ve iskemik doku hasarına yol açan mikrotrombüs oluşumu ile karakterize edilmiş bir grup hastalıktır. Klinik tabloya koagülopati bulgularının eşlik etmemesi, bu hastalıkların yaygın damar içi pıhtılaşma sendromundan ayırt edilmesine yardımcı olur (Nichols ve Crane, 2021). Temel laboratuvar incelemeleri çoğu zaman özgül değildir, ancak periferik kan yaymasında görülen eritrosit fragmantasyonu hemolitik süreci destekleyen bir bulgudur (Arnold, Patriquin ve Nazy, 2017). Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS), TMA'ların primer formlarını oluşturmaktadır. TTP'de erken tanı ve şüphe olduğu anda terapötik plazma değişimi (plazmaferez) uygulaması ile mortalite oranı %90'lardan yaklaşık %5-10 düzeylerine kadar

¹ Uzm. Dr., Bursa Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği, ORCID: 0000-0002-4991-9830.

² Uzm. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-0449-2482.

düşürülebilmektedir (Sawler, Parker, Britto, Goodyear ve Sun, 2020). Sekonder TMA ise gebelik, maligniteler, bazı ilaçlar ve organ nakli gibi geniş bir etiyolojik spektruma sahiptir. Bu bölümün amacı, TMA için tanısal yaklaşımın ortaya konulması, ayırıcı tanı sürecinde primer nedenlere ulaşabilmek ve uygun bir tedavi yaklaşımı oluşturabilmektir.

2. SINIFLANDIRMA

Moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile birlikte TMA sınıflandırması zaman içerisinde değişiklikler göstermiştir. Daha eski sınıflandırmalarda nörolojik tutulum ön planda olduğu tablolar TTP olarak, renal tutulumun baskın olduğu durumlar ise HÜS olarak değerlendirilmekteydi. İlerleyen dönemlerde ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) eksikliğinin TTP patogenezi ile ilişkisinin ortaya konulması ve Shiga toksin üreten *Escherichia Coli*'nin yol açtığı HÜS (STEC-HÜS) ile kompleman aracılı TMA tablolarının tanımlanması (atipik HÜS (aHÜS)) sonucunda sınıflandırma daha net bir hale gelmiştir. Etiyolojisi açıklanamayan olgular da aHÜS olarak adlandırılmıştır (Brocklebank, Wood ve Kavanagh, 2018) (Tablo 1).

ADAMTS13, çinko içeren metalloproteinaz bir enzimdir, karaciğer stellat hücreleri ve endotel hücreleri tarafından sentezlenir. Bu enzimin temel görevi von Willebrand faktör (vWf) multimerlerini parçalayarak dolaşımda düzenlenmesini sağlamaktır (Turner, Nolasco, Ruggeri ve Moake, 2009).

Tablo 1. TMA ayırıcı tanıları ve tanımlayıcı test örnekleri

Ayırıcı Tanı	Tanımlayıcı Test
Primer Trombotik Mikroanjiopati	
TTP	
✓ <i>Konjenital TTP</i>	ADAMTS13 gen mutasyonu
✓ <i>İmmün (edinsel) TTP (iTTP)</i>	ADAMTS13 otoantikor inhibisyonu
HÜS	
✓ <i>STEC-HÜS</i>	Shiga toksin PCR Dışkı kültürü İnfluenza A, H1N1
✓ <i>Atipik HÜS (aHÜS)</i>	Kompleman sistemi genetik mutasyonları (C3, THBD vb) Enfeksiyonlar
Sekonder Trombotik Mikroanjiopati	
Malign Hipertansiyon	Kan basıncı takibi Böbrek fonksiyonlarının takibi Hipertansiyon ilişkili diğer TMA'ların ekartasyonu
Gebelik ilişkili TMA, HELLP, Preeklampsi/Eklampsi	Gebelik testi Artmış karaciğer transaminaz düzeyi
Enfeksiyonlar (İnfluenza, HIV, EBV, parvovirüs vb)	Enfeksiyon spesifik test
Otoimmün Hastalıklar	Otoimmün serolojik belirteçler Tanısal klinik semptomlar
Transplantasyon	Nakil sonrası organ reddi İmmüsupresif tedavilerin değerlendirilmesi
Metabolik Hastalıklar (Kobalamin C eksikliği vb)	Artmış homosistein düzeyi Artmış serum veya idrar metilmalonik asit düzeyi
Yaygın Damariçi Koagülasyon	Azalmış fibrinojen düzeyi Koagülasyon testlerinde bozulma Etiyoloji değerlendirmesi (sepsis, malignite vb)
Malignite	Paraneoplastik sendrom değerlendirilmesi Görüntüleme

3. PRİMER TROMBOTİK MİKROANJİOPATİLER

3.1. Trombotik Trombositopenik Purpura

TTP, küçük damar tutulumu ile giden ve trombosit açısından yapıcı zengin mikrotrombüs oluşumu ile karakterize, çok nadir görülen fakat hayatı tehdit edici mikroanjiopatik bir hastalıktır. Yıllık prevelansı yaklaşık olarak 10 vaka/milyon kişi, insidansı ise 1 yeni vaka/milyon kişi civarında bildirilmektedir (Joly, Coppo ve Veyradier, 2017).

Hastalığın temelinde vWF'ü parçalayan ADAMTS13 metalloproteinaz enzim aktivitesinde belirgin azalma veya fonksiyon kaybı yer alır. ADAMTS13 aktivitesinin $<10\%$ olması durumunda dolaşımda vWf multimerleri birikmeye başlar, bu kaskat adezyon ve agregasyonlara neden olarak trombüs oluşumuna neden olur. Mikrotrombüs oluşumu sırasında trombositlerin tüketimi nedeni ile trombositopeni meydana gelir. Trombüslerin dolaşıma girmesi ile dokularda iskemi ve sonucunda böbrek, beyin gibi organlarda doku hasarı gelişir. Eritrositlerin daralmış damar yatağından geçerken mekanik olarak hasarlanması ise mikroanjiopatik hemolitik anemiye yol açar ve periferik kan yaymasında şistositlerin görülmesi ile karakterizedir. Hemolize bağlı olarak kanda laktat dehidrogenaz (LDH), indirekt bilirubin ve retikülosit düzeylerinde artış meydana gelirken haptoglobulin düzeyi azalır. Direkt coombs testi genellikle negatiftir. iTTP'de patogeneze sorumlu olan ADAMTS13'e karşı gelişen otoantikordlardır. Bu antikörlerin yaklaşık 90% ı IgG, 10% u IgM grubundandır. Konjenital TTP'de ise genetik değişiklikler nedeni ile ADAMTS13 sentezi gerçekleşemez veya enzim fonksiyonel olarak yetersizdir ve hastalık otozomal resesif geçiş gösterir (Papakonstantinou, Kalmoukos, Mpalaska, Koravou ve Gavriilaki, 2024).

Tarihsel süreçte TTP tanımlanırken kullanılan ateş, trombositopeni, MAHA, nörolojik semptomlar ve böbrek yetmezliğinden oluşan klasik pentat, kohort çalışmalarında bu bulguların tamamını gösteren hastaların toplam olguların %10'undan daha azında saptandığının gösterilmesi ile önemini büyük ölçüde yitirmiştir (Lotta ve diğerleri, 2010). Günümüzde daha sık ve sabit olan bulgular trombositopeni ($<30 \times 10^9/L$) ve periferik yaymada şistositlerin gösterildiği MAHA'dır. Doku ve organ iskemisine bağlı bulguların yaklaşık %60'ı santral sinir sistemi ile ilişkilidir ve baş ağrısından komaya kadar uzanan geniş bir klinik spektrumda ortaya çıkmaktadır. Akut böbrek yetmezliği TTP'de görece daha nadir izlenmekte olup, serum kreatinin düzeyi genelde 2 mg/dL altında seyretmekle beraber izole proteinüri ve hematüri ise görülebilmektedir (Zafrani ve diğerleri, 2015).

TTP tanısı öngörmek amacıyla Bentley, French ve PLASMIC olmak üzere üç farklı skorlama sistemi tanımlanmıştır. Günlük pratiğe en yakın ve yaygın kullanılan PLASMIC skorudur. PLASMIC skoru, ciddi ADAMTS13 eksikliği ile seyreden TTP'yi diğer TMA tablolarından ayırmak için Harvard TMA çalışma grubu tarafından 2017'de geliştirilmiştir (Shatzel ve Taylor, 2017) (Tablo 2). Skorun orta veya yüksek risk grubunda (5-7 puan) olması durumunda zaman kaybetmeden plazma değişimi tedavisinin başlanması önerilmektedir.

ADAMTS13'e karşı gelişen otoantikörlerin varlığının gösterilmesi ve titrelerinin belirlenmesi, konjenital ve immün TTP ayırımında önemli bir tanısal araçtır. Bethesda yöntemi ile ölçülen inhibitör antikörlerin 0.4-0.5 Bethesda ünitesi (BU/mL) üzerindeki değerleri pozitif, >2 BU/mL değerleri ise yüksek titrede pozitif olarak kabul edilir. Bu durum çoğunlukla edinsel TTP'yi düşündürmekle beraber antikörlerin IgM sınıfında olması durumunda yalancı pozitiflik olasılığı da göz önünde

bulundurulmalıdır (Tablo 3). ADAMTS13 eksikliği olan hastaların yaklaşık %90-95'i iTTP olarak değerlendirilmektedir (Papakonstantinou ve diğerleri, 2024)

Tablo 2. PLASMIC skoru ve kriterleri

	PLASMIC skoru
Trombosit sayısı ($<30 \times 10^9/L$)	1 puan
Kreatinin Düzeyi ($<2 \text{ mg/dl}$)	1 puan
Hemoliz parametreleri	
✓ Retikülosit sayısı $> \%2,5$	1 puan
✓ Ölçülemeyen haptoglobülin düzeyi	1 puan
✓ İndirekt bilirübin $>2 \text{ mg/dL}$	1 puan
İlişkili durumlar	
✓ Aktif kanser yok	1 puan
✓ Organ veya hematopoetik kök hücre nakli yok	1 puan
Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ($<90 \text{ fl}$)	1 puan
Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ($<1,5$)	1 puan

Tablo 3. Ayırıcı tanıda testler

	ADAMTS antijeni	ADAMTS aktivitesi	ADAMTS antikoru
Konjenital TTP	N, ↓	$<\%10$	↑
Edinsel TTP	↓	$<\%10$	(-)

iTTP tedavisinde temel amaç eksik olan enzimi yerine koymak ve patojenik antikörlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasıdır. Bu nedenle klinik olarak TTP şüphesi oluştuğunda enzim sonucu beklenmeden plazma değişim tedavisi başlanması önerilir. Plazmaferez tedavisi ile hem enzim replasmanı sağlanır, hem de mevcut otoantikörler uzaklaştırılmış olur. Klinik iyileşme olana veya TTP tanısı dışlanana dek plazma değişimine devam edilmelidir. Değişim yapılamazsa plazma infüzyonu ile de geçici klinik yarar sağlanabilir. Trombosit sayısı $150 \times 10^9/L$ üzerine çıkana, LDH düzeyi normale dönene ve varsa nörolojik semptomları düzelene kadar plazma değişimine devam edilmesi önerilir. Kortikosteroid tedavisi hastanın klinik durumuna göre

değerlendirilir. Klinik olarak stabil hastalarda prednizolon 1 mg/kg/gün dozunda başlanabilirken, ciddi seyreden hastalarda 3 gün süreyle 1 gram/gün intravenöz prednizolon uygulanabilmektedir (Scully, Howells ve Lester, 2025). Antiagregan tedavi trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ üstünde olan hastalarda 80-100 mg/gün asetilsalisilik asit olarak verilmektedir.

ADAMTS13 aktivitesi %10'un altında olan ve tanısı kesinleşmiş hastalarda birinci basamak tedavide veya relaps/refrakter olgularda Rituksimab tedavisi eklenebilir. Rituksimab tedavisinin 375mg/m^2 dozunda haftada bir kez olmak üzere dört ardışık hafta devam edilmesi önerilir. Bu hastalarda hepatit B reaktivasyon riski nedeni ile tedavi öncesinde hepatit B serolojik olarak değerlendirilmeli ve tedavi bitse dahi bir yıl daha antiviral profilaksiye devam edilmelidir (Scully ve diğerleri, 2025).

Kaplasizumab, vWF'e karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. Bu ajan vWF'nin A1 domainine bağlanarak, vWF ile trombositler arasındaki etkileşimi bloke eder ve böylece mikrovasküler düzeyde trombositten zengin trombüslerin oluşumunu önler. Klinik uygulamada Kaplasizumab, özellikle nörolojik tutulumu olan veya daha agresif seyir gösterdiği düşünülen TTP hastalarında bazı merkezlerde 1. Basamak tedaviye ek olarak kullanılmaktadır. İlacın ilk dozu intravenöz, sonraki dozları ise subkutan uygulanır. Plazma değişimi ile birlikte kullanıldığında, ilk dozun plazma değişiminden yaklaşık 15 dakika önce intravenöz olarak verilmesi, ardından aynı gün içinde değişim tamamlandıktan sonra subkutan olarak ek doz şeklinde uygulanması önerilmektedir. Etki mekanizması gereği Kaplasizumab, trombosit - vWF arasındaki etkileşimi bloke eder, ancak ADAMTS13'e karşı gelişen otoantikörlerin üretimini azaltıcı bir etkisi bulunmaz (Peyvandi ve diğerleri, 2016).

Konjenital TTP ise, oldukça nadir görülen ve otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Yenidoğan döneminden erişkinliğe kadar farklı yaşlarda ve gebelik dönemlerinde ortaya çıkmakta ve genellikle akut ataklarla prezente olmaktadır (Van Dorland ve diğerleri, 2019).

Tanı kriterleri:

- ✓ Aile öyküsü veya klinik bulguları uyumlu hastada
- ✓ En az iki hafta arayla bakılan ADAMTS13 aktivitesinin $<10\%$ olması ve inhibitör saptanmaması
- ✓ ADAMTS13 geninde homozigot veya heterozigot mutasyon varlığı
- ✓ Plazma infüzyonu sonrası ADAMTS13 düzeyinin düzelmesi

Tanı için ilk iki kriterin bulunması ve bunlara ek olarak üçüncü veya dördüncü kriterlerden en az birinin varlığı gereklidir.

Akut atak döneminde, semptomlar iyileşene dek 10-15 ml/kg taze donmuş plazma infüzyonu verilmelidir. vWf içeren plazma kaynaklı faktör VIII preparatları, evde infüzyon tedavisini tercih eden hastalar için kullanılabilir fakat tedavi etkisi henüz net değildir. Rekombinant insan ADAMTS13 tedavisine yönelik çalışmaların sonuçları ise umut vadeci olup güncel çalışmalarda ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (Scully ve diğerleri, 2024).

3.2. Hemolitik Üremik Sendrom

HÜS, non-immün MAHA, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize hem yetişkin hem de çocukluk çağında görülebilen bir hastalıktır. Hastalık zemininde endotel hasarı yer alır. Hasara bağlı gelişen mikrotrombüslerde tüketilen trombositlere bağlı trombositopeni ve mekanik eritrosit yıkımına bağlı hemolitik anemi görülmektedir (Michael, Bagga, Sartain ve

Smith, 2022). Tipik olarak kontamine yiyeceklerden bulaşan bakteriyel enfeksiyonlara bağlı ortaya çıkar.

HÜS sınıflaması zaman içerisinde değişiklikler göstermiştir, günümüzde tipik HÜS, Shiga toksin üreten *Escherichia Coli* (STEC) ilişkili değerlendirilir ve HÜS'ün en yaygın sebebidir. STEC bağırsak mukozasına yerleşerek Shiga toksini üretir. Bu toksin Gb3 reseptörüne bağlanarak, protein sentezini inhibe eder, hücrelerde apoptoza neden olur ve inflamatuvar sitokin üretimini destekler. Bunun sonucunda alternatif kompleman yolu aktive olur ve endotel hasarı gelişir (Joseph, Cointe, Kurkdjian, Rafat ve Hertig, 2020).

aHÜS ise vakaların yaklaşık %10-15'ini oluşturur ve genellikle alternatif kompleman yolunu etkileyen genetik mutasyonlarla ilişkilidir. Özellikle C3'ü stabilize eden ve C3b'nin inaktivasyonunda rol oynayan faktör H önem taşımaktadır. Bu hastalar genellikle yorgunluk, solukluk, halsizlik gibi nonspesifik şikayetlerle başvurur ve takiplerinde üremi, oligüri gelişme riski daha yüksektir. Tedavi edilmediği takdirde son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riski belirgin oranda artar (Raina ve diğerleri, 2019). Ayrıca bu hastalarda nüks oranı daha yüksektir. Böbrek yetmezliği haricinde, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, nöbetler, koma ve görme bozuklukları da görülebilmektedir.

STEC-HÜS tedavisinde temel yaklaşım sıvı kaybının düzeltilmesi ve destekleyici tedavinin sağlanmasıdır, spesifik bir tedavi seçeneği yoktur. Kan ürünü gereksinimi oluştuğunda trombotik komplikasyon riskini azaltmak amacıyla mümkün olan en az miktarda replasman yapılması önerilmektedir. aHÜS tedavisinde Ekulizumab ve plazma değişimi yer alır. Ekulizumab, rekombinant anti-C5 monoklonal antikorudur. C5'e bağlanarak C5a ve C5b'ye parçalanmasını engeller, böylece hastalığın temel mekanizmasına etki ederek endotel ve renal hasarı azaltır. Erken

dönemde uygulanması son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riskini belirgin oranda azaltmaktadır (Ariceta ve diğerleri, 2009). İlaç 2011 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olup günümüzde birinci basamak tedavidir. Benzer mekanizma ile etki eden Ravulizumab yeni bir C5 inhibitörü olup 2018 yılında tanıtılmış ve 2019 yılında ABD’de kullanım onayı almıştır (Dixon ve diğerleri, 2024).

4. SEKONDER TROMBOTİK MİKROANJİOPATİLER

Sekonder TMA’lar, malign hipertansiyon, gebelik ve postpartum dönem, solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli, ilaçlar veya otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere belirli hastalık veya durumlardan kaynaklanır. Literatüre bakıldığında değişik serilerde sekonder TMA’ların, tüm TMA’ların yaklaşık %49 ile %88 arasında değişken bir sıklığa sahip olduğu görülmektedir (Campistol ve diğerleri, 2013; Henry ve diğerleri, 2021). aHÜS ile ayırıcı tanısı benzer klinik ve çevresel faktörler nedeni ile zaman zaman zor olabilmektedir çünkü sekonder TMA patogenezinde de kompleman aktivasyonu rol oynamaktadır. Optimal tedavisi kompleman inhibisyonuna erken başlayabilmek ve asıl sebebi ortadan kaldırabilmektir (Sorrentino ve diğerleri, 2025).

4.1. Malign Hipertansiyon İlişkili TMA

Malign hipertansiyon (HT); şiddetli hipertansif retinopati, MAHA, trombositopeni ve akut HT ilişkili organ hasarı ve ciddi kan basıncı yüksekliği ($\geq 180/110$ mmHg) ile karakterize hayatı tehdit edici bir klinik tablodur (Mccarthy, Bruno, McEvoy ve Touyz, 2025). En korkulan komplikasyonlarından birisi, endotel hasarı, fibrinoid nekroz, vasküler daralmadan kaynaklanan ve sonuçta endotelial kaymadan doğan gerilim ve açığa çıkan TMA tablosudur. Klinik primer TMA’lara oldukça benzemekle birlikte

belirgin yüksek kan basıncı ile beraber sol ventrikül hipertrofisi, hipertansif retinopati bulguları varsa malign HT ilişkili TMA'yı destekler. Aynı zamanda malign HT kaynaklı trombositopeniler daha ılımlı seyrederken ($>50 \times 10^9$ /L), TTP'de gelişen trombositopeni daha derindir ($<30 \times 10^9$ /L). Tanı netleştirilemezse ADAMTS13 aktivitesi de bakılabilir, malign HT ilişkili olanlarda aktivite normal aralıktadır (Khanal, Upadhyay, Dahal, Bhatt ve Bierman, 2015). Tedavide agresif fakat kontrollü kan basıncı düşüşü hedeflenir. Üç ile beş gün arasında yeterli kan basıncı düşüşü sağlanmasına rağmen, TMA belirtilerinde iyileşme olmayan hastalarda ise renal biyopside şiddetli tübüler atrofi olmadığı sürece kompleman inhibitörü başlanması düşünülebilir.

4.2. Gebelik İlişkili TMA

Gebelik ilişkili TMA (p-TMA) kendine özgü tanısal zorlukları olan ayrı bir klinik durumdur ve spesifik formunun belirlenmesi tedavi açısından kritik bir önem taşımaktadır. Gebelik ve postpartum dönem fizyolojik olarak TMA gelişmesi için yüksek risklidir. Gebelikte TMA, TMA olmayan gebelere göre yaklaşık 4,5 kat daha yüksek ölüm riskine sahiptir ve hastaların yaklaşık %81'inde hemodiyaliz ihtiyacı gelişmekte ve %46'sında da son dönem böbrek yetmezliğine ilerleme riski bulunmaktadır (Urre, Lyons, Teodosiu, Burwick ve Java, 2024).

p-TMA'nın dört ana formu bulunur:

- ✓ TTP
- ✓ HÜS
- ✓ HELLP
- ✓ Antifosfolipit Sendromu (APS)

p-TMA tanısı:

- ✓ Trombosit sayısı $< 100 \times 10^9$ /L
- ✓ Hemogloblin seviyesi > 10 g/dL

- ✓ LDH seviyesi > normal serum düzeyi x 1,5
- ✓ Saptanamayan serum haptoglobulin düzeyi
- ✓ Negatif direkt coombs testi
- ✓ Periferik yaymada şistosit varlığı veya organ biyopsisinde saptanan TMA bulguları

Gebeliğin ilk üç ayından itibaren artmaya başlayan vWf düzeyleri, tüketim nedeni ile ADAMTS13 seviyelerini azaltabilir, aynı zamanda mevcut otoimmün hastalıklar da bu dönemde şiddetlenebilir. Gebelik ilişkili TMA'lar en sık ikinci, üçüncü trimester ve postpartum dönemde görülse de birinci trimesterde ortaya çıkan TMA'da da en sık sebep TTP'dir (Mannucci ve diğerleri, 2001). HÜS genellikle doğumdan hemen sonra veya birkaç hafta içinde ortaya çıkar. HELLP, hemoliz, artmış karaciğer enzim düzeyleri, trombositopeni ve preeklampsi ile karakterizedir. Vakaların %70'ı gebeliğin 28-36 haftaları arasında ortaya çıkar, kalan %30 ise sıklıkla doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde görülmektedir.

Çoğu vakada, hatta neredeyse tamamında hızlıca doğum seçeneği düşünülmelidir. Özellikle eklampsi/preeklampsi ve HELLP varlığında hastalığı kontrol altına almak ve diğer TMA türlerinin de hızlı remisyonunu sağlamak için doğum yeterli olabilir. Özellikle 37. hafta öncesi gebelerde sezaryen doğum önceliklenmelidir. ADAMTS13, kompleman düzeyleri ve çözünür Fms benzeri tirozin kinaz/plasental büyüme faktörü (sFlt-1/PlGF) oranı bakılmalıdır. Gebeliğin 34. haftası öncesinde sFlt-1/PlGF oranı >85 ve 24. hafta sonrasında >110 ise eklampsi/preeklampsi veya HELLP sendromu tanısı güçlenir (Zeisler ve diğerleri, 2016). Otoimmün belirteçlerinin pozitifliğinde ise sistemik lupus eritematozus (SLE) ve APS açısından multidisipliner değerlendirme gerekir. HÜS ve TTP'ye sekonder p-TMA'da ise gebelik dışı dönemdeki tedavilere benzer yaklaşımlar izlenmektedir (Fakhouri ve diğerleri, 2020).

4.3. Enfeksiyonlarla İlişkili TMA

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), Ebstein-Barr virüs (EBV), Parvovirüs B19, İnfluenza gibi viral enfeksiyonlar doğrudan endotel hasarına, antikor aracılı otoimmünitenin tetiklenmesine veya kompleman sistemi disfonksiyonuna yol açabilirler. İnfluenza ilişkili TMA genellikle H1N1 ile bağlantılıdır. Birçok vakada kompleman mutasyonları görülebilir ve olgular genellikle ciddi böbrek yetmezliği ile başvurumaktadırlar (Bitzan ve Zieg, 2018). HIV ilişkili TMA ise sıklıkla fırsatçı enfeksiyonlar veya malignitelerle ortaya çıkar. HIV fizyopatolojisinde IgG, bazen de IgA ve IgM yapıda otoantikorların gelişmesi nedeni ile ADAMTS13 eksikliği gelişir. Bazı çalışmalarda da endotel hücresinde direkt olarak virüs p24 antijenin gösterilmesi, doğrudan virüsün sitopatik etkisine bağlı endotel fonksiyon kaybı ile ilişkilendirilmiştir (da Silva, 2011). EBV ilişkili TMA ise, daha nadir görülmektedir ve olgular daha çok trombositopeni sonrası akut böbrek yetmezliği ve hemolitik anemi kliniği ile prezente olmaktadır.

4.4. Otoimmün Hastalıklarla İlişkili TMA

TMA ile ilişkilendirilen hastalıkların başında SLE, APS ve skleroderma yer almaktadır. Kompleman bileşenlerinin eksikliği, immün komplekslerin oluşumu ve otoantikorların varlığı endotel hasarını tetikleyebilmektedir. Bazı hastalarda kompleman yolu üzerinde genetik kusurlar saptanmıştır. Nötrofil ekstraselüler tuzaklarının (NET)'da aşırı kompleman aktivasyonuna yol açarak TMA üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Asherson ve diğerleri, 2003).

4.5. Transplantasyon İlişkili TMA

Transplantasyon ilişkili TMA (TA-TMA), hematopoetik kök hücre nakli sonrası ortaya çıkabilen bir komplikasyondur. İnsidansı nakil sonrası ilk yılda %12 civarında seyretmektedir ama farklı yayınlarda kabul kriterlerine bağlı olarak %50'ye dek

çıkabilmektedir. Tanı kriterleri net olmamakla birlikte kompleman yolundaki proteinler ve terminal kompleman yolu ile ilişkili belirteçler prognoz tayininde kullanılabilmektedir. TMA ile eş zamanlı olarak; HT, proteinüri, graft versus host hastalığı (GVHD), gastrointestinal kanama, alveoler kanama gibi klinik tablolar görülebilmektedir. Günümüzde kompleman inhibitörleri dışında mevcut onaylı bir tedavisi bulunmamakla birlikte, farklı ilaçların klinik çalışmaları devam etmektedir (George ve diğerleri, 2004; Li ve Sartain, 2024).

4.6. Kobalamin C Eksikliği İlişkili TMA

Kobalamin C eksikliğine bağlı TMA, metabolizma ilişkili TMA (MM-TMA) grubundandır. MMACHC geninde mutasyonlarla ilişkili olup otozomal resesif geçiş göstermektedir. Hücre içinde B12 vitamini dönüşümünü bozarak serum homosistein ve metilmalonik asit düzeylerinin artmasına neden olur. Bu artış toksisite, mitokondriyal enerji metabolizmasında bozulma ve endotel hasarı ile ilişkilendirilir. Daha sık yenidoğan ve çocukluk döneminde ortaya çıkmakla beraber erişkin dönemde de görülebilmektedir. Erişkin dönemde nöropsikiyatrik semptomlar, miyelopati gibi bulgular ön plana çıkmaktadır. Tedavide diğer TMA'ların aksine parenteral B12 vitamini, folik asit gibi destek tedaviler kullanılmakta olup standart TMA tedavilerine yanıt oranları düşüktür (Bao ve diğerleri, 2024; Lemoine ve diğerleri, 2018).

4.7. Malignite İlişkili TMA

TMA ve malignite ilişkisi ilk olarak 1960'larda ortaya atılmıştır. Özellikle mide kökenli malignitelerde ve adenokarsinomlarda daha sık izlenmektedir. Malignitenin kendisi ile ilişkili olabildiği gibi kemoterapötiklerle de ilişkili olabilmektedir. Organ tutulumuna göre farklı klinik semptomlarla bulgu verebilmekte olup, bu yüzden spesifik bir semptomu yoktur. Otopsi çalışmalarında %1 ile %3 arasında malignite

ilişkili TMA olabileceği gösterilmiştir. (41) Kemoterapötik ilişkili TMA’da ilk gösterilen Mitomisin C (MMC)’dir fakat gelişen ilaç sektörü ile liste her geçen gün artmaktadır. İlaç ilişkili TMA’da kendi içinde Tip-1 ve Tip-2 olarak gruplandırılmaktadır (Posado-Domínguez ve diğerleri, 2024; Valério ve diğerleri, 2021) (Tablo 4).

Tablo 4. Kemoterapötikler ve TMA ilişkisi

	Tip-1	Tip-2
Kemoterapötik İlaçlar	Mitomisin C Gemsitabin Platin tuzları Proteazom inhibitörleri	Anti- Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) Tirozin- kinaz inhibitörleri Proteazom inhibitörleri
Başlangıç	6-12 ay sonra	Herhangi bir zamanda
Klinik	Klasik TMA bulguları Geri döndürülemez	Tedaviye ara verildikten sonra muhtemel geri dönüşlü
Yeniden İlaça Maruziyet	Nüks yüksek	Nispeten daha güvenli
Patoloji	Arteriyol ve glomerüler kapiller tromboz	Tamamına yakını glomerüler tromboz
Prognoz	Yüksek mortalite Kalıcı hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği riski	Tedavi kesildikten sonra hasta ve renal sağkalımı yüksek

5. SONUÇ

TMA, nadir görülen ama hayatı tehdit edici hastalık gruplarının başında gelmektedir. Bu olgularda erken tanı ve müdahale çoğu zaman hayat kurtarıcı olmaktadır. Altta yatan patofizyolojiler benzerlik gösterse de her grubun kendine ait

spesifik tedavisi bulunmaktadır. Trombositopeni ile gelen ve periferik yaymasında şistosit izlenen her hasta için primer ve sekonder tüm sebepleri ile TMA'lar mutlaka akılda tutulmalı ve tedaviye başlanmada geç kalınmamalıdır.

REFERANSLAR

- Ariceta, G., Besbas, N., Johnson, S., Karpman, D., Landau, D., Licht, C., ... Zimmerhackl, L. B. (2009). Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 24(4), 687-696. doi:10.1007/s00467-008-0964-1
- Arnold, D. M., Patriquin, C. J. ve Nazy, I. (2017). Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 189(4), E153-E159. doi:10.1503/cmaj.160142
- Asherson, R. A., Cervera, R., De Groot, P. G., Erkan, D., Boffa, M. C., Piette, J. C., ... Shoenfeld, Y. (2003). Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*, 12(7), 530-534. doi:10.1191/0961203303lu394oa
- Bao, D., Yang, H., Yin, Y., Wang, S., Li, Y., Zhang, X., ... Zhou, F. (2024). Late-onset renal TMA and tubular injury in cobalamin C disease: a report of three cases and literature review. *BMC nephrology*, 25(1). doi:10.1186/s12882-024-03774-w
- Bitzan, M. ve Zieg, J. (2018). Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 33(11), 2009-2025. doi:10.1007/s00467-017-3783-4
- Brocklebank, V., Wood, K. M. ve Kavanagh, D. (2018). Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 13(2), 300-317. doi:10.2215/CJN.00620117

- Campistol, J. M., Arias, M., Ariceta, G., Blasco, M., Espinosa, M., Grinyó, J. M., ... De Córdoba, S. R. (2013). An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*, 33(1), 27-45. doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11781
- da Silva, R. L. (2011). Viral-associated thrombotic microangiopathies. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 4(2), 51-59. doi:10.5144/1658-3876.2011.51
- Dixon, B. P., Kavanagh, D., Aris, A. D. M., Adams, B., Kang, H. G., Wang, E., ... Greenbaum, L. A. (2024). Ravulizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: An Analysis of 2-Year Efficacy and Safety Outcomes in 2 Phase 3 Trials. *Kidney Medicine*, 6(8). doi:10.1016/j.xkme.2024.100855
- Fakhouri, F., Scully, M., Provot, F., Blasco, M., Coppo, P., Noris, M., ... Tsatsaris, V. (2020). Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*, 136(19), 2103-2117. doi:10.1182/BLOOD.2020005221
- George, J. N., Li, X., McMin, J. R., Terrell, D. R., Vesely, S. K., & Selby, G. B. (2004). Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion*, 44(2), 294-304. doi:10.1111/j.1537-2995.2004.00700.x
- Henry, N., Mellaza, C., Fage, N., Beloncle, F., Genevieve, F., Legendre, G., ... Brilland, B. (2021). Retrospective and Systematic Analysis of Causes and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies in Routine Clinical Practice: An 11-Year Study. *Frontiers in medicine*, 8. doi:10.3389/fmed.2021.566678

- Joly, B. S., Coppo, P. ve Veyradier, A. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 129(21), 2836-2846. doi:10.1182/blood-2016-10-709857
- Joseph, A., Cointe, A., Kurkdjian, P. M., Rafat, C. ve Hertig, A. (2020). Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins*, 12(2). doi:10.3390/TOXINS12020067
- Khanal, N., Upadhyay, S., Dahal, S., Bhatt, V. R. ve Bierman, P. J. (2015). Differentiating malignant hypertension-induced thrombotic microangiopathy from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Therapeutic advances in hematology*, 6(3), 97-102. doi:10.1177/2040620715571076
- Lemoine, M., François, A., Grangé, S., Rabant, M., Châtelet, V., Cassiman, D., ... Guerrot, D. (2018). Cobalamin C Deficiency Induces a Typical Histopathological Pattern of Renal Arteriolar and Glomerular Thrombotic Microangiopathy. *Kidney international reports*, 3(5), 1153-1162. doi:10.1016/j.ekir.2018.05.015
- Li, A. ve Sartain, S. E. (2024). Transplant-associated TMA: the conundrum of diagnosis and treatment. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2024(1), 206-213. doi:10.1182/hematology.2024000545
- Lotta, L. A., Mariani, M., Consonni, D., Mancini, I., Palla, R., Maino, A., ... Peyvandi, F. (2010). Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *British journal of haematology*, 151(5), 488-494. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08385.x
- Mannucci, P. O., Canciani, M. T., Forza, I., Lussana, F., Lattuada, A. ve Rossi, E. (2001). Changes in health and disease of

- the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*, 98(9), 2730-2735. doi:10.1182/blood.V98.9.2730
- Mccarthy, C. P., Bruno, R. M., McEvoy, J. W. ve Touyz, R. M. (2025). 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: what is new in pharmacotherapy? *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy*, 11(1), 7-9. doi:10.1093/ehjcvp/pvae084
- Michael, M., Bagga, A., Sartain, S. E. ve Smith, R. J. H. (2022). Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet (London, England)*, 400(10364), 1722-1740. doi:10.1016/S0140-6736(22)01202-8
- Nichols, M. M. ve Crane, G. M. (2021). Educational Case: Differentiating Thrombotic Thrombocytopenic Purpura From Other Thrombotic Microangiopathies and Potential Role of the Spleen. *Academic Pathology*, 8. doi:10.1177/23742895211001312
- Papakonstantinou, A., Kalmoukos, P., Mpalaska, A., Koravou, E. E. ve Gavriilaki, E. (2024). ADAMTS13 in the New Era of TTP. *International journal of molecular sciences*, 25(15). doi:10.3390/ijms25158137
- Peyvandi, F., Scully, M., Kremer Hovinga, J. A., Cataland, S., Knöbl, P., Wu, H., ... Tersago, D. (2016). Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *The New England journal of medicine*, 374(6), 511-522. doi:10.1056/nejmoa1505533
- Posado-Domínguez, L., Chamorro, A. J., Del Barco-Morillo, E., Martín-Galache, M., Bueno-Sacristán, D., Fonseca-Sánchez, E. ve Olivares-Hernández, A. (2024). Cancer-Associated Thrombotic Microangiopathy: Literature

- Review and Report of Five Cases. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(7). doi:10.3390/life14070865
- Raina, R., Grewal, M. K., Radhakrishnan, Y., Tatineni, V., DeCoy, M., Burke, L. L. G. ve Bagga, A. (2019). Optimal management of atypical hemolytic uremic disease: challenges and solutions. *International journal of nephrology and renovascular disease*, 12, 183-204. doi:10.2147/IJNRD.S215370
- Sawler, D., Parker, A., Britto, J., Goodyear, M. D. ve Sun, H. L. (2020). Time from suspected thrombotic thrombocytopenic purpura to initiation of plasma exchange and impact on survival: A 10-year provincial retrospective cohort study. *Thrombosis Research*, 193, 53-59. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.045
- Scully, M., Antun, A., Cataland, S. R., Coppo, P., Dossier, C., Biebuyck, N., ... Wang, L. T. (2024). Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *The New England journal of medicine*, 390(17), 1584-1596. doi:10.1056/nejmoa2314793
- Scully, M., Howells, L. ve Lester, W. A. (2025). Impact of new medications on the treatment of immune TTP. *Blood*, 145(13), 1353-1357. doi:10.1182/blood.2024026390
- Shatzel, J. J. ve Taylor, J. A. (2017). Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Medical Clinics of North America*, 101(2), 395-415. doi:10.1016/j.mcna.2016.09.010
- Sorrentino, L. M., Iacuzzo, C., Sciri, R., Zacchia, M., Iannuzzi, M., Marotta, P., ... Baccaro, R. (2025). Ravulizumab in treatment-naïve patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a real-world case series. *Drug target insights*, 19(1), 99-107. doi:10.33393/dti.2025.3616

- Turner, N. A., Nolasco, L., Ruggeri, Z. M. ve Moake, J. L. (2009). Endothelial cell ADAMTS-13 and VWF: production, release, and VWF string cleavage. *Blood*, 114(24), 5102-5111. doi:10.1182/blood-2009-07-231597
- Urta, M., Lyons, S., Teodosiu, C. G., Burwick, R. ve Java, A. (2024). Thrombotic Microangiopathy in Pregnancy: Current Understanding and Management Strategies. *Kidney International Reports*, 9(8), 2353-2371. doi:10.1016/j.ekir.2024.05.016
- Valério, P., Barreto, J. P., Ferreira, H., Chuva, T., Paiva, A. ve Costa, J. M. (2021). Thrombotic microangiopathy in oncology – a review. *Translational Oncology*, 14(7). doi:10.1016/j.tranon.2021.101081
- Van Dorland, H. A., Taleghani, M. M., Sakai, K., Friedman, K. D., George, J. N., Hrachovinova, I., ... Hovinga, J. A. K. (2019). The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. *Haematologica*, 104(10), 2107-2115. doi:10.3324/haematol.2019.216796
- Zafrani, L., Mariotte, E., Darmon, M., Canet, E., Merceron, S., Boutboul, D., ... Azoulay, E. (2015). Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(3), 380-389. doi:10.1111/jth.12826
- Zeisler, H., Llorba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A. C., Sennström, M., ... Verlohren, S. (2016). Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *The New England journal of medicine*, 374(1), 13-22. doi:10.1056/nejmoa1414838

AFETLERİN YÖNETİMİNDE TOPLU BESLENME HİZMETLERİNİN YERİ VE ÖNEMİ¹

Sultan YILDIRIM TUTAR²

Ayşe GÜNEŞ BAYIR³

1. GİRİŞ

Afet yönetimi, bir afetin meydana gelmesini önlemek veya etkilerini en aza indirmek için gerçekleştirilen risk ve kriz yönetimi faaliyetlerinin, toplum genelini kapsayacak şekilde planlanması ve uygulanmasıdır [1]. Bu tür olağanüstü durumlarda, afet yönetimi süreçlerinde temel ihtiyaçların hızlı ve etkili biçimde karşılanması hayati bir önem taşımaktadır. Özellikle barınma, güvenlik, sağlık hizmetleri ve beslenme gibi yaşamsal hizmetlerin kesintisiz şekilde sunulması, hem bireylerin afet sonrası yaşamlarını sürdürebilmeleri hem de toplumun genel iyileşme sürecinin hızlanması açısından kritik bir rol üstlenmektedir [2]. Afet meydana gelmeden önce, gerçekleştiği anda ve sonrasında yapılması gereken yasal ve kurumsal düzenlemelerin belirlenmesi bu yönetimin temel bileşenlerindendir. [3]. Bu hedeflere ulaşmak için sürdürülebilir

¹ Bu çalışma Doç. Dr. Ayşe GÜNEŞ BAYIR danışmanlığında Temmuz 2025 tarihinde tamamladığımız Toplu Beslenme Hizmetlerinde Çalışanların Afet Bilinci Algı Düzeylerinin Değerlendirilmesi başlıklı yüksek lisans tezi esas alınarak hazırlanmıştır (Yüksek Lisans Tezi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye, 2025).

² İstanbul Büyükşehir Belediyesi, Afet İşleri ve Risk Yönetimi Dairesi Başkanlığı (AKOM), ORCID: 0009-0009-7935-9350.

³ Doç. Dr., Kastamonu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü, ORCID: 0000-0002-9993-7850.

eylem planları oluşturulmalı ve hem toplumun hem de yerel yönetimlerin farkındalığı artırılmalıdır [4].

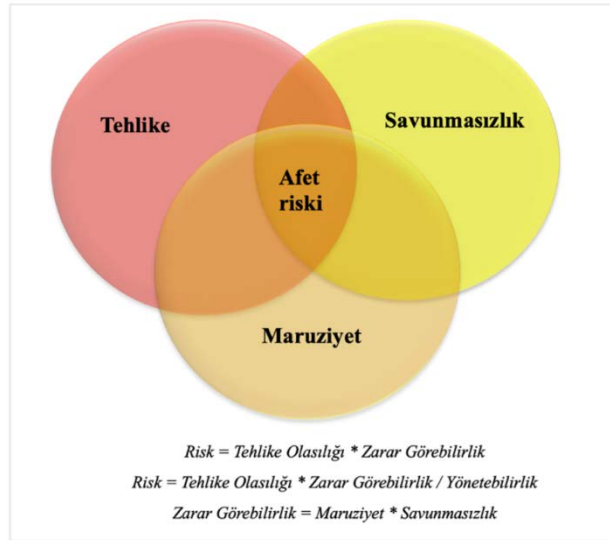
Afet, yerel kapasiteyi aşarak ulusal veya uluslararası düzeyde yardım talebini gerektiren; ciddi düzeyde can kaybına, geniş çaplı hasara ve toplumsal işleyişte kesintilere yol açan beklenmedik ve genellikle ani bir olaydır. [5]. Avrupa Birliği ülkelerinde genel olarak kabul edilen afet tanımı, Avrupa Birliği'nin resmi internet sitesinde şu şekilde yer almaktadır: bir toplumun normal işleyişinin ciddi şekilde bozulmasına ve bu bozulma ile başa çıkabilmek için toplumun kendi kaynaklarının yetersiz kalmasına yol açan, büyük insan, mal veya çevresel kayıplara neden olan bir durumdur [6]. Afetler, hem doğa kaynaklı (depremler, seller ve fırtınalar) hem de insan kaynaklı (teknolojik kazalar ve savaşlar) olabilir. [5]. Ülkemizdeki Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı (AFAD) Terimler Sözlüğü'ne göre afet, bir toplumun kırılganlığını ortaya çıkaran, sosyal ve ekonomik dengeleri bozan ve uzun vadeli etkileri olan, doğa veya insan kaynaklı beklenmedik bir olaydır. Afet, yalnızca gerçekleşen bir olay değil, bu olayın doğurduğu sonuçlardır [7].

Bir olayın afet olarak sınıflandırılmasında, olayın şiddeti ve büyüklüğü kadar, gerçekleştiği bölgenin fiziksel ve demografik özellikleri ile toplumun gelişmişlik düzeyi, nüfus yoğunluğu ve afetlere karşı hazırlık düzeyi de önemli etkenlerdir. Örneğin, aynı büyüklükteki bir deprem, nüfus yoğunluğu düşük ve yapı stoğu sağlam bir bölgede daha az hasara neden olurken, nüfus yoğunluğu yüksek ve yapı stoku zayıf bir bölgede büyük bir afet olarak değerlendirilebilir [8]. Afet yönetimi literatüründe, meydana gelen hadiseler genellikle "olay", "acil durum" ve "afet" olmak üzere üç farklı risk seviyesinde değerlendirilmektedir.

Afet, olay ve acil durum kavramları sıklıkla birbirine karıştırılsa da aralarında önemli farklılıklar vardır [9]. Bir olay, genellikle yerel ve sınırlı etkileri olan, ilk müdahale ekiplerince

kolayca yönetilebilen bir durumdur. Acil durum ise daha geniş bir alanı etkileyebilir ve daha fazla kaynağa ihtiyaç duyabilir. Afet ise en ciddi olanıdır ve genellikle büyük ölçekli yıkıma, can kaybına ve uzun süreli etkilere neden olur. Bir olayın afet olarak değerlendirilmesinde, risk durumu ve gerekli müdahale seviyesi en önemli kriterlerdir [10].

Afet riskini tam olarak anlayabilmek için sadece afet olayının kendisini değil, aynı zamanda bu olayın meydana gelme olasılığı (tehlike), etkilenme durumu (maruziyet), zarar görme olasılığı (zarar görülebilirlik) ve bu durumlara karşı ne kadar hazırlıklı olduğumuz (savunmasızlık) gibi faktörleri de değerlendirmek gerekir [11]. Afet riski, tehlike, maruziyet ve savunmasızlığın birleşimiyle ortaya çıkar (Şekil 1). Tehlikeler tamamen ortadan kaldırılamadığından, afetlerin zararlarını azaltmak için insanların ve çevrenin bu tehlikelere karşı daha hazırlıklı hale getirilmesi ve zarar görme olasılıklarının düşürülmesi gerekmektedir [12].



Şekil 1. Afet riskine etki eden faktörler [10 ve 13].

Bütünleşik afet yönetimi yaklaşımı; afet öncesi hazırlık, afet sırasındaki müdahale ve afet sonrası iyileştirme süreçlerini kapsayan çok boyutlu bir çerçeve sunmaktadır [14]. Bu yaklaşım, yalnızca arama-kurtarma ve barınma hizmetlerini değil, aynı zamanda temel yaşam gereksinimlerinin sürdürülebilir biçimde karşılanmasını da içermektedir [15]. Bu bağlamda toplu beslenme hizmetleri, afet yönetim döngüsünün tüm aşamalarında fiziksel sağlığın korunması, psikososyal dayanıklılığın desteklenmesi ve toplumsal düzenin yeniden tesis edilmesi açısından kritik bir rol üstlenmektedir [16]. Afet koşullarında güvenli, yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması; kırılgan grupların korunması ve afetlerden kaynaklanan ikincil sağlık risklerinin azaltılması açısından bütünleşik afet yönetiminin ayrılmaz bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir [17].

Beslenme, bireylerin hayatta kalması ve sağlıklarını sürdürebilmeleri için en temel ihtiyaçlardan biridir. Afet dönemlerinde gıda temininde yaşanan aksaklıklar, beslenme yetersizliklerine, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve hastalıkların artmasına neden olabilir [18]. Bu durum, hem mağdurların hem de kurtarma ekiplerinin fiziksel ve psikolojik dayanıklılığını olumsuz etkileyebilir. Dolayısıyla, afet zamanlarında toplu beslenme hizmetlerinin etkili bir şekilde organize edilmesi ve uygulanması hayati bir rol oynamaktadır [19].

Toplu beslenme hizmetleri, afet sırasında ve sonrasında ihtiyaç sahiplerine hijyenik, güvenli ve yeterli miktarda besin sunarak yaşam kalitesini artırmayı hedefler. Ancak, bu hizmetlerin sürdürülebilirliği yalnızca fiziksel altyapıya değil, aynı zamanda bu süreçte görev alan personelin afet bilincine, kriz yönetimi becerilerine ve afet farkındalık düzeyine bağlıdır. Toplu beslenme hizmeti çalışanlarının afet öncesinde, sırasında ve sonrasında karşılaşılabilecekleri zorluklar, sahip oldukları bilgi ve bilinç düzeyiyle doğrudan ilişkilidir [20]. Personelin yüksek afet

bilincine sahip olması, hem afetlere hazırlıklı olunmasını hem de hizmetlerin kesintisiz bir şekilde sürdürülmesini sağlar. Afet farkındalığı, personelin hem bireysel hem de ekip olarak alacakları kararlarda daha bilinçli ve etkin olmalarına olanak tanır [21].

Bu bölümde afet öncesi dönemde toplu beslenme sistemlerinin geliştirilmesi ve insan kaynağı planlamasına katkı sağlaması beklenen, afetlerin yönetiminde toplu beslenme hizmetlerinin yeri ve önemi hakkında bilgiler derlenmiştir.

2. BESLENME VE TOPLU BESLENME SİSTEMLERİ

2.1. Beslenme ve yaşamsal önemi

Beslenme, insan sağlığını doğrudan etkileyen temel bir gereksinim olup, yeterli ve dengeli beslenme vücudun enerji ihtiyacını karşılamanın yanı sıra bağışıklık sistemini destekleyerek genel sağlık durumunu korur [22]. Beslenme, bireylerin yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite düzeyi ve sağlık durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişen makro ve mikro besin öğelerinin yeterli düzeyde alınmasını gerektirir [23].

Makro besin öğeleri; karbonhidratlar, proteinler ve yağlardan oluşur. Karbonhidratlar temel enerji kaynağıdır, proteinler kas dokularının gelişimi ve onarımında önemli rol oynarken, yağlar hücre yapısının korunması ve bazı vitaminlerin emilimi açısından kritiktir [24]. Mikro besin öğeleri ise vitaminler ve minerallerden oluşur. A, C, D, E, K ve B grubu vitaminleri metabolizmayı düzenlerken, demir, çinko, kalsiyum ve magnezyum gibi mineraller bağışıklık sistemi, kemik sağlığı ve sinir fonksiyonları için gereklidir [25].

Afet durumlarında beslenme ihtiyacının karşılanması hayati öneme sahiptir. Özellikle çocuklar, gebe ve emziren

kadınlar, yaşlılar ve kronik hastalığı olan bireyler gibi hassas grupların besin gereksinimleri öncelikli olarak ele alınmalıdır [26]. Afet sonrası dönemde, enerji, protein, vitamin ve mineral açısından zengin gıdaların sağlanması, bireylerin iyileşme süreçlerini desteklemek ve sağlıklı yaşamlarını sürdürebilmeleri için kritik bir faktördür [27].

2.2. Toplu beslenme sistemleri ve önemi

Toplu beslenme sistemleri, belirli bir grup insana aynı anda güvenli, besleyici ve yeterli gıda sağlamayı amaçlar [26]. Okullar, hastaneler, askeri birlikler, yaşlı bakım merkezleri ve afet yönetimi gibi kurumlar, toplu beslenme hizmetlerinin temel uygulama alanlarını oluşturmaktadır [28]. Bu hizmetler yalnızca bireylerin besin gereksinimlerini karşılamakla kalmaz, aynı zamanda toplum sağlığını koruma, bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önleme ve gıda güvenliğini sağlama gibi kritik işlevleri de yerine getirir [24].

Toplu beslenme sistemlerinde, bireylerin yaş, sağlık durumu ve besin gereksinimlerine uygun menü planlaması yapılmalıdır [28]. Aynı zamanda, hijyen standartlarına uyulması, besin değerlerinin korunması ve sürdürülebilir gıda yönetiminin sağlanması büyük önem taşımaktadır [29]. Ayrıca, gıda israfının önlenmesi ve maliyet etkinliği, toplu beslenme sistemlerinin sürdürülebilirliği açısından dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir [25]. Özellikle, afet ve kriz dönemlerinde toplu beslenme hizmetleri, afetlerden etkilenen bireylerin sağlığını koruyarak iyileşme süreçlerini hızlandırmada kritik bir rol oynar [29].

3. AFETLERDE TOPLU BESLENME HİZMETLERİ VE YÖNETİMİ

Afetler meydana geldiğinde ilk akla gelen şey genellikle kriz ve arama-kurtarma faaliyetleridir [30]. Afet öncesi hazırlıklar, çoğunlukla insanların hayatını kurtarmaya yönelik acil müdahaleler, yaralananların tedavisi ve tıbbi yardım gibi anlık sorunlarla ilgilidir [26]. Ancak, afet anından itibaren, hayatta kalanların beslenme ihtiyaçları da aynı derecede acil bir konu olarak ele alınmalıdır [30]. Afetten etkilenen bölgenin büyüklüğü ve müdahale süresinin uzunluğu göz önünde bulundurulduğunda, gıda ve beslenme organizasyonu büyük bir önem taşır [2]. Bu çerçevede, tedarik zincirinden lojistiğe, dağıtımdan sürdürülebilirliğe kadar pek çok unsurun ayrıntılı şekilde planlanması gerekir. Bu nedenle, gıda ve su hakkına dayalı besin güvenliği, afet yönetiminin vazgeçilmez bir parçası olarak ele alınmalı ve kriz yönetimiyle eş zamanlı biçimde yürütülmelidir [28].

Afetler tüm insan haklarını etkileyebilse de özellikle yaşam hakkı, güvenli içme suyu, yeterli besin temini, sağlık hizmetleri, barınma, giyim ve hijyen gibi haklar ile ayrımcılığa uğramama hakkı üzerinde daha belirgin ve doğrudan bir etkisi vardır [30]. Afet koşullarında besin ve su hakkı, diğer haklarla karşılaştırıldığında daha kritik bir öneme sahiptir [31]. Bu haklar, afet mağdurlarının devletlerin karşılamakla yükümlü olduğu temel ihtiyaçları kapsamaktadır [32].

Besin güvenliği, dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyen önemli bir sorundur [31]. Dünya Bankası, Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) ve Birleşmiş Milletler Tarım ve Gıda Örgütü (FAO) gibi uluslararası kuruluşlar, bu sorunu çözmek için çeşitli çalışmalar yapıyor olsa da COVID-19 gibi küresel krizler, besin güvensizliğini daha da derinleştirmektedir [33]. Özellikle afet durumlarında, beslenme

sadece fiziksel iyileşme için değil, aynı zamanda psikolojik sağlığı korumak için de kritik önem taşımaktadır. Beslenme, vücudumuzun enerji ihtiyacını karşılayarak, bağışıklık sistemini güçlendirerek ve iyileşme sürecini hızlandırarak afetin uzun vadeli etkilerini azaltmaya yardımcı olmaktadır [34].

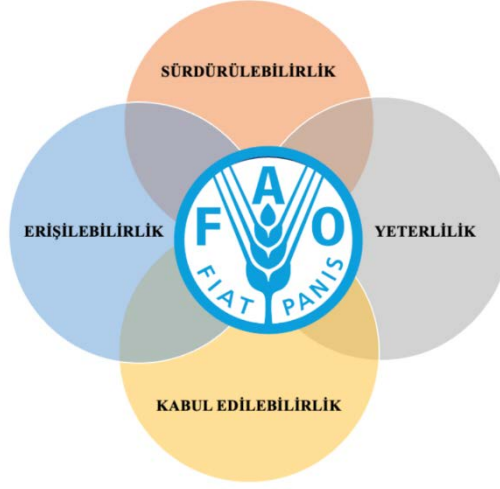
Besin güvencesinin değerlendirilmesinde kullanılan kriterler, uluslararası çeşitli organizasyonlara bağlı olarak farklılık gösterebilir ve bu tanım zaman içinde değişebilmektedir [33]. Ancak, yaygın olarak kabul edilen tanımlardan biri, FAO 1996 yılında düzenlenen Dünya Gıda Zirvesi'nde sunduğu tanımıdır. Bu tanıma göre, besin güvencesi, “her bireyin, her zaman sağlıklı ve aktif bir yaşam sürmesi için gerekli olan beslenme ihtiyaçlarını karşılayabilecek, yeterli, güvenli ve besleyici gıdalara, fiziksel ve ekonomik açıdan ulaşabilmesidir” [35]. Bu anlamda FAO, küresel ölçekte besin güvenliğini temin etmek amacıyla dört ana ilke belirlemiştir [30]. Bu ilkeler, sürdürülebilirlik, erişilebilirlik, kabul edilebilirlik ve yeterlilik olarak sıralanmaktadır. Şekil 2’de yer alan kavramlara göre;

Sürdürülebilirlik: Herkes için sürekli olarak yeterli gıda sağlanmasıdır.

Erişilebilirlik: Gıdaya hem fiziksel hem de ekonomik olarak ulaşılabilirliktir.

Kabul Edilebilirlik: Gıdaların kültürel ve etik değerlerle uyumlu olmasıdır.

Yeterlilik: Besleyici ve güvenli gıdalara ulaşılabilmesidir [34]. Hiç kuşkusuz afet durumlarında bu ilkelerin bir arada sağlanabilmesi ve besin güvencesinin temin edilebilmesi için etkili bir risk ve kriz yönetimi stratejileri gerekmektedir [33]. Risk yönetiminde yapılacak planlama, organizasyon becerisi ve olası risklere hazırlıklı olmak kriz durumlarında besin güvenliğinin sürekliliğini sağlamak için temel unsur oluşturmaktadır.



Şekil 2. FAO besin güvenlik ilkeleri [30].

Afetler, bireylerin psikolojik ve fiziksel açıdan daha savunmasız hale gelmelerine yol açar [32]. Bu savunmasızlık, afetlerin yıkıcı etkileriyle birlikte artarak, toplumun farklı kesimlerinde kısa vadeli ve uzun süreli sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına sebep olur [35]. Afetlerin başladığı andan itibaren veya sonrasında gelişebilecek sağlık problemlerinin başlıca sebepleri üç ana kategoride incelenebilir [36]:

- Geçici barınma alanlarında yaşam, yoğun nüfus ve hijyenik olmayan koşullar nedeniyle enfeksiyonların yayılma riski artar.
- Gıda yetersizliği veya eksikliği, ilk aşamada gıda temininde sıkıntılar, ilerleyen dönemlerde ise dengesiz ve yetersiz beslenme sorunları oluşturur.
- Çevrenin zarar görmesi, su kaynaklarının kirlenmesi (kimyasal maddeler veya cesetlerle), zehirlenme vakaları ve sivrisineklerin çoğalması gibi durumları gündeme getirir.

Bu bağlamda, afet koşullarında beslenme hakkının korunması ve besin güvenliğinin sağlanması son derece önemlidir. Afet meydana geldiğinde, besin tedarik zincirinin yeniden düzenlenmesi gerektiği için, afet bölgesine besin temin edilene kadar, besin erişiminin sağlanması büyük bir öncelik taşır [33]. Bu doğrultuda, tüm afet mağdurlarına besin ulaştırılmasının yanı sıra, hamile ve emziren kadınlar, çocuklar, yaşlılar, engelliler ve kronik rahatsızlıkları olan bireyler gibi özel beslenme ihtiyaçları bulunan grupların gereksinimlerinin karşılanmasını da kapsar [36].

Afet öncesinde bu unsurların dikkatlice planlanması, organizasyonel yapının ve koordinasyonun sahada etkin bir şekilde sağlanması, başarılı bir müdahale için gereklidir. Afetlerin yol açtığı zorlu koşullarda, insanların temel ihtiyaçlarından biri olan beslenme, hayatta kalma mücadelesinde ön plana çıkmaktadır [37]. Bu dönemde hem bedensel hem de ruhsal iyileşmeyi desteklemek için beslenme uzmanlarının da yer aldığı bir ekip çalışmasıyla, kaynaklar en verimli şekilde kullanılmalı ve koordinasyon sağlanmalıdır [38]. Afetlerde beslenme müdahaleleri, tıpkı afet yönetiminin kendisinde olduğu gibi çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Bu yaklaşımın temel amacı, afet bölgelerinde yaşayan bireylere yeterli, dengeli ve sağlıklı beslenme koşulları sunmak için gerekli yöntem ve standartları belirlemektir [39].

Beslenme yönetimi, afetzedelerin bağışıklık sistemlerini güçlendirerek hastalıklara karşı dirençlerini artırır, yaraların daha hızlı iyileşmesini sağlar ve psikolojik sağlığı destekler. Bu sayede afetzedeler, yaşadıkları travmatik deneyimlerin üstesinden gelme konusunda daha güçlü bir konuma gelirler [37]. Özellikle 6 Şubat 2023 tarihinde, 11 ilde büyük yıkıma neden olan Kahramanmaraş merkezli depremlerde gördüğümüz gibi, hayatta kalma ve iyileşme için beslenme kritik öneme sahiptir. Sadece yemek dağıtımı değil, besinlerin güvenliği, çeşitliliği ve herkesin

ihtiyaçlarına uygunluğu da önemlidir. Afet öncesi planlama, hızlı müdahale ve uzun vadeli çözümlerle beslenme sorunlarına etkin bir şekilde yanıt vermek gereklidir [40].

Bir topluluğa beslenme hizmeti sunulurken, bu hizmeti yöneten kişinin hizmetin sunulacağı toplumun genel beslenme durumu ve yemek yeme alışkanlıklarına dikkat etmesi gerekir [39]. Beslenme planını yapacak kişi, bu bilgileri göz önünde bulundurmalıdır [41]. Aksi takdirde, bireylerin beslenme ihtiyaçlarının tam olarak karşılanamaması gibi sorunlar yaşanabilir. Bu durum ise çeşitli sağlık problemlerine yol açabilmektedir [39]. Afetlere yönelik beslenme organizasyonu, hem kriz anında acil ihtiyaçları karşılamak hem de uzun dönemde sürdürülebilirlik sağlaması amacıyla kısa dönem ve uzun dönem beslenme hizmetleri olarak iki aşamalı bir yaklaşım benimsenmektedir [35].

3.1. Kısa dönem beslenme hizmeti

Afetin akut etkilerinin hissedildiği ilk birkaç haftalık süreci kapsamaktadır [40]. Afetlerin ilk günlerinde sıcak bir çorba ve çay gibi sıcak içecekler hem fiziksel hem de psikolojik olarak afetzedeleri rahatlatmaktadır. Bu dönemde, kolayca taşınabilen, bozulmayan ve enerji veren besinlere öncelik verilmelidir [41]. Afet bölgelerinde dağıtılacak besinler, temel olarak enerji kaynağı karbonhidrat, protein ve vitamin kaynaklarını içermelidir [35]. Bu nedenle, ekmek, tahıllar, süt ürünleri, meyve suyu ve konserve gibi gıdalar afet çantalarında bulundurulmalıdır [38]. Bu gıdaların kullanılabilirliği ve bulunabilirliği, beslenme hizmetlerinin daha kolay ve hızlı bir şekilde organize edilmesini sağlar [41]. Temiz suyun sağlanamaması, afetzedelerin hijyenlerini korumalarını zorlaştırır ve bu durum, salgın hastalıkların yayılmasına neden olabilir [42]. Afetzedelerin sağlıklı kalabilmeleri için, kişi başına günlük en az 15 litre temiz suya erişimlerinin sağlanması şarttır. Bu sayede, su kaynaklı

hastalıkların önüne geçilmekte ve afet bölgesindeki salgınların yayılması engellenebilmektedir [41].

3.2. Uzun dönem beslenme hizmeti

Afetlerin uzun sürebilir olması nedeniyle, birkaç haftadan aylara kadar değişebilen süreçlerde kullanılmak üzere mobil ve sahra mutfakları gibi daha işlevsel beslenme sistemleri kurulmalıdır [24,43]. Toplu beslenme düzeni oluşurken, aynı zamanda beslenme güvenliğine özen gösterilmesi gerekmektedir [41]. Yiyeceklerin hazırlanması, pişirilmesi, saklanması ve servis edilmesinde kullanılan işlemlerin hijyenik olması ve sanitasyon kuralları uygulanmalıdır [35]. Genel olarak yetişkinlerin günlük ortalama enerji ihtiyacı 2000-2500 kalori arasında değişmektedir [40]. Afet durumlarında stres, soğuk ve artan hareketlilik gibi faktörler enerji ihtiyacını artırabilir; ancak pratikte afetlerde genellikle yaklaşık 2100 kalori ortalama değer olarak kabul edilmektedir [35]. Bu nedenle, özellikle afetin ilk dönemlerinde hazır yemeklerin yanı sıra, kuru baklagil, yumurta, kuruyemiş gibi uzun süre dayanabilen ve besleyici değeri yüksek gıdalar da dağıtılmalıdır [42]. İnsanların kendi yemeklerini hazırlayabilmeleri için gerekli araç gereçler de sağlanmalıdır [43]. İnsanların yaş, cinsiyet, sağlık durumu ve kültürel farklılıkları göz önünde bulundurulmalı ve gıdaların temiz ve güvenli olduğundan emin olunmalıdır [41]. Afetzedelerin beslenme ihtiyaçlarını karşılamak için hazırlanan gıdalarda, enerjinin en az %60-65'i karbonhidratlardan, en az %10-12'si proteinlerden, en az %18'i ise yağlardan karşılanmalıdır. Bu oran, çocuklar ve hamile/emziren kadınlar gibi özel durumlarda daha da artırılarak %30-40'a ulaştırılmalıdır [35].

Türk Kızılay'ı tarafından hazırlanan gıda paketleri, afet bölgelerindeki insanların temel beslenme ihtiyaçlarını karşılamak üzere iki farklı tipte sunulmaktadır [30]. Bu paketler, içinde yer alan bakliyat çeşitlerine göre, farklı coğrafyalarda yerel beslenme

alışkanlıkları ve damak tadına uygun olarak tercih edilmektedir. Örneğin, barbunya içeren paketler Balkan ve Avrupa ülkelerinde, nohut içeren paketler ise Orta Doğu ve Arap ülkelerinde daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu paketler, ortalama bir ailenin günlük enerji ihtiyacını karşılamak üzere tasarlanmıştır [40, 41].

Belki de işe gıda sistemlerinin olası felaketlere karşı daha dayanıklı hale getirilmesiyle başlanmalıdır [33]. Afetlerin ardından gıda sistemlerinde yaşanan aksaklıklar, toplumların açlık, yetersiz beslenme ve toplumsal huzursuzluk gibi ciddi risklerle karşı karşıya kalmasına yol açmaktadır. Büyük Doğu Japonya Depremi'nde de görüldüğü üzere, beslenme hizmetlerinin yeterli şekilde sağlanamaması, uzun vadeli sağlık ve sosyal sorunların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir [43].

Afetler sırasında beslenme desteği ve gıda temini, afetin büyüklüğü ve etkilerine göre değişiklik gösterebilir [44]. Kriz anında çevresel koşulların değişkenlik arz etmesi nedeniyle, beslenme gereksinimlerinin nasıl karşılanacağına dair evrensel bir standart ya da uygulama prosedürü bulunmamaktadır [35]. Ancak, bu dönemde besin ve beslenme ihtiyacının karşılanabilmesi için iki ayrı yaklaşımın aynı anda uygulanması gereklidir [26]. İlki, afet mağdurlarının genel olarak yeterli gıda alımını sağlamak için alınan önlemleri içeren, geniş kapsamlı bir toplum yaklaşımıdır [41]. İkincisi ise, dezavantajlı grupların (bebekler, hamile kadınlar, hastalar, yaşlılar ve engelliler) özel enerji ve besin ihtiyaçlarının, afetin erken dönemlerinde karşılanmasını amaçlayan, daha hedeflenmiş bir yüksek riskli grup yaklaşımıdır [36].

Yaşadığımız en büyük yıkımlardan biri olan 2023 Kahramanmaraş depremi, afet yönetim sistemimizin yetersizlikleri konusunda önemli ipuçları vermiştir [45]. Özellikle, afet bölgesine gönderilen gıda yardımının etkin bir şekilde planlaması ve dağıtımı konusunda yaşanan sorunlar,

birçok olumsuzluğa yol açmıştır [39]. Gıda yardımının zamanında ulaştırılamaması, gıda güvenliği risklerini artırarak sağlık sorunlarına neden olmuş ve afet bölgesindeki kaosu daha da büyötmüştür [26, 46].

Afet ve acil durum anlarında besin temini, hayati öneme sahip bir konudur [35]. Bu aşamada sadece hangi tür ve miktarda gıdaya ihtiyaç duyulduğu değil, aynı zamanda bu gıdaların nasıl organize bir şekilde dağıtılacağı da kritik bir rol oynar [43]. Afet sonrası ortaya çıkan kargaşa ve belirsizlik ortamında, düzenli ve erişilebilir bir gıda dağıtım sistemi kurmak hem toplumun temel ihtiyaçlarını karşılamak hem de sosyal düzeni yeniden tesis etmek açısından büyük önem taşır [47]. Bu noktada, afetlerde beslenme hizmetlerinde görev alan personelin afet farkındalığı önem arz etmektedir [48]. Planlı ve sürdürülebilir bir beslenme hizmeti hem mağduriyetleri azaltmak hem de afet sonrası iyileşme sürecini hızlandırmak açısından büyük önem taşımaktadır [36, 47].

4. SONUÇ

Afet durumları, toplumları ciddi şekilde etkileyen, hayatı tehdit eden ve aniden gelişen olaylar olarak etkili bir müdahale ve hazırlık gerektirir. Toplu beslenme hizmetlerinde çalışan kişilerin, afet mağdurlarının sağlıklı kalması ve iyileşmesi için hayati bir görev üstlendiği unutulmamalıdır. Bu bağlamda toplu beslenme hizmetleri, afet yönetim süreçlerinde temel yaşam hizmetlerinin sürekliliğini sağlayan kritik bileşenlerden biri olarak değerlendirilmektedir.

Afetlerden etkilenen bölgelerde, gıda ve su gibi temel ihtiyaçlara hızlı bir şekilde erişim sağlanması, etkili bir afet yönetimiyle bireylerin beslenme gereksinimlerinin karşılanması oldukça önemlidir. Bu doğrultuda, toplu beslenme hizmetlerinin kesintisiz bir şekilde işleyişini sürdürebilmesi için, öncelikle bu

hizmetlerde çalışan kişilerin afet bilinci seviyelerinin tespit edilmesi gerekmektedir. Personelin afet farkındalığı, kriz yönetimi becerileri ve hazırlık düzeyi, sunulan hizmetlerin güvenli, yeterli ve sürdürülebilir olmasını doğrudan etkilemektedir.

Bu bölümde, afet öncesi dönemde toplu beslenme sistemlerinin geliştirilmesi ve insan kaynağı planlamasına katkı sağlaması hedeflenen yaklaşımlar çerçevesinde, afet yönetiminde toplu beslenme hizmetlerinin yeri ve önemi ele alınmıştır. Ayrıca afet koşullarında beslenme hizmetlerinin planlanması, uygulanması ve sürdürülebilirliğine ilişkin temel ilkeler değerlendirilerek, toplu beslenme hizmetlerinin afet yönetimindeki stratejik rolü vurgulanmıştır.

Afet durumları, toplumları ciddi şekilde etkileyen, hayatı tehdit eden ve aniden gelişen olaylar olarak etkili bir müdahale ve hazırlık gerektirir. Toplu beslenme hizmetlerinde çalışan kişilerin, afet mağdurlarının sağlıklı kalması ve iyileşmesi için hayati bir görev üstlendiği unutulmamalıdır. Bu nedenle, afet farkındalığının artırılması ve afet öncesi, sırası ile sonrasındaki müdahalelerin etkin şekilde gerçekleştirilmesi kritik öneme sahiptir. Afet öncesinde doğru hazırlıkların yapılması, afet sırasında hızlı ve verimli hizmetlerin sunulması, afet sonrasında ise hızlı toparlanma ve beslenme desteğinin sürdürülmesi, ancak bu farkındalıkla sağlanabilir.

KAYNAKÇA

1. Gümüş, D., Yılmaz, Z., Tuncer, M., Aydın, E. (2024). Afet Yönetiminde Hemşirelerin Rolü. *Afet ve Risk Dergisi*, 7(2), 354-367. <https://doi.org/10.35341/afet.1329817>
2. Marsap, G. (2023). Afet Yönetimi ve Kentlerde Afetler Açısından Geliştirilen Gelecek Odaklı Dinamik Yönetim Anlayışları. *JENAS Journal of Environmental and Natural Studies*, 5(3), 237-251.
3. Kök, H. (2023). Afetlerde Kriz Yönetimi ve Sosyal Hizmet Örgütleri. *Sosyal Çalışma Dergisi*, 7(1), 1-17.
4. Can, B., Bayram, H. M., & Öztürkcan, A. (2021). Çevresel Sorunlara Karşı Çözüm Önerileri: Güncel Sürdürülebilir Beslenme Uygulamalarına Genel Bakış. *Gıda*, 46(5), 1138–1157. <https://doi.org/10.15237/gida.GD21062>
5. Centre for Research on the Epidemiology of Disasters (CRED). (2023). *EM-DAT: The International Disaster Database*. Université Catholique de Louvain. https://files.emdat.be/reports/2023_EMDAT_report.pdf (Erişim tarihi: 11 Ocak 2025).
6. United Nations International Strategy for Disaster Reduction (UNISDR). (2009). *2009 UNISDR Terminology on disaster Risk Reduction*. United Nations. <https://www.undrr.org> (Erişim tarihi: 11 Ocak 2025).
7. Afet ve Acil Durum Yönetimi Başkanlığı (AFAD). (2014). *Açıklamalı Afet Yönetimi Terimleri Sözlüğü*. Erişim 12 Ocak 2025, <https://www.afad.gov.tr/aciklamali-afet-yonetimi-terimleri-sozlugu>
8. Kadioğlu, M. (2008). Modern, Bütünleşik Afet Yönetiminin Temel İlkeleri. In M. Kadioğlu & E. Özdamar (Eds.), *Afet*

Zararlarını Azaltmanın Temel İlkeleri (ss. 1–34). Ankara: JICA Türkiye Ofisi Yayınları.

9. Şahin, Ş. (2019). Türkiye’de Afet Yönetimi ve 2023 Hedefleri. *Türk Deprem Araştırma Dergisi*, 1(2), 180-196. <https://doi.org/10.46464/tdad.600455>
10. Özler, M. (2021). Kamu Yönetimi Bağlamında Afete Dirençli Toplum ve Bütünleşik Afet Risk Yönetimi. *Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 7(3), 901–917. <https://doi.org/10.31592/aeusbed.821774>
11. Karayün, İ. (2022). *İnsani Yardım Lojistiğinde Gıda ve Beslenme Ürünlerine Yönelik Yapay Sinir Ağları Temelli Dinamik Malzeme İhtiyaç Planlaması*. (Yayınlanmamış Doktora Tezi). Maltepe Üniversitesi. Sosyal Bilimler Enstitüsü. İstanbul.
12. Kadioğlu, M. (2017). *Afet Yönetimi: Beklenmeyeni Beklemek, En Kötüsünü Yönetmek*. Marmara Belediyeler Birliği Yayınları.
13. De Brito, M. M., Evers, M., & Höllermann, B. (2017). Prioritization of Flood Vulnerability, Coping Capacity and Exposure Indicators Through the Delphi Technique: A Case Study in Taquari-Antas basin, Brazil. *International Journal of Disaster Risk Reduction*, 24, 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.ijdr.2017.05.027>
14. Fan, X., Scaringi, G., Korup, O., West, A. J., van Westen, C. J., Tanyas, H., et al. (2019). Earthquake-induced chains of geologic hazards: Patterns, mechanisms, and impacts. *Reviews of Geophysics*, 57, 421–503. <https://doi.org/10.1029/2018RG000626>
15. Akduman, Ö. (2024). Türk Afet Mevzuatının Bütünleşik Afet Yönetimi Açısından İncelenmesi. *İDEALKENT*,

- 16(45), 1753-1784.
<https://doi.org/10.31198/idealkent.1492081>
16. Şengün, H., & Küçükşen, M. (2019). Afet Yönetimi Eğitimi Niçin Gerekli?. *Erciyes Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 33(46), 193-211.
17. Doğan, M., (2022), “Catering Hizmetlerinde İş Sürekliliği”, *Toplu beslenme sistemleri ve catering hizmetleri yönetimi*, (2. Baskı), (253-274), Nobel Akademik Yayınları. ISBN: 978-605-7928-07-8
18. Ongan, D., Görünmezoğlu, H. Ö., Karaağaç, Y., & Bozdağ, A. N. S. (2023). Afet Yönetiminde Güçlü Çözüm Ortağı: Beslenme Hizmetlerinde Diyetisyenler. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 8(2), 675-683.
19. Günelan, E., Yoldaş, T., Turgut, R., Yenigün, A., Yıldırım Çavak, B., & Parmaksız, A. (2024). Assessment of Nutritional Composition of Turkish Red Crescent Menus After the M7.8 and M7.6 Earthquakes in Kahramanmaraş, Türkiye. *Disaster Medicine And Public Health Preparedness*, 18, e20.
<https://doi.org/10.1017/dmp.2024.16>
20. Türksever, Ö. (2021). Analysis of Disaster Awareness Perception Levels of Students in Social Studies Teaching Undergraduate Program. *Education Quarterly Reviews*, 4(3), 14-22.
21. Kalyoncu Atasoy, Z. B., Kurt, S. C., Beckerman-Hsu, J., Soyunen, S., Kalyoncu, M. F., & Kaptanoglu, A. (2024). Evaluation of the Emergency Nutrition Response in Malatya after Türkiye-Syria Earthquake. *The British*

- Journal of Nutrition*, 131(7), 1244–1258.
<https://doi.org/10.1017/S0007114523002672>
22. Fernández-Lázaro, D., & Seco-Calvo, J. (2023). Nutrition, Nutritional Status and Functionality. *Nutrients*, 15(8), 1944. <https://doi.org/10.3390/nu15081944>
23. FAO, IFAD, UNICEF, WFP, & WHO. (2022). The state of food security and nutrition in the world 2022: *Repurposing food and agricultural policies to make healthy diets more affordable*. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Erişim tarihi: 13 Mart 2025, <https://doi.org/10.4060/cc0639en>
24. Mihara, M., Harada, M., Oka, J., & Tsuboyama-Kasaoka, N. (2019). [Nihon koshu eisei zasshi] *Japanese journal of public health*, 66(10), 629–637. https://doi.org/10.11236/jph.66.10_629
25. Akpolat, Y., Kaya, G., Çalışkan, A., Karaağaç, Ş. (2021). İzmir Deprem Afetinden Etkilenenler Üzerine Sosyolojik Bir Araştırma: Depremle İlgili Toplumsal Bilinci Etkileyen Faktörlerin Analizi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 23(2), 723-753. <https://doi.org/10.16953/deusosbil.841864>
26. Uçuk, C. (2023). Afet gastronomisi kapsamında gastronomi ve mutfak sanatları bölümleri için afet durumlarında mutfak yönetimi dersi önerisi. *Journal Of Gastronomy Hospitality and Travel*, 6(1), 459-471. <https://doi.org/10.33083/joghat.2023.276>
27. Paton, D. (2008). Community resilience: Integrating individual, community and societal perspectives. In *The*

Phoenix of Natural Disasters: Community Resilience (pp. 13–31).

28. Ransom, E. (2025). Disaster response and sustainable transitions in agrifood systems. *Agriculture and Human Values*, 42, 121–138. <https://doi.org/10.1007/s10460-024-10625-9>
29. Tün, M. (Ed.). (2024). *Hazards and Disaster Resilient Cities II* (s. 67–80). Özgür Publications. <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub456>
30. Akyüz, A. (2019). Yaşamsal Bilinmezlik: İklim Krizi ve Gıda. *Toplum ve Hekim*, 34(5), 348- 355.
31. Akay, G., Ulutaş, Z. G., Ergene, S., Sözen, R. N., Oksuz, A. (2024). Afetlerde Karşılaşılan Beslenme Sorunları ve Çözüm Önerileri. *Sağlık ve Toplum*, 34(2), 11- 21.
32. Türk Kızılayı. (2021). *Afetlerde Beslenme Akreditasyonu 2021*. <https://istanbul.afad.gov.tr/afetlerde-beslenme-akreditasyonu-2021>.
33. Paçacı, G. (2019). Dünya’da ve Türkiye’de İklim Değişikliği Kaynaklı Gıda Güvenliği Sorunu. (Yüksek Lisans Tezi). *YÖK Ulusal Tez Merkezi*. 568499.
34. Ecker, O., & Breisinger, C. (2012). *The food security system: A new conceptual framework* (IFPRI Discussion Paper No. 1166). International Food Policy Research Institute (IFPRI).
35. Sphere Association. (2018). *The Sphere Handbook: Humanitarian Charter and Minimum Standards in Humanitarian Response* (pp. 53–313). Geneva, Switzerland: Sphere Association.

<https://spherestandards.org/wp-content/uploads/Sphere-Handbook-2018-EN.pdf>

36. Young, H., Borrel, A., Holland, D., & Salama, P. (2004). Public Nutrition in Complex Emergencies. *Lancet (London, England)*, 364(9448), 1899–1909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17447-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17447-3)
37. Mızrak, S. (2018). Eğitim, Afet Eğitimi ve Afete Dirençli Toplum. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 5(1), 56-67. <https://doi.org/10.21666/muefd.321970>
38. Abimibayo Adeoya, A., Sasaki, H., Fuda, M., Okamoto, T., & Egawa, S. (2022). Child Nutrition in Disaster: A Scoping Review. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 256(2), 103–118. <https://doi.org/10.1620/tjem.256.103>
39. Türk Mühendis ve Mimar Odaları Birliği. (2023). *06 Şubat 2023 Kahramanmaraş Merkezli Depremler Ön Gözlem Raporu* (ss.3–15). https://www.tmmob.org.tr/sites/default/files/gidamo_rapor_subat2023.pdf
40. Doğru, S., & Ede, G. (2020). Planning Food and Nutrition Support in Disaster Situations. *Current Perspectives on Health Sciences*, 1(1), 25–34.
41. Khosravi, B., Xosravi, T., Ziapour, A., Fattahi, E., Chaboksavar, F., & Yoosefi Lebni, J. (2021). Challenges and Problems Facing 2017 Kermanshah Earthquake Survivors: A Qualitative Study. *Community mental health journal*, 57(2), 340–348. <https://doi.org/10.1007/s10597-020-00652-1>
42. Canbulat, Ş. (2023). Doğal Afetler ve Olağanüstü Durumlarda Görülen Salgın Hastalıkların Yayılımı.

Tarsus Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Fakültesi Dergisi, 3(1), 47-64.

43. Amagai, T., Ichimaru, S., Tai, M., Ejiri, Y., & Muto, A. (2014). Nutrition in the Great East Japan Earthquake Disaster. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 29(5), 585-594. <https://doi.org/10.1177/0884533614543833>
44. Güden, R.A. Borlu, A. (2023). Afetlerde Toplum Beslenmesi ve Hassas Gruplara Yönelik Beslenme Planı. *Food and Health*, 9(1), 61-68. <https://doi.org/10.3153/FH23006>
45. Ün, L. (2023). Afet Yöneticisi Olarak Mülki İdare Amirleri: 6 Şubat 2023 Depremleri Örneği. *Dumlupınar Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* (78), 371-384. <https://doi.org/10.51290/dpusbe.1350263>
46. Aldemir, T. (2023). Doğal Afetler Sonrası Afetzedelerin Beslenmesi: 2023 Kahramanmaraş Depremi Örneği. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 10(4), 686-701.
47. Kızılay. (2023). *February 6th earthquake current situation analysis and needs research report* [Rapor]. Kızılay Akademi. <https://reliefweb.int/report/turkiye/february-6th-earthquake-current-situation-analysis-and-needs-assessment-research-report>
48. Ulaş Kadioğlu, B. & Uncu, F. (2018). Disaster awareness research in family health centers: The case of Elazig. *Journal of Current Researches on Health*

YAPAY ZEKÂNIN CERRAHİ HEMŞİRELİĞİNDEKİ ROLÜ: FIRSATLAR VE TEHDİTLER

Sevim ÇELİK¹

Elvan AYTAŞ²

Sibel ALTINTAŞ³

Elif KARAHAN⁴

1. GİRİŞ

Yapay zeka önceden belirlenmiş hedeflere ulaşmak için insanlara özgü bilişsel süreçleri taklit edebilen çok boyutlu bir yazılımsal ve donanımsal sistemler olarak tanımlanmaktadır. Yaşamın her alanında yaygın kullanılmaya başlayan yapay zekadan yapay sinir ağları, makine öğrenme ve derin öğrenme, doğal dil işleme, biyometrik tanımlama gibi yöntemler aracılığı ile sağlık hizmetlerinde de yararlanılmaktadır (Al Khatib ve Ndiaye, 2025; Çelik vd., 2022; Fischer, 2024; Türkiye Bilişim Derneği, 2020).

Teknolojik ilerlemelere paralel olarak cerrahi hastasının tedavi ve bakımında yapay zeka yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Yapay zeka cerrahi hastasında doğru tanılama ve

¹ Profesör, Bartın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, ORCID: 0000-0002-2016-5828.

² Hemşire, Yüksek lisans öğrencisi, Bartın Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0004-6839-4349.

³ Doktor Öğretim Üyesi, Bartın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, ORCID: 0000-0001-9392-2423.

⁴ Doçent Doktor, Bartın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, ORCID: 0000-0002-6371-871X.

uygun tedaviye karar verme, tıbbi hata oranlarını azaltma ve ameliyat sonrası iyileşmeyi hızlandırma, doku ve organ hasarlarının minimuma indirilmesi, tedavi ve bakım sonuçlarını yorumlama gibi önemli kazanımlar sağlamıştır. Bu fırsatlar cerrahi hemşireliği için de dönüştürücü güç olmuştur (Fischer, 2024; Hoelscher ve Pugh, 2025; Meena, 2025; Wei vd., 2025). Ancak yapay zeka teknolojileri etik sorunlar, yapay zeka bağımlılığı, mahremiyet ve veri güvenliği, sisteme uyum sorunu ve buna bağlı ortaya çıkabilecek veri ve veri yorumlama hatası, hasta hemşire ilişkisinin etkinliğinde azalma gibi tehditleri de beraberinde getirmektedir (Al Khatib ve Ndiaye, 2025; Hassan vd., 2024; Le Lagadec vd., 2024).

2. YAPAY ZEKÂNIN CERRAHİ HEMŞİRELİĞİNDEKİ FIRSATLARI

Cerrahi hemşireliği, cerrahi girişim uygulanan hastaların ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve ameliyat sonrası dönemlerinde fiziksel, psikolojik ve sosyal gereksinimlerinin bütüncül bir yaklaşımla karşılanmasını amaçlayan uzmanlaşmış bir hemşirelik alanıdır. Bilim ve yapay zeka teknolojisindeki hızlı gelişmelerin sağladığı kolaylıklar ve dönüşüm, cerrahi hemşirelerin görev ve sorumluluklarını doğrudan etkilemektedir (Çamlı, 2024).

2.1. Klinik Karar Verme Süreçlerinin Desteklenmesi

Günümüzde yaygın olarak hekim ve hemşirelik gözlem ve muayene kayıtları, hemodinamik izlem verileri, tanılama testlerinin sonuçları ve hasta öyküsü verileri yapay zeka destekli sistemler kullanılarak cerrahi alanda çalışan sağlık profesyonellerine bilimsel verilere dayalı öneriler sunabilen hasta verilerinden sadece birkaçı olarak karşımıza çıkmaktadır (Han vd., 2024; Rony vd., 2024). Yapay zekâ tabanlı karar destek sistemlerinin bu verileri analiz ederek cerrahi ekip tarafından hastaların doğru tanılanmasına ve bireyselleştirilmiş tedavi ve

bakımlarının planlanmasına, tedavi ve bakım süreçlerinin bireysel olarak izlenip veriler doğrultusunda yönetilmesine, tıbbi hataların erken tespit edilerek hasta güvenliğine ve ilaç yönetimine katkı sağladığı belirtilmektedir (Choudhury ve Asan, 2020; Khera vd., 2023; Martinez-Ortigosa vd., 2023; Nirgiz, 2025).

Cerrahi süreçlerde yapay zeka; ameliyat kararının alınmasını, değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve azaltılmasını, bilgilendirilmiş onam, ameliyat sonrası tedavi ve bakım süreçlerinin yönetimi ile ilgili kararların alınmasını ve sınırlı kaynakların etkin kullanımını desteklemektedir (Kahraman vd., 2025; Loftus vd., 2020). Yapılan bir sistematik incelemede de, makine öğrenmesinin cerrahi sürelerini, ameliyat sonrası bakım süresi ve planlama verimliliğini tahmin etmek üzere ameliyathane hizmetlerinin yönetimine dahil edilmesiyle, karar alma süreçlerinin iyileştirilebileceği ve ameliyathane hizmetlerine yönelik çalışmaların kolaylaşacağı belirtilmiştir (Merghani vd., 2025). Benzer şekilde, 111.888 ameliyat verisi kullanılarak yapılan kohort çalışması da, makine öğrenmesi algoritmalarının pnömoni, akut böbrek hasarı, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve deliryum gibi birçok ameliyat sonrası komplikasyonun riskini tahmin etmede yararlı olduğunu göstermiştir (Xue vd., 2021).

Cerrahi hemşirelerinin yapay zeka sisteminin sunduğu kanıta dayalı önerileri hasta bakımında kullanması, onların bilinçli kararlar almasını, hastaların yaşam bulgularını, laboratuvar sonuçlarını sürekli izleyerek tedavi ve bakım sürecindeki olumsuzlukları erken uyarı işaretleri ile tespit edebilmesini, gerçek zamanlı geri bildirimler ile daha hızlı ve kritik karar verebilmesini, öncelikleri belirleyebilmesini kolaylaştırabilir. Bu sayede yapay zeka cerrahi hemşiresinin iş yükünü azaltmaya da katkı sunabilir (Rony vd., 2024).

2.2. Liderlik Becerilerinin Güçlendirilmesi

Sağlık hizmetlerinin sunulduğu kurumlarda yüksek devir hızı, çalışma saatlerinin uzunluğu, çalışan stresi ve iş doyumsuzluğu sağlık hizmetleri sunumunun kalitesini, çalışan sağlığını ve sağlık harcamalarını olumsuz etkileyen ana faktörler arasında değerlendirilir. Bu sorunları azaltmada ya da önlemede etkin liderlik önemli yer tutar (Mohamud ve Kutlu, 2025). Hemşire yöneticilerin liderlik becerileri de sağlık hizmetlerinin yürütülmesi sırasında hemşirelerin görevlerini yerine getirmeleri için yüksek düzeyde verimlilik sağlamada anahtardır. Bu yetkinlikler, kaliteli hemşirelik hizmetlerinin sunulmasına, hizmet sunumunda kaynakların etkin kullanımına, çalışan sağlığının korunmasına, çalışan verimliliğinin artmasına ve sağlık hizmetleri maliyetlerinin önemli ölçüde azaltılmasına katkı sağlar (Abdullah Mohamed vd., 2023; Alenezi vd., 2024).

Hemşirelik hizmetlerinin yönetiminde yapay zekâ kullanımı rutin görevlerin otomasyonu, hasta verilerinin analizi, personel planlaması, iş akışı ve yükü yönetimi, sınırlı kaynakların tahsisi ve kalite iyileştirme çalışmaları gibi yönetsel işlevlerde kolaylıklar sağlayarak hemşire yöneticilerin liderlik becerilerinin güçlendirilmesini destekler (Alenezi vd., 2024; Katebi vd., 2025; Kotp vd., 2025). Ancak, hemşire yöneticiler ve hemşireler bu teknolojilerin hemşirelik değerleri, etik ilkeler ve hasta güvenliği çerçevesinde dikkatli bir şekilde hemşirelik hizmetlerine entegre edilmesinde sorumluluk üstlenmeli, bu konularda eğitimlerini tamamlamalı ve yetkinliklerini artırmalıdır (Pruinelli vd., 2020; Ronquillo vd., 2021).

2.3. Eğitim ve Mesleki Gelişim

Hemşirelik eğitiminin temel bir disiplini olan cerrahi hemşireliği, temel bilgilerin ustalıkla kullanılmasının yanı sıra günümüz teknolojileri ile değişen yöntemlerin temel bilgiye entegrasyonunu ve klinik becerilerin güçlü olmasını ve sürekli

eğitimi gerektirir. Ancak geleneksel öğretim modelleri, bilginin bütünleşmesini yeterli düzeyde sağlayamamakta, klinik-uygulama kopukluğu, sınırlı kaynaklar, ağır eğitmen iş yükü ve öğrenme çıktılarını ölçmede yaşanan zorluklar modern hemşirelik eğitimi gereksinimlerini karşılamada başarısız olabilmektedir (Liu vd., 2025; Ma vd., 2025).

Yapay zekâ, hemşirelik mesleki eğitim ve sürekli mesleki gelişim süreçlerinde de yenilikçi yaklaşımlar sunar. Üretken yapay zekadaki son gelişmeler, iletişim becerilerini geliştirmek için sanal hastaların ve sohbet robotlarının geliştirilmesi de dahil olmak üzere hemşirelik eğitimine geniş olanaklar sağlamıştır. Bu araçlar öğrenenlere gerçekçi öğrenme ortamları sağlayarak öz yeterliliklerini artırır, öğrenme sürecini daha etkili ve kalıcı hâle getirir, eleştirel düşünme, kritik karar verme ve veri analizi becerilerine ve grup işbirliğine olumlu katkı sağlar (İletir, 2024; Hoelscher ve Pugh, 2025; Ma vd., 2025). Yapay zekâ, öğrenenler için bireyselleştirilmiş bir özel eğitmen olarak eğitimi dönüştürme potansiyeline de sahiptir. Bu sayede eğitmenler dersleri öğrenenlerin özel öğrenme ihtiyaçlarına uyarlayabilir, simüle edilmiş bir hasta görüşmesine rehberlik edebilir veya klinik dokümantasyon taslağı hazırlama veya ilaç dozlarını hesaplama gibi ödevler hakkında anında geri bildirim sağlayabilir (Glauber vd., 2025). Geri bildirim yoluyla öğrencilerin bilgi eksikliklerini belirlemelerine ve öğrenme stratejilerini hızla ayarlamalarına yardımcı olur. Bu anlık ve ayrıntılı geri bildirim, karma öğrenmede öğrencilerin öğrenme ilerlemeleri üzerindeki kontrol duygusunu artırır, yanıt beklerken yaşadıkları kaygıyı azaltır (Ji vd., 2024). Sürekli mesleki gelişim kapsamında ise yapay zekâ, güncel bilimsel verileri analiz ederek hemşirelere ihtiyaç duydukları alanlarda önerilerde bulunmakta ve en iyi uygulamalar konusunda güncel kalarak hastalarına mümkün olan en iyi bakımı vermelerini desteklemektedir (Hachoumi vd., 2023).

2.4. Hasta Bakım Kalitesinin Arttırılması

Cerrahi hemşirelerinin yalnızca klinik deneyime ve manuel gözleme dayandığı geleneksel yöntemleri kullanarak bakımı gerçekleştirmelerinin aksine, yapay zeka sistemleri ile hasta öyküleri, laboratuvar raporları, görüntüleme taramaları ve ameliyat içi sinyaller de dahil olmak üzere geniş veri kümelerini entegre edilerek güvenliği ve verimliliği artıran tahmine dayalı bilgiler üretilmektedir (Meena, 2025).

Yapay zekâ destekli robotik sistemlerin entegrasyonu, özellikle cerrahi bakım, hasta takibi ve iş yükünün azaltılması alanlarında hemşirelik uygulamalarında dönüşüme yol açmıştır. Bu sistemler minimal invaziv ameliyatlarda hassasiyet ve tutarlılık sağlayarak, gelişmiş el becerisi ile hasta sonuçlarına olumlu katkı sağlayarak hastaların daha kısa sürede iyileşmelerini sağlamaktadır. Bu açıdan robotik sistemler, cerrahi hemşirelerin iş yükünü azaltarak klinik performansın artırılmasına önemli katkı sunmaktadır. Aynı zamanda bu yapay zeka destekli sistemler klinik ortamlarda hemşirelere hasta bakımı ve rutin görevlerde destek vererek, hemşirelerin daha karmaşık bakım ihtiyaçlarına ve hasta etkileşimine odaklanmalarını sağlamaktadır (Hoelscher ve Pugh,2025).

Yapay zekanın en etkili uygulamalarından biri, giyilebilir cihazlar ve yapay zeka destekli uzaktan izleme sistemleridir. Bu araçlar, kalp atış hızı, oksijen doygunluğu gibi hastanın yaşam bulgularını sürekli olarak izleyerek hastanın kliniğindeki bozulmaların erken tespitini sağlar. Yapay zeka algoritmaları bu veriler ile hasta verilerini kliniğine yönelik ayrıntılı analiz ederek ortaya çıkabilecek semptomların acil durumlar oluşmadan önce zamanında müdahale edilmesini ve tedavi ve bakımın planlanmasını ve koordine edilmesini destekler. Bu teknolojiler özellikle ayaktan tedavi ve yaşlı bakım modellerinde hasta yoğunluğunun artmasıyla birlikte, cerrahi

hastaların uzaktan takip etmelerini sağlayarak cerrahi hastasının evde bakımında da önemli kolaylıklar sağlar. Yapay zeka izleme cihazları, hemşirelerin hastaneye yeniden yatışları azaltır ve daha erken müdahaleyi mümkün kılar (Howell, 2024; Al Khatib ve Ndiaye, 2025; Hoelscher ve Pugh, 2025). Aasvang ve Meyhoff (2023) tarafından yapılan çalışma sonuçları da, yapay zekâ destekli sistemlerin hastane ortamında yaşamsal bulguların izlenmesinde önemli avantajlar sağladığını ortaya koymuştur. Çalışma bulgularına göre, bu teknolojiler klinik alarm yükünü azaltarak sadece gerçekten müdahale gerektiren durumların daha etkili biçimde tespit edilmesine olanak tanımaktadır. Ayrıca, hemşire iş yükünün hafiflemesinin yanı sıra, cerrahi müdahale sonrası dönemde gelişebilecek komplikasyon riskinde %10-%30 oranında düşüş rapor edilmiştir. Howell'in (2024) çalışmasında da, yapay zekâ teknolojileri ile hastaların tanı süreçlerindeki hataların azaldığına ve hasta bakımındaki gecikmelerin önlenmesine katkı sunduğuna dikkat çekilmiştir.

Ses tanıma araçlarıyla entegre edilen yapay zeka sistemleri, hasta/klinisyen etkileşimlerini otomatik olarak kaydederek özet bilgi ve doküman hazırlayabilme özelliğine sahip olabilmektedirler. Bu sayede cerrahi hemşirelerinin dokümantasyon yükü azalmakta, zaman ve enerjiden tasarruf sağlayarak doğrudan hasta bakımına odaklanmaları ve mesleki memnuniyet düzeylerinin de olumlu yönde etkilenmesi mümkün olmaktadır (Ross vd., 2024; Hoelscher ve Pugh, 2025; Nirgiz, 2025).

Yapay zekâ destekli sistemler özellikle yoğun bakım, cerrahi alan ve ilaç yönetimi gibi yüksek riskli birimlerde, hasta güvenliği açısından önemli katkılar sunmaktadır (Şahin, 2025). Örneğin, O'Connor ve arkadaşları (2022) tarafından yapılan çalışmada; yapay zekânın, yaşlı hastalarda düşme risklerini öngörmek ve azaltmak için kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu

teknoloji, cerrahi hemşirelik bakımında hasta güvenliğini arttırmak için bir fırsat olarak değerlendirilmiştir.

Hemşireler, bakım sırasında fiziksel güç gerektiren görevleri yerine getirirken kas-iskelet sistemi yaralanmalarına maruz kalabilmektedir. Robot teknolojileri, hemşirelerin bedensel yükünü azaltarak mesleki sağlık risklerini önlemeye katkı sağlamaktadır. Cerrahi hemşirelerin hastanın ameliyathane sedyesinden yatağına transferinde yoğun fiziksel güç harcamaları gerekmektedir. Buna bağlı olarak bel ağrısı gibi sorunlar yaşadıkları göz önünde bulundurulduğunda, bu tür yapay zekâ temelli robotların kullanımı önemli avantajlar sunmaktadır. Özellikle ortopedi hastalarında uzun süre yatakta kalan bireylerin yatak içi hareket ettirilmesi ve yatak banyosu ihtiyaçlarının karşılanmasında bu teknolojiler etkin çözümler sağlamaktadır (Çamlı, 2024).

3. YAPAY ZEKÂNIN CERRAHİ HEMŞİRELİĞİNE YÖNELİK TEHDİTLERİ

3.1. Etik Sorunlar

Etik kurallar ve ahlaki değerler; kültürel normlara, etnik yapıya ve ulusal farklılıklara göre çeşitlilik gösterebilir. Ancak dürüstlük, doğruluk, şeffaflık, iyilikseverlik, özerkliğe saygı ve zarar vermeme gibi temel etik ilkeler evrensel olarak kabul görmektedir. Bütüncül bakım anlayışıyla çalışan hemşirelerin temel ahlaki yükümlülüğü, hastaların yararına hareket etmek ve zarar vermekten kaçınmaktır. Bununla birlikte, özellikle acil durumlarda aynı anda birden fazla hastaya müdahale edilmesi gereken durumlarda, hemşirelerin etik önceliklendirme yaparken karşılaştıkları ikilemler, yapay zekâ sistemleri için de benzer etik paradokslar doğurabilir (Çamlı, 2024).

Yapay zekâ teknolojilerinin kullanımı; cerrahi öncesi risk analizleri, ameliyat esnasında karar destek sistemlerinin kullanımı ve ameliyat sonrası hasta izlem süreçlerinde sağlık hizmetlerine önemli katkılar sağlamaktadır. Bununla birlikte bu teknolojilerin kullanımı bazı etik sorunları da gündeme getirmektedir. Özellikle hasta mahremiyeti ve sağlık verilerinin güvenliği konusunda çeşitli endişeler bulunmaktadır (Hassan vd., 2024). Bu sorunlar, cerrahi hemşirelik uygulamalarında hasta güvenliğini tehlikeye atabilir. Bu bağlamda cerrahi hemşirelerin, yapay zekâ tabanlı uygulamaların sunduğu bilgilerle kendi etik yargılarını ve profesyonel sezgilerini dengeleyerek, insan merkezli bakım ilkesinden sapmamaları büyük önem taşımaktadır. Yapay zekâ uygulamalarının, hasta güvenliğini güçlendirmeye yönelik olarak; etkinlik, hasta odaklılık, zamanında hizmet sunumu, kaynakların verimli kullanımı ve sağlık hizmetlerine erişimde eşitlik gibi temel kalite hedeflerine katkı sağlaması beklenmektedir (Howell, 2024; Yakusheva vd., 2024; Şahin, 2025).

Yapay zekâ teknolojilerine hızlı geçiş, bu sistemlerin hasta güvenliği üzerindeki etkilerinin kapsamlı şekilde değerlendirilmeden uygulanmasına neden olabilmektedir. Sistemlerin hızla uygulamaya alınması, güvenilirlik, veri doğruluğu ve algoritmik hatalar gibi konuların yeterince değerlendirilmeden klinik ortama taşınmasına yol açabilmektedir. Bu durum, sağlık çalışanları ve hastalar arasında güven sorunlarına ve etik ikilemlere neden olabilmektedir (Şahin, 2025). Yapay zekâ teknolojileriyle ilgili kaygılar arasında; hasta mahremiyeti ve gizliliğinin ihlali, veri güvenliğinin tehlikeye girmesi, hastaların özerkliğinin ve bilgilendirilmiş onam süreçlerinin yeterince korunamaması yer almaktadır. Ayrıca, bu teknolojilerin doğruluğu ve klinikte uygulanabilirliği konusunda belirsizlikler bulunmakta; yanlış veya hatalı hasta risk değerlendirmeleri ve tedavi önerileri, tanı hataları ve sağlık

hizmetlerinde eşitsizliklerin artması gibi riskler de gündeme gelmektedir (Alonso ve Siracuse, 2023). Yapay zekâ teknolojilerinin klinik uygulamalarda hata riski ve hasta güvenliği üzerindeki etkileri, yalnızca etik değil, aynı zamanda yasal ve politik boyutlarıyla da tartışılmaya devam etmektedir. Bu sistemlerin neden olabileceği olası tıbbi hataların sorumluluğunun kimde olacağı, veri gizliliği ihlalleri ve algoritmik önyargılar gibi konular, sağlık politikası yapıcıları ve hukukçular tarafından dikkatle ele alınmaktadır (Johnson vd., 2024).

Öne çıkan bir diğer önemli konu ise, yapay zekâ teknolojisinin sağlık çalışanları tarafından ne ölçüde benimsendiğidir. Yapay zekâ uygulamalarının klinik ortamlarda etkili bir şekilde kullanılabilmesi, büyük ölçüde sağlık çalışanları tarafından kabul görmesine bağlıdır. Bu teknolojilerin sağlık profesyonelleri tarafından benimsenmemesi, sistemlerin etkin kullanımını engelleyerek hasta güvenliğine yönelik riskleri artırabilir (Şahin, 2025).

Yapay zekâ ile ilgili tartışmalarda öne çıkan bir diğer etik boyut, bu teknolojilerin yüksek düzeyde teknik altyapı gerektirmesi ve bu durumun sağlık sistemlerine önemli ekonomik yükler getirmesidir. Özellikle ileri düzey yazılım, donanım altyapısı ve nitelikli insan kaynağı gereksinimi, maliyetleri artırmakta ve düşük kaynaklı sağlık kuruluşlarının bu sistemlere erişimini kısıtlamaktadır. Bu durum, sağlık hizmetlerinde dijital uçurumun derinleşmesine ve teknolojiye dayalı hizmetlere erişimde eşitsizliklerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Ayrıca, yalnızca büyük ve ekonomik olarak güçlü kurumların bu sistemleri benimseyebilmesi, sağlıkta fırsat eşitliği ilkesini zedeleyebilmektedir. Sağlık hizmetlerinde ihtiyaç duyulan kaynakların adil ve dengeli dağıtımı, tüm bireylerin mevcut fırsatlara eşit düzeyde erişimini gerektirirken; yapay zekâ

teknolojilerinin ekonomik erişilebilirliği bu adalet ilkesini tehdit etmektedir (Çamlı, 2024).

3.2. Teknolojik Bağımlılık ve Mesleki Rol Kaybı

Hemşirelik uygulamalarına hem karar verme hem de bu uygulamaların gerçekleştirilmesi sürecinde yapay zekânın yoğun kullanımı, hemşirelerin karar verme becerilerinin zayıflamasına ve teknolojik bağımlılığın artmasına sebep olabilir. Hemşirelerin bu sistemlerden alınan geri bildirimleri sorgulamadan klinik karar verme sürecinin daha fazla algoritmalara bırakılması, hemşirelerin eleştirel düşünme ve problem çözme becerilerinin körelmesine, profesyonel özerkliğin azalmasına yol açabilir (Clancy, 2020).

Yapay zekadan elde edilen veriler dağınık ve işlenmeye muhtaç nitelikte olabilir. Hemşireler henüz yapay zeka kullanımı konusunda yeterli bilgi ve tecrübeye sahip olmadığından yapay zeka tarafından sunulan verileri analiz edemeyebilirler. Klinik bilgi ve tecrübesi daha fazla hemşireler bu bilgileri bakıma entegre etmede zorlanmayabilirken özellikle genç ve deneyimsiz hemşireler bunun farkında olmayabilirler. Onların yapay zekâyı aşırı güvenme eğiliminde olması, insan faktörünün geri planda kalmasına ve hasta merkezli bakım anlayışının zarar görmesine neden olabilir (Topaz ve Pruinelli, 2017). Nitekim, Alptekin arkadaşlarının (2025) yapmış oldukları nitel çalışmada robotik cerrahi hemşirelerinin genel olarak yapay zekâyı destekleyici bir araç olarak olumlu buldukları, ancak teknolojinin mesleki rollerini gölgede bırakabileceği ve insan merkezli bakımın kalitesini düşürebileceği konusunda endişeli olduklarını ifade ettikleri saptanmıştır.

3.3. Hasta Bakımında Yanlılıklar ve Hatalı Uygulamalar

Cerrahi alanlarda kullanılan yapay zekâ sistemleri, çoğunlukla geçmiş hasta verilerine dayanarak risk tahmini,

komplikasyon öngörüsü ya da ameliyat sonrası bakım planlaması yapmaktadır. Makina öğrenmesi algoritmaları eksik veri ve algoritmalarla tanımlanamayan hastalar, örneklem büyüklüğü ve eksik tahmin, yanlış sınıflandırma ve ölçüm hataları nedeniyle bazı hasta popülasyonlarını yeterince doğru analiz edemeyebilir ve sonuçlar yanıltıcı olabilmektedir. Bu durum, sağlık hizmetlerinde bakım uygulamalarında yanlılıklara, hastaya özgü bakım planlamasında hatalara yol açabilir (Gianfrancesco vd., 2018; Obermeyer vd., 2019; Ratwani vd., 2024). Bu nedenle hemşireler, yapay zekâ tarafından sunulan önerileri eleştirel bir şekilde değerlendirmeli, yapay zekâyâ koşulsuz güvenmemeli, eleştirel bakış açısıyla verileri yorumlamalıdır. Hemşireler, yapay zekâ destekli kararları eleştirel düşüncesi, etik yargısı, profesyonel sezgileriyle ve klinik uzmanlıklarıyla birleştirmeli, bütüncül bir bakım yaklaşımını sürdürmelidir. Yapay zeka sistemleri tarafından önerilen kararların hiçbir hasta grubunu dezavantajlı duruma düşürmemesi için gereken özeni göstermelidir (Ratwani vd., 2024; Park vd., 2025).

3.4. Eğitim ve Uyumluluk Sorunları

Cerrahi hemşireliğinde karar verme süreçlerinden bakımın yönetimine kadar çok çeşitli alanlarda yararlanılabilen yapay zeka sistemlerinden etkin yararlanılması için hemşirelerin ve hemşire eğitimcilerin yapay zeka sistemlerinin kullanımı, verilerinin yorumlanması konusunda yetkin olmaları önemlidir (Kahraman vd., 2025; Ma vd., 2025). Bununla birlikte Kahraman ve arkadaşları (2025) tarafından yapılan çalışmada, Türkiye’de cerrahi hemşirelerin yapay zekâ okuryazarlık düzeylerinin düşük olduğu ve bu durumun yapay zekâ uygulamalarının etkin kullanımını engellediği belirtilmiştir. Namdar ve arkadaşlarının (2025) İran’daki hemşireler ile yaptığı çalışmada, hemşirelerin yapay zeka konusunda bilgi düzeylerinin düşük, buna karşın yapay zeka uygulamalarından yüksek düzeyde yararlandıkları rapor edilmiştir (Namdar vd., 2025). Hemşire yöneticiler

hemşirelik iş akışlarıyla uyumlu olmasını ve hemşirelik uygulamalarına sorunsuz bir şekilde entegre edilebilmesini sağlamak için, alanlarını etkileyecek yapay zeka teknolojilerinin oluşturulması ve uygulanmasında aktif olarak yer almalıdırlar. Hemşirelik eğitim programları, hemşire yöneticilerin rehberliğinde, hemşirelik eğitim programları, yapay zeka okuryazarlığını ve bu teknolojilerle ilgili pratik deneyimi içerecek şekilde geliştirilmelidir (Ross vd., 2024; Namdar vd., 2025).

Sağlık hizmetlerinde yapay zeka uygulamaları üzerine yapılan araştırmaların sayısının giderek arttığı görülmektedir. Buna karşın, yapay zekanın cerrahi eğitimi üzerindeki spesifik etkilerinin anlaşılmasında önemli boşluklar söz konusudur. Örneğin yapay zeka, özellikle simülasyon tabanlı öğrenme ve kişiselleştirilmiş eğitimde umut vaat etse de, cerrahi eğitimdeki potansiyeli kapsamlı olarak değerlendirilmemiştir. Mevcut araştırmaların çoğu, yapay zekanın tanısal ve klinik uygulamalarına odaklanırken, eğitim ortamlarındaki rolü sınırlı düzeyde araştırılmıştır. Bu durum eğitimcilerden, eğitim sistemlerindeki yetersizlikler ve kaynak eksikliklerinden kaynaklanabilmektedir (Valente, 2023; Ventura-Silva vd., 2024).

Eğitimcilerin yapay zekayı eğitime entegre etmelerinde etkili olabilen bazı engeller söz konusudur. Bunlardan ilki eğitimcilerin yapay zekaya direnci, sınırlı müfredat saatleri ve yetersiz yapay zeka yetkinlikleridir. Eğitimcilerde direnç daha sıklıkla veri gizliliği ve insan etkileşiminin potansiyel olarak yerini alması gibi etik kaygılardan kaynaklanabilmektedir (Ma vd., 2025). Diğer taraftan eğitimciler hemşirelik öğrencilerinin yapay zeka araçlarına aşırı derecede bağımlı hale gelerek eleştirel düşünme, ilişki kurma ve iletişim becerilerini ihmal edecekleri kaygısıyla da hemşirelik eğitiminde yapay zekanın kullanımına karşı negatif tutum sergileyebilmektedirler. Bir başka yapay zeka entegrasyonunu engelleyen nokta yapay zeka ile üretilen ödevlerde ve sunularda intihal kaynaklı akademik dürüstlüğü

zedelenmesidir. Bu bağlamda yapay zekanın hemşirelik eğitime entegrasyonunu sağlamak üzere öncelikli stratejilerden biri ders müfredatında yapay zekanın kullanımında kabul edilebilir düzeyi belirlemektir. Hemşire eğitimcilerinin, etik ve özgün düşünmeyi teşvik ederken, yapay zekanın sınırlamalarını da araştırıp vurgulayarak, öğrenme ortamına yapay zekayı entegre etme stratejileri benimsemeleri elzemdir (Glauberger vd., 2023).

4. SONUÇ

Yapay zekâ teknolojileri, hasta bakım kalitesinin iyileştirilmesi, klinik karar süreçlerinin desteklenmesi, hemşirelik liderliğinin güçlendirilmesi ve eğitim süreçlerinin geliştirilmesi gibi birçok alanda cerrahi hemşireliğine yenilikçi fırsatlar sunmaktadır. Ancak yapay zekâ teknolojileri, etik sorunlar, teknolojik bağımlılık, mesleki rol değişimi, algoritmik önyargılar ve veri güvenliği gibi ciddi tehditler de barındırmaktadır. Bu riskler, cerrahi hemşireliğin temel değerleri ve hasta merkezli bakım anlayışı açısından önemlidir. Ayrıca, hemşirelerin yapay zekâya uyum sağlamasında eğitimsel ve altyapısal eksiklikler, bu teknolojilerin etkin ve güvenli kullanılmasını engelleyebilir. Bu nedenle, yapay zekânın sunduğu avantajlardan güvenli ve etik bir şekilde yararlanmak için etik ilkelerin netleştirilmesi, hemşirelerin teknoloji okuryazarlığının artırılması ve mesleki özerkliklerinin korunması gerekmektedir. Yapay zekâ sistemlerinin doğruluğu ve güvenilirliği düzenli olarak denetlenmeli, bu teknolojiler hemşirelerin yerini almak yerine, klinik karar alma ve bakım uygulamalarını destekleyen bir araç olarak konumlandırılmalıdır (Stark vd., 2024; Nashwan vd., 2025).

KAYNAKÇA

- Aasvang, E. K., & Meyhoff, C. S. (2023). The future of postoperative vital sign monitoring in general wards: Improving patient safety through continuous artificial intelligence-enabled alert formation and reduction. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 36 (6), 683-690. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001319>
- Abdullah Mohamed, H., Gamal Awad, S., Elgharib Mohamed Mostafa Eldiasty, N., & ELsaid ELsabahy, H. (2023). Effect of the artificial intelligence enhancement program on head nurses' managerial competencies and flourishing at work. *Egyptian Journal of Health Care*, 14(1), 624-645.
- Al Khatib, I., & Ndiaye, M. (2025). Examining the role of AI in changing the role of nurses in patient care: Systematic review. *JMIR Nursing*, 8, e63335. <https://doi.org/10.2196/63335>
- Alenezi, A., Alshammari, M. H., & Ibrahim, I. A. (2024). Optimizing nursing productivity: Exploring the role of artificial intelligence, technology integration, competencies, and leadership. *Journal of Nursing Management*, 2024(1), 8371068. <https://doi.org/10.1155/2024/8371068>
- Alonso, A. & Siracuse, J. J. (2023). Protecting patient safety and privacy in the era of artificial intelligence. *Seminars in Vascular Surgery*, 36 (3), 426-429. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2023.06.002>
- Alptekin, H.M., Kara, Ö., Seyhan Ak, E., Şabahat F. (2025). Robotic surgical nurses' perceptions of artificial intelligence: a qualitative study. *J Robot Surg*. 19(1), 717. <https://doi.org/10.1007/s11701-025-02924-y>.

- Çamlı, D. Ç. (2024). Cerrahi hemşireliğinde yapay zekâ teknolojilerinin kullanımı: Etik ikilem. *Euroasia Journal of Mathematics, Engineering, Natural & Medical Sciences*, 11 (34), 26-34. <https://doi.org/10.5281/zenodo.13848063>
- Çelik, S., Uğur, N., & Karahan, E. (2022). Sağlık alanında yapay zekâ kullanımı. In F. A. Eti (Ed.), *Güncel Hemşirelik Çalışmaları IV* (1. baskı, ss. 131-140). Akademisyen.
- Choudhury, A. & Asan, O. (2020). Role of artificial intelligence in patient safety outcomes: Systematic literature review. *JMIR Medical Informatics*, 8 (7), 1-30. <https://doi.org/10.2196/18599>
- Clancy, T. R. (2020). Artificial intelligence and nursing: the future is now. *The Journal of Nursing Administration*, 50(3), 125-127. <https://doi.org/10.1097/NNA.0000000000000855>
- Fischer, L. (2024). Applying artificial intelligence to perioperative nursing practice. *AORN Journal*, 119(6), 1-4. <https://doi.org/10.1002/aorn.14156>
- Gianfrancesco, M. A., Tamang, S., Yazdany, J., & Schmajuk, G. (2018). Potential biases in machine learning algorithms using electronic health record data. *JAMA Internal Medicine*, 178 (11), 1544-1547. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.3763>
- Glauberger, G., Ito-Fujita, A., Katz, S., & Callahan, J. (2023). Artificial Intelligence in nursing education: Opportunities and challenges. *Hawaii J Health Soc Welf.*, 82(12), 302-305.
- Hachoumi, N., Eddabbah, M., & El Adib, A. R. (2023). Health sciences lifelong learning and professional development in the era of artificial intelligence. *International Journal*

- of *Medical Informatics*, 178, 105171.
<https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2023.105171>
- Han, L., Char, D. S., Aghaeepour, N., & Stanford Anesthesia AI Working Group. (2024). Artificial intelligence in perioperative care: opportunities and challenges. *Anesthesiology*, 141(2), 379-387.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000005013>
- Hassan, M., Kushniruk, A., & Borycki, E. (2024). Barriers to and facilitators of artificial intelligence adoption in health care: Scoping review. *JMIR Human Factors*, 11, e48633.
<https://doi.org/10.2196/48633>
- Hoelscher, S. H., & Pugh, A. (2025). NURSES embracing artificial intelligence: A guide to artificial intelligence literacy for the nursing profession. *Nursing Outlook*, 73(4), 102466.
<https://doi.org/10.1016/j.outlook.2025.102466>
- Howell, M. D. (2024). Generative artificial intelligence, patient safety and healthcare quality: a review. *BMJ Quality & Safety*, 33(11), 748-754. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2023-016690>
- İletir, H. (2024). *Mesleki ve teknik eğitimde sanal ve artırılmış gerçeklik teknolojilerinin kullanımı: Sistematiik bir inceleme* (Yüksek lisans tezi, Bartın Üniversitesi). Yükseköğretim Kurulu Ulusal Tez Merkezi.
- Ji, H., Suo, L., & Chen, H. (2024). AI performance assessment in blended learning: mechanisms and effects on students' continuous learning motivation. *Frontiers in Psychology*, 15, 1447680. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1447680>
- Johnson, E. A., Dudding, K. M., & Carrington, J. M. (2024). When to err is in human: An examination of the influence

- of artificial intelligence-driven nursing care on patient safety. *Nursing Inquiry*, 31 (1), 1-8.
<https://doi.org/10.1111/nin.12583>
- Kahraman, H., Akutay, S., Yüceler Kaçmaz, H., & Taşci, S. (2025). Artificial intelligence literacy levels of perioperative nurses: The case of Türkiye. *Nursing & Health Sciences*, 27(1), e70059.
<https://doi.org/10.1111/nhs.70059>
- Katebi, M., Bahreini, M., Bagherzadeh, R., & Pouladi, S. (2025). Artificial intelligence and nursing management: opportunities, challenges, and ethical considerations—a scoping review. *Journal of Nursing Management*, 2025(1), 2797535. <https://doi.org/10.1155/jonm/2797535>
- Khera, R., Simon, M. A., & Ross, J. S. (2023). Automation bias and assistive AI: Risk of harm from AI-driven clinical decision support. *JAMA*, 330 (23), 2255-2257.
<https://doi.org/10.1001/jama.2023.22557>
- Kotp, M. H., Ismail, H. A., Basyouny, H. A. A., Aly, M. A., Hendy, A., Nashwan, A. J., Hendy, A., & Abd Elmoaty, A. E. E. (2025). Empowering nurse leaders: readiness for AI integration and the perceived benefits of predictive analytics. *BMC Nursing*, 24 (1), 56.
<https://doi.org/10.1186/s12912-024-02653-x>
- Le Lagadec, M. D., Jackson D, & Cleary M. (2024). Artificial intelligence in nursing education: Prospects and pitfalls. *Journal of Advanced Nursing*, 80 (4), 987-998.
<https://doi.org/10.1111/jan.16276>
- Liu, W., Cheng, L., Wang, D., Qin, Y., Yi, K., & Cui, B. (2025). Construction and practice of project-based teaching in surgical nursing based on artificial intelligence.

In Proceedings of the 2nd International Conference on Intelligent Education and Computer Technology (pp. 165-169).

- Loftus, T. J., Tighe, P. J., Filiberto, A. C., Efron, P. A., Brakenridge, S. C., Mohr, A. M., ... & Bihorac, A. (2020). Artificial intelligence and surgical decision-making. *JAMA Surgery*, 155(2), 148-158. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.4917>
- Ma J, Wen J, Qiu Y, Wang Y, Xiao Q, Liu T, Zhang D, Zhao Y, Lu Z, & Sun Z. The role of artificial intelligence in shaping nursing education: A comprehensive systematic review, *Nurse Education in Practice*, 84 (2025), 104345, <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2025.104345>.
- Martinez-Ortigosa A, Martinez-Granados A, Gil-Hernández E, Rodriguez-Arrastia M, Roperio-Padilla C, & Roman P. (2023). Applications of artificial intelligence in nursing care: a systematic review. *Journal of Nursing Management*, 2023 (1), 3219127. <https://doi.org/10.1155/2023/3219127>
- Meena, M. A. K. (2025). Integrating artificial intelligence in surgical nursing: enhancing clinical decision-making and patient outcomes. *Journal of Medical Surgical & Forensic Nursing*. 1(1), 1-8.
- Merghani, A. M. A., Esmail, A. K. A., Osman, A. M. E. M., Mohamed, N. A. A., Shentour, S. M. M. A., Merghani, S. M. A., ... & Shentour, S. M. (2025). The role of machine learning in management of operating room: a systematic review. *Cureus*, 17(2), e79400. <https://doi.org/10.7759/cureus.79400>
- Mohamud, R. A., & Kutlu, A. (2025). Hemşirelerin liderlik etkinlik algılarının iş doyumları ile ilişkisi: Korelasyonel

- çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 17(1), 234-40.
<https://doi.org/10.5336/nurses.2024-105187>
- Namdar Areshtanab, H., Rahmani, F., Vahidi, M., Saadati, S.Z., & Pourmahmood, A. (2025). Nurses perceptions and use of artificial intelligence in healthcare. *Sci Rep.*, 15(1), 27801. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-11002-0>.
- Nashwan, A. J., Cabrega, J. A., Othman, M. I., Khedr, M. A., Osman, Y. M., El-Ashry, A. M., Naif, R., & Mousa, A. A. (2025). The evolving role of nursing informatics in the era of artificial intelligence. *International Nursing Review*, 72 (1), e13084. <https://doi.org/10.1111/inr.13084>
- Nirgiz, C. (2025). Geleceğin hemşireliğinde yapay zekânın ve robotik teknolojilerin rolü. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8 (1), 83-88.
<https://doi.org/10.53493/avrasyasbd.1451844>
- Obermeyer, Z., Powers, B., Vogeli, C., & Mullainathan, S. (2019). Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science*, 366 (6464), 447-453. <https://doi.org/10.1126/science.aax2342>
- O'Connor, S., Gasteiger, N., Stanmore, E., Wong, D. C., & Lee, J. J. (2022). Artificial intelligence for falls management in older adult care: A scoping review of nurses' role. *Journal of Nursing Management*, 30 (8), 3787-3801. <https://doi.org/10.1111/jonm.13853>
- Park, C. S., Kim, M. G., & Han, H. W. (2025). Transforming nursing practice through cutting-edge AI in healthcare: Opportunities, challenges, and ethical implications. *Contemporary Nurse*, 1-6.
<https://doi.org/10.1080/10376178.2024.2424787>

- Pruinelli, L., Johnson, S.G., Fesenmaier, B., Winden, T.J., Coviak, C., & Delaney, C.W (2020). Applied healthcare data science roadmap for nursing leaders: A workshop development, conceptualization, and application, *Computers, Informatics, Nursing*, 38(10), 484-489, <https://doi.org/10.1097/cin.0000000000000607>
- Ratwani, R. M., Sutton, K., & Galarraga, J. E. (2024). Addressing AI algorithmic bias in health care. *JAMA*, 332 (13), 1051-1052. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.13486>
- Ronquillo, C. E., 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 of the nursing and artificial intelligence leadership collaborative. *Journal of Advanced Nursing*, 77(9), 3707-3717. <https://doi.org/10.1111/jan.14855>
- Rony, M.K.K., Parvin, M.R., & Ferdousi, S. (2024). Advancing nursing practice with artificial intelligence: Enhancing preparedness for the future. *Nurs Open.*, 11(1), e2070. <https://doi.org/10.1002/nop2.2070>
- Ross, A., Freeman, R., McGrow, K., & Kagan, O. (2024). Implications of artificial intelligence for nurse managers. *Nursing Management*, 55(7), 14-23. <https://doi.org/10.1097/nmg.0000000000000143>
- Stark, M., Mynbaev, O., Malvasi, A., & Tinelli, A. (2024). Revolutionizing patient care: the harmonious blend of artificial intelligence and surgical tradition. *International Journal Of Clinical And Experimental Pathology*, 17 (2), 47-50. <https://doi.org/10.62347/FRIC2771>

- Şahin, D. (2025). Sağlık Hizmetlerinde hasta güvenliği ve yapay zekâ: Bibliyometrik bir analiz. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 24 (2), 764-782.
- Topaz, M., & Pruinelli, L. (2017). Big data and nursing: Implications for the future. *Studies in Health Technology and Informatics*, 232, 165-171. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-753-5-165>
- Türkiye Bilişim Derneği. (2020). *Yapay zekâ raporu*. <https://www.tbd.org.tr/pdf/yapay-zeka-raporu.pdf>
- Valente, J. (2023). A narrative review of transforming surgical education with artificial intelligence: Opportunities and challenges. *AME Surgical Journal*, 8, 1-9. <https://doi.org/10.21037/asj.2023.03.01>
- Ventura-Silva, J., Martins, M. M., Trindade, L. L., Faria, A. D. C. A., Pereira, S., Zuge, S. S., & Ribeiro, O. M. P. L. (2024). Artificial intelligence in the organization of nursing care: A scoping review. *Nursing Reports*, 14 (4), 2733-2745. <https://doi.org/10.3390/nursrep14040202>
- Wei, Q., Pan, S., Liu, X., Hong, M., Nong, C., & Zhang, W. (2025). The integration of AI in nursing: Addressing current applications, challenges, and future directions. *Frontiers in Medicine*, 12, 1545420. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1545420>
- Xue, B., Li, D., Lu, C., King, C. R., Wildes, T., Avidan, M. S., ... & Abraham, J. (2021). Use of machine learning to develop and evaluate models using preoperative and intraoperative data to identify risks of postoperative complications. *JAMA Network Open*, 4(3), e212240-e212240. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.2240>

Yakusheva, O., Bouvier, M. J., & Hagopian, C. O. P. (2024). How artificial intelligence is altering the nursing workforce. *Nursing Outlook*, 73(1), 102300. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2024.102300>

NİTEL ARAŞTIRMA: GENEL BİR BAKIŞ

Kübranur VARLIKLIÖZ¹

1. GİRİŞ

Nitel araştırmalar, bir metodoloji ve çeşitli yöntemlerden birini uygulayarak, incelenen belirli bir alan veya konuya ilişkin keşif, yorumlama, anlama ve potansiyel olarak müdahale etme şeklinde tanımlanır. Amaç, anlamı keşfetmek ve yoruma açık olabilecek derin tanımlamalar ile diğer zengin materyal türlerinin üretimi yoluyla bir anlayış geliştirmektir. Genellemelerden, büyük iddialardan ve indirgemelerden kaçınmayı hedefler (Ren, 2025).

Nitel yöntemler sosyal bilimler alanında daha sık kullanılmaktadır. Bunun birçok nedeni vardır fakat başlıca neden olarak iletişimlerdeki karmaşıklık ve anlaşmazlıklar gösterilebilir. Sosyal olaylardaki değişkenlerin sınırlandırılması veya kontrol edilebilmesi doğa bilimlerindeki göre daha zordur. Çünkü insan sürekli değişime açık ve eğilimlidir. Bu da insanı daha esnek bir anlayışla inceleme gereksinimi doğurur. Nitel araştırmalar da bu ihtiyaçlar sonucu ortaya çıkmıştır (Demir, 2009).

Araştırmacılar için temel sorunlardan biri çalışmasında doğru olan hangi yöntemi kullanacağına karar verebilmesidir. Araştırma yöntemleri arasında seçim yapabilmesi için hem bu yöntemleri iyi bilmesi hem de araştırmasında neyi bulacağını tam olarak belirlemiş olabilmesi gerekir (Büyüköztürk, Çakmak, Akgün, Karadeniz ve Demirel, 2016).

¹ Öğr. Gör. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Vezirköprü MYO, Çocuk Bakımı ve Gençlik Hizmetleri Bölümü, ORCID: 0000-0002-1811-4220.

Bu çalışmada nitel araştırmaların özellikleri, aşamaları, analiz teknikleri vb. konuları ele alınacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Nitel araştırma farklı modelleri, farklı araştırma yöntem ve tekniklerini, farklı veri toplama ve analizlerini kapsayan bir terimdir. İnsanların deneyimleri, dilleri, tarihleri ve kültürleri gibi nicelleştirilemeyen olgular hakkında bilgi edinmek için bir bakış açısı sağlar (Koca, 2017; Bhangu, Provost & Caduff, 2023). Tanımlarından ziyade nitel araştırmaları anlamanın en iyi yolu amaçlarını ve ayırt edici özelliklerini kavrayabilmektir (Koca, 2017).

2.1. Nitel Araştırmaların Özellikleri

Nitel araştırma olayları nicelleştirmenin yanı sıra yorumlayıcı olup davranışın ardındaki ne, nerede, ne zaman, neden, nasıl ve kim (5N1K) sorularına cevap arayan bir bilimsel araştırma metodolojisidir. Nitel yöntemler, derinlemesine içgörüler elde edip, karmaşık olguları anlaşılır hale getirmek için vazgeçilmez araçlar olarak ortaya çıkmıştır (Lim, 2025). Amaç, kapsamlı ve zengin veriler elde ederek olgu veya durumun doğasında var olan belirli içerik, dinamik ve süreçleri belirlemektir (Pyo, Lee, Choi, Yang ve Ock, 2023).

Nitel araştırmaların en belirgin özelliği doğal ortamda ortaya çıkan olay, olgu veya davranışlar üzerine yoğunlaşmasıdır. Davranışlara ya da ortaya çıktığı ortama müdahalede bulunulamaz. Bu doğal ortamlar sınıf, okul, klinik ya da bir mahalle bile olabileceği için saha araştırmaları olarak da tanımlanır. Araştırmacılar bu ortamlarda bloknot, kalem, ses ve görüntü kayıt cihazları da kullanabilir (Büyüköztürk vd., 2016).

Nitel araştırma, teori oluşturmayı temel alır, sosyal olguları bağlı bulundukları bağlam içerisinde araştırmayı ve anlamayı ön planda tutan yaklaşımdır (Yıldırım, 1999). Nitel araştırmada bir davranışı ve bir eylemi meydana geldiği bağlamdan ayrı düşünülemez. Bağlamın varlığı alan çalışmasının varlığına işaret eder (Koca, 2017).

Nitel araştırmalarda aynı zamanda gözlemci olan araştırmacı, bilgiyi direkt kaynağından almak ister bu yüzden de çalıştığı ortam, doküman ya da katılımcıyla doğrudan ilişki kurup bunu uzun zaman harcayarak gerçekleştirir. Elde edilen tüm veriler önemlidir. Kayıt altına alınmış her detay araştırmada işe yarayacaktır. Betimleme sayılardan çok kelime ve resimlerle yapılır. Amaç zengin betimlemeler yapabilmektir. Tanımlama ve betimleme doğal ortamda gerçekleştiği gibi kaydedilerek anlatımdaki detaylar ve zengin ifade net bir şekilde durumun anlaşılmasını sağlamalıdır (Büyüköztürk vd., 2016).

Nitel araştırmalarda, araştırılan konuyu katılımcıların bakış açılarından görebilmek, bu bakış açılarının nedeni olan sosyal yapı ve süreçleri ortaya çıkarır. Görüşme, gözlem, doküman çözümlemesi gibi nitel yöntemler kullanılarak, olaylar doğal ortamında gerçekçi ve bütüncül bir biçimde ortaya konmasına yönelik bir süreç izlenir (Özsoy, 2001). Gözlem ve görüşme en çok kullanılan nitel araştırma yöntemlerinden olup, sosyal olguların göreceliğini ve hareketliliğini yakalamaya ve anlamaya çalışır. Bu yöntemlerin en önemli avantajları, kişilerin bakış açılarından konuyu görebilmesi ve bu bakış açılarını anlamlandıracak sosyal yapıyı ve süreçleri ortaya koyabilmesidir (Yıldırım, 1999).

2.2. Nitel ve Nicel Araştırmalar Arasındaki Farklar

Nicel ve nitel yaklaşımlar sorunların, çözümlerin ve kanıt kriterlerinin ne olduğu hakkında farklı varsayımlarda bulunur. Nicel araştırmalar bilginin amacının yalnızca

deneyimlenen ve gözlemlenip ölçülebilen olguları tanımlamak olduğunu iddia eder. Nitel araştırmalar ise öznelikten beslenir, yani neyi bulmak istediğimize göre şekillenen esnek bir yaklaşımdır (Cleland, 2015).

Libarkin ve Kurdziel (2002) nitel ve nicel araştırmalar arasındaki farkları şu şekilde belirtmiştir:

- Nitel araştırmalarda konular daha ayrıntılı biçimde incelenirken, nicel araştırmalarda farklı birey veya ortamlardan elde edilen sonuçlar tek bir açıklayıcı model geliştirmek için kullanılır.
- Nitel araştırmalar esnektir, katı sınırlamalara bağlı değildir. Nicel araştırmalar önceden belirlenmiş standart yöntemlerle sınırlıdır, bireyler yapay biçimde kategorilere zorlanabilir.
- Nitel araştırmalarda geçerlik ve güvenilirlik mantıksal akıl yürütme yoluyla sağlanıp istatistiksel analiz zorunlu değildir. Nicel araştırmalarda geçerlik ve güvenilirliğin yüksek düzeyde kontrole ihtiyacı vardır, değişkenler istatistiksel olarak belirlenir, zaman alıcıdır.
- Nitel araştırmada araştırmacının bireysel inançları verilerin yorumlanmasını etkileyebilir. Nicel araştırmalarda istatistiksel analiz kişisel inanç sisteminden bağımsızdır.

Nitel araştırmada, gözlemleme, yorumlama ve çözümleme yapılırken günlük deneyim, katılımcıların düşünceleri ve inançları dikkate alınır. Bir başka deyişle, nitel araştırma, süreçteki belirgin farklılıkların çeşitli görüş açılarından tanımlanması ve çeşitli değişkenlerin keşfiyle ilgilidir (Özsoy, 2001).

2.3. Nitel Araştırmaların Aşamaları

Çalışmaya başlamadan önce araştırılmak istenen konunun tanımlanması gerekir. Bu bir başlangıç noktasıdır.

Tanımlanan problemin kesin sınırları yoktur fakat araştırmanın genel çerçevesini ve gidilecek yönü gösterir (Büyüköztürk vd., 2016). Böylece tüm aşamalar araştırma probleminden etkilenirken, aşamalarda araştırma probleminin daha açık ve net bir şekilde belirlenmesine katkıda bulunmaktadır (Şimşek ve Yıldırım, 2013). Yani nitel araştırma soruları, başlangıçta dar çerçevede bir araştırma sorusu belirlenerek sabit bir yol izlenen nicel araştırma sorularından farklıdır. Örneğin ‘epilepsili kadınların hamileliği nasıl deneyimlediklerinin araştırılması’ amacıyla başlanan bir nitel araştırma, ön bulgular sonucunda ‘kadınların hamilelik sırasında epilepsilerini nasıl yönettikleri’ şeklinde bir araştırmaya dönüşebilir (Denny, Weckesser, 2022).

Araştırmacının araştıracağı alanı yakından takip etmesi, incelemesi ve hatta katılımlı gözlem yoluyla ilk elden bilgi toplaması önemlidir. Dolayısıyla araştırmacı örneklemine seçerken dikkatli davranıp, özen göstermelidir (Şimşek ve Yıldırım, 2013). Araştırmacılar nitel çalışmada örneklemine belirlerken olasılıklı olmayan amaçlı örneklem yöntemini (kartopu ve zincir örnekleme, tipik durum örnekleme, ölçüt örnekleme, kolay ulaşılabilir durum örnekleme, aşırı veya aykırı durum örnekleme vb.) kullanmaya meyillidirler (Karataş, 2015).

Nitel araştırmalarda, araştırma sorusu çalışmanın başında kesin olarak belirlenmiş olmasa da araştırma problemi soru olarak ifade edilir. Çünkü araştırma sorusu yazma süreci, “geliştirme” ve “yeniden ifadelendirme” ye dayalı kapsamlı bir çalışmayı gerektirmektedir (Şimşek ve Yıldırım, 2013). Hipotezler çalışma sürecinde elde edilen verilerden faydalanılarak şekillendirilir. Araştırmacının çalışmasının başında hipotezleri olsa da esasen probleme ilişkin hipotezlerini araştırmasının sonunda kesinleştirmesi beklenir. Nitel çalışmalarda katılımcılar işlem görüp görmeme durumlarına göre gruplara ayrılmaz. Veriler sürekli toplanır, araştırma

sonunda toplanması söz konusu değildir. Araştırmacı sürekli gözlemler ve daha derinlemesine bilgi almak istiyorsa seçtiği katılımcılarla görüşmeler yapar, konuyla ilgili farklı kaynak ve kayıtları da inceler (Büyüköztürk vd., 2016). Araştırmacı nitel araştırmalar için yaygın olan bilgi toplama tekniklerinden gözlem, görüşme ve doküman inceleme tekniklerinin birini veya birden fazlasını bir arada kullanarak elde ettiği verilerin geçerliliğini ve sonuçların doğruluğunu artırmaya çalışır. Derinlemesine analiz gerektirmeyen veriler betimsel analizle incelenirken, daha yakından incelenmeyi gerektiren ise içerik analizidir (Şimşek ve Yıldırım, 2013).

2.4. Nitel Analiz Teknikleri

2.4.1. İçerik Analizi

İçerik analizi, metinsel verilerin işlenmesi için kullanılan köklü bir veri analizi yöntemidir. Amaç basit kelime sayımlarının ötesine geçip uzun bir metni ortak anlamı yansıtan kategorilere ayırmak ve dilin daha derin bir incelemesine girmektir. Metin içindeki bir yapıyı veya kavramı desteklemek için belirli kelimeler kullanarak tanımlamak ve bu tanımlanan metne daha organize bir yapı kazandırmak esastır. Araştırmacılar, verilerini düzenlemek ve anlamak için kodları kullanırlar (Kleinheksel, Rockich-Winston, Tawfik, ve Wyatt, 2020). Örneğin; sınıf içinde yaşanan bir tartışma, yürütülen dersler, öğretmen ve öğrenci görüşmeleri, sınıf dışındaki etkileşimin analiz edileceği bir durumda toplanan ham veriler kodlanarak daha küçük parçalara ayrılır ve içerik analizi yapılır. İçerik analizi insanların inanç, tutum, değer ve düşüncelerini ortaya çıkarabilir (Stemler, 2000).

Niteliksel araştırmalardaki verilerin kodlanmasıyla, içerik analizinde yapılan kodlamalar arasında farklar vardır. İçerik çözümlemesinde ya da herhangi bir metnin çözümlenmesinde *temsil kodlaması* yapılır. Amaç her birinin

birbirinden ayırt edilebildiği kategorileri oluşturabilmektir (Geray, 2006).

İki çeşit içerik analizi yapılabilir: nitel içerik analizi ile nicel içerik analizi. Her iki türde de önce problem belirlenir ve araştırma soruları oluşturulur. Nitel içerik analizinde yukarıda da açıklandığı gibi metin ya da görsel basımlar içerisinde yer alan bazı terimler bulunur ve belli bir sistemle kategorilerine ayrılarak çözümlenir. İçerik analizi aynı zamanda nitel araştırmalarda kullanılan tekniklerin de analizinde sık sık kullanılır. Örneğin; yarı yapılandırılmış veya yapılandırılmamış görüşmelerde alınan cevaplar belli bir sistematiğe incelenebilmesi ve analiz edilebilmesi için nitel verilerin nicel verilere çevrilebilmesi gerekmektedir (Demir, 2009).

Nicel metotları sadece sayısal, nitel metotları da sadece yoruma dayalı olarak düşünmek yanıltıcıdır. İçerik analizi birbirine yardımcı olup destekleyecek nicel ve nitel metotları içermelidir. Bir metin üzerinde hem nitel hem de nicel uygulamaları içeren bir içerik analizi yöntemi daha tavsiye edilendir (Altunışık, Coşkun, Bayraktaroğlu ve Yıldırım, 2010). İçeri analizi şu aşamalarından oluşur (Vears & Gillam, 2022):

- a. *Bilgi Edinme:* Verilerin ilk olarak dikkatlice okunması gerekir. Bütüncül bir şekilde düşünebilmek için metinlerin ne anlattığı ve hangi konuyla ilgili olduğunu belirlemek önem arz eder.
- b. *Birinci Tur Kodlama-Genel Anlam Birimlerini Belirleme:* İlk aşamada veriler genel bir çerçevede düzenlenir. Bunu yapabilmenin bir yolu da metnin belirli bölümlerini özelliklerine göre tanımlamak ve etiketlemektir.
- c. *İkinci Tur Kodlama-Alt Kategorilerin ve Ayrıntılı Kodların Geliştirilmesi:* Bir önceki adımda toplanan

genel kategoriye daha yakından incelemeyi içerir. Araştırmacı veriyi parçalara ayırır.

- d. *Ayrıntılı Alt Kategorilerin Gözden Geçirilmesi ve Düzenlenmesi*: Birbirine çok benzeyen kategoriler birleştirilir. Birbirinden belirgin ölçüde farklı olan kategoriler ayrı olarak kalmaya devam eder.
- e. *Sentez ve Yorumlama*: Verilerin yorumlanması ve kritik bir analiz sürecini içerir. Amaç araştırılan olguya yakın kalmak ve araştırma sorularına zengin ve pratik olarak anlamlı bir cevap sunan yorum geliştirebilmektir.

2.4.2. Betimsel Analiz

Betimsel analizde elde edilen veriler öncesinde belirlenmiş olan başlıklar altında özetlenir ve yorumlanır. Veriler araştırmanın sorularına göre de sınıflandırılabilir, gözlem veya mülakat gibi veri toplama aşamalarından elde edilen bilgilere göre de düzenlenebilir. Amaç ham haldeki verileri okuyucunun anlayabileceği bir şekilde sokabilmektir. Bu yüzden öncelikle verilerin mantıklı bir sıralaması yapılmalıdır. Sonra yapılan betimlemeler yorumlanarak sonuçlara ulaşılır (Altunışık, Coşkun, Bayraktaroğlu ve Yıldırım, 2010).

Betimsel analizde veriler görüşülenden nasıl elde edildiyse hiçbir değişiklik yapılmaksızın alıntılar şeklinde okuyucuya aktarılır. Görüşme sırasında aynı soruya farklı kişilerin farklı düşüncelerinin elde edildiği tarzda aktarılması esastır. Betimsel ve sistematik analizler de yapılabilir, bu analizde de bulgular daha sistematik hatlarla elde edilir. Örneğin, yapılan görüşmenin ardından elde edilen konuşma metinleri yazılır, araştırmanın amacına göre cevaplar kategorilendirilir ve yorumlanır (Demir, 2009).

2.5. Nitel Araştırma Yaklaşımları

2.5.1. Durum (Örnek Olay) Çalışması

Durum çalışmasının tanımlanması hem kolay hem de sorunlu olabilmektedir, çünkü durum çalışması çeşitli disiplinlerden bu çalışmadaki araştırmacıları bir araya getirme yaklaşımına sahiptir bu da kapsamlı bir tanımlı güçleştirmektedir Leary'e (2012) göre bir kişi, grup ya da olayla ilgili ayrıntılı bir çalışmadır. Klinik psikoloji, psikiyatri ve diğer uygulamalı alanlarla da yakından ilişkilidir (Aslan ve Kurşun, 2019).

Yin (2009) ise durum çalışmasını gerçek yaşamın, güncel bağlamın ya da bir veya daha fazla durumun derinlemesine incelenmesi olarak tanımlar (Aydın, 2015).

Okul müdürü Ali, Okul Aile Birliğinin çalışmalarında karşılaştığı problemleri tespit ederek çalışmaların etkililiğini artırmayı istemektedir. Bu yüzden okul aile birliğine üye olanlarla görüşerek, diğer veli, öğrenci ve öğretmenlerin de görüşlerini almaya karar vermiştir. Ali müdürün var olan durumu belirlemek için gerçekleştirmek istediği bu araştırma bir durum çalışmasına örnektir (Büyüköztürk vd., 2016).

Durum çalışmasının başlıca özellikleri (Aydın, 2015):

- Özel bir durumun belirlenmesiyle başlar. Durum somut bir varlık olabileceği gibi daha az somutluk içeren bir proje, karar verme süreci vb. de olabilir. Dikkat edilmesi gereken, belirlenen durumun özel bir zaman ve mekân gibi belirli parametrelerle sınırlandırılabilmiş olmasıdır.
- Amaç önemli olup, benzersiz bir durumu da ortaya çıkarmak da (içsel durum) amaçlanabilir, belli bir konuyu, sorunu veya problemi en iyi şekilde anlamak için seçilmiş durumları anlamaya çalışmak da (araçsal durum) amaç olabilir.

- Birden fazla teknikten yararlanılarak farklı ve zengin veriyle derinlemesine bir anlayış sunulabilmelidir.
- İyi bir durum çalışmasının analizi anlatmada kullanacağı betimleme de önemlidir. Bir durum çalışmasının bulgular bölümü hem durumun betimlemelerini hem de ortaya çıkan konuları içermelidir.

2.5.2. Eylem Araştırması

Eğitim sektöründe oldukça yaygın olan kavramlardan biridir eylem araştırması. Teoriyle uğraşmadan, araştırmacının kendine yakın gördüğü üstünde etki ve değişim yaratabileceğini hissettiği kaygıları ele alan bir yaklaşımdır. Okul yöneticisi, öğretmen ya da diğer disiplinlerde çalışan mühendis, yönetici, planlamacı vb. gibi direkt uygulamada bulunan bireyler tarafından uygulanır (Akgemci ve Kalfaoğlu, 2019).

Eylem araştırmasında kişi kendi mesleki eylemleriyle ilgili araştırma yapar ve değişim için harekete geçer. Bir sosyal bağlamdaki eylemlerin niteliğini geliştirme çalışmasıdır. Eylemlerin niteliği geliştikçe sosyal bağlam da gelişmiş olur. Örneğin; fen bilgisi öğretmeni Ayşe yedinci sınıfta okuyan öğrencilerinin bilimsel süreç becerilerinin yeterli gelişim düzeyinde olmadığını fark eder. Ayşe öğretmen bu beceriyi nasıl geliştirebileceğiyle ilgili alandaki uzman hocalardan görüşlerini dinlemiş ama kendi öğrencilerine hangi yöntemi uygulaması gerektiğiyle ilgili kararsız kalmıştır. En uygun çözümün öğrendiği yöntemleri derslerde deneme yoluyla öğrenciler üzerindeki sonuçları değerlendirerek bulunması olduğuna karar verir (Büyüköztürk vd., 2016).

2.5.3. Anlatı (Narrative) Araştırması

Hikâye formunda veri toplayan temel varsayımı öğretmek ve öğrenmenin hikayeler yoluyla meydana geldiği ve herkesin birer hikâye anlatıcısı olduğunu kabul eden

araştırmalardır (Koca, 2017). Örneğin; Ahmet, liselerdeki şiddet vakaları ile bir okul müdürünün nasıl başa çıktığını incelemek istemektedir. Bu konuda başarılı olmuş bir müdürü (Ali) belirler ve onun deneyimlerini bu araştırmayı yapıp raporlaştırmak istemektedir. Ahmet araştırma problemini ‘Bir lisede müdür olarak görev yapmakta olan Ali’nin okuldaki şiddet olayları ile başa çıkmasına ilişkin deneyimleri nelerdir?’ şeklinde kurgulayabilir. Ahmet, Ali’nin geliştirmiş olduğu çözümleri içeren hikayelerini kayıt altına alacaktır. Bu şekilde bir okuldaki şiddet olayının başa çıkılması sürecinde neler yapıldığı daha iyi bir şekilde anlaşılmış olacaktır (Büyüköztürk vd., 2016).

Anlatı araştırması türleri (Aydın, 2015):

- Otobiyografi çalışmalarında, hikâye deneyim sahibi kişi tarafından yazılır.
- Biyografik çalışmalarda, araştırmacı, başka bir kişinin deneyimlerini kaydederek yazar.
- Yaşam (Hayat) öyküsü çalışmalarında, bireyin tüm yaşantısındaki deneyimlerinin detaylandırılarak anlatılmasıdır.
- Kişisel hikayelerde ise kişinin belli bir zaman diliminde ya da belirli bir olaya ilişkin deneyimleri yer alır.

2.5.4. Diğer Yaklaşımlar

Fenomenolojik Araştırma: Anlatı araştırmaları bir ya da birden fazla kişilerin deneyimlerine yönelik hikayeleri raporlaştırırken, fenomenolojik araştırma birden fazla kişinin bir fenomen ya da kavramla ilgili yaşanmış deneyimlerin ortak anlamıdır. Bu alanda araştırma yapan kişiler bir fenomeni deneyimlemiş tüm katılımcıların ortak özelliklerini tanımlamaya çalışırlar. Örneğin keder, dışlanmışlık, öfke, uykusuzluk vb. evrensel bir deneyime sahiptir (Aydın, 2015).

Etnografik Araştırma: Aynı kültüre sahip bir grubun hepsine odaklanmaktadır. Araştırmacı ortak bir kültürü paylaşan bir grubun sahip olduğu tüm değer, davranış, inanış ve dilinin paylaşılan ve öğrenilmiş modellerini tanımlar ve yorumlar. Yani aynı kültüre sahip üyelerin aralarındaki davranış, dil ve etkileşimin anlamını araştırır (Aydın, 2015). Toplumun veya aynı kültüre sahip grubun gelenek, inanç, birbiriyle bağlantıları vb. incelenir ve tanımlanır (Şimşek ve Yıldırım, 2013). Uzun bir süreci kapsar çünkü araştırmacı araştırdığı grubun davranış ve yaşamlarını onların bakış açısıyla anlayabilmek ve bunu sunabilmek için yeterli zamanı ayırmalıdır, grubun parçası olarak verisini toplar ve araştırmasını yürütür (Koca, 2017).

2.6. Nitel Araştırmalarda Veri Toplama Teknikleri

2.6.1. Görüşme (Mülakat)

Toplumsal çalışmalarda en çok kullanılan tekniklerdendir. Görüşmelerdeki cümlelerin hepsi de doğru ya da yanlış olarak değerlendirilmez. Her bir cümle toplumsal bir etkinlik veya bir aktörün eylemi olarak değerlendirilir (Geray, 2006).

Görüşme araştırmadaki katılımcıların belli bir konu hakkında duygu ve düşüncelerini anlatma etkinliğidir. Temel amaç bireyin iç dünyasına girip bakış açısından olaya anlam verebilmektedir. Aynı zamanda bireyin deneyimleri, tutum ve düşünceleri, niyetleri, zihinsel algıları ve tepkileri gibi direkt gözlenemeyen bilgilere ulaşmak amaçlanır (Şimşek ve Yıldırım, 2013).

Görüşmelerde en büyük avantaj, bireyin düşüncesini kendi bakış açısı ve kendi ifadeleriyle ortaya koyabilmesine fırsat verilmesidir. En bilinen görüşme sınıflandırmasında önceden oluşturulmuş standardize edilmiş görüşme sorularından oluşan yapılandırılmış görüşmelerden, standart olmayan ve görüşme sürecinde ortaya çıkan soruların yer aldığı

yapılandırılmamış görüşmeye doğru bir gidişat vardır (Koca, 2017).

Görüşme yapılandırılmış görüşme, yarı yapılandırılmış görüşme, yapılandırılmamış görüşme ve odak grup (focus group) görüşmeleri olmak üzere dört farklı yöntemle uygulanabilir (Şimşek ve Yıldırım, 2013):

- a. *Yapılandırılmış Görüşme (Survey)*: Bu tür görüşmelerde sorular önceden belirlenir ve kapalı uçlu sorular vardır. Sorulara yönelik verilecek cevaplar da kategorize edilmiştir (Demir, 2009). Araştırmacı sorularını belli bir sıraya göre hazırlamıştır. Bu sayede veriler hızlı bir şekilde kodlanır, analiz edilir, karşılaştırmalar yapılır. Bu yöntemin en önemli avantajı, katılımcı tek başına anketleri yaparken, görüşmelerde kişi ihtiyacı olduğu anda araştırmacıya sorularını sorup akabinde cevapları duyabilmektedir. Ama bu yöntem görüşme yapan kişiyi de bir yandan kısıtlar ve ileri ve başka ilgi alanlarına yönelmeye de fırsat tanımaz (Büyüköztürk vd., 2016).
- b. *Yapılandırılmamış Görüşme*: Bu tür görüşmelerde görüşmeci belli bir sistematik olmaksızın katılımcılara araştırma konusu çerçevesinde sorularını yönetir. Amaç görüşülen kişinin konu ile ilgili bilgilerini, görüşlerini ve düşüncelerini öğrenmektir. Görüşülenin dedikleri sınırlandırılmaz ama görüşmeci görüşüleni yönelttiği sorularıyla yönlendirir (Demir, 2009).

Yapılandırılmamış görüşmelerin uygulanmasının bir diğer sebebi de araştırmacının konu hakkındaki bilgisinin az olması olabilir. Araştırmacının görüşülenle bir nevi karşılıklı bir iletişime girmesi gerektiği ve de konu hakkında da bilgisi az

olduğu için yapılandırılmamış görüşmeyi kullanmak en uygun yöntem olacaktır. Yapılandırılmamış görüşme araştırmacıya büyük bir esneklik sağlar. Amaç, açık uçlu soruların sorularak daha zengin ve yeterli bilgilerin toplanmasıdır (Bilim, 2007).

- c. *Yarı Yapılandırılmış Görüşme*: Bu görüşme türü hem yapılandırılmış hem de yapılandırılmamış görüşme yöntemlerinin her ikisinin de avantaj ve dezavantajlarını içerir. Hem sabit seçenekli olan cevaplamayı hem de derinlemesine bilgi edinebilmeyi kapsar (Büyüköztürk vd., 2016). Bu yöntemde yapılandırılmış görüşmelerde kullanılan yöntemler de (yüz yüze, telefon, bilgisayar ve internet vb.) kullanılabilir. Yapılandırılmış görüşmelerden en temel farkı açık uçlu soruların sorulması ve soruların bir görüşme kılavuzu aracılığıyla takip edilerek sorulmasıdır. Her ne kadar açık uçlu sorular sorulsa da sorulan soruların belli bir formatı ve yapısı vardır. Görüşmeci daha detaylı bilgiler edinmeye çalışır (Demir, 2009).
- d. *Odak Grup (Focus Group) Görüşmeleri*: Bu yöntem basitçe görüşme ve gözlemin bir sentezi olarak ifade edilebilir. Genellikle her grupta cinsiyet, yaş, eğitim seviyesi gibi ortak özelliklere sahip 6-12 kişiden oluşan bireyler bir araya getirilerek belli bir konuda tartışılır. Görüşme rahat ve samimi bir ortamda belli bir görüşme rehberi kullanılarak yapılır. Güvenilir ve rahat bir ortam sorulara dürüst cevap verme olasılığını artırır (Taherdoost, 2021).

Odak gruplar hem aynı tür katılımcıların oluşturduğu homojen gruplar hem de farklı özelliklerdeki katılımcıların oluşturduğu heterojen gruplardan oluşabilir. Gruplar oluştuktan sonra grubu yönlendirecek bir kişi de görevlendirilir buna da yönlendirici ya da moderatör denir. Moderatörlerin gruplarda

işlenecek konu üzerinde yeterli bilgiye sahip ve donanımlı olması gerekmektedir. Yönlendiricinin grup üzerindeki etkisi ne çok ne de az olmalıdır. Serbest çağrışım etkisi yaratacak küçük örnek olayları ortama sunarak gelen tepkilerden araştırma sorununun çözülmesine yönelik verileri elde edebilir (Koca, 2017).

Görüşme formu hazırlanırken dikkat edilmesi gereken ilkeler şu şekilde sıralanabilir (Şimşek ve Yıldırım, 2013):

- Sorular kolay anlaşılabilir ve çok boyutlu olmalıdır.
- Odak sorular hazırlanmalıdır.
- Kapalı uçlu sorular sorulmamalıdır.
- Görüşülen yönlendirilmemelidir.
- Alternatif sorular da hazırlanarak soruların mantıklı bir dizilimi olmalıdır.

2.6.2. Gözlem

Gözlem araştırmacının herhangi bir ortamda meydana gelen davranışa yönelik daha ayrıntılı, daha derinlemesine ve zamana yayılan bir resim oluşturmak istiyorsa kullandığı bir yöntemdir (Şimşek ve Yıldırım, 2013).

Gözlem yapılandırılma durumuna göre ikiye ayrılır. Yapılandırılmamış gözlemde, gözlemin öncesi yapılandırılmamıştır ve bilgi toplamada ve kayıt sürecinde gözlemciye özgürlük sağlanır. Yapılandırılmış gözlemde ise gözlem öncesi oluşturulan kodlama sistemi ile gözlemciden bilgi toplama ve kaydetme sürecini yapılandırması istenir. Bu gözlem türünde verilerin geçerlik ve güvenilirliğini sağlamak daha kolay olmaktadır (Büyüköztürk vd., 2016).

Gözlem katılımcının rolüne göre ise üçe ayrılır:

- a- *Katılmalı Gözlem:* Bu gözlem türünde araştırmacının iki farklı konumu vardır: Gözlemcinin katılması ve kümenin gözlemi (katılanların gözlenmesi)

yöntemleri. Gözlemcinin katılması yönteminde araştırmacı katılımcıların arasına girerek içerden biri gibi gözlemini yapar. Gözlemci grubun bir parçası olur, süreci yakından gözleme fırsatı bulur. Kümenin gözlemi yöntemindeyse, gözlemci dışarıdan bir üye olarak görülür. Bu yöntemde aslında araştırmacıya bir hak tanınmış olup, gözlemci dışardaki diğerlerinden farklı olarak gözlem yapabilmektedir ve gözlemlerini de kayıt altına alabilmektedir (Geray, 2006).

- b- *Katılımcı Olunmayan Gözlem*: araştırmacı dışardan bir etki etmeden yalnızca gözlemini yapar (Büyükoztürk vd., 2016).
- c- *Etkisiz Gözlemci*: Gözlemci ortamın dışındadır. Gözlemlenen kişiler gözlemciyi bilmez, gözlemci görülmez. Genellikle bir yüzü aynalı bir camla çevrilmiş laboratuvarlar bu tür gözlemlerin kullanıldığı uygulama örnekleridir. Gözlenenin gözlemci tarafından etkilenmesinin en az olduğu yöntemdir (Büyükoztürk vd., 2016).

2.6.3. Doküman İncelemesi

Doküman incelemesi araştırılacak konuyla ilgili olgu ve olaylar hakkındaki belgelerin analiz edilerek bilgi edinilmesidir. Amaç araştırma yapılacak konuyla ilgili veri toplama teknikleri kullanmaya gerek kalmadan doküman analizi yapılmış olur. Bu da zaman ve kaynaktan tasarruf etmeyi sağlamış olur (Şimşek ve Yıldırım, 2013).

Araştırılacak konuyla ilgili rapor, kitap, ses kayıtları, videolar, fotoğraflar vb. gibi belgelerin özgünlüğüne dikkat edilerek sistematik bir şekilde analizi yapılmalıdır (Karataş, 2015).

2.7. Nitel Araştırma Sonuçlarının Yorumlanması ve Kullanılması

Araştırmacılara göre nicel araştırmalarda olduğu gibi nitel araştırmaların sonuçları da genellenebilir. Fakat bu genelleme kavramı nitel araştırmalarda, nicel araştırmalardan daha farklıdır. Nitel araştırmalarda analitik genelleme yapılır. Yani sınırlı sayıda katılımcı ve bilgi ile bazı sonuçlara ya da kuramlara ulaşılmaya çalışılır. Belli prosedürlere uyarak elde edilmiş nitel sonuçlardan analitik genellemeler yapmak nitel araştırmaların gereğidir. Model geliştirme ve kuram oluşturma fırsatının olması da nitel araştırmaların farkını ortaya koyar. Nitel araştırmaların sonuçları uygulamada farklı şekillerde kullanılır. İleri düzey araştırmalar için bir alt yapı oluşturur, kurumsal gelişmelere fayda sağlar, uygulayıcılar yaptıkları işi daha iyi anlar. Ve en önemlisi nicel araştırma sonuçları nitel yöntemlerle de derinliğine inilerek test edilir ve sonuçlar ya doğrulanır ya da yanlışlanır (Altunışık, Coşkun, Bayraktaroğlu ve Yıldırım, 2010).

2.8. Nitel Araştırmada Geçerlik ve Güvenirlik

Nitel çalışmada güvenilirliğin sağlanması çok önemli olup, birçok araştırma nitel çalışmaların titizliği ile ilgili endişeleri konu edinmiştir. Kaliteli bir nitel araştırmanın kriterleri arasında uzun süreli katılım, sürekli gözlem, kapsamlı ve ayrıntılı açıklamalar içeren aktarılabilirlik, titiz dokümantasyon, tutarlılık ve doğrulanabilirlik gibi temel özellikler yer almaktadır (Ahmed, 2024).

Nitel araştırmalarda geçerlik ve güvenilirliği açıklamak amacıyla inandırıcılık, aktarılabilirlik, tutarlılık, doğrulanabilirlik kriterlerinden faydalanabilir. İnandırıcılık, iç geçerliğin karşılığı olarak kabul edilip araştırmacı dışındaki kişiler tarafından ne düzeyde güvenilir ve ikna edici bulunduğunu ifade eder. Aktarılabilirlik, farklı katılımcılara

farklı mekân ve zaman dilimlerinde uygulanabilirliği ifade eden bir dış geçerlik ölçütüdür. Tutarlılık, iç güvenilirliğin; doğrulanabilirlik ise dış güvenilirliğin bir ölçütü olup veriler arası uyum ve doğruluğun değerlendirilmesini ifade eder. Bunların yanı sıra araştırmacının veri toplama ve analizi sürecinde tuttuğu ayrıntılı not ve yansıtıcı günlükler de tüm bu kriterlerin desteklenebilmesine yardımcı olur (Aslan, 2025).

3. SONUÇ

Bu bölümde nitel araştırma yaklaşımı kuramsal temelleri, yöntemsel özellikleri ve uygulama süreçleri açısından ele alınmıştır. Nitel araştırmanın temel özellikleri açıklanarak nicel araştırma yaklaşımı ile arasındaki temel farklılıklar ortaya konulmuştur. Nitel araştırmaların bireylerin deneyimlerini, algılarını ve sosyal olguları kendi doğal bağlamı içinde anlamaya odaklanan yorumlayıcı bir araştırma yaklaşımı olduğu görülmektedir. Bu bağlamda nitel araştırma sürecinin esnek, keşfedici ve araştırma sürecine duyarlı bir yapıya sahip olduğu vurgulanmıştır.

Araştırma sürecinin aşamaları incelendiğinde problemin belirlenmesinden veri toplama, analiz ve yorumlama süreçlerine kadar sistematik bir ilerleyişin söz konusu olduğu anlaşılmaktadır. Nitel araştırmalarda veri toplama sürecinde görüşme, gözlem ve doküman incelemesi gibi yöntemlerin yaygın biçimde kullanıldığı görülmektedir. Bu yöntemler aracılığıyla araştırmacılar incelenen olguya ilişkin derinlemesine ve çok boyutlu veriler elde edebilmektedir. Elde edilen verilerin analizinde içerik analizi ve betimsel analiz gibi tekniklerden yararlanılmaktadır. Bunun yanı sıra örnek olay çalışması, eylem araştırması ve anlatı araştırması gibi farklı araştırma desenleri, nitel araştırmaların farklı araştırma problemlerine uyarlanabilmesine olanak sağlamaktadır.

Nitel araştırmalarda geçerlik ve güvenirliğin sağlanması ise araştırma sürecinin bilimsel niteliğini güçlendiren önemli unsurlar arasında yer almaktadır. Araştırma sürecinin şeffaf biçimde yürütülmesi, veri kaynaklarının çeşitlendirilmesi ve elde edilen bulguların tutarlı biçimde yorumlanması bu açıdan büyük önem taşımaktadır. Sonuç olarak nitel araştırma yaklaşımı, bireylerin deneyimlerini ve toplumsal olguları bağlamsal bütünlük içerisinde inceleyebilmesi bakımından sosyal bilim araştırmalarında önemli bir yöntemsel ereve sunmaktadır. Bu yönüyle nitel araştırmalar, araştırmacılara sosyal gerçekliği derinlemesine anlamlandırma ve karmaşık toplumsal süreçleri açıklama konusunda önemli katkılar sağlamaktadır. Dolayısıyla nitel araştırma yaklaşımı, sosyal bilimlerde bilgi üretim sürecinin önemli ve vazgeçilmez yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

- Ahmed, S. K. (2024). The pillars of trustworthiness in qualitative research. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, 2, 100051.
- Akgemci, T., & Kalfaoğlu, S. (2019). Eylem araştırması. İçinde Ş. Aslan (Ed.), *Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri: Nicel, nitel ve karma tasarımlar için bir rehber* (1. bs., ss. 395–404). Konya: Eğitim Yayınevi.
- Altunışık, R., Coşkun, R., Bayraktaroğlu, S., & Yıldırım, E. (2010). *Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri: SPSS uygulamalı* (6. bs.). İstanbul: Sakarya Kitabevi.
- Aslan, E. (2025). Validity and reliability in qualitative research. *Pamukkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 69, 383–394.
- Aslan, Ş., & Kurşun, A. (2019). Durum (örnek olay) çalışmaları. İçinde Ş. Aslan (Ed.), *Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri: Nicel, nitel ve karma tasarımlar için bir rehber* (1. bs., ss. 357–359). Konya: Eğitim Yayınevi.
- Aydın, M. (2015). Beş nitel araştırma yaklaşımı. İçinde M. Bütün & S. B. Demir (Çev. Ed.), *Nitel araştırma yöntemleri: Beş farklı yaklaşıma göre nitel araştırma ve araştırma deseni* (J. W. Creswell) (3. bs., ss. 69–110). Ankara: Siyasal Kitabevi.
- Bhangu, S., Provost, F., & Caduff, C. (2023). Introduction to qualitative research methods—Part I. *Perspectives in Clinical Research*, 14(1), 39–42.
- Bilim, Y. (2007). Görüşme tekniği ve araştırmalarda kullanımı. İçinde A. Yüksel, B. Mil, & Y. Bilim (Ed.), *Nitel araştırma: Neden, nasıl, niçin* (1. bs., ss. 27–37). Ankara: Detay Yayınları.

- Büyüköztürk, Ş., Çakmak, E. K., Akgün, Ö. E., Karadeniz, Ş., & Demirel, F. (2016). *Bilimsel araştırma yöntemleri* (20. bs.). Ankara: Pegem Akademi.
- Cleland, J. (2015). Exploring versus measuring: Considering the fundamental differences between qualitative and quantitative research. *İçinde Researching medical education* (ss. 1–14).
- Demir, O. Ö. (2009). Nitel araştırma yöntemleri. *İçinde K. Böke (Ed.), Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri* (1. bs., ss. 287–316). İstanbul: Alfa Yayınları.
- Denny, E., & Weckesser, A. (2022). How to do qualitative research? Qualitative research methods. *BJOG*, 129(7), 1166.
- Geray, H. (2006). *Toplumsal araştırmalarda nicel ve nitel yöntemlere giriş: İletişim alanından örneklerle* (2. bs.). Ankara: Siyasal Kitabevi.
- Karataş, Z. (2015). Sosyal bilimlerde nitel araştırma yöntemleri. *Manevi Temelli Sosyal Hizmet Araştırma Dergisi*, 1(1), 62–80.
- Kleinheksel, A. J., Rockich-Winston, N., Tawfik, H., & Wyatt, T. R. (2020). Demystifying content analysis. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 84(1), 7113.
- Koca, C. (2017). Spor bilimlerinde nitel araştırma yaklaşımı. *Spor Bilimleri Dergisi*, 28(1), 30–48.
- Libarkin, J. C., & Kurdziel, J. P. (2002). Research methodologies in science education: The qualitative–quantitative debate. *Journal of Geoscience Education*, 50(1), 78–86.

- Lim, W. M. (2025). What is qualitative research? An overview and guidelines. *Australasian Marketing Journal*, 33(2), 199–229.
- Özsoy, V. (2001). Sanat (resim) eğitiminde bir nitel araştırma yöntemi: Eğitsel eleştiri. *Eğitim ve Bilim*, 26(122), 41–51.
- Pyo, J., Lee, W., Choi, E. Y., Jang, S. G., & Ock, M. (2023). Qualitative research in healthcare: Necessity and characteristics. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 56(1), 12.
- Ren, C. (2025). Qualitative research. İçinde J. Jafari & H. Xiao (Ed.), *Encyclopedia of Tourism*. Cham: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-74923-1_426
- Stemler, S. (2000). An overview of content analysis. *Practical Assessment, Research & Evaluation*, 7(17), 1–6.
- Şimşek, H., & Yıldırım, A. (2013). *Sosyal bilimlerde nitel araştırma yöntemleri* (9. bs.). Ankara: Seçkin Yayıncılık.
- Taherdoost, H. (2021). Data collection methods and tools for research: A step-by-step guide to choose data collection technique for academic and business research projects. *International Journal of Academic Research in Management*, 10(1), 10–38.
- Vears, D. F., & Gillam, L. (2022). Inductive content analysis: A guide for beginning qualitative researchers. *Focus on Health Professional Education: A Multi-Professional Journal*, 23(1), 111–127.
- Yıldırım, A. (1999). Nitel araştırma yöntemlerinin temel özellikleri ve eğitim araştırmalarındaki yeri ve önemi. *Eğitim ve Bilim*, 23(112), 7–17.

ENDOPLAZMİK RETİKULUM: YAPISI, FONKSİYONLARI VE KLİNİK ÖNEMİ

Ali Çağlayan KELEŞ¹

Emrah SUR²

Yasemin ÖZNURLU³

Tuğba ÖZAYDIN⁴

1. GİRİŞ

Pankreas asinus hücreleri, tükürük bezi epitel hücreleri, plazma hücreleri ve nöronlar gibi bazı hücreler bazik boyalarla boyandıklarında sitoplazmalarının bir bölümü ya da tamamının koyu boyandığı görülür. Bu hücrelerin hem kendileri hem de organizmanın bütünü için çeşitli maddeler sentezlemesi gerekmektedir. Hücrelerin sentez yapan bölümleri olan bu bölgelere “çalışan, üretken” anlamında “ergastoplazma” adı verilmiştir. Işık mikroskobu ile ayrıntılı olarak tanımlanamayan bu bölgelerin elektron mikroskobik görüntüleri bu yapıların ribozomlar ve iç plazma ağı (endoplazmik retikulum) adı verilen organelleri içerdiği tespit edilmiştir. Bu organellerden endoplazmik retikulum, hem hücre ve organizma için elzem olan

¹ Doktora Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Histoloji ve Embriyoloji AD, Konya, TÜRKİYE, ORCID: 0000-0001-6587-7565.

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Konya, TÜRKİYE, ORCID: 0000-0002-3513-7424.

³ Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Konya, TÜRKİYE, ORCID: 0000-0002-6196-3107.

⁴ Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Konya, TÜRKİYE, ORCID: 0000-0002-4552-5658.

maddelerin sentezi hem de hücre içindeki diğer fonksiyonları ile önemli yere sahiptir (Ross ve Reith, 1985; Sağlam vd., 1997).

2. ENDOPLAZMİK RETİKULUM YAPISI

Endoplazmik retikulum (ER) çekirdek zarından sitoplazma içine uzanan yassılaştırmış sarnıç, vezikül ve tübüllerden oluşmuş kompleks bir yapıdır. Zarlardan oluşan bu yapıların birbiriyle bağlantılı bir şekilde organize oldukları düşünülmektedir (Ross ve Reith, 1985; Sağlam vd., 1997).

(a) Sarnıçlar: Bunlar birbirlerine paralel konumda düzenlenmiş uzun, düz ve dallanma göstermeyen zar sistemidir.

(b) Veziküller: Genellikle yuvarlak-ovoid keseciklerdir.

(c) Tübüller: Düzensiz, dallanmış borucuk benzeri yapılar olup; 50-100 nm çapındadırlar. Lümenleri hücrenin salgı ürünleri ile doludur.

Tübüller ve kesecikler birbirleri ile bağlantı halinde olup dış çekirdek zarının devamıdırlar. Endoplazmik retikulumun labirenti andıran iç boşluğuna ER lümeni veya ER sisterna boşluğu adı verilir (Ross ve Reith, 1985; Sağlam vd., 1997).

ER hemen tüm çekirdekli hücrelerde bulunur ve çoğu ökaryot hücredeki en büyük organeldir. Zarı tüm hücresel zarların yaklaşık yarısını oluşturur. Organeli oluşturan tübül ve keselerin iç hacminin de hücrenin toplam hacminin %10'unu oluşturduğu bildirilmektedir (Csala vd., 2006; Lynes ve Simmen, 2011).

3. ENDOPLAZMİK RETİKULUMUN OLUŞUMU

ER'nin hücre içi yerleşiminin düzenlenmesi mikrotübüller ve kinezinler tarafından gerçekleştirilir. ER, mikrotübüllere bağlanarak hücre kenarına doğru uzanır.

Kinezinlerin de ER'ye bağlanarak mikrotübül üzerinde hücre kenarlarına çekmede etkili olduğu düşünülmektedir (Perkins ve Allan, 2021).

ER, kesecikler üzerinde ribozom taşıyıp taşımama durumuna göre granüllü ve granülsüz ER olmak üzere ikiye ayrılır (Borgese vd., 2006; Tales, 2022).

3.1. Granüllü Endoplazmik Retikulum

Üzerinde ribozomlar taşıyan ER, granüllü endoplazmik retikulum olarak adlandırılır (GER). Hemen tüm hücreler bu organeli içerir. GER'in miktarı hücreden hücreye ve hatta aynı hücrede fonksiyon durumuna göre de değişebilir. Nöronlar, plazma hücreleri, bez epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi protein sentezinin yüksek olduğu hücrelerde GER oldukça iyi gelişmiştir. Nöronlardaki GER bazık boyalarla boyandığında tanecikli bir yapı şeklinde ışık mikroskopik olarak izlenebilir. Bu yapılara "Nissl cisimcikleri" adı verilir. Sadece hücre gövdesi ve dendritlerde gözlenen Nissl cisimcikleri aksonlarda görülmediği için ışık mikroskopik seviyede akson ve dendritlerin ayırıcı tanısında önemlidir (Ross ve Reith, 1985; Sağlam vd., 1997).

3.2. Granülsüz Endoplazmik Retikulum

Zar sistemi üzerinde ribozom taşımayan endoplazmik retikulum düz, granülsüz ya da agranüler endoplazmik retikulum (DER-aGER) olarak isimlendirilir. Her hücrede bir miktar bulunsa da en çok hepatosit, adiposit, steroid hormon salgılayan salgı bezi epitel hücreleri ile kas hücrelerinde bulunur (Sağlam vd., 1997).

4. ENDOPLAZMİK RETİKULUMUN GÖREVLERİ

ER'nin hücre içinde pek çok fonksiyonu vardır (Perkins ve Allan, 2021; Souz, 2023).

4.1. Her İki ER'nin Ortak Fonksiyonları

- (i) Hücre iskeletinin genel yapısının oluşumuna katkı sağlarlar.
- (ii) Hücresel materyalin aktif taşınmasında rol oynarlar.
- (iii) İçerdikleri farklı enzimler sayesinde metabolik aktivitede rol oynarlar
- (iv) Hücresel reaksiyonlar için ihtiyaç duyulan yüzey alanını artırırılar.
- (v) Hücre bölünmesi sürecinde çekirdek zarının oluşumuna katılırlar.

4.2. Granülsüz ER'nin Fonksiyonları

- (i) Lipid sentezi
- (ii) Glikojen sentezi
- (iii) Kolesterol, progesteron, testosteron gibi steroid hormon sentezi
- (iv) Karbonhidrat metabolizması
- (v) Detoksifikasyon
- (vi) Hücre içi kalsiyum depolama.

4.3. Granüllü ER'nin Fonksiyonları

- (i) Protein sentezi
- (ii) Proteinlerin taşınması ve katlanması
- (iii) Glikolizasyon

(iv) Disülfid bağlarının oluşumu

(v) Membran sentezi

Granüllü olarak adlandırılan ER üzerindeki ribozomlar sayesinde bu ismi almış olup, ribozomlarda sentezlenen polipeptitlerin katlanması, işlenmesi, çoklu polipeptid yapılı proteinlerin oluşumu, kalite kontrolü, uygun katlanmayan proteinlerin ER'den sitoplazmaya gönderilerek yıkımı ve hedefe yönlendirilmesi gibi bir dizi işlemde sorumludur. Ayrıca proteinlerin ER'ye girmeleri, ökaryotik hücrelerde protein taşınmasında önemli bir ayrışım noktasıdır (Borgese vd., 2006; Tales, 2022).

5. PROTEİNLERİN GER İÇİNE ALINMASI

Proteinlerin GER içine alınması iki farklı şekilde gerçekleşir. Bunlar Kotranslasyonel translokasyon ve Posttranslasyonel translokasyondur. Kotranslasyonel translokasyonda proteinler ER'ye bağlı ribozomlar üzerinde sentezleri sürerken ER içine taşınabilirlerken posttranslasyonel translokasyonda proteinler, sitozoldeki serbest ribozomlar üzerinde sentezleri tamamlandıktan sonra ER içine alınırlar (Aviram ve Schuldiner, 2017).

6. PROTEİNLERİN ER'E HEDEFLENMESİ

Proteinler, ER'ye bağlı ribozomlar üzerinde sentezi sürerken ER içine taşınabildikleri gibi (translasyon sırasında yer değiştirme), sitozoldeki serbest ribozomlar üzerinde sentez tamamlandıktan sonra da ER içine alınabilirler. Translasyon sırasında aktarım yolunun ilk basamağı, ribozom-mRNA kompleksinin ER'ye tutunmasıdır. Ribozomlar kendilerinde bulunan bir özellikten dolayı değil, sentezlenen polipeptid zincirindeki dizilerle ER'ye hedeflenirler. Bu sinyal dizileri

hidrofobik aminoasitlerden oluşan kısa diziler olup, ER lümenine aktarım sırasında polipeptid zincirden kesilerek uzaklaştırılırlar (Shao ve Hegde, 2011).

6.1. Sinyal Dizi

Sinyal dizi; yaklaşık 15-40 amino asit uzunluğunda olup, 7-12 hidrofob amino asitlik bir bölge içerir ve bu bölge genelde polipeptid zincirin amino terminal ucunda yer alır (Aviram ve Schuldiner, 2017).

6.2. SRP (Sinyal Tanıma Partikülü)

Altı polipeptid ve bir küçük sitoplazmik RNA'dan (SNP RNA) oluşan sinyal tanıyan partikül (SRP), bu sinyal dizilerini, henüz ribozomlarda sentezleri sürerken tanır ve bağlanır (Aviram ve Schuldiner, 2017).

Sinyal dizi ribozomda sentezlenir sentezlenmez SRP tarafından tanınır ve bağlanır. SRP, bağlandığı polipeptid zincirini ER membranına yönlendirir ve burada SRP reseptörüne bağlanır. SRP serbestleşir, ribozom translokona bağlanır ve sinyal dizisinin kanala sokulması translokunun açılmasını sağlar. Translasyon devam eder ve sinyal dizisi sinyal peptidaz tarafından uzaklaştırılır. Devam eden translasyon sırasında uzayan polipeptid zinciri membranın öteki tarafına, ER lümenine nakledilir. Sentezi tamamlanmış polipeptid zinciri ER lümeninde serbestleşir (Rapoport, 1992).

6.3. Posttranslasyonel Translokasyon

ER içerisine translasyon sonrasında alınacak proteinler, serbest ribozomlar üzerinde sentezlenir ve sitozolik şaperonlar tarafından katlanmamış konformasyonda tutulurlar. Sinyal dizileri SRP yerine translokonlarla ilişkili reseptör protein olan Sec62/63 kompleksi tarafından tanınırlar. Sitozolda bulunan Hsp70 ve Hsp40 şaperonları, polipeptid zincirini katlanmamış

formda tutmak için gereklidir. Böylece bu proteinler translokona girebilir (Aviram ve Schuldiner, 2017).

7. PROTEİNLERİN ER ZARINA YERLEŞMESİ

Plazma zarına veya diğer zar yapılarına katılacak olan proteinler, ER lümenine geçmek yerine, ER zar yapısına katılırlar. Bu aşamadan sonra hedef yerlerine salgı proteinleri ile aynı yolu izleyerek giderler. Ancak bu moleküller, son hedeflerine çözünmüş proteinler olarak değil zar bileşenleri olarak transfer edilirler. ER ve Golgi aygıtının lümenleri topolojik olarak hücre dışına karşılık gelmektedir. Polipeptid zincirlerinin ER içine bakan bölümleri, bu proteinlerin plazma membranına taşınması sonrasında hücre dışına yerleşim gösterecektir (Aviram ve Schuldiner, 2017).

8. ER'DE PROTEİN KATLANMASI VE İŞLENMESİ

Endoplazmik retikulum lümeni, protein katlanmasının gerçekleştiği, çoklu alt birime sahip proteinlerde alt birimlerin bir araya geldiği, disülfid bağlarının oluştuğu, N-bağlı glikozillenmenin gerçekleştiği ve bazı plazma zar proteinlerine glikolipid çapaların eklendiği yerdir (Aviram ve Schuldiner, 2017).

8.1. Moleküler Origami: Protein Katlanması

Protein katlanması sırasında, disülfid ve hidrojen bağları kurularak polipeptit zincirin 3 boyutlu (3D) yapı kazanması sağlanır (Aviram ve Schuldiner, 2017). Lümendeki ER proteinlerinin birincil işlevi, içeriye yeni alınmış polipeptid zincirlerinin katlanmasında ve bir araya getirilmesinde görev almaktır. Polipeptidler, katlanmayı düzenleyen moleküler şaperonlar (BiP) yardımıyla 3 boyutlu (3D) yapılarını kazanırlar.

BiP, Hsp70 ailesinin bir üyesidir. Bu işlem sırasında ATP, enerji molekülü olarak kullanılır. Düzgün bir yapıda katlanan proteinler BiP'den ayrılır ve Golgi aygıtına gitmeye hazır duruma gelirler. Diğer iki protein, kalneksin ve kalretikulin, yeni sentezlenen proteinlere bağlı bazı karbohidratlara bağlanır ve protein katlanmasına yardımcı olurlar. Katlanma sırasında polipeptidin ER zarından geçerken sinyal dizisinin kesilmesinin ardından ER lümenine girmiş polipeptidin sistein birimlerinin yan zincirleri arasında “Protein Disülfid İzomeraz (PDI)” enzimi aracılığıyla disülfid bağlarının oluşumu gerçekleşir. Ayrıca polipeptidin translasyonu sürerken, bazı asparagin birimlerinden glikozillenmesi de gerçekleşir (Aviram ve Schuldiner, 2017).

8.2. Glikolizasyon

Glikolizasyon, ER içinde protein agregasyonunun önlenmesi ve salgı yolağında proteinlerin hedeflenmesi için gerekli sinyallerin sağlanmasında rol oynar. İleri glikolizasyon Golgi aygıtında da devam eder. Bazı proteinler plazma zarına transmembran bölgeleriyle değil, glikolipidler aracılığıyla bağlanır. Bunlar fosfatidilinositol içerdiklerinden, “Glikozil Fosfatidil İnositol (GPI)” çapaları olarak adlandırılırlar (Lynes ve Simmen, 2011).

8.3. Glikozil Fosfatidil İnositol (GPI)

GPI çapaları, iki yağ asidi zinciri, inositol, bir oligosakkarit eklentisi ve etanolamin'den oluşur. GPI çapaları, ER içinde yapılandırıldıktan sonra, membranı kateden -COOH uçlarından hücre zarına yerleşmiş polipeptidlere eklenirler. Translasyon biter bitmez -COOH uçtaki membranı kateden bölge uzaklaştırılır ve yeni -COOH uç etanolamin'in NH₂ grubuna eklenerek proteinin membrana GPI çapası ile tutunması sağlanır (Aviram ve Schuldiner, 2017).

9. ER'DE PROTEİNLERİN KALİTE KONTROLÜ

ER içinde sentezlenen proteinlerin birçoğu hızla yıkıma uğrar. Bunun başlıca nedeni proteinlerin doğru katlanamamasıdır. ER lümeninde bulunan şaperon ve protein işleme enzimleri protein katlanmasında görev aldıklarından, çoğu kez yanlış katlanmış proteinlerin tanınmasından da sorumludurlar. Hatalı katlanan proteinler katlanma hatası düzeltilemeyecekse ER'den sitozole taşınır ve Ubikitin-proteazom sistemi ile parçalanır. Hata az ise tekrar doğru katlanması için kalneksin veya kalretikulin'e aktarılır. Kalneksin, ER membranına bağlanırken, kalretikulin, ER lümeninde lokalizedir. Proteinler doğru katlanmış ise ER'den veziküller aracılığıyla ayrılırlar (Lynes ve Simmen, 2011).

10. KATLANMAMIŞ PROTEİN YANITI

Katlanmamış protein düzeyi ER'de sürekli izlenir. ER'de işlev kapasitesini aşan fizyolojik veya patolojik durumlarda ER lümeninde katlanmamış ya da hatalı katlanmış protein birikmesi oluşur ve bu durum "ER STRESİ" olarak adlandırılır (Sabırlı vd., 2019).

Uzun süren ER stresine karşı hücrenin apoptoz sürecine girmesi söz konusu olsa da ER'deki stres, ER'den sitoplazmaya ve çekirdeğe, topluca katlanmamış protein yanıtı (Unfolded Protein Response, UPR) olarak bilinen bir dizi koruyucu sinyal iletim yolunu aktive eder. Uzun süreli veya akut "ER stres" hücre ölümüne yol açar (Rutishauser ve Spiess, 2002; Faitova vd., 2006; Lin vd., 2008; Mandl vd., 2013).

Memeli hücrelerinde katlanmamış protein cevabı ER zarında bulunan 3 transmembran sinyal molekülünün; **IRE1** (Inositol-Requiring Enzyme 1), **ATF6** (Activating Transcription Factor 6) ve **PERK** (Protein Kinaz RNA-like Endoplasmic Reticulum Kinase) aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu sinyal

molekülleri ER stresinin olmadığı durumlarda inaktiftirler (Faitova vd., 2006; Mandl vd., 2013; Ergin ve Gökmen, 2015).

IRE1: Katlanmamış proteinler ER lümeninden IRE1'e bağlanır. Sitoplazmada bulunan XBP1 mRNA'splicing'e uğrar. Sitozolda bu mRNA translasyona uğrar ve XBP1 proteini sentezlenir. Nükleusa geçerek UPR hedef genlerinin transkripsiyonunu başlatır.

ATF6: Katlanmamış proteinler ER lümeninde ATF6'ya bağlanırlar. ATF6 Golgi aygıtına gider ve burada kesilir. Nükleusa hareket edip DNA'ya bağlanarak ilgili genlerin transkripsiyonunu başlatır.

PERK: Katlanmamış proteinler ER lümeninde PERK'e bağlanır. PERK sitoplazmada bulunan eIF2'yi fosforile ederek genel translasyonu durdurur. Bu da ER'ye giriş yapan protein miktarının azalmasına yol açar. Ancak ATF4 proteininin özel olarak translasyonunu uyarır. ATF4 proteini nükleusa hareket ederek UPR hedef genlerinin transkripsiyonunu uyarır.

Bu değişikliklerin ER'deki katlanmamış protein düzeyini normale çekememesi halinde, katlanmamış protein yanıt yolağının aktivasyonu programlanmış hücre ölümünü tetikler. Böylelikle sentezlenen proteinleri doğru katlayamayan hücreler ortadan kaldırılır (Faitova vd., 2006; Düzgün vd., 2012; Mandl vd., 2013).

11. ER VE APOPTOZİS İLİŞKİSİ

PERK ve IRE1 aktive olduğunda Bcl-2 proteininin ekspresyonunda ve aktivitesinde değişikliğe yol açarak Bax ve Bak proteinlerinin oligomerizasyonuna yol açar ve mitokondri membran bütünlüğünü bozar. ER, apoptotik süreci başlatabilen organellerden biridir. ER'de katlanmamış veya hatalı katlanmış proteinlerin yol açtığı stres giderilemez ise ER'de depolanan

kalsiyumun sitozole salınması ve hücre içi kalsiyumun artışıyla mitokondriyal yolu aktive eden bir etki oluşturur (Wei vd., 2001; Faitova vd., 2006).

12. ER DEPO HASTALIKLARI

Endoplazmik retikulum, hücrede kullanılacak ya da dış ortama salgılanacak proteinler ile zar proteinlerinin doğru bir şekilde katlanıp katlanmadığını kontrol eden, hücrenin kalite kontrol ünitesi olarak da iş görür. Kalite kontrolü, ER keseciklerinde yer alan şaperonların katlanmamış veya yanlış katlanmış polipeptid zincirlerini bulması sürecidir. Hatalı katlanmış protein oluşumunun önüne geçilemediği durumlarda ER stres yanıtı şekillenir. Bu süreçte ER lümeninde biriken yanlış katlanmış proteinler kendi doğal yapılarını kazanamazlarsa, proteozomlar tarafından parçalanmak üzere ER'de tutulurlar. Kusurlu veya stresli ER, yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine yol açarak, ER depolama hastalıkları (ERSD'ler) olarak bilinen genetik bir grup bozukluğa neden olabilir (Rutishauser ve Spiess, 2002; Lin vd., 2008).

13. ER STRESİ VE KLİNİK İLİŞKİ

ER stres ve buna eşlik eden UPR hücre ölümüne yol açabileceğinden, proteinlerin yanlış katlanmasında artışa veya hücrenin bu proteinleri ER'de işleme kapasitesinde azalmaya yol açan durumlar hücrelerde işlev bozukluğuna ve hastalığa yol açabilmektedir. Bu tür hastalıklar, hücrenin sentezlenen proteinleri katlama yeteneğinin azalmasından, yanlış katlanmış proteinleri tanıma veya bunlara yanıt verme yeteneğinin azalmasından ve/veya yanlış katlanmış protein yükünün artmasından kaynaklanabilir. Yapılan pek çok çalışmada ER stresinin obezite, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, kanser gibi

farklı tipte hastalıklarla ilişkili olabileceği de gösterilmiştir. UPR'nin yetersiz aktivasyonu da hücreyi öldürerek veya hücreyi ölümden koruyarak (örneğin neoplastik oluşumlarda) zararlı olabilir. ER stresinin hastalıkların patojenezindeki olası rolü ve dahil olduğu öne sürülen UPR yolları aşağıda kısaca özetlenmiştir (Li vd., 2006; Lin vd., 2008; Zhou vd., 2020; Liu vd., 2024; Sobrinho vd., 2024).

13.1. ER Stresi ve Nörodejenerasyon

Dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden birini oluşturan nörodejeneratif hastalıklar nöronal bütünlük ve işlevselliğin kademeli olarak bozulmasıyla karakterizedirler. Parkinson hastalığı (PD), Alzheimer hastalığı (AD), Huntington hastalığı (HD) ve amiotrofik lateral skleroz (ALS) gibi hastalıklar bunların başında gelir. Bu grup hastalıkların ortak özellikleri anormal protein agregasyonudur (Liu vd., 2024). AD, hipokampus ve bazal ön beyinde nöron kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Plaklar ve yumaklardan oluşan anormal protein agregatları, AD'nin patognomonik özellikleridir. Hoozemans ve diğerleri (2005; 2009) AD belirtileri gösteren bireylerin kadavraları ile diğer demans türleri ve yaş aralığı benzer olan ve demans öyküsü olmayan bireylerin kadavralarından aldıkları insan beyin dokusu örneklerinde yaptıkları çalışmalarda AD şüpheli beyin dokularında ER stresine dair bulgular elde etmişlerdir.

Kalıtsal retina dejenerasyonunun en yaygın nedenlerinden biri olan ve retinadaki çubuk fotoreseptör nöronlarının ilerleyici kaybından kaynaklanan Retinitis pigmentosa (RP) hastalığının patojenezinde de ER stresinden bahsedilmektedir. Işığı algılayarak elde ettikleri bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan bu hücrelerin fotoreseptör hücresindeki tüm proteinlerin yaklaşık %30'una yakınına oluşturan ve ışığa duyarlı bir kromofor olan rodopsini sürekli olarak ürettikleri bilinmektedir. Rodopsin, 348

amino asitten oluşan ve bir transmembran apoproteini olan opsinden oluşur. Opsin protein katlanması ve modifikasyonu ER'de gerçekleşir. Bu süreçte meydana gelen hatalı katlanmaların söz konusu hastalığın etiyolojisi ve patojenezinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Berson, 1993; Lin vd., 2008).

13.2. ER Stresi ve Kalp-Damar Hastalıkları

ER stresinin, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği, inme ve çeşitli kardiyomiyopatiler dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalığın hem sebebi hem de sonucu olduğu bildirilmektedir. ER homeostazının, kardiyovasküler sistemin sağlıklı işleyişiyle ilgili olduğu bilinmektedir. Hipoksi, metabolik hastalıklar, miyokardiyal iske mi, inflamasyon, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi sistem üzerinde olumsuz etkileri bilinen durumların ER üzerine önemli bir yük bindirdiği ileri sürülmektedir. Bu durum, hatalı katlanmış proteinlerin birikmesine ve ER fonksiyonunun bozulmasına neden olarak ER stresini tetiklediği bildirilmektedir. ER stresinin de kalp ve damar hastalıklarını kötüleştirdiği bu durumun da ER stresini şiddetlendirdiği ifade edilmektedir. Hastalık-ER stresi döngüsünün birbirini daha da kötüleştirerek olayın şiddetini artırdığı tespit edilmiştir (Diaz-Bulnes vd., 2020; Liu vd., 2024). Sabırlı ve diğerleri (2019) ER stresinin kalp yetmezliğinde önemli bir rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. ER'de kalite kontrolünde rol oynayan ve ER stresine yanıt olarak devreye giren GRP78 (Glucose-Regulated Protein 78, BiP)'in serumdaki konsantrasyonunun kalp yetmezliklerinde önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildiren araştırmacılar (Sabırlı vd., 2019), GRP78'in serum konsantrasyonunun kalp yetmezliği olan insanlarda daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır.

13.3. ER Stresi ve Kanser

Kanser hücrelerinin hızlı çoğaldığı solid tümörlerde hipoksi gelişmesi kaçınılmazdır. Zira kanser hücrelerinin hızla çoğalması sonucu artan oksijen ihtiyacı bölgesel kan dolaşımının kapasitesini aşar. Hipoksinin, ER içindeki oksidatif süreci bozduğu ve böylece proteinlerin hatalı katlanmasına yol açtığı düşünülmektedir. Birçok çalışma, PERK ile hipoksik koşullar altında tümör gelişiminin ilişkisini ortaya koymaktadır. Hipoksi, PERK'in güçlü bir tetikleyicisidir. PERK aktivitesi, translasyon başlatma faktörü eIF2α'nın fosforilasyonuna ve hücrelerin mRNA'larında protein sentezinin baskılanmasına yol açar. Kanserde hipoksinin varlığının kemoterapi ve radyoterapiye direnç, metastaz olasılığının artması ve kötü prognoz gibi önemli klinik sonuçlara yol açtığı bildirilmektedir (Lin vd., 2008; Chipurupalli vd., 2019; Akman vd., 2021). Bi ve diğerleri (2005), insanlarda melanomlar, glioblastomlar, meme ve servikal kanserler de dahil olmak üzere birçok tümöral olguda PERK aktivasyonunun moleküler mekanizmasını ortaya koymuştur. Pankreas kanserinin de ER stres ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Ergin ve Gökmen, 2015).

Plevra, periton ve perikard boşluklarının iç yüzünü örten tek katlı yassı hücreler olan mezotel hücrelerinin tedavi edilemeyen bir kanseri olan mezotelyoma olgularında da ER stresinin dikkati çektiği tespit edilmiştir. Bu hücreler bol miktarda yüzey glikoproteini sentezler. Bu durum söz konusu hücrelerin endoplazmik retikulumlarında yüksek düzeyde aktivasyonu gerektirir. Yüksek düzeyde salgı proteini yüküyle karşı karşıya kalan hücrelerdeki ER stresi gelişme riskinin de arttığı bildirilmektedir (Dalton vd., 2013).

Multiple miyelom (MM), antikor sentezleyen plazma hücrelerinin tümöral bir hastalığıdır. Hem normal hem de tümöral plazma hücrelerinin en belirgin özelliği, artan antikor sentezini

karşılayabilmek için ER'nin aşırı çalışmasıdır. Bu durum ER stresi oluşumuna yol açarak prognozu kötüleştirmektedir (Lin vd., 2008).

Kanatlı vebası olarak da bilinen Newcastle hastalığına yol açan virüs kanatlılar için patojen olsa da insanlar için ciddi bir tehdit oluşturmamaktadır. Bununla birlikte insanlarda gelişen malign hücreler için onkolitik olduğu gösterilmiştir. Bu durumun söz konusu virusun hücrelerde ER stresine neden olarak gerçekleştiği tahmin edilmektedir (Fabian vd., 2007; Lin vd., 2008). ER stresörlerinin neoplastik hücreler üzerindeki görünüşte seçici etkisinin temeli henüz bilinmemektedir, ancak bu hücrelerdeki yüksek bazal ER stres seviyesiyle ilgili olabilir; bu da onları kimyasallar veya virüsler tarafından uygulanan ek stresle başa çıkamaz hale getirir.

13.4. ER Stresi ve Viral Enfeksiyonlar

Virüsler moleküler manipülasyonda son derece yeteneklidir ve tüm türlerde gelişmek ve hayatta kalmak için evrimleşmişlerdir. Enfeksiyondan sonra virüsün hızla protein sentezlemesi gerekir. Zarflı virüslerin morfojenizleri için büyük miktarda membran proteini ve lipit kullanmaları gerekir. Dahası birçok zarfsız virüsün de replikasyonları ve/veya morfojenizleri için hücre içi membranlara bağlı olmalarından dolayı protein ve lipite ihtiyacı vardır. Tüm bu koşullar enfekte hücrenin sentez faaliyetlerinde artışa neden olurken bu durum ER stresine ve UPR'nin indüklenmesine yol açar. Bununla birlikte, diğer hastalıklarda olduğu gibi, virüs ile konakçı UPR arasındaki etkileşim henüz tam olarak anlaşılamamıştır. UPR'nin PERK yolu, konakçı antiviral savunması olarak da işlev görebilmektedir. Zira PERK, hücrel antiviral savunmanın bir parçası olduğu bilinen bir protein kinaz olan PKR'nin homoloğu olup benzer kinaz aktivitesine sahiptir. Çalışmalar eIF2 α 'nın fosforilasyonunun bloke edilmesinin veziküler stomatit virüs

replikasyonunda ve sitopatik etkilerde artışa yol açtığını göstermiştir. Bu da PERK'in antiviral etkilerini translasyonel bir blokaj yoluyla gösterdiğini doğrulamaktadır (Perkins ve Barber, 2004; Lin vd., 2008; Liu vd., 2024). Bazı fare retrovirüslerinin beyinde ER stresi oluşturarak nörodejenerasyon ve gliyoz ile birlikte süngerimsi ensefalopatiye neden olduğu gösterilmiştir (Dimcheff vd., 2003). Viral enfeksiyonların pek çoğunda virüs tarafından enfekte edilen ve ER stresine maruz kalan glial hücrelerdir. Bu nedenle, nöronal hasar ve ölüm, ya glial hücre desteğinin ortadan kalkması ya da eksikliğinden olabileceği gibi hasar görmüş glial hücreler ve/veya inflamatuvar hücreler tarafından salgılanan sitokinlerden kaynaklanan sekonder bir olgudur. Buna karşın Borna hastalığı virüsünün de ER stresine ve ardından beyincikte Purkinje hücreleri ile hipokampusta nöronal hasara neden olduğu bildirilmiştir (Williams ve Lipkin, 2006; Lin vd., 2008). Benzer şekilde SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında da bir dizi inflamatuvar yanıt ve ER stresi olduğu gözlemlenmiştir (Zhang vd., 2022; Liu vd., 2024).

13.5. ER Stresi ve Diyabet Mellitus

Diyabet mellitus (DM), insülin fonksiyonunun glikoz metabolizması homeostazını korumakta yetersiz kalmasından kaynaklanan önemli bir metabolik hastalıktır. Tip I DM'de, pankreas Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinin yeterli miktarda insülin salgılamasında birincil bir yetersizlik söz konusu olup; bu durumun β hücrelerine yönelik otoimmün bir saldırıdan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Nadir durumlarda, genetik olarak β hücre yetmezliği ve/veya ölümü de söz konusudur. Tip II DM ise insülin direnci olarak da bilinen ve perifer dokulardaki hücrelerin normal insülin seviyelerine uygun yanıt verememesi ile karakterizedir. Bunu telafi etmek için β hücreleri aşırı miktarda insülin salgılar ve bu durum hücrelerin ölümü ile sonuçlanabilir. β hücreleri son derece aktif salgı hücreleri olduğu için ER stresi ve UPR'nin, bazı kalıtsal DM formlarında β hücre

disfonksiyonu ve apoptozunda ve ayrıca tip II DM'nin geç döneminde β hücrelerinin ölümünde rol oynadığı bildirilmektedir. İnsanlarda görülen kalıtsal diyabetin bir formu olan Wollcott-Rallison sendromunun, PERK genindeki inaktive edici mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzer şekilde, PERK geninin yok edildiği farelerde de diyabet gelişebilmektedir. PERK'in yokluğunun, özellikle insülin sentezi ve salgılanmasındaki yüksek talep nedeniyle ER'nin katlama kapasitesinin aşıldığı dönemlerde, β hücresinin ER'ye giren protein yükünü azaltamamasının neden olduğu ileri sürülmektedir (Harding vd., 2001; Lin vd., 2008).

13.6. ER Stresi ve Obezite

Çağımızın en önemli sağlık problemlerinin başında gelen obezite de hücrel homeostazisi ve metabolizmayı bozarak ER içerisindeki protein katlanması ve kalite kontrol mekanizmasını aksatmaktadır. Bu durum ciddi klinik problemlere yol açmaktadır. Özellikle GRP78'in fonksiyonunun aksaması söz konusu klinik problemlerin altında yatan en önemli mekanizmalardan birisidir. Yağ dokularında biriken ve lipotoksositeye yol açan serbest yağ asitlerinin ER stresine neden olduğu bildirilmektedir. Ratlarda yağlı diyetle obezite modeli oluşturulan bir çalışmada böbrek yetmezliğinin geliştiği ve bu hayvanların böbrek dokularında yapılan immünohistokimyasal boyamalarda ER stresinin bir belirteci olarak kabul edilen PERK ve GRP78 (Glucose-Regulated Protein-78) pozitivitesinin obez hayvanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür (Tatar, 2023).

13.7. ER Stresi ve Fibrotik Hastalıklar

Doku fibrozisi akut veya kademeli bir yaralanma, enfeksiyon/inflamasyon, iskemi ve toksikasyon gibi paranşim doku kaybına neden olan süreçleri takip eden; hücre dışı matris ve kolajen artışı ile karakterize patolojik bir durumdur. Bu durum sıklıkla ilgili organlarda yetmezlikle sonuçlanır. Ailesel kronik

böbrek hastalığı, ailesel idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) ve α 1-antitripsin ile ilişkili siroz gibi kronik ve ilerleyici doku fibrozisi ile karakterize hastalıklarda protein katlanması ve kalite kontrolü süreçlerinde önemli aksamalar olduğu gösterilmiştir. Çoğunlukla proteinlerin hatalı üretimine ve katlanmasına yol açan genetik mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu durumun ER stresine neden olduğu ve UPR'yi tetiklediği bildirilmektedir (Borok vd., 2020).

13.8. ER Stresi ve Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıklar, vücudun bağışıklık sistemi hücrelerinin kendi hücrelerini ve dokularını yabancı olarak görerek saldırması ile karakterize bir grup hastalıktır. UPR'deki anormalliklerin otoimmün hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. UPR aşırı derecede aktive edildiğinde ve yanlış katlanmış proteinler biriktiğinde, otoimmüniteyi tetikleme potansiyeline sahiptir (Liu ve ark, 2024). ER stresinin, Crohn hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların patojenezinde önemli etkisinin olduğu bildirilmektedir. Corrigan ve diğerleri (2001) romatoid artritli bireylerde UPR ile ilişkili proteinler tespit etmişlerdir.

13.9. ER Stresi ve Non-Alkolik Karaciğer Sendromu

Karaciğer fonksiyonları ile insülin direncinin, alkolsüz yağlı karaciğer sendromu olan hastalarda ER stresi ile yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir. ER stresinin, insülin sinyal iletimi yoluyla perifer dokularda insülin direncini artırdığı ve bu durumun da alkolsüz yağlı karaciğer sendromunun oluşumuna yol açabildiği ileri sürülmektedir (Zhou vd., 2020).

13.10. ER Stresi ve Tüberküloz

Mycobacterium tuberculosis (MTB) etkeninin yol açtığı tüberküloz (TB) hastalığı, önemli bir bulaşıcı hastalıktır. Endoplazmik retikulum (ER) stresinin çeşitli enfeksiyon

hastalıklarında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Li ve diğerlerinin (2006) yapmış oldukları bir çalışmada ER stresıyla ilgili genlerin MTB enfeksiyonunun patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığını bildirmişlerdir.

14. ER STRESİNİN TEDAVİDE KULLANIMI

ER stresi ve UPR'nin çok sayıda hastalığın etiyolojisindeki rolüne dair bilgilerin artması, bu tepkinin farmakolojik olarak kontrol edilebilirliğinin ve UPR yollarının ER stresi ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmesinin yolunu açmıştır. Nörodejenerasyon gibi dejeneratif hastalıklarda, UPR dengesinin hücreyi apoptoza değil de hücre sağ kalımına yönlendirmesinin hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmektedir. Buradaki temel strateji, UPR'nin adaptif fazını uzatarak iyileşme olasılığını artırmak şeklindedir (Liu vd., 2024).

UPR'nin sürekli aktivasyonunun malign ilerlemeyi, tümör gelişimini ve metastazı etkilediği bildirilmektedir. ER stresi ve UPR yollarını bozmayı amaçlayan tedaviler, tümörleri doğrudan öldürmek için de kullanılabilir (Lin vd., 2021). Bazı tedavi yöntemlerinin, ER stresini artırarak kanserli hücrelerin ölümüne yol açtığı ifade edilmektedir. FDA, bir proteazom inhibitörü olan bortezomibin kanser tedavisinde kullanımını onaylamıştır. Bu ilaç, eIF α fosforilasyonunu inhibe ederek, hatalı katlanmış protein birikimi ve proteotoksisite ile karakterize ER stresini harekete geçirmektedir (Carlsten vd., 2019). Yine bazı ilaçların HSP90, BiP, IRE1 α , PERK ve GRP94 dahil olmak üzere protein katlama veya UPR yollarının farklı kısımlarını hedef alarak, kanser hücrelerinin stres nedeniyle ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (Liu vd., 2024).

Bunun yanı sıra anti-karsinojenik etkinliği ile öne çıkan kimi doğal bileşikler, UPR'nin aktivasyonu yoluyla farklı

yolaklar üzerinden ER stresini hedefleyerek koruyucu ve/veya tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Okinawa'dan yenilebilir bir deniz yosunu olan *Cladosiphon okamuranus* ve Arktik bir deniz yosunu olan *Fucus evanescens* ile hazırlanan bir ilaç olan “fucoïdan”, zeytinyağından elde edilen antioksidan fenol olan “2-(3,4-dihidroksifenil) etanol (DPE)”, üzüm ve kırmızı şarapta büyük miktarlarda bulunan polifenolik bir bileşik olan “resveratrol (3,4',5 trihidroksistilben)”, karabiberde bulunan bir piperidin alkaloidi olan “piperin”, *Curcuma longa* kökünden izole edilen “kurkumin”, doğal bir bitkisel triterpenoid olan “berberin (BBR)” ve yeşil çaydan (*Camellia sinensis*) izole edilen “epigallokateşin gallat (EGCG)” bu bileşiklerden bazılarıdır (Sobrinho vd., 2024).

15. SONUÇ

Tüm memeli hücrelerinde bulunmakla beraber sentez ve salgısal aktivitesi yüksek olan hücrelerde en gelişmiş organellerden birisi endoplazmik retikulumdur. Sentez aktivitesinin yoğun olduğu dönemlerde sentezlenen proteinlerin katlandığı ve kalite kontrolünün de yapıldığı organel, bazı durumlarda “aşırı yüklenmeye” bağlı olarak fazla miktarda proteinin hatalı katlanmasına engel olamadığı gibi bu proteinlerin kalite kontrolüne de yetişemez. Böylece organel strese girer ki bu durum “ER stresi” olarak adlandırılır. ER, gerek fizyolojik gerekse bazı patolojik ER streslerine yanıt vermek için bir dizi mekanizma ile karakterize olan ve “Unfolded Protein Response-UPR” adı verilen bir yanıt geliştirmiştir. ER stresi ve UPR'nin birçok farklı hastalıkta rol oynadığı bilinmektedir. Dolayısıyla UPR'nin moleküler mekanizmasını tam anlamıyla anlamak birçok hastalıkta ER stresini baskılayarak hastalığın önlenmesini sağlayacağı gibi kimi viral enfeksiyonlar ve bazı kanser olgularında da tam tersine bir strateji ile ER stresini aktive ederek

enfekte ve kanserli hücrelerin ortadan kaldırılmasının  n n  açacaktır. Bununla birlikte UPR'deki her yolağın hücrenin hayatta kalmasına veya ölümüne yol açabileceği, dolayısıyla yan etkilerin veya beklenen sonuçların tam tersinin ortaya çıkmaması adına yeni bir terapötik ajanın piyasaya sürülmeden önce gerekli testlerin yapılmasının üzerinde durulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Akman, M., Belisario, D.C., Salaroglio, I.C., Kopecka, J., Donadelli, M., De Smaele, E., And Riganti, C. (2021), Hypoxia, endoplasmic reticulum stress and chemoresistance: Dangerous liaisons, *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 40, 28.
- Avıram, N. and Schuldiner, M. (2017), Targeting and translocation of proteins to the endoplasmic reticulum at a glance, *Journal of Cell Science*, 130, 4079-4085.
- Berson, E.L. (1993), Retinitis pigmentosa, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 34 (5), 1659-1676.
- Bı, M., Naczki, C., Koritzinsky, M., Fels, D., Blais, J., Hu, N., Harding, H., Novoa, I., Varia, M., Raleigh, J., Scheuner, D., Kaufman, R.J., Bell, J., Ron, D., Wouters, B.G. and Koumenis, C. (2005), ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth, *The EMBO Journal*, 24, 3470–3481.
- Borgese, N. Francolini, M. and SNAPP, E. (2006), Endoplasmic reticulum architecture: structures in flux, *Current Opinion in Cell Biology*, 18, 358–364.
- Borok, Z., Horie, M., Flodby, P., Wang, H., Liu, Y., Ganesh, S., Firth, A.L., Minoo, P., Li, C., Beers, M.F., Lee, A.S., and Zhou, B. (2020), Grp78 loss in epithelial progenitors reveals an age-linked role for endoplasmic reticulum stress in pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201 (2), 198-211.
- Carlsten, M., Namazia, A., Regera, R., Levy, E., Berga, M., Hilaire, C.S., And Chouldsa, R.W. (2019), Bortezomib sensitizes multiple myeloma to NK cells via ER-stress-

induced suppression of HLA-E and upregulation of DR5, *Oncoimmunology*, 8 (2), e1534664 (13 pages).

- Chipurupalli, S., Kannan, E., Tergaonkar, V., D'andrea, R., and Robinson, N. (2019), Hypoxia induced ER stress response as an adaptive mechanism in cancer, *International Journal of Molecular Science*, 20, 749.
- Corrigall, V.M., Bodman-Smith, M.D., Fife, M.S., Canas, B., Myers, L.K., Wooley, P.H., Soh, C., Staines, N.A., Pappin, D.J.C., Berlo, S.E., Van Eden, W., Van Der Zee R, Lanchbury JS. and Panayı GS., (2001), The human endoplasmic reticulum molecular chaperone BiP is an autoantigen for rheumatoid arthritis and prevents the induction of experimental arthritis, *Journal of Immunology*, 166 (3), 1492-1498.
- Csala, M. Banhegyi, G., Benedetti, A. (2006), Endoplasmic reticulum: A metabolic compartment, *FEBS Letters*, 580, 2160–2165.
- Dalton, L.E., Clarke, H.J., Knight, J., Lawson, M.H., Wason, J., Lomas, D.A., Howat, W.J., Rintoul, R.C., Rassl, D.M., and Marciniak, S.J. (2013), The endoplasmic reticulum stress marker CHOP predicts survival in malignant mesothelioma, *British Journal of Cancer*, 108, 1340-1347.
- Díaz-Bulnes, P., Saiz M.L., López-Larrea, C., and Rodríguez, R.M. (2020), Crosstalk between hypoxia and ER stress response: A key regulator of macrophage polarization, *Frontiers Immunology*, 10, 2951.
- Dimcheff, D.E., Askovic, S., Baker, A.H., Johnson-Fowler, C., and Portis, J.L. (2003), Endoplasmic reticulum stress is a determinant of retrovirus-induced spongiform

- neurodegeneration, *Journal of Virology*, 77, 12617–12629.
- Düzgün, A., Alaçam, H. Ve Okuyucu, A. (2012), Endoplazmik retikulum stresi ve katlanmamış protein cevabı, *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29 (2), 95-100.
- Ergin, K. and Gökmen, E. (2015), Endoplasmic reticulum stress and pancreatic cancer, *Meandros Med Dent J*, 16 (1), 20-24.
- Fabian, Z., Csatory, C.M., Szeberenyi, J., and Csatory, L.K. (2007), p53-İndependent endoplasmic reticulum stressmediated cytotoxicity of a Newcastle disease virus strain in tumor cell lines. *Journal of Virology*, 81, 2817–2830.
- Faitova, J., Krekac, D., Hrstka, R. And Vojtesek, B. (2006), Endoplasmic reticulum stress and apoptosis, *Cellular&Molecular Biology Letters*, 488–505.
- Harding, H.P., Zeng, H., Zhang, Y., Jungries, R., Chung, P., Plesken, H., Sabatini, D.D., and Ron, D. (2001), Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in perk^{-/-} mice reveals a role for translational control in secretory cell survival. *Molecular Cell*, 7, 1153–1163.
- Hoozemans, J.J., Veerhuis, R., Van Haastert, E.S., Rozemuller, J.M., Baas, F., Eikelenboom, P., Scheper, W., (2005), The unfolded protein response is activated in Alzheimer's disease, *Acta Neuropathology (Berl)*, 110, 165–172.
- Hoozemans J.J.M., Elise, S., Van Haastert, E.S., Nijholt, D.A.T., Rozemuller, A.J.M., Eikelenboom, P., and Scheper W. (2009), The unfolded protein response is activated in pretangle neurons in Alzheimer's Disease hippocampus, *The American Journal of Pathology*, 174 (4), 1241-1251.

- L₁, M., Wang, Y., Wu, M., and M_{1n}, L.F. (2006), Identification and clinical validation of endoplasmic reticulum genes related to pulmonary tuberculosis, *Scientific Reports*, 16:228.
- L_{1n}, J.H., Walter, P., and Yen, T.S.B. (2008), Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis, *Annual Review of Pathology*, 3, 399–425.
- L_{1n}, J., L_{1u}, H., Fukumoto, T., Zundell, J., Yan, Q., Tang, C.H.A., Wu, S., Zhou, W., Guo, D., Karakashev, S., Hu, C.C.A., Sarma, K., Kossenkova, A.V., and Zhang, R. (2021), Targeting the IRE1 α /XBP1s pathway suppresses CARM1-expressing ovarian cancer, *Nature Communications*, 12, 5321.
- L_{1u}, Y., Xu, C., Gu, R., Han, R., L₁, Z., Xu, X. (2024), Endoplasmic reticulum stress in diseases, *MedCom*, 5:e701.
- Lynes, E.M. and Simmen, T. (2011), Urban planning of the endoplasmic reticulum (ER): How diverse mechanisms segregate the many functions of the ER, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1893–1905.
- Mandl, J., Mezaros, T., Banhegyi, G, and Csala, M. (2013), Endoplasmic reticulum stress: Control in protein, lipid and signal homeostasis, *Molecular Endocrinology*, 7 (3), 384–393.
- Perkins, D.J., and Barber, G.N. (2004), Defects in translational regulation mediated by the alpha subunit of eukaryotic initiation factor 2 inhibit antiviral activity and facilitate the malignant transformation of human fibroblasts. *Molecular and Cellular Biology*, 24 (5), 2025-2040.

- Perkins, H.T. and Allan, V. (2021), Intertwined and finely balanced: Endoplasmic reticulum morphology, dynamics, function, and diseases, *Cells*, 10, 2341.
- Rapoport, T.A. (1992), Transport of proteins across the endoplasmic reticulum membrane, *Science*, 258, 931-936.
- Ross, M.H., and Reith, E.J. (1985), *Histology: A Text and Atlas*, Harper Row Publishers, JB Lipincott Company, USA.
- Rutishausera, J., and Spiess, M. (2002), Endoplasmic reticulum storage diseases, *Swiss Med Wkly*, 132,211–222.
- Sabırlı, R., Köşeler, A., Mansur, N., Zeytunluoglu, A., Sabırlı, G.T., Turkcu, İ., and Dogu Kılıç, İ. (2019), Predictive value of endoplasmic reticulum stress markers in low ejection fractional heart failure. *In Vivo*, 33, 1581-1592.
- Sağlam, M., Aştı, R.N., ve Özer, A. (2001), *Genel Histoloji*. Genişletilmiş 6. Baskı. Yorum Matbaacılık, Ankara.
- Shao, S., and Hedge, R.S. (2011), Membrane protein insertion at the endoplasmic reticulum, *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 27, 25–56.
- Sobrinho, C.A., Almeida, A.M., Selzler, M., Martins, A.S., Ramalho, R.T., and Palhares, D.B. (2024), Colorectal cancer and endoplasmic reticulum stress–potential targets for therapeutic compounds. *The Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, 18 (1), 54–66.
- Souz, R. (2023), Smooth endoplasmic reticulum: Lipid metabolism and detoxification, *American Journal of Translational Research*, 7 (4), 159.
- Tales, A. (2022), General endoplasmic reticulum and its applications, *Journal of Cell Signaling*, 7, (10), No. 1000311.

- Tatar, M. (2023), The effect of N-acetylcysteine use on endoplasmic reticulum stress in the kidney tissues of obese rats, *Kocatepe Veterinary Journal*, 16 (3), 301-309.
- Wei, M.C., Zong, W.X., Cheng, E.H., Lindsten, T., Panoutsakopoulou, V., Ross, A.J., Roth, K.A., Macgregor, G.R., Thompson, C.B., and Korsmeyer, S.J. (2001), Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death, *Science*, 292 (5517), 727-730.
- Williams, B.L., and Lipkin, W.I. (2006), Endoplasmic reticulum stress and neurodegeneration in rats neonatally infected with borna disease virüs, *Journal of Virology*, 80, 8613–8626.
- Zhang, X., Yang, Z., Pan, T., Long, X., Sun, Q., Wang, P.H., Li, X., and Kuang, E. (2022), SARS-CoV-2 ORF3a induces RETREG1/FAM134B-dependent reticulophagy and triggers sequential ER stress and inflammatory responses during SARSCoV- 2 infection, *Autophagy*, 18 (11), 2576-2592.
- Zhou, S.L., Li, C., Huang, J.J., Xiong, Q., Li Q.Z., Peng, B.K., Tang, Z. (2020), The relationship between endoplasmic reticulum stress and liver function, insulin resistance and vascular endothelial function in patients with non-alcoholic fatty liver disease, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24: 11707-11715.

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AND ENERGY METABOLISM IN EPILEPSY: MOLECULAR MECHANISMS, PATHOPHYSIOLOGY, AND THERAPEUTIC TARGETS

Fümet Duygu ÜSTÜNDAĞ¹

Ünsal Veli ÜSTÜNDAĞ²

1. INTRODUCTION

Epilepsy is a chronic neuronal disorder characterized by recurrent seizures, affecting approximately 50 to 65 million individuals worldwide (Moos et al., 2023; Zhang et al., 2025a). Despite of the availability of over thirty approved anticonvulsant, adequate seizure control is not attainable in one-third of patients, who are also at a significantly increased risk of cognitive impairment, psychiatric disorders, and mortality. This unsatisfactory response rate of antiepileptic agents underscores that a therapeutic framework that focuses on ion channels and synaptic receptors is not curative.

The brain accounts for merely two percent of the total body mass, but it utilizes one-fifth of the total oxygen consumed by the body during the state of complete rest. This disproportionate utilization of oxygen makes the central nervous system extremely vulnerable to even minor changes in oxidative phosphorylation (OXPHOS). The role of mitochondrial

¹ Asst. Prof., Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, ORCID: 0000-0001-5290-8924.

² Asst. Prof., Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, ORCID: 0000-0003-0804-1475.

dysfunction and oxidative stress is critical in the pathogenesis of epilepsy, which leads to hyperexcitability of neurons and cell death (Ji et al., 2025). Adenosine triphosphate is the primary energy molecule that is required for the initiation of every action potential, every synaptic vesicle movement, and every process of repolarizing the membrane that is disturbed during every action potential. In other words, under normal physiological conditions, optimal mitochondrial function is the primary determinant of electrical stability of neurons. The mitochondrial function is not restricted merely to energy metabolism but also includes calcium homeostasis, regulation of apoptosis, and modulation of synaptic plasticity (Xie et al., 2024).

The interrelation between mitochondrial dysfunction and ictal activities is a bidirectional self-reinforcing process in which insufficient metabolism further depresses the threshold for seizures, whereas the metabolic surge that occurs in response to a generalized convulsion drives the rate of consumption of ATP far in excess of the capacity for mitochondrial resynthesis, thereby fueling the development of a substrate for a structurally irreversible type of epilepsy (Xie et al., 2024; Zhang et al., 2025a; Zsurka & Kunz, 2015). This vicious cycle explains the progression of seizures that occurs despite pharmacological management. The major pathological mechanisms are discussed in the present chapter under the subheadings of dysfunction in the electron transport chain, oxidative stress, calcium overload, mitochondrial dynamic dysfunction, and amplification of neuroinflammatory responses; the genetic basis, pathophysiological consequences at the neural network level, and therapeutic targeting strategies are discussed thereafter.

2. MECHANISMS OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN EPILEPTIC TISSUE

2.1. Electron Transport Chain Insufficiency and Bioenergetic Collapse

The IMM contains cristae, which are responsible for providing a structural basis for the supercomplexes formed by complexes I, III, and IV of the ETC. This is particularly important for post-mitotic neurons, as they are unable to compensate for a lack of energy production via anaerobic glycolysis, as in dividing cells, and must instead rely on oxidative phosphorylation (OXPHOS). While glycolysis provides a cell with a maximum of 2 ATP molecules for each glucose molecule, OXPHOS provides a maximum of 32–36 ATP molecules for each glucose molecule. This explains why any disruption in ETC activity results in a rapid decline in cell function, leading to a permanent impairment in neurons (Zhang et al., 2025a).

Tissue samples from patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE), who underwent a surgical procedure for tissue specimen collection, revealed a marked decrease in complex I and complex IV activities in hippocampal tissue samples when compared with those from patients without epilepsy. Complex I is a two-function enzyme: it is the main entry site for electrons and the main source of superoxide leakage in cases of reverse electron transfer, a phenomenon that occurs when the pool of coenzyme Q is in a highly reduced state, as in cases of prolonged seizure activity. This two-functionality of complex I sets off a self-perpetuating positive feedback loop consisting of complex I inhibition, increased production of ROS, damage to iron sulfur centers, and further complex I inhibition (Folbergrová & Kunz, 2012; Ji et al., 2025; Zhang et al., 2025a).

2.2. Chronology of Seizure-Induced ROS Damage (8-OHdG, 4-HNE, Carbonylation)

Three major factors contribute to increased vulnerability to oxidative damage: (1) a high influx of oxygen per unit of brain weight, (2) a membrane composition that is rich in unsaturated fatty acids, and (3) significantly lower levels of catalase and glutathione peroxidase compared to liver or kidney tissue (Wen et al., 2025). Dysfunction of mitochondria and oxidative stress are two of the major pathophysiological processes that result in hyperexcitability of neurons and cell death (Ji et al., 2025). The balance of this process is disrupted by ictal activity, resulting in increased levels of hippocampal ROS within minutes of seizure onset. The increase in levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) in mitochondrial DNA, 4-hydroxynonenal (4-HNE) in membrane lipids, and carbonyls in electron transport chain proteins are not only markers of oxidative damage but also of increased seizure severity (Ji et al., 2025; Łukawski & Czuczwar, 2023). The mitochondrial DNA is extremely prone to oxidative damage in the absence of histones and effective repair processes, which are not present in neurons, and heterochromatic mutations that affect the synthesis of electron transport proteins create a vicious cycle of mitochondrial dysfunction. Oxidative stress also activates redox-dependent transcription factors NF- κ B and AP-1, resulting in increased levels of pro-inflammatory cytokines that add to the neuroinflammatory aspects of epileptogenesis (Sumadewi et al., 2023).

2.3. Disruption of Calcium Homeostasis and the Mitochondrial Permeability Transition

The complex of the mitochondrial calcium uniporter (MCU) is responsible for the entry of Ca^{2+} into the mitochondrial matrix. This is facilitated by the highly negative resting membrane potential ($\Delta\Psi_m \approx -180$ mV) of the mitochondria. In

physiological conditions, the entry of Ca^{2+} into the mitochondria during times of increased activity in neurons results in the allosteric activation of pyruvate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase, and ketoglutarate dehydrogenase. This results in an increased rate of the tricarboxylic acid cycle to produce more ATP (Xie et al., 2024). Mitochondrial calcium dysregulation contributes to excitotoxicity in epilepsy (Xie et al., 2024).

The entry of Ca^{2+} into the mitochondria is usually regulated. However, in epilepsy, the entry of Ca^{2+} is usually impaired. This results in excitotoxicity. The opening of the mitochondrial permeability transition pore results from the inability of the mitochondrial calcium uniporter to handle the Ca^{2+} oscillations from the cytosol. This usually results from the activation of NMDA receptors during a seizure. The opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) results in the collapse of the mitochondrial membrane potential. This results in the opening of the high-conductance channel. This pore is usually associated with the c-subunit ring of the ATP synthase complex, cyclophilin-D, and the adenine nucleotide translocator. The opening of the mPTP results in the release of cytochrome C from the mitochondria, which in turn activates the apoptotic pathway, resulting in impaired mitochondrial function (Zhang et al., 2025a; Zhang et al., 2025b).

2.4. Mitochondrial Dynamics: Fusion–Fission Imbalance and Suppressed Biogenesis

The mitochondria are organized into a constantly changing reticular structure whose organization is regulated by the balance between fusion (outer membrane MFN1/MFN2, inner membrane OPA1) and fission (DRP1, recruited by the outer membrane receptors MFF and FIS1). During normal conditions, fission acts as a quality control mechanism to enable mitophagy of damaged parts of the mitochondria. During seizures, aberrantly

activated electrical activity activates DRP1, the master controller of mitochondrial fission, via Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II (CaMKII) and cyclin-dependent kinase 5 (CDK5). The aberrantly activated DRP1 causes fragmentation of the mitochondria and disorganization of the network beyond normal limits. The dynamics of the mitochondria also affect seizure threshold and calcium homeostasis. The electron micrograph of hippocampal tissue obtained from drug-resistant patients with MTLT demonstrates an increased number of small, round mitochondria with poor cristae found in neurons close to sclerotic hippocampal regions (Zhang et al., 2025a).

In chronic epilepsy, the biogenesis of mitochondria is suppressed due to the downregulation or dysfunction of the PGC-1 α /NRF1/NRF2/TFAM pathway. The levels of PGC-1 α protein are reduced in the hippocampus of patients with epilepsy. The mtDNA copy number is also reduced in the hippocampus of patients with epilepsy (Xie et al., 2024).

2.5. Mitochondrially Derived DAMP Release and the Neuroinflammatory Cycle

Dysfunctional mitochondria release damage-associated molecular patterns (DAMPs), which are recognized by intrinsic immune surveillance systems. The release of mitochondrial DNA (mtDNA) from the mitochondria into the cytosol, either through the opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) or BAX/BAK-dependent permeabilization of the outer mitochondrial membrane, activates the cGAS-STING pathway and TLR9, leading to the activation of NF- κ B and the production of type I interferons (Collier et al., 2023; Wen et al., 2025). The activation of the NLRP3 inflammasome, co-activated by the release of mitochondrial reactive oxygen species (mROS) and cytosolic mtDNA, allows for the maturation of interleukin-1 β and interleukin-18, mediated by caspase-1, from microglia and

reactive astrocytes, which chronically increases the excitability of neurons through the surface expression of the NMDA receptor subunits GluN2A/GluN2B, reduces the uptake of glutamate by reactive astrocytes through the downregulation of GLT-1, and disrupts the integrity of the tight junctions of the blood–brain barrier (Sumadewi et al., 2023; Vezzani et al., 2019).

3. GENETIC ARCHITECTURE OF MITOCHONDRIAL EPILEPSIES

3.1. Mitochondrial DNA Mutations

The mitochondrial genome consists of 16,569 base pairs of circular DNA encoding 13 oxidative phosphorylation (OXPHOS) subunits, 22 transfer RNAs, and 2 ribosomal RNAs. The compactness of the mtDNA is such that point mutations are unlikely to be neutral. The clinical manifestation of heteroplasmic mtDNA point mutations follows a threshold effect. Phenotypic expression occurs only when the proportion of mutant mtDNA is above a certain proportion of the total mtDNA population, which is the highest for nervous tissue since it is the organ that utilizes the most reserves of mitochondria (Wen et al., 2025).

The m.8344A>G point mutation in the MT-TK gene encoding the mitochondrial tRNA for lysine is one of the most common genetic causes of myoclonic epilepsy with ragged-red fibers (MERRF). The point mutation causes a generalized defect in mitochondrial protein synthesis. The clinical phenotype consists of myoclonic epilepsy, ataxia, and ragged-red fibers observed on Gömöri trichrome-stained muscle biopsy specimens. Advanced cases may also have dementia, sensorineural hearing loss, and cardiomyopathy.

The most common point mutation associated with mitochondrial disorders is the m.3243A>G point mutation in the

MT-TL1 gene, which encoding the mitochondrial leucine tRNA. The point mutation causes mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). The clinical phenotype may be accompanied by focal seizures that can be indistinguishable from structural cortical abnormalities except for metabolic investigations (Lopriore et al., 2022; Na & Lee, 2025).

3.2. Nuclear Gene Defects: POLG and Beyond

Virtually all of the 1,500 or so proteins of the mitochondria are nuclear-encoded and imported to the mitochondria post-translationally via the translocase of the outer membrane (TIM/TOM complex); hence, nuclear genes are the numerically predominant genetic cause of mitochondrial disease. Interestingly, while in adult populations mtDNA mutations are a common cause of epilepsy, in childhood epilepsy disorders caused by nuclear-encoded genes are predominant compared to mtDNA mutations (Zhang et al., 2025b).

The POLG gene, encoding the catalytic subunit of the mitochondrial DNA polymerase gamma enzyme, is of particular interest. Homozygous loss-of-function mutations are causative of Alpers Huttenlocher syndrome, whose epilepsy phenotype is characterized by epilepsia partialis continua unresponsive to all antiepileptic drugs; the mechanism is related to progressive depletion of mtDNA content in neurons and astrocytes due to defective replication capacity of the mitochondria, as well as the presence of accumulated DNA damage that compromises genomic integrity (Ratnaik et al., 2024). The diagnosis of Alpers syndrome before the institution of antiepileptic drug therapy is of the utmost urgency since valproic acid, one of the most commonly used anticonvulsants for a wide range of seizure disorders, is capable of producing fulminant hepatic failure via suppression of mitochondrial β -oxidation of fatty acids and depletion of hepatic coenzyme A stores in already

bioenergetically compromised hepatocytes. Hence, the use of valproate in patients with recessive POLG mutations is an absolute contraindication that can lead to lethal outcome (Ratnaike et al., 2024).

Other nuclear genes besides POLG that are causative of mitochondrial disease and epilepsy include TWNK (twinkle helicase essential for replication fork movement on mtDNA), SURF1 and SCO2 (complex IV assembly factors), SDHA (complex II flavoprotein subunit), and the SLC25 family of mitochondrial carrier proteins (Na & Lee, 2025). The fact that childhood epilepsy disorders are more commonly caused by nuclear-encoded genes rather than mtDNA mutations is worthy of emphasis.

4. PATHOPHYSIOLOGICAL CONSEQUENCES FOR NEURONAL NETWORK EXCITABILITY

4.1. Na⁺/K⁺-ATPase and Ionic Dysregulation

Sodium-potassium ATPase (NKA), a pump that consumes a significant part of the total ATP pool in a neuron at rest, uses about 50–70% of total ATP for the exchange of three intracellular sodium ions for two extracellular potassium ions in each catalytic cycle. This maintains the electrochemical gradients necessary for establishing the resting membrane potential, for providing the thermodynamic driving force for neurotransmitter co-transporters, and for rapid repolarization following each action potential.

Mitochondrial dysfunction results in decreased availability of ATP, leading to partial inhibition of NKA, causing depolarization of the membrane, activation of voltage-gated sodium channels, and repetitive firing of neurons (Xie et al., 2024). The limited space in the brain makes K⁺ accumulation

particularly dangerous, a fact countered by astrocytes, which absorb K^+ via Kir4.1 channels and distribute it to distant sites via a network of gap junctions, thus preserving firing thresholds in neurons. When astrocytic mitochondria are dysfunctional, leading to decreased ATP availability for astrocytic NKA, K^+ buffering is slowed, resulting in increased extracellular K^+ concentration, depolarization of adjacent neurons, and increased seizure susceptibility (Sumadewi et al., 2023; Vezzani et al., 2022). The pathological importance of the loss of astrocytic Kir4.1 expression in hippocampal sclerosis may be partly explained by this phenomenon.

4.2. Glutamate–GABA Stoichiometry and Excitation–Inhibition Imbalance

The astrocytic uptake of glutamate via EAAT1 (GLAST) and EAAT2 (GLT-1) cotransports three sodium ions for each glutamate molecule. The sodium load must be subsequently pumped out of the astrocyte by the astrocytic sodium/potassium ATPase (NKA). During an astrocytic energy deficit, glutamate clearance is slowed, increasing the time course of glutamate transients at synapses and increasing NMDA receptor-mediated calcium influx into neurons, thereby increasing excitotoxic risk (Xie et al., 2024). Additionally, GABA production is dependent on TCA cycle-derived α -ketoglutarate. Glutamate decarboxylase (GAD65/67) converts glutamate (derived from α -ketoglutarate via transamination) into GABA. GABA transaminase converts the GABA carbon skeleton back into the TCA cycle via the GABA shunt to produce succinic semialdehyde. During a TCA cycle-derived mitochondrial dysfunction, α -ketoglutarate-derived glutamate is limiting, thereby limiting the production of GABA. The limiting GABA production creates an imbalance between excitatory and inhibitory synaptic transmission, thereby creating the imbalance between excitatory and inhibitory synaptic

transmission which leads to seizure (Chen et al., 2024; Sumadewi et al., 2023).

5. BIOMARKERS AND NEUROIMAGING CORRELATES

Biochemical indicators of mitochondrial dysfunction are useful as diagnostic and prognostic tools in patients with epilepsy. Metabolic investigations such as the lactate to pyruvate ratio in the blood and cerebrospinal fluid, alanine levels in the blood, organic acids in the urine, and acylcarnitine analysis are the initial investigations. Elevated levels of the aforementioned are associated with defects in the activity of the pyruvate dehydrogenase complex, the TCA cycle, and fatty acid oxidation. Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) and growth differentiation factor 15 (GDF-15) are sensitive serum biomarkers of primary mitochondrial myopathies. FGF-21 is highly specific to primary mitochondrial diseases compared to lactate levels. This application of the aforementioned to epilepsy diagnosis is an emerging area of research (Na & Lee, 2025).

Proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) measures the levels of N-acetylaspartate (NAA) in the brain tissue. NAA is an established biochemical marker of mitochondrial dysfunction. Decreased levels of NAA are an early indicator of mitochondrial dysfunction and an early indicator of OXPHOS insufficiency before significant atrophy appears on structural MRI. This occurs prior to the onset of cortical atrophy on MRI. Lactate levels detected by MRS are a specific indicator of anaerobic glycolysis. This occurs as a result of mitochondrial dysfunction. Phosphorus MRS (^{31}P -MRS) non-invasively measures the levels of ATP, phosphocreatine, and inorganic phosphate. This directly correlates to the phosphorylation potential (ΔGATP) of the brain region responsible for epilepsy.

Next-generation PET scans have the potential to directly image the ETC using the tracer ^{18}F -BCPP-EF.

6. CLINICAL DIAGNOSTIC APPROACH AND ANTICONVULSANT DRUG SAFETY

In epilepsy, the simultaneous occurrence of myopathy, cardiomyopathy, sensorineural hearing loss, short stature, ophthalmoplegia, ptosis, diabetes mellitus, and pigmentary retinopathy should prompt metabolic investigations irrespective of the type of epilepsy; a maternal family history, consanguinity, and occurrence of similar symptoms in siblings should increase the possibility of the development of epilepsy due to mitochondrial dysfunction (Na & Lee, 2025).

Systemic evaluation in clinically suspicious cases should include metabolic investigations such as lactate, pyruvate, amino acids, acylcarnitine profile, and urinary organic acids and an mtDNA mutation panel. The presence of mitochondrial diseases should be taken into consideration for antiepileptic drug choice in view of the high pharmacological risks.

Valproate causes fulminant liver failure in carriers of recessive POLG mutations by further inhibiting mitochondrial beta-oxidation and sequestering coenzyme A in bioenergetically compromised liver cells. The mortality rate in such cases is over 52%, and hence valproate is absolutely contraindicated in such patients (Ratnaike et al., 2024).

Carbamazepine and oxcarbazepine inhibit ATP production and decrease the mitochondrial membrane potential and hence should be used cautiously.

Levetiracetam, lamotrigine, and zonisamide should be preferred in patients known to have mitochondrial diseases. Levetiracetam has SV2A modulation and antioxidant properties.

Lamotrigine has a good safety profile for mitochondrial diseases by stabilizing sodium channels. Zonisamide has antioxidant properties and scavenges free radicals and inhibits lipid peroxidation.

7. THERAPEUTIC STRATEGIES TARGETING MITOCHONDRIAL PATHWAYS

7.1. The Ketogenic Diet: Metabolic Reprogramming

The ketogenic diet (KD) was first introduced in epilepsy treatment by Russell Wilder in 1921. This diet was traditionally used prior to the availability of anticonvulsant agents but was later reintroduced in drug-resistant pediatric epilepsy, with a focus on mitochondrial pathways in its therapeutic mechanism (Ko et al., 2022; Rho & Boison, 2022). The ketone bodies, β -hydroxybutyrate, and acetoacetate, which are generated by fatty acid oxidation in the liver during carbohydrate restriction, are transported into the mitochondrial matrix of neurons through monocarboxylate transporters, bypassing glycolysis, and directly providing acetyl-CoA units into the tricarboxylic acid (TCA) cycle.

The therapeutic mechanism of KD is based on its ability to increase mitochondrial biogenesis through the PGC1 α -SIRT3-UCP2 pathway, where β -hydroxybutyrate activates this pathway, increasing the NAD⁺/NADH ratio, which regulates energy metabolism (Hasan-Olive et al., 2019). The ketogenic diet also upregulates mitochondrial uncoupling proteins, reducing superoxide generation through Complexes I and III of the mitochondrial electron transport chain, increasing glutathione synthesis through activation of the NRF2 pathway, and reducing apoptosis and necrosis through inhibition of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) (Ko et al., 2022).

Randomized clinical trials and prospective cohort studies have demonstrated that KD reduces seizure frequency by $\geq 50\%$ in half of pediatric patients with drug-resistant epilepsy after three to six months of treatment, with higher response rates in GLUT1 deficiency syndrome, pyruvate dehydrogenase deficiency, and MERRF syndrome (Wang et al., 2023).

7.2. Mitochondria-Targeted Antioxidants

MitoQ, a ubiquinyl derivative linked to a triphenylphosphonium cation, and SkQ1 utilize the high mitochondrial membrane potential to attain a 500-1,000-fold concentration in mitochondria over the cytosol and can scavenge superoxide and lipid peroxyl radicals at the inner mitochondrial membrane (Ji et al., 2025). Elamipretide (SS-31) is a tetrapeptide that permeates the cell membrane and selectively targets cardiolipin in the IMM. It maintains ultrastructure in the cristae, suppresses cytochrome C peroxidase activity, and maintains ETC supercomplex organization.

NRF2 Activators: Sulforaphane and dimethyl fumarate utilize a transcriptional approach that supports endogenous mitochondrial defense pathways by activating ARE-mediated antioxidant response element pathways that include antioxidant enzymes such as HO-1, NQO1, GCLC, and TXNRD1. The simultaneous administration of different antioxidant agents that target different pathways, such as melatonin, idebenone, and polyphenols from plant extracts, can produce synergistic effects compared to the administration of a single agent (Ji et al., 2025).

7.3. mTOR Pathway Inhibition: Mechanism-Based Therapy

Gain-of-function mutations in the mTOR pathway (TSC1, TSC2, DEPDC5, NPRL2, NPRL3, PTEN) contribute to a significant percentage of drug-resistant focal epilepsies as well as nearly all type IIb focal cortical dysplasia-related and tuberous

sclerosis complex-related epilepsies. The hyperactivation of the mTOR pathway suppresses the initiation of autophagy mediated by ULK1. This results in the inhibition of mitophagy and the accelerated progression of dysfunctional mitochondria (Aronica et al., 2023; Wong et al., 2024).

Everolimus is the sole anticonvulsant that has been approved on the basis of the direct targeting of the underlying pathophysiology of the disease for the treatment of seizures related to tuberous sclerosis complex. The significance of mTOR in the mechanism of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex as well as the response to mTOR inhibitors is well established. (Aronica et al., 2023)

7.4. Pharmacological Induction of Mitochondrial Biogenesis

The replenishment of the neuronal mitochondrial population depleted by chronic oxidative stress necessitates the strengthening of the PGC-1 α -NRF1-TFAM transcriptional cascade. Activators of AMP-activated protein kinase (AMPK) such as metformin and AICAR stimulate PGC-1 α by phosphorylation, while SIRT1 activators such as resveratrol and, more potently, NAD⁺-boosting agents such as nicotinamide mononucleotide (NMN) and nicotinamide riboside (NR) target the same transcriptional regulator by post-translational deacetylation (Wen et al., 2025). The pan-PPAR activator bezafibrate has provided proof-of-concept for the antiepileptic effects of mitochondrial biogenesis in epilepsy. Aerobic exercise, as the strongest stimulator of PGC-1 α , represents a therapeutic strategy for epilepsy that can be added to the therapeutic arsenal at a very favorable benefit-risk balance and minimal costs.

7.5. Gene Therapy and Mitochondrial Targeting

For monogenic mitochondrial epilepsies, adeno-associated virus (AAV) vectors, especially AAV9 and AAVrh10

that can cross the blood-brain barrier upon intravascular administration, have been tested in murine models for the delivery of corrective copies of nuclear-encoded mitochondrial diseases such as POLG1, SURF1, and SCO2. Such therapeutic strategies resulted in the restoration of mitochondrial respiratory chain activities and alleviation of the neurological manifestations (Wen et al., 2025). For mitochondrial DNA mutations, mitochondrially-targeted zinc finger nucleases (mtZFN) and TALE nucleases (mitoTALEN) have shown potential for selectively cleaving the mutated mitochondrial DNA and shifting the heteroplasmic population towards wild-type mtDNA. EPI-743 (vatiquinone), one such therapeutic agent, has shown clinical efficacy in reducing seizure frequency in patients with mitochondrial encephalopathy in early clinical trials.

8. CONCLUSION

The mitochondrial hypothesis of epilepsy has developed from a highly specialized topic of interest for the field of metabolic neurology to a unifying mechanism with immediate clinical implications. The processes of impaired oxidative phosphorylation, overproduction of reactive oxygen species, calcium-mediated mitochondrial permeability transition pore opening, regulation of mitochondrial dynamics, and neuroinflammatory potentiation are not independent processes, as they were initially perceived, but are rather a complex pathophysiology, with each step mutually supporting the others, so that intervention at any point within the system results in a cascade effect throughout the system. The genetic epilepsies due to mitochondrial disease represent a paradigm for the application of the mitochondrial hypothesis with unequivocal certainty, although the general applicability of the reasoning extends to

every epilepsy syndrome in which bioenergetic failure can be demonstrated.

The ketogenic diet, antioxidants targeted to the mitochondria, inhibition of the mTOR pathway, pharmacologic activation of PGC-1 α , and emerging genetic interventions represent a unique therapeutic space, which, for the approximately one-third of epilepsy patients with uncontrolled disease for whom current treatments are ineffective, represents a realm of hope that was not previously available. The achievement of the potential for the application of the mitochondrial hypothesis of epilepsy within the realm of the clinic, however, requires investment in the emerging science of patient stratification according to biomarkers, adaptive clinical trials, and the integration of genetic diagnostics.

REFERENCES

- Aronica, E., Specchio, N., Luinenburg, M. J., & Curatolo, P. (2023). Epileptogenesis in tuberous sclerosis complex-related developmental and epileptic encephalopathy. *Brain*, 146(7), 2694–2710. <https://doi.org/10.1093/brain/awad048>
- Chen, L., Yang, W., Yang, F., Xu, T., Yu, Y., Wu, Q., & Han, Y. (2024). Astrocyte mitochondria: Potential therapeutic targets for epilepsy. *Heliyon*, 10(9), e29950. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29950>
- Collier, J. J., Oláhová, M., McWilliams, T. G., & Taylor, R. W. (2023). Mitochondrial signalling and homeostasis: From cell biology to neurological disease. *Trends in Neurosciences*, 46(2), 137–152. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.12.001>
- Folbergrová, J., & Kunz, W. S. (2012). Mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Mitochondrion*, 12(1), 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2011.04.004>
- Hasan-Olive, M. M., Lauritzen, K. H., Ali, M., Rasmussen, L. J., Storm-Mathisen, J., & Bergersen, L. H. (2019). A ketogenic diet improves mitochondrial biogenesis and bioenergetics via the PGC1 α -SIRT3-UCP2 axis. *Neurochemical Research*, 44(1), 22–37. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2588-6>
- Ji, D., Mylvaganam, S., Ravi Chander, P., Tarnopolsky, M., Murphy, K., & Carlen, P. (2025). Mitochondria and oxidative stress in epilepsy: Advances in antioxidant therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1505867. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1505867>
- Ko, A., Kwon, H. E., & Kim, H. D. (2022). Updates on the ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy. *Biomedical*

- Journal, 45(1), 19–26.
<https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.11.003>
- Lopriore, P., Gomes, F., Montano, V., Siciliano, G., & Mancuso, M. (2022). Mitochondrial epilepsy, a challenge for neurologists. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13216. <https://doi.org/10.3390/ijms232113216>
- Łukawski, K., & Czuczwar, S. J. (2023). Oxidative stress and neurodegeneration in animal models of seizures and epilepsy. *Antioxidants*, 12(5), 1049. <https://doi.org/10.3390/antiox12051049>
- Moos, W. H., Faller, D. V., Glavas, I. P., Kanara, I., Kodukula, K., Pernokas, J., Pernokas, M., Pinkert, C. A., Powers, W. R., Sampani, K., Steliou, K., & Vavvas, D. G. (2023). Epilepsy: Mitochondrial connections to the 'Sacred' disease. *Mitochondrion*, 72, 84–101. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2023.08.002>
- Na, J.-H., & Lee, Y.-M. (2025). Therapeutic approach to epilepsy in patients with mitochondrial diseases. *Yonsei Medical Journal*, 66(3), 131. <https://doi.org/10.3349/ymj.2024.0325>
- Ratnaike, T. E., Elkhateeb, N., Lochmüller, A., Gilmartin, C., Schon, K., Horváth, R., & Chinnery, P. F. (2024). Evidence for sodium valproate toxicity in mitochondrial diseases: A systematic analysis. *BMJ Neurology Open*, 6(1), e000650. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2024-000650>
- Rho, J. M., & Boison, D. (2022). The metabolic basis of epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 18(6), 333–347. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00651-8>
- Sumadewi, K. T., Harkitasari, S., & Tjandra, D. C. (2023). Biomolecular mechanisms of epileptic seizures and

- epilepsy: A review. *Acta Epileptologica*, 5(1), 28.
<https://doi.org/10.1186/s42494-023-00137-0>
- Tung, C., Varzideh, F., Farroni, E., Mone, P., Kansakar, U., Jankauskas, S. S., & Santulli, G. (2025). Elamipretide: A review of its structure, mechanism of action, and therapeutic potential. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(3), 944.
<https://doi.org/10.3390/ijms26030944>
- Vezzani, A., Balosso, S., & Ravizza, T. (2019). Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 15(8), 459–472. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0217-x>
- Vezzani, A., Ravizza, T., Bedner, P., Aronica, E., Steinhäuser, C., & Boison, D. (2022). Astrocytes in the initiation and progression of epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 18(12), 707–722. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00727-5>
- Wang, J., Huang, L., Li, H., Chen, G., Yang, L., Wang, D., Han, H., Zheng, G., Wang, X., Liang, J., He, W., Fang, F., Liao, J., & Sun, D. (2023). Effects of ketogenic diet on the classification and functional composition of intestinal flora in children with mitochondrial epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 14, 1237255.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1237255>
- Wen, H., Deng, H., Li, B., Chen, J., Zhu, J., Zhang, X., Yoshida, S., & Zhou, Y. (2025). Mitochondrial diseases: From molecular mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 9.
<https://doi.org/10.1038/s41392-024-02044-3>

- Wong, M., Bordey, A., & Danzer, S. C. (2024). mTOR in acquired and genetic models of epilepsy. In J. L. Noebels, M. Avoli, M. A. Rogawski, A. Vezzani, & A. V. Delgado-Escueta (Eds.), *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* (5th ed., pp. 45–74). Oxford University Press.
- Xie, W., Koppula, S., Kale, M. B., Ali, L. S., Wankhede, N. L., Umare, M. D., Upaganlawar, A. B., Abdeen, A., Ebrahim, E. E., El-Sherbiny, M., Behl, T., Shen, B., & Singla, R. K. (2024). Unraveling the nexus of age, epilepsy, and mitochondria: Exploring the dynamics of cellular energy and excitability. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1469053. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1469053>
- Zhang, X., Wu, Z., Zhou, X., & Tao, H. (2025a). Mitochondrial dysfunction in epilepsy: Mechanistic insights and clinical strategies. *Molecular Biology Reports*, 52(1), 470. <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10577-1>
- Zhang, X., Zhang, B., Tao, Z., & Liang, J. (2025b). Mitochondrial disease and epilepsy in children. *Frontiers in Neurology*, 15, 1499876. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1499876>
- Zsurka, G., & Kunz, W. S. (2015). Mitochondrial dysfunction and seizures: The neuronal energy crisis. *The Lancet Neurology*, 14(9), 956–966. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00148-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00148-9)

ACİL SERVİSTE TRANEKSAMİK ASİT KULLANIMI

Berna ÖZTÜRK KARAGÖZ¹

Burcu ÖZEN KARABULUT²

1. GİRİŞ

Kanama, acil servislerde karşılaşılan en kritik ve yaşamı tehdit eden durumlardan biridir. Kontrol edilemeyen kanamalar dünya genelinde önemli bir mortalite nedenidir ve erken dönemde etkili müdahale yaşamsal önem taşımaktadır. Son yıllarda, kanama yönetiminde antifibrinolitik tedavinin önemi giderek daha iyi anlaşılmış, traneksamik asit (TXA) hem hastane öncesi hem de hastane içi acil müdahalelerde önemli bir yer edinmiştir. TXA, fibrinolizi inhibe eden sentetik bir lisin analogu olup, plazminojen aktivasyonunu engelleyerek pıhtının erken parçalanmasını önler ve hemostazı destekler. Büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler, TXA'nın travmatik kanamalarda, travmatik beyin hasarında, postpartum hemoraji, epistaksis, hemoptizi ve diğer kanama durumlarında etkili olduğunu ve geniş kullanım alanı bulunduğunu göstermiştir (Gruen ve ark., 2023; Roberts ve ark., 2021; Ageron ve ark., 2020).

Geniş kullanım alanlarına rağmen, TXA kullanımında optimal dozlama, uygulama zamanlaması, hasta seçimi ve potansiyel yan etkiler konusunda devam eden tartışmalar

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Farmakoloji A.D., ORCID: 0000-0001-7187-1557.

² Dr. Öğr. Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acil Tıp A.D., ORCID: 0000-0002-9046-6511.

mevcuttur. Acil servis hekimlerinin, TXA'yı doğru endikasyonlarda, uygun dozda ve zamanında kullanabilmeleri için güncel bilimsel kanıtları bilmeleri gerekmektedir. Bu kitap bölümünde, TXA'nın etki mekanizması, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, acil serviste başlıca kullanım alanları, dozlama protokolleri, uygulama zamanlaması, güvenlik profili ve özel hasta gruplarında kullanımı güncel literatür ışığında kapsamlı bir şekilde ele alınacaktır.

2. TRANEKSAMİK ASİDİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Traneksamik asit, fibrinolizi inhibe eden sentetik bir lisin analogudur ve hemostazın düzenlenmesinde kritik rol oynar. Fibrinoliz, pıhtı oluşumundan sonra aktive olan ve fibrin ağının enzimatik yıkımını sağlayan fizyolojik bir süreçtir. Plazminojen, doku plazminojen aktivatörü tarafından aktif formu olan plazmine dönüştürülür. Plazmin ise fibrin ağını parçalar. TXA, plazminojen molekülü üzerindeki lisin bağlanma bölgelerine reversible olarak bağlanarak, plazminojenin fibrine bağlanmasını ve plazmine dönüşümünü engeller. Bu mekanizma sayesinde, yaralanma bölgesinde oluşan pıhtı daha uzun süre stabil kalarak hemostazı güçlendirir. TXA'nın antifibrinolitik etkisi doza bağlı bir yanıt gösterir. Travmatik major kanamalarda farklı dozlama stratejilerinin karşılaştırmalı analizi, optimal terapötik etkiyi elde etmek için doz seçiminin önemini göstermiştir (Grassin-Delye ve ark., 2016; Gunn ve ark., 2024).

TXA'nın farmakokinetik özellikleri, klinik etkinliğinin anlaşılması ve optimal dozlama stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir. İntravenöz uygulamada TXA %100 biyoyararlanım sağlar. Plazma yarı ömrü yaklaşık 2-3 saattir. TXA'nın dağılım hacmi yaklaşık 9-12 litre civarındadır. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır, bu da doku penetrasyonunu

kolaylaştırır. TXA kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemine penetrasyon gösterir. Bu özellik travmatik beyin hasarında kullanımını desteklemekle birlikte yüksek dozlarda potansiyel nörotoksisite riskini de beraberinde getirir. Travma hastalarında yapılan popülasyon farmakokinetik modellemeler, TXA'nın dağılım özelliklerinin yaş, vücut ağırlığı ve fizyolojik duruma göre değişebileceğini ve bireyselleştirilmiş dozlama yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağladığını göstermektedir (Stitt ve ark., 2024).

TXA, farklı uygulama yollarıyla verilebilir. Her yol kendine özgü farmakokinetik profil gösterir. İntravenöz yol acil durumlarda en sık tercih edilen yoldur çünkü hızlı etki başlangıcı sağlar. İntramusküler uygulama, özellikle hastane öncesi ortamda intravenöz erişimin zorlu olduğu durumlarda pratik bir alternatif sunar ve yüksek biyoyararlanım sağlar. Topikal TXA, özellikle epistaksis gibi lokal kanamalarda etkili bir uygulama yöntemidir. Sistemik emilim minimal olduğu için yan etki riski azalır. Nebulize TXA ise hemoptizi tedavisinde araştırılmakta olan bir uygulama yoludur ve akciğer dokusuna direkt iletim sağlayarak lokal antifibrinolitik etki gösterir. Her bir uygulama yolunun avantaj ve dezavantajları bulunmakta olup, klinik duruma göre en uygun yöntem seçilmelidir (Grassin-Delye ve ark., 2018).

TXA, minimal düzeyde metabolizmaya uğrar. Yaklaşık %95'i hepatik metabolizmaya uğramadan doğrudan böbrekler yoluyla atılır. Bu özellik, karaciğer yetmezliği olan hastalarda TXA kullanımını güvenli kılar ancak renal fonksiyonun bozulduğu durumlarda doz ayarlaması gerektirir. Özel hasta popülasyonlarında TXA'nın farmakokinetik özellikleri değişkenlik gösterebilir. Yaşlı hastalarda azalmış renal fonksiyon, obez hastalarda ise artmış dağılım hacmi dikkate alınmalıdır (Grassin-Delye ve ark., 2016; Stitt ve ark., 2024).

3. ACİL SERVİSTE BAŞLICA KULLANIM ALANLARI

3.1. Travmatik Major Kanama

Travmatik major kanama, acil servislerde mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Erken dönemde etkili hemostaz sağlanması hasta sağkalımını doğrudan etkiler. PATCH-Trauma çalışması, hastane öncesi ortamda ağır travmalı hastalara uygulanan TXA'nın etkinliğini değerlendiren çok merkezli, randomize kontrollü bir araştırmadır. Bu çalışma, hastane öncesi dönemde TXA uygulamasının mortalite üzerindeki etkisini araştırmış, erken müdahalenin önemini vurgulamıştır (Gruen ve ark., 2023). Hastane öncesi TXA uygulamasının sağkalım üzerindeki etkisi, birden fazla randomize klinik çalışmanın birleştirilmiş analizleriyle de desteklenmiştir. Randomize klinik çalışmaların birleştirilmiş analizi, hastane öncesi TXA uygulamasının komplikasyon artışı olmaksızın sağkalım faydası sağladığını göstermiştir (Mazzei ve ark., 2024). Bu bulgular, TXA'nın sadece hastane içi ortamda değil, aynı zamanda hastane öncesi acil müdahalelerde de güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Randomize kontrollü çalışmaların yanı sıra, ulusal kayıt sistemi verileri de hastane öncesi TXA kullanımının etkinliğini desteklemektedir. Almanya'da ulusal düzeyde yapılan TraumaRegister analizi, hastane öncesi TXA uygulamasının mortalite ve transfüzyon gereksinimleri üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Match-pair analiz yöntemiyle yapılan bu çalışma, hastane öncesi TXA alan hastaların mortalite oranlarında anlamlı azalma olduğunu göstermiştir (Imach ve ark., 2021). Bu veriler, randomize kontrollü çalışma bulgularını desteklemekte ve TXA'nın rutin travma protokollerine dahil edilmesinin gerekçesini güçlendirmektedir. Hastane öncesi dönemde TXA

uygulaması, özellikle uzun nakil süreleri olan bölgelerde hayat kurtarıcı olabilmektedir.

3.2. Travmatik Beyin Hasarı

Travmatik beyin hasarı (TBI), dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. TBI'li hastalarda intrakranyal kanama kötü prognozun önemli bir belirleyicisidir ve erken müdahale hayati önem taşır. CRASH-3 uluslararası randomize kontrollü çalışması, TBI'li hastalarda TXA'nın kafa içi kanama kaynaklı ölümleri azaltmadaki rolünü değerlendirmiştir. Bu çok merkezli çalışma, hafif ve orta dereceli TBI'li hastalarda TXA uygulamasının etkilerini araştırarak, belirli hasta alt gruplarında fayda sağlayabileceğini göstermiştir (Roberts ve ark., 2021). CRASH-3 çalışmasının intrakranyal kanama ve enfarktüs üzerine odaklanan alt grup analizi, TXA'nın TBI hastalarında intrakranyal kanamanın progresyonunu azaltabileceğini, ancak bu faydanın yaralanmadan sonraki ilk 3 saat içinde verilen TXA ile sınırlı olduğunu ortaya koymuştur (Mahmood ve ark., 2019).

Hastane öncesi ortamda TBI hastalarına uygulanan TXA'nın uzun dönem fonksiyonel nörolojik sonuçlar üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Orta ve ağır TBI'li hastalarda hastane öncesi TXA uygulamasını değerlendiren çalışmalar, fonksiyonel sonuçlarda karışık bulgular göstermiştir (Rowell ve ark., 2020; Bossers ve ark., 2021). Akut TBI'de TXA kullanımının etkinliği ve güvenliği, çeşitli sistematik derlemeler ve meta-analizlerle değerlendirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi, TXA'nın akut TBI'de mortaliteyi azaltabileceğini ancak bu faydanın erken uygulama ile sınırlı olduğunu göstermiştir (Lawati ve ark., 2021). Hastane öncesi ortamda TBI hastalarına uygulanan TXA'nın intrakranyal kanama progresyonu üzerindeki etkisi de incelenmiş olup TXA alan hastalarda kanama progresyonunun azalma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (Hinson ve ark., 2024). Bu veriler ışığında, TBI'de TXA kullanımı

özellikle erken dönemde ve uygun seçilmiş hastalarda potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir.

3.3. Postpartum Hemoraji

Postpartum hemoraji (PPH), obstetrik acillerin önde gelen nedenlerinden biridir. Dünya genelinde maternal ölümlerin yaklaşık dörtte birinden sorumlu olan PPH, maternal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. TXA, PPH'nin yönetiminde giderek artan bir şekilde kullanılmakta, transfüzyon ihtiyacını azaltmada önemli bir rol oynamaktadır. Obstetrik kanamalarda TXA kullanımı, transfüzyon yönetimi protokollerinin önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, PPH tedavisinde TXA kullanımını önermektedir (O'Brien, Shainker ve Lockhart, 2018).

PPH tedavisinde TXA'nın etkinliği, oksitosin gibi standart uterotoniklere ek olarak değerlendirilmiştir. TXA'nın oksitosin ile birlikte kullanıldığında postpartum kan kaybını anlamlı şekilde azalttığını, ağır PPH gelişme riskini düşürdüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur. Acil servislerde PPH ile başvuran hastalar hemodinamik instabilite riski altındadır. TXA, bu hastalarda uterotoniklere ek olarak uygulanabilecek güvenli ve etkili bir tedavi seçeneğidir. TXA'nın PPH'de kullanımı kan kaybını azaltmanın yanı sıra transfüzyon ihtiyacını da azaltır. Bu sebeple doğum sonrası ilk birkaç saat içinde kanama devam eden hastalara erken dönemde verilmelidir (De Silva ve ark., 2024; Arya ve ark., 2022).

3.4. Epistaksis

Epistaksis, acil servislerde sık karşılaşılan bir durumdur. Çoğu vaka konservatif yöntemlerle kontrol altına alınabilir. Topikal TXA uygulaması pratik ve kolay uygulanabilir bir yöntem olup, epistaksis tedavisinde etkili ve minimal invaziv bir alternatif olarak öne çıkmıştır. TXA emdirilmiş pamuk tampon burun boşluğuna yerleştirilerek lokal antifibrinolitik etki sağlar ve

özellikle anterior epistaksis vakalarında etkilidir. Acil serviste akut epistaksis tedavisinde topikal TXA kullanımını değerlendiren çalışmalar, TXA'nın kanama kontrolünde etkili olduğunu ve nazal tampon ihtiyacını azaltabileceğini göstermiştir (Birmingham ve ark., 2018). Topikal TXA'nın nazal tampon ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda, TXA uygulamasının kanama kontrolünde tampon kadar etkili olduğu, hasta konforunun daha iyi olduğu ve sistemik emilimin minimal olması nedeniyle yan etki riskinin düşük olduğu bildirilmiştir (Birmingham ve ark., 2018; Hosseinialhashemi ve ark., 2019).

3.5. Hemoptizi

Hemoptizi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur ve acil servislerde hızlı tanı ve tedavi gerektirir. TXA, hem sistemik hem de lokal uygulama yollarıyla kullanılabilir. Nebulize TXA, ilacın doğrudan akciğer dokusuna iletilmesini sağlar, lokal antifibrinolitik etki gösterir. Hemoptizi tedavisinde nebulize ve intravenöz TXA uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmalar, her iki yöntemin de etkili olduğunu göstermiştir (Gopinath ve ark., 2023). Nebulize TXA uygulaması, özellikle hafif-orta şiddetteki hemoptizi vakalarında pratik ve güvenli bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

Hemoptizi tedavisinde TXA kullanımının etkinliği, geniş hasta popülasyonlarını kapsayan çalışmalarla desteklenmiştir. Ulusal düzeyde yapılan çalışmalar, TXA alan hastaların kanama kontrolü oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Kinoshita ve ark., 2021). Acil serviste hemoptizi ile başvuran hastalarda TXA uygulaması, standart destekleyici tedavilere ek olarak düşünülmelidir. İntravenöz TXA masif hemoptizi vakalarında tercih edilirken, nebulize TXA hafif-orta şiddetteki vakalarda alternatif olabilir. TXA uygulaması, bronkoskopi veya embolizasyon gibi invaziv prosedürlere kadar geçen sürede kanamanın stabilizasyonuna yardımcı olabilir.

4. DOZLAMA VE UYGULAMA PROTOKOLLERİ

Traneksamik asitin dozlama stratejileri, klinik endikasyona, hastanın durumuna ve kanama şiddetine göre değişkenlik gösterir. Optimal dozlama, hem terapötik etkinliği maksimize etmeyi hem de potansiyel yan etkileri minimize etmeyi amaçlar. TXA dozlaması genellikle iki aşamadan oluşur: ilk yükleme dozu ve ardından idame infüzyonu. Yükleme dozu hızlı bir şekilde terapötik plazma konsantrasyonuna ulaşmayı sağlarken, idame infüzyonu bu konsantrasyonun sürdürülmesini hedefler. Farmakokinetik modelleme çalışmaları, optimal dozlama şemalarının belirlenmesinde ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde önemli katkılar sağlamıştır (Gunn ve ark., 2024; Stitt ve ark., 2024).

Travmatik kanamalarda en yaygın kullanılan TXA doz şeması, 1 gram yükleme dozu (10 dakika içinde IV infüzyon) ve ardından 1 gram idame infüzyonu (8 saat boyunca) şeklindedir ve bu protokol CRASH-2 çalışmasında kullanılan doz şemasına dayanmaktadır. Bazı protokoller, hastane öncesi ortamda pratiklik açısından sadece yükleme dozunu önermektedir. TXA'nın yaralanmadan sonraki ilk 3 saat içinde verilmesi kritik öneme sahiptir (Osawa, Goto ve Roberts, 2025). Travmatik beyin hasarında TXA dozlaması genel travma protokolüne benzer şekilde uygulanır (Roberts ve ark., 2021). Postpartum hemoraji yönetiminde ise TXA dozu daha basittir. 1 gram IV bolus standart dozlama olarak önerilmektedir. Gerekirse 30 dakika sonra ikinci doz verilebilir (De Silva ve ark., 2024).

Topikal TXA uygulamaları, lokal kanamalarda etkili ve güvenli bir seçenektir. Epistaksis tedavisinde 500 mg TXA emdirilmiş pamuk tampon burun boşluğuna yerleştirilerek uygulanır (Birmingham ve ark., 2018). Hemoptizi tedavisinde nebulize TXA uygulaması için 500 mg TXA nebulizatör ile 15-20 dakika boyunca inhale edilir ve günde 2-4 kez tekrarlanabilir

(Gopinath ve ark., 2023). Topikal ve nebulize uygulamalarda sistemik emilim minimal olduğu için yan etki riski düşüktür.

Tablo 1. Acil Serviste TXA Dozlama Protokolleri

Endikasyon	Yükleme Dozu	İdame Dozu
Travmatik Major Kanama	1 g IV (10 dk içinde)	1 g IV (8 saat infüzyon)
Travmatik Beyin Hasarı	1 g IV (10 dk içinde)	1 g IV (8 saat infüzyon)
Postpartum Hemoraji	1 g IV (10 dk içinde)	Gerekirse 30 dk sonra 1 g tekrar
Epistaksis (Topikal)	500 mg (lokal uygulama)	Gerekirse 10-15 dk sonra tekrar
Hemoptizi (Nebulize)	500 mg (nebulizasyon)	Günde 2-4 kez tekrar

Özel hasta popülasyonlarında TXA dozlaması dikkatle ayarlanmalıdır. Renal yetmezliği olan hastalarda, TXA'nın böbrekler yoluyla atıldığı göz önüne alınarak doz azaltılması gerekebilir. Kreatinin klerensi 30-60 mL/dakika olan hastalarda normal dozun yarısı, 30 mL/dakika'nın altında ise çeyrek doz veya daha uzun aralıklarla uygulama önerilmektedir. Yaşlı hastalarda, azalmış renal fonksiyon olasılığı nedeniyle doz ayarlaması düşünülmelidir. Obez hastalarda, dağılım hacminin artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır, ancak standart sabit doz protokolleri genellikle yeterlidir (Grassin-Delyle ve ark., 2018; Stitt ve ark., 2024). TXA uygulamasında zamanlama kritik öneme sahiptir ve kanama başlangıcından itibaren mümkün olan en kısa sürede verilmelidir. Gecikmiş uygulama etkinliği azaltabilir ve bazı durumlarda zararlı olabilir. Acil servis hekimleri, bu dozlama prensiplerini göz önünde bulundurarak, her hastaya özgü en uygun dozlama stratejisini belirlemelidir.

5. ZAMANLAMA: NE KADAR ERKEN, O KADAR ETKİLİ Mİ?

Traneksamik asitin etkinliği, uygulanma zamanlaması ile yakından ilişkilidir. Bu ilişki TXA kullanımında en kritik faktörlerden biridir. Detaylı analizler TXA'nın yaralanmadan

sonraki ilk saatlerde verilmesinin mortalite üzerinde anlamlı fayda sağladığını, ancak geç dönemde uygulamanın bu faydayı azalttığını göstermiştir. Optimal TXA uygulama zamanlamasını belirleyen kapsamlı bir analiz, yaralanmadan sonraki ilk 3 saat içinde verilen TXA'nın en yüksek sağkalım faydası sağladığını ortaya koymuştur (Osawa, Goto ve Roberts, 2025). Travma sonrası TXA uygulama zamanı ve mortalite arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar, ilk 1 saat içinde verilen TXA'nın en yüksek mortalite azalması sağladığını göstermiştir. Yaralanmadan 3 saat sonra verilen TXA'nın mortalite üzerinde fayda sağlamadığı ve hatta zararlı olabileceği gösterilmiştir (Ali ve ark., 2026).

Hastane öncesi ortamda TXA uygulaması, erken müdahale fırsatı sunması açısından özellikle değerlidir. PATCH-Trauma çalışması, hastane öncesi dönemde uygulanan TXA'nın olay yerinde veya ambulanda verilmesinin, hastaneye ulaşma süresini beklemeye göre önemli bir zaman avantajı sağladığını göstermiştir (Gruen ve ark., 2023). Özellikle uzun nakil süreleri olan bölgelerde veya kırsal alanlarda, hastane öncesi TXA uygulaması kritik önem taşımaktadır. Paramedik ve acil sağlık teknisyenlerinin TXA uygulama konusunda eğitilmesi ve protokollerin bu erken müdahaleyi içerecek şekilde düzenlenmesi, travma hastalarının sonuçlarını iyileştirebilir.

Klinik uygulamada, TXA'nın zamanlama kriterleri net şekilde belirlenmelidir. Acil servis protokollerinde, travma hastası gelişinde hemen TXA uygulaması değerlendirilmeli ve yaralanmadan geçen süre dikkate alınmalıdır. Yaralanma zamanı kesin olarak bilinmiyorsa ancak 3 saatten az olduğu düşünülüyorsa, TXA uygulaması düşünülebilir. Yaralanmadan 3 saat veya daha fazla süre geçtiği biliniyorsa, TXA uygulamasından kaçınılmalıdır. Bu zamanlama prensipleri, sadece travmatik kanamalarda değil, travmatik beyin hasarında da geçerlidir. Erken uygulama için sistemik gecikmelerin

minimize edilmesi, triyaj sürecinin hızlandırılması ve TXA'nın hızlı erişilebilir olması önemlidir.

6. GÜVENLİK VE YAN ETKİLER

Traneksamik asitin güvenlik profili, geniş hasta popülasyonlarında yapılan çok sayıda çalışma ile değerlendirilmiş ve genel olarak iyi tolere edilen bir ilaç olduğu gösterilmiştir. TXA'nın en sık bildirilen yan etkileri genellikle hafif düzeyde bulantı, kusma, baş dönmesi gibi semptomları içerir. TXA'nın antifibrinolitik etkisi nedeniyle teorik olarak tromboemboli riski artırma potansiyeli mevcuttur, ancak klinik çalışmalar bu konuda güven verici sonuçlar göstermiştir. Travma hastalarında TXA kullanımının mortalite ve tromboz üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar, TXA alan hastalarda venöz tromboembolizm oranlarının kontrol grubuna göre artmadığını bildirmiştir (Benipal ve ark., 2019; Raza ve ark., 2025). TXA'ya bağlı anafilaksi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir yan etkidir ancak çalışmalar bu reaksiyonun çok nadir olduğunu göstermiştir (Lin ve ark., 2025). TXA'nın kan-beyin bariyerini geçebilmesi nedeniyle, yüksek dozlarda veya renal yetmezliği olan hastalarda nörotoksisite riski bulunmaktadır (Hardin ve ark., 2024).

TXA kullanımında bazı mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar mevcuttur. Mutlak kontrendikasyonlar arasında TXA'ya bilinen aşırı duyarlılık, aktif tromboembolik hastalık ve konvülsiyon öyküsü yer alır. Göreceli kontrendikasyonlar arasında ağır renal yetmezlik, tromboz öyküsü ve hiperkoagülabilité durumları bulunmaktadır. Acil servis hekimleri, TXA uygulamadan önce hızlı bir hasta değerlendirmesi yapmalı, kontrendikasyonları sorgulamalıdır. TXA'nın güvenli kullanımı için önerilen dozlara uyulmalı, hızlı bolus enjeksiyonlardan kaçınılmalı ve anafilaksi olasılığına karşı

resüsitasyon ekipmanı hazır bulundurulmalıdır. Renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalı, uzun süreli infüzyonlardan kaçınılmalıdır. Genel olarak, TXA'nın risk-fayda oranı çoğu acil durumda olumludur ancak bireysel hasta değerlendirmesi her zaman gereklidir.

7. TARTIŞMALI ALANLAR VE ÖZEL POPULASYONLAR

TXA kullanımında en önemli tartışmalı konulardan biri, hangi hastaların TXA'dan en fazla fayda göreceğinin belirlenmesidir. Tüm kanama hastalarının TXA'dan eşit düzeyde fayda görmediği bilinmektedir. Hastanın başlangıç mortalite riski, TXA'nın etkinliğini etkileyen önemli bir faktördür. Akut kanama hastalarında başlangıç mortalite riskine göre TXA'nın etkisini değerlendiren geniş kapsamlı meta-analiz, yüksek mortalite riskine sahip hastalarda TXA'nın daha belirgin fayda sağladığını göstermiştir (Ageron ve ark., 2020). Bu bulgu, TXA'nın ağır kanamalı ve yüksek riskli hastalarda öncelikli olarak düşünülmesi gerektiğini desteklemektedir. Bununla birlikte, hangi hastaların yüksek risk kategorisine girdiğinin belirlenmesi için klinik skorlama sistemlerinin ve biyobelirteçlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

TXA'nın non-travmatik intrakranyal kanamalardaki rolü, hala araştırılan ve tartışılan bir konudur. Spontan intraserebral kanama ve subaraknoid kanama gibi durumlarda TXA'nın potansiyel faydası teorik olarak çekici görünse de klinik çalışmalar farklı sonuçlar göstermiştir. Non-travmatik intrakranyal kanamalarda TXA kullanımını değerlendiren çalışmalar, TXA'nın hematoma ekspansiyonunu azaltabileceğini ancak mortalite ve fonksiyonel sonuçlar üzerinde tutarlı bir fayda gösteremediğini bildirmiştir (Bouillon-Minois ve ark., 2021). Bu nedenle, non-travmatik intrakranyal kanamalarda TXA kullanımı

rutin olarak önerilmemekte ve daha fazla araştırma gerekmektedir. Gelecekte, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımının gelişmesiyle birlikte, hastanın genetik profili, koagülasyon durumu ve fibrinoliz düzeyine göre TXA tedavisinin bireyselleştirilmesi mümkün olabilir. Point-of-care testlerin TXA kullanım kararında rehberlik etmesi araştırılmaktadır.

Özel hasta popülasyonlarında TXA kullanımı, dikkatli değerlendirme ve doz ayarlaması gerektirebilir. Renal yetmezliği olan hastalarda, TXA'nın böbrekler yoluyla atılması nedeniyle ilaç birikimi riski nedeniyle doz azaltılması gereklidir. Hasta kan yönetimi kılavuzları, kritik kanamalı hastalarda TXA kullanımını değerlendirirken renal fonksiyonun dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır (Mitra ve ark., 2024). Yaşlı hastalarda, fizyolojik renal fonksiyon azalması ve eşlik eden hastalıklar nedeniyle TXA kullanımında dikkatli olunmalıdır. Geriatrik popülasyonda doz ayarlaması ile yan etki takibi önemlidir. Pediatrik hastalarda TXA kullanımı yetişkinlere göre daha az çalışılmıştır ancak travma ve cerrahi kanamalarda kullanımı artmaktadır. Bu grupta dozlama genellikle vücut ağırlığına göre hesaplanır. Gebelik sırasında TXA kullanımı, özellikle postpartum hemoraji yönetiminde iyi çalışılmış olup güvenli kabul edilmektedir. Antikoagülan tedavi alan hastalarda kanama geliştiğinde, TXA antikoagülan etkiyi tersine çevirmez ancak fibrinolizi inhibe ederek hemostaza katkı sağlayabilir. Bu hastalarda TXA kullanımı, antikoagülan tersine çevirme stratejileri ile birlikte düşünülmelidir.

8. SONUÇ

Traneksamik asit, acil servislerde çeşitli kanama durumlarında etkili ve güvenli bir antifibrinolitik ajan olarak önemli bir yer edinmiştir. Travmatik major kanama, travmatik beyin hasarı, postpartum hemoraji, epistaksis ve hemoptizi gibi

acil durumlarda TXA'nın kullanımı güçlü bilimsel kanıtlarla desteklenmektedir. TXA'nın en önemli avantajı, yaralanmadan sonraki erken dönemde uygulandığında mortaliteyi azaltma potansiyelidir. İlk 3 saat içinde verilen TXA en yüksek faydayı sağlar. TXA kullanımında hasta seçimi, dozlama, zamanlama ve güvenlik değerlendirmesi kritik öneme sahiptir. Her hasta için bireysel risk-fayda değerlendirmesi yapılmalı ve kontrendikasyonlar dikkate alınmalıdır. Acil servis protokollerinde TXA'nın yer alması, erken müdahale fırsatı sağlayarak hasta sonuçlarını iyileştirebilir. Gelecekte, TXA kullanımının daha da bireyselleştirilmesi ve yeni endikasyonların araştırılması beklenmektedir. Acil servis hekimleri, TXA'yı kanıta dayalı bir şekilde kullanarak, kanama yönetiminde önemli bir klinik araçtan faydalanabilir. Böylece hasta sağkalımına katkı sağlanabilir.

KAYNAKÇA

- Ageron, F. X., Gayet-Ageron, A., Ker, K., Coats, T. J., Shakur-Still, H., Roberts, I., & Antifibrinolytics Trials Collaboration. (2020). Effect of tranexamic acid by baseline risk of death in acute bleeding patients: A meta-analysis of individual patient-level data from 28 333 patients. *British Journal of Anaesthesia*, 124(6), 676-683. doi:10.1016/j.bja.2020.01.020
- Ali, A., Gruen, R. L., Bernard, S. A., Burns, B., Forbes, A. B., Gantner, D. C., ... Mitra, B. (2026). Tranexamic acid timing and mortality impact after trauma. *Annals of Emergency Medicine*, 87(1), 83-89. doi:10.1016/j.annemergmed.2025.06.609
- Arya, R., Kant, S., Joshi, M., Yadav, S., Bansal, A., Gupta, A., ... Kumar, S. (2022). Effect of prophylactic tranexamic acid on postpartum blood loss: A randomized controlled trial. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 158(2), 352-357.
- Benipal, S., Santamarina, J. L., Vo, L., & Nishijima, D. K. (2019). Mortality and thrombosis in injured adults receiving tranexamic acid in the post-CRASH-2 era. *Western Journal of Emergency Medicine*, 20(3), 443-453. doi:10.5811/westjem.2019.4.41698
- Birmingham, A. R., Mah, N. D., Ran, R., & Hansen, M. (2018). Topical tranexamic acid for the treatment of acute epistaxis in the emergency department. *American Journal of Emergency Medicine*, 36(7), 1242-1245. doi:10.1016/j.ajem.2018.03.039
- Bossers, S. M., Loer, S. A., Bloemers, F. W., Den Hartog, D., Van Lieshout, E. M. M., Hoogerwerf, N., ... BRAIN-PROTECT collaborators. (2021). Association between

- prehospital tranexamic acid administration and outcomes of severe traumatic brain injury. *JAMA Neurology*, 78(3), 338-345. doi:10.1001/jamaneurol.2020.4596
- Bouillon-Minois, J. B., Croizier, C., Baker, J. S., Pereira, B., Moustafa, F., Outrey, J., ... Dutheil, F. (2021). Tranexamic acid in non-traumatic intracranial bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1), 15275. doi:10.1038/s41598-021-94727-y
- De Silva, W. S. M., Jayawardena, P., Wijesinghe, W. M. D. P. K., & Dias, T. (2024). Tranexamic acid versus oxytocin in prevention of postpartum hemorrhage: A randomized controlled trial. *Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 46(1), 23-29.
- Gopinath, B., Mishra, P. R., Aggarwal, P., Nayaka, R., Naik, S. R., Kappagantu, V., ... Kumar, A. (2023). Nebulized vs IV tranexamic acid for hemoptysis: A pilot randomized controlled trial. *Chest*, 163(5), 1176-1184. doi:10.1016/j.chest.2022.11.021
- Grassin-Delyle, S., Couturier, R., Abe, E., Alvarez, J. C., Devillier, P., Urien, S., & Karila, L. (2016). A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*, 125(2), 313-325.
- Grassin-Delyle, S., Semeraro, M., Lamy, E., Urien, S., Runge, I., Foissac, F., ... Alvarez, J. C. (2018). Pharmacokinetics of intramuscular tranexamic acid in children with sickle cell disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(12), 2852-2863. doi:10.1111/bcp.13750
- Gruen, R. L., Mitra, B., Bernard, S. A., McArthur, C. J., Burns, B., Gantner, D. C., ... PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. (2023). Prehospital

- tranexamic acid for severe trauma. *New England Journal of Medicine*, 389(2), 127-136. doi:10.1056/NEJMoa2215457
- Gunn, F., Stevenson, R., Almuwallad, A., Rossetto, A., Vulliamy, P., Brohi, K., & Davenport, R. (2024). A comparative analysis of tranexamic acid dosing strategies in traumatic major hemorrhage. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 96(2), 216-224. doi:10.1097/TA.0000000000004177
- Hardin, J., Seltzer, J., Moriguchi, R., Yeung, K., Galust, H., Corbett, B., ... Suhandynata, R. T. (2024). Tranexamic acid neurotoxicity after nebulization and BAL. *Chest*, 166(4), e101-e103. doi:10.1016/j.chest.2024.05.021
- Hinson, H. E., Rowell, S. E., Schreiber, M. A., Phelps, R., Dorlac, W., & Guyette, F. X. (2024). Hemorrhagic progression of traumatic intracranial hemorrhage in the prehospital tranexamic acid use for traumatic brain injury trial. *Journal of Neurotrauma*, 41(5-6), 642-649.
- Hosseinalhashemi, M., Aliniagerdroudbari, E., Farzad, F., Akrami, K., Alavi, C. E., & Mokhtari, M. (2019). Use of intranasal tranexamic acid in primary epistaxis in emergency department. *American Journal of Emergency Medicine*, 37(12), 2134-2137.
- Imach, S., Wafaisade, A., Lefering, R., Böhmer, A., Schieren, M., Suárez, V., ... TraumaRegister DGU. (2021). The impact of prehospital tranexamic acid on mortality and transfusion requirements: Match-pair analysis from the nationwide German TraumaRegister DGU®. *Critical Care*, 25(1), 277. doi:10.1186/s13054-021-03701-7
- Kinoshita, T., Watanabe, K., Sakamoto, T., Hagiwara, Y., Chiba, T., Nakayama, Y., ... Ohsaka, H. (2021). Tranexamic acid

in hemoptysis management: A nationwide inpatient database study in Japan. *Respiratory Investigation*, 59(2), 232-238.

- Lawati, K. A., Sharif, S., Maqbali, S. A., Rimawi, H. A., Petrosoniak, A., Belley-Cote, E. P., ... Rochweg, B. (2021). Efficacy and safety of tranexamic acid in acute traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Intensive Care Medicine*, 47(1), 14-27. doi:10.1007/s00134-020-06279-w
- Lin, P. S., Yao, Y. T., Turan, A., & Sessler, D. I. (2025). Tranexamic acid-induced anaphylaxis: A systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 81(8), 1119-1127. doi:10.1007/s00228-025-03857-z
- Mahmood, A., Needham, K., Shakur-Still, H., Harris, T., Jamaluddin, S. F., Davies, D., ... Roberts, I. (2021). Effect of tranexamic acid on intracranial haemorrhage and infarction in patients with traumatic brain injury: A pre-planned substudy in a sample of CRASH-3 trial patients. *Emergency Medicine Journal*, 38(4), 270-278. doi:10.1136/emmermed-2020-210424
- Mazzei, M., Donohue, J. K., Schreiber, M., Rowell, S., Guyette, F. X., Cotton, B., ... Sperry, J. L. (2024). Prehospital tranexamic acid is associated with a survival benefit without an increase in complications: Results of two harmonized randomized clinical trials. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 97(5), 697-702. doi:10.1097/TA.0000000000004315
- Mitra, B., Jorgensen, M., Reade, M. C., Keegan, A., Holley, A., Farmer, S., ... Clinical and Consumer Reference group. (2024). Patient blood management guideline for adults

- with critical bleeding. Medical Journal of Australia, 220(4), 211-216. doi:10.5694/mja2.52212
- O'Brien, K. L., Shainker, S. A., & Lockhart, E. L. (2018). Transfusion management of obstetric hemorrhage. Transfusion Medicine Reviews, 32(4), 249-255. doi:10.1016/j.tmr.2018.05.003
- Osawa, I., Goto, T., & Roberts, I. (2025). Tranexamic acid for trauma: Optimal timing of administration based on the CRASH-2 and CRASH-3 trials. British Journal of Surgery, 112(4), znaf079. doi:10.1093/bjs/znaf079
- Raza, S. S., Tatum, D., Nordham, K. D., Broome, J. M., Keating, J., Maher, Z., ... Taghavi, S. (2025). Tranexamic acid and pulmonary complications: A secondary analysis of an EAST multicenter trial. American Surgeon, 91(1), 107-114. doi:10.1177/00031348241268109
- Roberts, I., Shakur-Still, H., Aeron-Thomas, A., Beaumont, D., Belli, A., Brenner, A., ... Williams, J. (2021). Tranexamic acid to reduce head injury death in people with traumatic brain injury: The CRASH-3 international RCT. Health Technology Assessment, 25(26), 1-76. doi:10.3310/hta25260
- Rowell, S. E., Meier, E. N., McKnight, B., Kannas, D., May, S., Sheehan, K., ... Schreiber, M. A. (2020). Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury. JAMA, 324(10), 961-974. doi:10.1001/jama.2020.8958
- Stitt, G., Spinella, P. C., Bochicchio, G. V., Roberts, I., Downes, K. J., & Zuppa, A. F. (2024). Population pharmacokinetic modelling and simulation of tranexamic acid in adult

trauma patients. British Journal of Clinical Pharmacology,
90(8), 1932-1941. doi:10.1111/bcp.16075

YAŞLILIKTA GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR VE RUH SAĞLIĞI: KONSÜLTASYON LİYEZON PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİ YAKLAŞIMI

Ayşe ŞENTÜRK¹

Ayşe Kuzu DURMAZ²

1. GİRİŞ

Yaşlanma sürecinde insan gerek fizyolojik gerekse psikolojik pek çok değişim yaşamakta ve ilerleyen yaşla birlikte sağlık riskleri artmaktadır (Kuzu, 2023). Yaşlanmak fizyolojik, psikolojik ve sosyal değişimleri beraberinde getirirken, bu değişimler bireyin yaşam kalitesi ve işlevselliği üzerinde belirleyici olmaktadır (Fillit, Rockwood, & Young, 2017). Dünya genelinde yaşlı nüfusun giderek artması, yaşlı bireylerin sağlık sorunlarının daha kapsamlı ve bütüncül bir yaklaşımla ele alınmasını da zorunlu kılmaktadır (United Nations, 2020; World Health Organization, 2022). Bu bağlamda, yaşlı bireylerde yaşa bağlı gelişen fizyolojik değişikliklerin ruhsal süreçlerle birlikte ele alınması ve bakımın bütüncül bir yaklaşımla planlanmasını gerektirmektedir.

Yaşlı popülasyonda sık karşılaşılan sağlık sorunlarından biri gastrointestinal sistem (GİS) bozukluklarıdır. Kabızlık, dispepsi, gastroözofageal reflü, irritabl bağırsak sendromu ve beslenme bozuklukları yaşlı bireylerde yaygın olarak görülmekte

¹ Uzm. Hemşire, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Hastanesi, ORCID: 0000-0001-8519-9183.

² Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Ahmet Erdoğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ORCID: 0000-0003-0181-8747.

ve sıklıkla kronikleşmektedir (Camilleri, Cowen, & Koch, 2008; Lacy et al., 2023). Son yıllarda yapılan çalışmalar, GİS sorunlarının yalnızca fizyolojik bir problem olarak ele alınmasının yetersiz olduğunu, bu sorunların ruh sağlığı ile yakın ve çift yönlü bir ilişki içinde bulunduğunu ortaya koymaktadır (Drossman, 2016; Fond et al., 2014; Koloski, Jones, & Talley, 2012). Özellikle depresyon, anksiyete ve bilişsel bozukluklar gibi psikiyatrik durumların, gastrointestinal semptomların ortaya çıkışı ve şiddeti üzerinde etkili olduğu; aynı şekilde kronik GİS sorunlarının da ruhsal bozuklukları tetikleyebildiği bildirilmektedir (Cryan & Dinan, 2012; Locke, Weaver, Melton, & Talley, 2004).

Bu karşılıklı etkileşim, yaşlı bireylerin bakımında disiplinler arası ve bütüncül yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymakta ve psikiyatri hemşireliğinin rolünü ön plana çıkarmaktadır. Psikiyatri hemşireliği, bireyin biyolojik, psikolojik ve sosyal boyutlarını birlikte ele alan yaklaşımıyla yaşlı popülasyonda GİS sorunları ile ruh sağlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve yönetiminde temel bir rol üstlenmektedir (Happell, Platania-Phung, & Scott, 2019). Hemşireler semptomların erken tanınması, psikososyal destek sağlanması, hasta ve aile eğitimi ile multidisipliner ekip koordinasyonunun yürütülmesinde kilit konumda yer almaktadır.

Psikiyatri hemşireliğinin bu bütüncül yaklaşımı, genel hastane ortamlarında Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi (KLP) hemşireliği aracılığıyla klinik uygulamaya yansımaktadır. Fiziksel hastalık nedeniyle izlenen yaşlı bireylerde ruh sağlığına yönelik risklerin erken tanınması, semptomların izlenmesi ve uygun müdahalelerin planlanması KLP hemşireliğinin temel sorumluluk alanlarını oluşturmaktadır. Bu kapsamda KLP hemşireleri, hem fiziksel hastalığın seyrini etkileyen psikiyatrik belirtilerin yönetiminde hem de yaşlı bireyin yaşam kalitesinin korunmasında merkezi bir rol üstlenmektedir. Özellikle

gastrointestinal sorunların eşlik ettiği klinik tablolarda deliryum, depresyon ve anksiyete taramalarının sistematik olarak yürütülmesi, bakımın etkinliğini artıran temel uygulamalar arasında yer almaktadır (Sharrock & Happell, 2019).

Bu çalışmanın amacı, yaşlı popülasyonda sık görülen gastrointestinal sistem sorunları ile ruh sağlığı arasındaki karşılıklı ilişkiyi güncel literatür ışığında bütüncül bir perspektifle incelemek ve psikiyatri hemşireliği ile Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi hemşireliğinin bu süreçteki rolünü ortaya koymaktır.

2. YAŞLI POPÜLASYONDA GASTROİNTESTİNAL SİSTEM SORUNLARININ GENEL ÖZELLİKLERİ

Yaşlanma ile birlikte gastrointestinal sistemde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler arasında gastrointestinal motilitenin yavaşlaması, mide- bağırsak geçiş süresinin artması ve sfinkter fonksiyonlarının zayıflaması yer almaktadır (Camilleri, Cowen, & Koch, 2008; Saffrey, 2014). Bu fizyolojik değişiklikler, yaşlı bireylerde GİS semptomlarının daha sık görülmesine zemin hazırlamaktadır (Gallegos-Orozco, Foxx-Orenstein, Sterler, & Stoa, 2012). Fazla ilaç kullanımı, fiziksel aktivite azalması, beslenme yetersizlikleri ve kronik hastalıkların varlığı da GİS sorunlarının ortaya çıkmasında önemli rol oynarken (Maher, Hanlon, & Hajjar, 2014; Morley, 2015); yalnızlık, sosyal izolasyon ve kayıp deneyimleri gibi psikososyal faktörler de gastrointestinal semptomların algılanmasını ve şiddetini artırabilmektedir (Holt-Lunstad, Smith, & Layton, 2010). Bu durum, GİS sorunlarının ruh sağlığı ile olan ilişkisini daha da belirgin hale getirmektedir.

Kronik seyir gösteren gastrointestinal yakınmalar, fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların klinik görünümü içinde değerlendirilmektedir. Fonksiyonel gastrointestinal

bozukluklar, güncel literatürde “bağırsak–beyin etkileşim bozuklukları” (Disorders of Gut–Brain Interaction, DGBI) olarak tanımlanmaktadır (Drossman, 2016; Drossman & Hasler, 2016). Bu bozukluklar, organik bir patoloji olmaksızın ortaya çıkan ancak bireyin günlük yaşamını önemli ölçüde etkileyen semptomlarla karakterizedir (Chang, 2004). İrritabl bağırsak sendromu ve fonksiyonel dispepsi, yaşlı bireylerde sıklıkla bildirilen DGBI türlerindendir (Vasant et al., 2021).

2.1. Bağırsak–Beyin Eksen ve Yaşlanma

Bağırsak–beyin eksen, gastrointestinal sistem ile merkezi sinir sistemi arasında gerçekleşen çift yönlü ve çok katmanlı bir iletişim ağıdır (Carabotti, Scirocco, Maselli, & Severi, 2015; Mayer, Tillisch, & Gupta, 2015). Bu eksen; enterik sinir sistemi, vagus siniri, hipotalamus–hipofiz–adrenal (HPA) aksı, bağışıklık sistemi ve bağırsak mikrobiyotası aracılığıyla düzenlenmektedir (Furness, 2012). Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu eksenin yalnızca sindirim fonksiyonlarıyla değil, aynı zamanda duygu durum, stres yanıtı ve bilişsel süreçlerle de yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Cryan & Dinan, 2012; O’Toole & Jeffery, 2015). Yaşlanma süreci, bağırsak–beyin ekseninin tüm bileşenlerini etkilemektedir. yaşlı bireylerde bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinde azalma, yararlı bakteri türlerinde düşüş ve patojenik mikroorganizmaların baskın hale gelmesi sıkça bildirilmektedir (Claesson et al., 2012; Biagi et al., 2010). Bu durum “disbiyozis” olarak tanımlanmakta ve sistemik inflamasyonun artışıyla ilişkilendirilmektedir (Vogt et al., 2017). Artmış inflamatuvar sitokinler, hem bağırsak geçirgenliğini bozmakta hem de kan–beyin bariyerini etkileyerek nöroinflamatuvar süreçleri tetikleyebilmektedir (McEwen & Akil, 2020). HPA aksının yaşlanmayla birlikte regülasyonunun bozulması, stres yanıtının uzamasına ve kortizol düzeylerinde kronik artışa yol açabilmektedir (Sapolsky, 2004). Kortizol düzeylerindeki bu değişiklikler, gastrointestinal motiliteyi ve

sekresyonu etkileyerek GİS semptomlarını şiddetlendirmekte; aynı zamanda depresyon ve anksiyete gibi ruhsal bozuklukların ortaya çıkma riskini artırmaktadır (Ömür & Kalkan, 2023).

Yaşlılıkla beraber gelişen değişikliklerden biri de bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolitlerin dengesinin bozulmasıdır. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri, triptofan metabolitleri ve gama-aminobütirik asit (GABA) gibi nöroaktif maddeler, merkezi sinir sistemi üzerinde doğrudan etkilidir (Jenkins, Nguyen, Polglaze, & Bertrand, 2016). Yaşlı popülasyonda bu metabolitlerin dengesinin bozulması, duygudurum regülasyonunda rol oynayan nörotransmitter sistemlerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Cryan & Dinan, 2012).

3. YAŞLI POPÜLASYONDA GASTROİNTESTİNAL SİSTEM İLİŞKİLİ RUH SAĞLIĞI SORUNLARI

Yaşlı popülasyonda gastrointestinal sistem ile merkezi sinir sistemi arasındaki etkileşim, ruh sağlığı üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır (Yassin et al., 2025; Wang, Buffington, & Salas, 2024). Yaşlanmayla birlikte bağırsak mikrobiyotasında çeşitlilik azalmakta, disbiyozis ve sistemik inflamasyon riski artmaktadır (Eskandar et al., 2025; Góralczyk-Bińkowska, Szmajda-Krygier, & Kozłowska, 2022). Bu fizyolojik değişiklikler, hem gastrointestinal semptomların şiddetini hem de duygudurum ve bilişsel işlevleri etkileyebilir (Yassin et al., 2025; Smith et al., 2024). Dolayısıyla gastrointestinal sistem ile ruh sağlığı arasındaki bu karmaşık ilişki, geriatrik popülasyonda psikiyatrik tabloların anlaşılabilmesi için temel bir çerçeve oluşturmaktadır (Wang et al., 2024; Góralczyk-Bińkowska et al., 2022).

3.1. Depresyon

Depresyon, yaşlı popülasyonda en sık görülen ruhsal bozukluklardan biridir ve sıklıkla somatik belirtilerle birlikte seyreder (Blazer, 2002; Fiske, Wetherell, & Gatz, 2009; Alexopoulos, 2005). Yaşlı bireylerde depresyonun tanınması, fiziksel hastalıklar ve yaşlanmaya bağlı değişiklikler nedeniyle zorlaşabilmektedir (Van Oudenhove et al., 2016). Gastrointestinal semptomlar, yaşlı bireylerde depresyonun maskelenmiş belirtileri arasında yer alabilmektedir (Mikocka-Walus, Turnbull, Holtmann, & Andrews, 2007). Literatürde, kronik gastrointestinal sorunlar ile depresyon arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmektedir (Fond et al., 2014; Vasant et al., 2021; Dinan & Cryan, 2017). Özellikle kabızlık, irritabl bağırsak sendromu ve fonksiyonel dispepsi gibi kronik ve tekrarlayıcı GİS sorunları, depresif belirtilerle anlamlı düzeyde ilişkilidir (Alexopoulos, 2005; Durmaz, Soysal, Ellidokuz, & Isik, 2018). Bu ilişki çift yönlüdür; depresyon gastrointestinal motiliteyi ve ağrı algısını etkilerken, uzun süreli GİS semptomları da bireyin psikolojik iyi oluşunu olumsuz yönde etkilemektedir (Van Oudenhove et al., 2016). Yaşlı bireylerde GİS sorunlarına eşlik eden depresyon, yaşam kalitesinde belirgin düşüşe, sosyal izolasyona ve bakım gereksiniminin artmasına yol açmaktadır (Chang, 2004; Holt-Lunstad, Smith, & Layton, 2010). Özellikle fekal inkontinans veya şiddetli kabızlık yaşayan yaşlı bireylerde utanç, suçluluk ve çaresizlik duygularının geliştiği; bu duyguların depresif süreci derinleştirdiği bildirilmektedir (Fiske et al., 2009).

Biyolojik açıdan bakıldığında, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin serotonin metabolizmasını etkilediği ve bu durumun depresyon patofizyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (Cryan & Dinan, 2012; Jenkins, Nguyen, Polglaze, & Bertrand, 2016). Serotoninin büyük bir kısmının gastrointestinal sistemde sentezlendiği göz önünde bulundurulduğunda, GİS fonksiyonlarındaki bozulmaların

duygudurum üzerinde doğrudan etkili olabileceği anlaşılmaktadır (Jenkins et al., 2016).

Ayrıca, depresyonu olan yaşlı bireylerde kullanılan antidepresan ilaçların gastrointestinal yan etkileri de dikkatle izlenmelidir. Bulantı, kabızlık ve iştah değişiklikleri gibi yan etkiler, hem tedaviye uyumu azaltmakta hem de GİS semptomlarını şiddetlendirebilmektedir (Maher, Hanlon, & Hajjar, 2014).

3.2. Anksiyete

Anksiyete bozuklukları, yaşlı popülasyonda sıklıkla görülen ancak çoğu zaman yeterince tanılanamayan ruhsal sorunlar arasında yer almaktadır (Blazer, 2002; Fiske et al., 2009; Alexopoulos, 2005). Yaşlı bireylerde anksiyete, somatik yakınmalarla birlikte seyrettiğinden, gastrointestinal sistem semptomları bu tablonun önemli bir parçasını oluşturmaktadır (Locke, Weaver, Melton, & Talley, 2004). Gastrointestinal sistem ile anksiyete arasındaki ilişki, bağırsak-beyin eksenini çerçevesinde ele alındığında belirgin bir çift yönlü etkileşim göstermektedir (Carabotti, Scirocco, Maselli, & Severi, 2015; Mayer, Tillisch, & Gupta, 2015). Anksiyete durumunda sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması, gastrointestinal motilite ve sekresyon üzerinde doğrudan etkili olmakta ve GİS semptomlarının şiddetlenmesine neden olmaktadır (Ömür & Kalkan, 2023). Öte yandan, kronik ve öngörülemez gastrointestinal şikâyetler, yaşlı bireylerde kontrol kaybı algısını artırarak anksiyete düzeyinin yükselmesine yol açmaktadır (Dinan & Cryan, 2017).

Yaşlı bireylerde özellikle irritabl bağırsak sendromu ve fonksiyonel dispepsi gibi GİS bozukluklarının anksiyete ile güçlü bir ilişki içinde olduğu bildirilmektedir (Koloski, Jones, & Talley, 2012; Fond et al., 2014; Vasant et al., 2021).. Bu bireylerde visseral hassasiyetin artması, ağrı algısının güçlenmesine ve

semptomlara yönelik aşırı odaklanmaya neden olabilmektedir (Durmaz, Soysal, Ellidokuz, & Isik, 2018).

Yaşlı bireylerde anksiyete ile ilişkili GİS sorunlarının değerlendirilmesinde psikososyal faktörlerin göz önünde bulundurulması önemlidir (Holt-Lunstad, Smith, & Layton, 2010). Yalnızlık, eş kaybı, fiziksel bağımlılık ve kronik hastalıklar, anksiyete belirtilerini artıran temel risk faktörleri arasında yer almaktadır (Blazer, 2002).

3.3. Kognitif Bozulma, Demans

Yaşlı popülasyonda kognitif bozulma ve demans, bireyin işlevselliğini ve bakım gereksinimini önemli ölçüde etkileyen klinik durumlar arasında yer almaktadır (Blazer, 2002). Yapılan araştırmalar, gastrointestinal sistem ile kognitif işlevler arasında anlamlı ilişkiler bulunduğunu göstermektedir (Claesson et al., 2012; Vogt et al., 2017).

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin nöroinflamasyon ve nörodejeneratif süreçlerle ilişkili olabileceği, özellikle Alzheimer hastalığında belirgin mikrobiyota farklılıklarının bulunduğu bildirilmektedir (Vogt et al., 2017; McEwen & Akil, 2020).

Demans tanısı almış bireylerde kabızlık, yutma güçlüğü, beslenme yetersizlikleri ve fekal inkontinans gibi gastrointestinal sorunlar yaygın olarak görülmekte ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Gallegos-Orozco et al., 2012; Bharucha, Pemberton, & Locke, 2013). GİS sorunlarının yeterince yönetilememesi, davranışsal ve psikolojik semptomların şiddetlenmesine neden olabilmektedir (McEwen & Akil, 2020).

Demanslı bireylerde görülen ajitasyon, huzursuzluk ve agresyon gibi davranışsal belirtiler ile gastrointestinal rahatsızlıklar arasında ilişki olduğu (Mikocka-Walus et al., 2007); özellikle iletişim güçlüğü yaşayan bireylerde, ağrı ve rahatsızlığın

davranışsal değişikliklerle ifade edildiği görülmektedir (Townsend, 2018).

4. PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİ AÇISINDAN YAŞLI BİREYLERDE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE RUH SAĞLIĞI DEĞERLENDİRMESİ

Yaşlı bireylerde gastrointestinal sistem sorunları ile ruh sağlığı arasındaki ilişkinin doğru biçimde değerlendirilebilmesi, bütüncül ve sistematik bir hemşirelik yaklaşımını gerektirmektedir (Townsend, 2018; Videbeck, 2020). Psikiyatri hemşireleri, yaşlı bireylerin ruhsal durumlarını değerlendirirken yalnızca psikiyatrik belirtilere odaklanmamalı; eş zamanlı olarak gastrointestinal semptomları, beslenme alışkanlıklarını, ilaç kullanımını ve yaşam biçimi faktörlerini de kapsamlı biçimde ele almalıdır (Maher, Hanlon, & Hajjar, 2014; Morley, 2015).

Geriatrik değerlendirme sürecinde, yaşlı bireylerin gastrointestinal yakınmalarını ifade etme biçimleri farklılık gösterebilmektedir. Özellikle depresyon, anksiyete ve kognitif bozulma varlığında, bireyler somatik şikâyetleri daha ön planda dile getirebilmekte veya rahatsızlıklarını sözel olarak ifade etmekte zorlanabilmektedir (Blazer, 2002; Alexopoulos, 2005). Bu durum, gastrointestinal sistem sorunlarının ruhsal belirtilerin bir parçası olarak gözden kaçmasına neden olabilmektedir (Mikocka-Walus et al., 2007).

5. YAŞLI BİREYLERDE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM SORUNLARI VE RUH SAĞLIĞINA YÖNELİK PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİ VE KONSÜLTASYON LİYEZON PSİKİYATRİ HEMŞİRELİĞİ GİRİŞİMLERİ

Psikiyatri hemşireliği ve Konsültasyon Liyezon Psikiyatri (KLP) hemşireliği, yaşlı bireylerde gastrointestinal sistem sorunları ile ruhsal belirtiler arasındaki etkileşimin yönetiminde bütüncül bakımın temelini oluşturmaktadır (Townsend, 2018; Videbeck, 2020; Morley, 2015).

Bu doğrultuda psikiyatri hemşireliği ve KLP hemşireliği kapsamında yürütülen temel girişimler aşağıda özetlenmektedir.

- **Bütüncül değerlendirme ve izlem:** Yaşlı bireylerin gastrointestinal semptomları, ruhsal durum, stres düzeyi, beslenme alışkanlıkları, sıvı alımı ve ilaç kullanımı ile birlikte ele alınmalı; depresyon, anksiyete ve deliryum riskleri tarama ölçekleri ve klinik değerlendirme formları kullanılarak düzenli olarak taranmalıdır (Townsend, 2018; Maher, Hanlon, & Hajjar, 2014; Blazer, 2002; Fiske, Wetherell, & Gatz, 2009; Alexopoulos, 2005).
- **İlaç yan etkilerinin izlenmesi ve tedaviye uyumun desteklenmesi:** Antipsikotik ve antikolinerjik ilaçların kabızlık riskini artırabileceği dikkate alınmalı, ilaç yan etkileri izlenerek bireyin klinik gereksinimlerine uygun bakım sağlanmalıdır (Townsend, 2018; Maher et al., 2014).
- **Psikoeğitim uygulamaları:** Psikoeğitim kapsamında yaşlı bireylere ve bakım verenlere gastrointestinal sistem ile ruh sağlığı arasındaki ilişkinin açıklanması, semptomların anlaşılmasını ve erken fark edilmesini kolaylaştırmaktadır. Bu süreçte sağlıklı beslenme,

yeterli sıvı alımı, lif tüketimi ve düzenli fiziksel aktiviteye yönelik bilgilendirme ve davranışsal rehberlik, öz bakım becerilerinin güçlenmesine katkı sağlamaktadır (Carabotti et al., 2015; Mayer et al., 2015; Morley, 2015)..

- **Stres azaltıcı ve psikososyal destek girişimleri:** Gevşeme egzersizleri, nefes teknikleri, mindfulness temelli uygulamalar ve destekleyici iletişim, anksiyete ve depresyon belirtilerini azaltarak gastrointestinal semptomların hafifletmektedir (Sapolsky, 2004; Ömür & Kalkan, 2023; Dinan & Cryan, 2017).
- **Beslenme düzeninin desteklenmesi:** Liften zengin beslenme ve yeterli sıvı alımının kabızlığın önlenmesinde ve psikolojik sıkıntıların azaltılmasında etkili olmaktadır (Gallegos-Orozco et al., 2012; Bharucha, Pemberton, & Locke, 2013; Morley, 2015).
- **Bilişsel bozukluğu olan bireylerde semptom odaklı bakım:** Demanslı bireylerde gastrointestinal rahatsızlıkların davranışsal belirtilerle ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalı; nonfarmakolojik bakım girişimleri; ağrı ve rahatsızlığın davranışsal ipuçları üzerinden değerlendirilmesi, düzenli tuvalet alışkanlıklarının desteklenmesi, beslenme düzeninin yapılandırılması, çevresel stresörlerin azaltılması ve destekleyici iletişimin güçlendirilmesi gibi uygulamaların önceliklendirilmesi hem gastrointestinal semptomların hafifletilmesine hem de ajitasyon ve huzursuzluk gibi davranışsal belirtilerin azalmasına katkı sağlamaktadır (Townsend, 2018; McEwen & Akil, 2020).

- **Bakım verenlerin desteklenmesi:** Bakım verenlere yönelik danışmanlık ve bilgilendirme hizmetleri bakım yükünü azaltmakta ve bakım kalitesini artırmaktadır (Townsend, 2018; Videbeck, 2020; Holt-Lunstad et al., 2010).

Tüm bu girişimler yaşlı bireylerin fiziksel ve ruhsal iyilik halini birlikte destekleyen sürdürülebilir bir bakım modelin oluşmasında etkili olan girişimlerdir.

6. SONUÇ

Yaşlı bireylerde gastrointestinal sistem sorunları ile ruh sağlığı arasındaki ilişkinin bağırsak–beyin eksenini üzerinden çok boyutlu bir etkileşim içinde seyrettiği güncel literatürle açık biçimde ortaya konmaktadır (Yassin et al., 2025; Wang et al., 2024; Eskandar et al., 2025; Góralczyk-Bińkowska et al., 2022; Smith et al., 2024). Bu etkileşim, gastrointestinal semptomların yalnızca fizyolojik süreçlerle açıklanamayacağını ve ruhsal belirtilerle birlikte bütüncül biçimde ele alınması gerektiğini göstermektedir.

Bu çerçevede psikiyatri hemşireliği geriatrik bireyin biyopsikososyal gereksinimlerini kapsayan değerlendirme ve bakım sürecinde temel bir rol üstlenirken, Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi hemşireliği genel hastane ortamlarında fiziksel hastalıkla birlikte ortaya çıkan ruhsal belirtilerin erken tanınması ve bakımın koordinasyonunda kilit bir konumda yer almaktadır (Sharrock & Happell, 2019). Güncel klinik yaklaşımlar, KLP hemşireliği temelli bütüncül bakım modellerinin hem gastrointestinal semptomların yönetimini güçlendirdiğini hem de ruhsal iyilik halini desteklediğini göstermektedir.

Sonuç olarak yaşlı bakımında gastrointestinal sistem sorunları ile ruh sağlığının birlikte ele alınması ve bu sürecin Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi hemşireliği uygulamalarıyla yapılandırılması, bakım kalitesinin artırılmasında temel bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKÇA

- Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005;365(9475): 1961–1970.
- Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology*. 2013;144(1): 218–238.
- Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota. *Ageing Research Reviews*. 2010;9(4): 382–392.
- Blazer DG. Depression in late life. New York: Springer; 2002. 85–110.
- Camilleri M, Cowen T, Koch TR. Enteric neurodegeneration in ageing. *Neurogastroenterology & Motility*. 2008;20(4): 418–429.
- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis. *Annals of Gastroenterology*. 2015;28(2): 203–209.
- Chang L. Epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;20(Suppl 7): 31–39.
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410): 178–184.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(10): 701–712.
- Dinan TG, Cryan JF. The microbiome–gut–brain axis in health and disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017;46(1): 77–89.

- Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features. *Gastroenterology*. 2016;150(6): 1262–1279.
- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6): 1257–1261.
- Durmaz B, Soysal P, Ellidokuz H, Isik AT. Validity and reliability of the Geriatric Depression Scale-15 (short form) in Turkish older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2018;76: 173–178.
- Eskandar K, et al. The gut–brain axis in depression, anxiety, and schizophrenia: a scoping review of mechanisms, biomarkers, and therapeutic implications. *Middle East Current Psychiatry*. 2025;32: 87.
- Fillit HM, Rockwood K, Young JB. *Brocklehurst’s textbook of geriatric medicine and gerontology*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 12–35.
- Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2009;5: 363–389.
- Fond G, Loundou A, Hamdani N, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2014;264(8): 651–660.
- Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2012;9(5): 286–294.
- Gallegos-Orozco JF, Foxx-Orenstein AE, Sterler SM, Stoa JM. Chronic constipation in the elderly. *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(1): 18–25.
- Góralczyk Bińkowska A, Szmajda Krygier D, Kozłowska E. The microbiota–gut–brain axis in psychiatric disorders.

International Journal of Molecular Sciences.
2022;23(19): 11245.

Happell B, Platania-Phung C, Scott D. Mental health nurse education today. *International Journal of Mental Health Nursing*. 2019;28(1): 3–7.

Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk. *PLoS Medicine*. 2010;7(7): 1–20.

Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood. *Nutrients*. 2016;8(9): 1–16.

Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome. *Gut*. 2012;61(9): 1282–1290.

Kuzu A. Yaşlılık ve İntihar. *Yaşlanma Sürecinde Ruh Sağlığı*. Akademisyen Kitabevi; 2023. 423–436.

Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG clinical guideline: management of chronic idiopathic constipation in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2023;118(1): 21–39.

Locke GR, Weaver AL, Melton LJ, Talley NJ. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders. *American Journal of Gastroenterology*. 2004;99(2): 350–357.

Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014;13(1): 57–65.

Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(3): 926–938.

- McEwen BS, Akil H. Revisiting the stress concept: implications for affective disorders and medical illness. *Journal of Neuroscience*. 2020;40(1): 12–21.
- Mikocka-Walus A, Turnbull D, Holtmann G, Andrews JM. Psychological comorbidity in gastrointestinal disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(9): 1080–1087.
- Morley JE. Nutrition and the aging gut. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2015;31(3): 387–399.
- O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*. 2015;350(6265): 1214–1215.
- Ömür S, Kalkan I. Fermente besinlerin beyin-bağırsak eksenini ve psikiyatrik bozukluklara etkisi. *İstanbul Kültür Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2023;8(3): 1087–1093.
- Sapolsky RM. *Why zebras don't get ulcers*. 3rd ed. New York: Holt; 2004. 245–278.
- Saffrey MJ. Aging of the mammalian gastrointestinal tract. *Age*. 2014;36(3): 929–947.
- Sharrock J, Happell B. The role of the consultation-liaison mental health nurse in general hospitals. *Journal of Clinical Nursing*. 2019;28(3–4): 512–521.
- Smith J, et al. The interplay between gut microbiota and cognitive functioning in the healthy aging population: systematic evidence of the gut brain axis. *Nutrients*. 2024;16(6): 852.
- Townsend MC. *Psychiatric mental health nursing: concepts of care in evidence-based practice*. 9th ed. Philadelphia: F.A. Davis; 2018. 411–445.
- United Nations. *World population ageing 2020 highlights*. New York: United Nations; 2020. 1–45.

- Van Oudenhove L, Levy RL, Crowell MD, et al. Biopsychosocial aspects of functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6): 1355–1367.
- Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on disorders of gut–brain interaction. *Gut*. 2021;70(7): 1214–1240.
- Videbeck SL. *Psychiatric-mental health nursing*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. 362–389.
- Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer’s disease. *Scientific Reports*. 2017;7: 1–11.
- Wang IC, Buffington SA, Salas R. Microbiota gut brain axis in psychiatry: focus on depressive disorders. *Current Epidemiology Reports*. 2024;11(4): 222–232.
- Wolitzky-Taylor KB, Castriotta N, Lenze EJ, Stanley MA, Craske MG. Anxiety disorders in older adults. *Depression and Anxiety*. 2010;27(2): 190–201.
- World Health Organization. *Ageing and health*. Geneva: WHO; 2022. 3–28.
- Yassin LK, Skrabulyte Barbulescu J, Alshamsi SH, Saeed S, Alkuwaiti SH, Almazrouei S, et al. The microbiota gut brain axis in mental and neurodegenerative disorders: opportunities for prevention and intervention. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2025;17: 1667448

BIOCHEMICAL DIAGNOSTIC PARAMETERS OF METABOLIC DISEASES

Ünsal Veli ÜSTÜNDAĞ¹

Fümet Duygu ÜSTÜNDAĞ²

1. INTRODUCTION

Metabolic diseases are defined as a variety of different clinical conditions that are caused by disorders of the multiple-layered regulatory mechanisms of energy homeostasis, carbohydrate, lipid, and protein metabolism, and are characterized by the presence of strong pathophysiological relationships. These metabolic disorders, such as Type 2 Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease, are manifestations of different and integrally related pathological processes that are caused by different biochemical and molecular mechanisms such as disorders of carbohydrate and lipid metabolism, inflammation, mitochondrial dysfunction, and endothelial dysfunction. Despite the fact that the biochemical and clinical manifestations of these metabolic disorders are different and are located in different organs and systems, the integrative and hierarchical architecture of metabolic disorders is such that these different metabolic disorders are often characterized by the presence of overlapping pathophysiological mechanisms, and the presence of one

¹ Assistant Professor, Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, ORCID:0000-0003-0804-1475.

² Assistant Professor, Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, ORCID:0000-0001-5290-8924.

metabolic disorder is often the prerequisite for the occurrence of other metabolic disorders. Thus, the laboratory diagnosis of metabolic disorders cannot be explained by the results of measurement of only one biochemical parameter; rather, it should involve the hierarchical and systematic assessment and interpretation of different biochemical and laboratory tests such as those for carbohydrate and lipid metabolism, liver function, inflammation, and energy metabolism.

This chapter offers a comprehensive overview of a wide range of biochemistry parameters for the integrated biochemical evaluation of various metabolic diseases, ranging from parameters of carbohydrate metabolism and glycemic control to lipid metabolism, adipokine and inflammatory marker profiles, liver function tests, fibrosis indices, and incretin, which plays a key role in the regulation of the enteroendocrine system. Each of these parameters is discussed in terms of its analytical performance characteristics in terms of accuracy, precision, measuring range, and standardization; pre-analytical influences; and decision levels for clinicians; in addition to a detailed discussion of the pathophysiology of biochemical tests in order to better understand the laboratory tests and their implications for clinicians. The actual computation of various parameters and decision levels is exclusively based on data validated by international guidelines and meta-analyses; areas where consensus is not established and practice varies among clinicians have been discussed accordingly.

2. GLUCOSE METABOLISM PARAMETERS AND ANALYTICAL QUALITY CRITERIA

2.1. Fasting Plasma Glucose and Oral Glucose Tolerance Test

Fasting plasma glucose (FPG) is determined in venous plasma after a minimum fasting period of 8 hours. The ADA 2024 Standards of Care state that FPG levels ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) are diagnostic of T2DM, and levels between 100-125 mg/dL are indicative of prediabetes. After administering 75g OGTT, if 2-hour levels are ≥ 200 mg/dL, they are indicative of T2DM, and levels between 140-199 mg/dL are indicative of impaired glucose tolerance (IGT) (American Diabetes Association [ADA], 2024). Pre-analytical factors directly affect the measurement of glucose levels. Failure to use fluoride tubes will lead to falsely low results, with 5 to 7 mg/dL being decreased each hour at room temperature because of the process of glycolysis. Hematocrit levels >55 and hemolysis are well-known factors that affect the results of both enzymatic (hexokinase) and glucose oxidase methods. CLSI EP7-A2, published by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), is a standard document outlining the principles for the evaluation of analytical interference in clinical laboratory tests; the total allowable error (TEa) for the measurement of glucose levels has been defined as ± 10 mg/dL or $\pm 10\%$ according to the CLIA norm.

2.2. HbA1c: IFCC/NGSP Standardization and Analytical Competence

Measurement of HbA1c is reported globally using two separate reference standardization systems, and they are known as the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) and the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). The IFCC system reports HbA1c levels in mmol/mol, while the NGSP system reports

HbA1c levels using the conventional percentage (%) unit and is commonly used in clinical practice, especially in diabetes diagnosis and monitoring. In order to avoid measurement discrepancies between these two reference standardization systems, a standard conversion relationship has been developed and is expressed by the master equation below.

$$\text{NGSP (\%)} = [0.09148 \times \text{IFCC (mmol/mol)}] + 2.152$$

This equation is validated by the IFCC and NGSP networks (NGSP, 2024). Relevance of this equation for clinicians: an IFCC level of 53 mmol/mol is equivalent to 7.0% using NGSP values and is a cut-off that is currently accepted internationally for the diagnosis of T2DM. The commonly accepted equation for calculating eAG is:

$$\text{eAG (mg/dL)} = 28.7 \times \text{HbA1c (\%)} - 46.7$$

This equation was derived and validated with data from an international cohort of 507 people with a correlation coefficient of $r^2 = 0.84$ (NGSP, 2024).

With respect to analytical quality, it is stated that the IFCC/NGSP certification criteria for HbA1c assays include $CV < 2\%$ in IFCC units and $\text{bias} < 1.5 \text{ mmol/mol}$. The percentage of POCT devices meeting these criteria is still critically low. An evaluation of 19 POCT devices was undertaken independently and only 5 devices met the certification criteria of both IFCC and NGSP (Lenters-Westra et al., 2025). Hemoglobin variants HbAS, HbAC, HbAE can give falsely elevated and low readings depending on the methods used. Therefore, the decision between HPLC-based and boronate affinity methods is critical.

3. QUANTITATIVE ASSESSMENT OF INSULIN RESISTANCE: FORMULAS AND COMPARATIVE PERFORMANCE

3.1. HOMA-IR and Its Derivatives

The most widely used surrogate measure of insulin resistance is still the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR). Matthews et al. in 1985, the model normalizes the steady-state relationship between fasting insulin and glucose levels with the use of a mathematical constant (Matthews et al., 1985):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Insulin } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{Glucose (mmol/L)}] / 22.5$$

When glucose is entered in mg/dL, the denominator becomes 405. The pathological threshold has been defined as 2.5-3.0 in most international studies. However, it is to be kept in mind that this threshold varies with population characteristics and BMI distribution. The major limitation of HOMA-IR is its heterogeneity and lack of standardization with regard to insulin assays. It is to be kept in mind that routine ELISA kits may overestimate true insulin concentrations by 20–40% due to proinsulin cross-reactivity. HOMA- β , representing beta-cell function, and QUICKI, an index of insulin sensitivity calculated from it, are often used as supplementary parameters:

$$\text{HOMA-}\beta = [20 \times \text{Insulin } (\mu\text{IU/mL})] / [\text{Glucose (mmol/L)} - 3.5]$$

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{Insulin } \mu\text{IU/mL}) + \log(\text{Glucose mg/dL})]$$

The normal value of QUICKI is approximately 0.45. Lower values of QUICKI indicate an increase in insulin resistance. The fact that it requires glucose and insulin estimation, is sensitive to pre-analytical factors, and has population-specific threshold values is considered to be the major limitation of its use in clinical practice.

3.2. TyG Index: Calculation, Clinical Validity, and Derivative Forms

Triglyceride-Glucose (TyG) index is commonly applied in research related to type 2 diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. The TyG index can be derived from routine biochemical data without the need to use insulin levels and OGTT; it is backed by an increasing amount of evidence as an surrogate marker of insulin resistance:

$$\text{TyG} = \ln [\text{TG (mg/dL)} \times \text{Fasting Glucose (mg/dL)} / 2]$$

The calculation method involves the use of natural logarithm and simultaneously accounts for parallel pathways of platelet aggregation and lipogenesis. In a study with 60,799 participants, the AUC of TyG in predicting MetS among the male population was found to be 0.930 (95% CI: 0.928–0.933), the best among all insulin resistance indices for this population (Zhang et al., 2024). Derivative forms of TyG with anthropometric indices may add more value to TyG, especially in evaluating visceral adiposity (Wan et al., 2024):

$$\text{TyG-BMI} = \text{TyG} \times \text{BMI}$$

$$\text{TyG-WC} = \text{TyG} \times \text{Waist Circumference (cm)}$$

$$\text{TyG-WHtR} = \text{TyG} \times (\text{Waist Circumference} / \text{Height})$$

In the same study, the highest AUC for the female subgroup was observed for TyG-WHtR, with an AUC of 0.916; 95% CI: 0.913 to 0.920. In both sexes, the combination of the six indices had sensitivity greater than 90% (Zhang et al., 2024). However, there is metabolic asymmetry in fat distribution between the sexes, and such a distinction should be taken into account.

3.3. METS-IR: A Next-Generation Insulin Resistance Score

The Metabolic Score for Insulin Resistance (METS-IR) is a scoring system that does not require measurement of insulin levels, uses routine biochemical parameters, and has substantial evidence in predicting mortality and cardiovascular events compared to HOMA-IR:

$$\text{METS-IR} = \ln [(2 \times \text{FPG (mg/dL)}) + \text{TG (mg/dL)}] \times \text{BMI} / \ln [\text{HDL-C (mg/dL)}]$$

In the cohort study, which included data from the 2001 to 2018 NHANES data set with 14,653 participants, METS-IR was the only significant index for predicting all-cause mortality compared with the TyG index, TG/HDL-C, and HOMA-IR (HR 0.972, 95% CI: 0.950–0.997; inflection point METS-IR = 41.33) (Duan et al., 2024). During the incubation period of T2DM, the national prospective cohort study indicated that METS-IR was independently associated with the development of T2DM, which remained independent of the blood pressure level (Cheng et al., 2024). Moreover, the data set obtained from the 4C cohort study indicated that the AUC value of METS-IR was higher than those of the other insulin resistance indices for predicting MACE in patients with diabetes (Pan et al., 2023).

4. LIPID PARAMETERS AND CALCULATION-BASED RISK INDICES

4.1. LDL-Cholesterol Calculation Methods

Two main methods are utilized in calculating LDL-Cholesterol (LDL-C). The Friedewald formula is valid when TG < 400 mg/dL and is calculated as follows:

$$\text{LDL-C (mg/dL)} = \text{Total Cholesterol} - \text{HDL-C} - (\text{TG} / 5)$$

When there is a problem of increased levels of TG (200 to 400 mg/dL), it is recommended that results calculated using the Sampson-NIH formula are more precise and adjust for the underestimation of LDL-Cholesterol that occurs when using the Friedewald formula (Friedewald et al., 1972; Sampson et al., 2020). Measurement of LDL-Cholesterol is beneficial in hypertriglyceridemic patients and in type III hyperlipidemia, although it is important to consider costs and reference ranges.

4.2. Derived Lipid Indices

Non-HDL-C includes the sum of all atherogenic lipoproteins, including VLDL, and is not dependent on TG levels:

$$\text{Non-HDL-C} = \text{Total Cholesterol} - \text{HDL-C}$$

The Atherogenicity Index of Plasma (AIP) is used as an indirect marker for the presence of small dense LDL (sdLDL) in the plasma:

$$\text{AIP} = \log (\text{TG} / \text{HDL-C})$$

An AIP ≥ 0.24 indicates high cardiovascular risk, and the TG/HDL-C ratio > 3.0 indicates the presence of high levels of sdLDL. Castelli Risk Indices (CI-I = Total C/HDL-C, CI-II = LDL-C/HDL-C) are also sometimes used as auxiliary markers in the classification of atherosclerotic risk, although it should be noted that the discussion on the threshold levels of these indices in specific populations continues.

5. ADIPOKINE PANEL: BIOLOGICAL BASIS, MEASUREMENT, AND CLINICAL INTERPRETATION

5.1. Adiponectin

Adiponectin is an insulin-sensitizing hormone with anti-inflammatory and anti-atherogenic activity that is secreted by

white adipose tissue. The decrease in adiponectin levels in obese and MetS individuals is inversely correlated with HOMA-IR and positively correlated with HDL-C levels. A prospective study of 42 MetS patients and 38 healthy controls showed that adiponectin/resistin ratio was more effective in predicting cardiovascular risk in MetS patients compared to adiponectin and resistin levels individually ($p < 0.001$) (Abdelmonem et al., 2023).

Although ELISA is used for measuring adiponectin levels, it is known that different oligomers of adiponectin, such as high molecular weight (HMW), medium molecular weight, and low molecular weight adiponectin, have different biological activities. HMW adiponectin is more correlated with insulin sensitivity. Kits measuring only total adiponectin may not give complete data.

5.2. Leptin and Leptin Resistance

This cytokine is secreted in proportion to the amount of adipose tissue and is involved in regulating energy balance. Hyperleptinemia is known to occur in obesity; however, peripheral leptin resistance constitutes the underlying mechanism of this seemingly paradoxical state. The Adiponectin/Leptin (A/L) ratio has been suggested as an integrated marker of dysfunctional adipose tissue; however, there is only limited evidence to prove that this hypothesis is valid, and it has yet to be integrated into clinical practice as a tool to predict MetS and insulin resistance compared to using either adiponectin and leptin as separate entities (Frühbeck et al., 2018).

LC-MS/MS multiplexing has been shown to be able to quantitatively measure three adipokines (leptin, resistin, and adiponectin), with strong correlation to commercial ELISA kits, as shown in an independent study (Ghafari & Sleno, 2025). This approach can be considered as an alternate to current immunological methods as it can quantitatively measure multiple

analytes in one assay without cross-reactivity; however, there is insufficient evidence to validate this approach as yet.

5.3. Resistin

It is primarily of monocytic/macrophagic origin and is highly correlated with inflammatory markers. Resistin levels in MetS patients were significantly higher compared to healthy controls and were positively correlated with HOMA-IR. There is controversy over whether animal data can be used to explain human MetS; human and mouse resistin do not share the same gene, making it difficult to understand the role of resistin in humans (Schwartz & Lazar, 2011).

6. METABOLIC DYSFUNCTION ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE: TERMINOLOGY, NON-INVASIVE FIBROSIS MARKERS, AND LABORATORY ALGORITHM

6.1. Nomenclature and Definitional Framework

According to the multidisciplinary Delphi consensus approach adopted in 2023, non-alcoholic fatty liver disease has been replaced with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). MASLD is defined as steatotic liver disease with at least one cardiometabolic risk factor, except for alcohol use below a threshold considered harmful. The metabolic dysfunction-associated steatohepatitis is termed as MASH (EASL, EASD, & EASO, 2024). In a cohort study of 6,429 patients, it has been observed that 99% of patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease met MASLD criteria, and the diagnostic accuracy of ELF and FIB-4 was found to be identical under both terminologies (Younossi et al., 2024).

6.2. FIB-4 Index: Formula, Thresholds, and Analytical Limitations

The FIB-4 scoring system is intended for the non-invasive evaluation of the likelihood of having advanced fibrosis in MASLD and uses the following laboratory tests:

$$\text{FIB-4} = [\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}] / [\text{Platelets} (\times 10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}]$$

The AASLD 2023 Practice Guidance recommends a score of <1.67 for low risk and ≥ 3.48 for high risk in using FIB-4 for assessing risk of cirrhosis in patients with MASLD. A real-world study of 390 biopsy-proven MASLD patients to validate these thresholds for FIB-4 found that a score of ≥ 3.48 would misclassify one in four cirrhotic patients (Sensitivity 65%, Specificity 93%, PPV 68.5%, NPV 92%; AUC 0.79; Bhargava et al., 2025). This again underlines that a single test is not sufficient for diagnosing cirrhosis in patients with MASLD, and a combination of vibration-controlled transient elastography (VCTE) should be performed after using FIB-4 (EASL et al., 2024).

A prospective study of 654 patients with T2DM and obesity found that the AUC of ELF (0.82; 95% CI: 0.76-0.87) was slightly higher than that of FIB-4 (0.78), and 2D shear wave elastography had the highest AUC (0.84; 95% CI: 0.78-0.89) (Caussy et al., 2025).

6.3. ELF Score and Other Biochemical Fibrosis Markers

The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test combines three factors: type III procollagen peptide (PIIINP), hyaluronic acid, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and uses a scoring system. The ADA 2025 Consensus Report states the ELF test results as follows: ELF results <7.7 indicate very low fibrosis

risk, and results ≥ 9.8 indicate increased risk of having advanced fibrosis (ADA,2025). Compared with the FIB-4 scoring system, the ELF test is recommended as the secondary method of evaluating patients with MASLD, particularly those with diabetes. The Hepatic Steatosis Index (HSI) uses the following formula:

$$\text{HSI} = 8 \times (\text{ALT} / \text{AST}) + \text{BMI} \text{ [+2 (if DM present); +2 (if female)]}$$

An $\text{HSI} \geq 36$ indicates the possibility of MASLD, although the diagnostic capability of the HSI scoring system is limited compared to the ELF and FIB-4 scoring systems.

Table 1. MASLD'- Comparison of Non-Invasive Fibrosis Assessment Tools

Tool	Components / Formula	Low Risk	High Risk	AUC
FIB-4	$\text{Age} \times \text{AST} / (\text{Platelets} \times \sqrt{\text{ALT}})$	$<1,67$	$\geq 3,48$	0,78
ELF Test	PIIINP + Hyaluronate + TIMP-1	$<7,7$	$\geq 9,8$	0,82
HSI	$8 \times (\text{ALT}/\text{AST}) + \text{BMI} \pm \text{correction}$	<30	≥ 36	Screening only
VCTE (kPa)	Liver stiffness (elastography)	$<8,0 \text{ kPa}$	$\geq 12,0 \text{ kPa}$	$\sim 0,84$

Note. AUC values are reported for a diabetic population (Caussy et al., 2025). VCTE thresholds are based on the AGA 2023 guideline for low and high risk categories.

7. INCRETIN BIOLOGY AND FGF21:
LABORATORY DIMENSION

7.1. GLP-1 and GIP: Pharmacodynamic Differences
and Measurement Challenges

GLP-1 and GIP are incretin hormones released in response to nutrient ingestion in L and K cells located in the

intestine, respectively. GLP-1 and GIP stimulate insulin release in the pancreas in response to elevated glucose levels, with the insulinotropic activity of GLP-1 and GIP being mediated by the elevation of cAMP levels in the pancreas. GLP-1 has been shown to inhibit glucagon release, whereas GIP has been shown to be glucagonotropic during hyperglycemia. Moreover, GIP promotes the storage of TG in white adipose tissue and has been shown to inhibit lipolysis (Nauck et al., 2021).

The decreased incretin effect in T2DM, which involves the loss of insulinotropic activity, particularly of GIP, despite the maintained levels of GIP and GLP-1, has been shown to be mainly because of the decreased response of the pancreas to GIP, which has not been fully explained (Nauck et al., 2021). The dual GLP-1 and GIP receptor agonist tirzepatide has been shown to be statistically significant compared with GLP-1 receptor agonist monotherapy in the phase III trials for HbA1c and weight loss and has been approved for the treatment of T2DM in 2022 and obesity in 2023 (Yamanouchi, 2025).

The plasma half-life of GLP-1 has been shown to be only 1 to 2 minutes, and the sample must be immediately drawn into tubes containing DPP-IV inhibitor (K₂EDTA + DPP-IV inhibitor) and stored on ice. Commercial GLP-1 ELISA kits are known to be associated with variable levels of cross-reactivity with total GLP-1 and active GLP-1 [7-36 amide] .

7.2. Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)

The hormone FGF21, which has roles in the regulation of lipid metabolism in the liver and energy intake, has its levels markedly elevated in MASLD patients and positively correlates with intrahepatic TG content ($r \approx 0.67-0.69$). Several studies have indicated the mean FGF21 levels in MASLD patients to be approximately 402 pg/mL, compared with approximately 199 pg/mL in healthy individuals (Li et al., 2010).

For the measurement of FGF21, the ELISA method is used, with the reference range being 85–115% recovery. Although the elevated levels of FGF21 in several conditions, such as low-grade inflammation, T2DM, and obesity, restrict its use as a diagnostic marker, mechanistic data supporting its incorporation into sequential testing algorithms as a non-invasive MASLD biomarker are emerging.

8. INTEGRATED DIAGNOSTIC ALGORITHM: MULTIPARAMETRIC PANEL AND DECISION THRESHOLDS

The concept of a multivariate approach that extends beyond a parameter in a laboratory evaluation of metabolic disease requires a test hierarchy that is relevant to a clinical question. Table 2 provides a unified format of the recommended parameters of a panel, formula-based calculation indices, and standard decision thresholds of clinical scenarios.

**Table 2. Clinical Biochemistry Laboratory Test Hierarchy in
Metabolic Diseases**

Clinical Question	Tests	Calculation Index	Decision Threshold
T2DM/Prediabetes Screening	FPG, HbA1c	$eAG = 28.7 \times HbA1c - 46.7$	$HbA1c \geq 48$ mmol/mol
Insulin resistance (insulin available)	FPG, fasting insulin	$HOMA-IR = (Ins \times Glu) / 22.5$	$HOMA-IR > 2.5-3.0$
Insulin resistance (no insulin)	FPG, TG, BMI, HDL-C	METS-IR, TyG	$METS-IR > 41.3$
MetS Classification	FPG, TG, HDL-C, BP, waist circumference	TyG-WHtR	IDF criteria
MASLD Fibrosis Screening	AST, ALT, Platelets, Age	FIB-4	$FIB-4 < 1.67$: low risk

Clinical Question	Tests	Calculation Index	Decision Threshold
MASLD Second-Line Assessment	PIIINP, Hyaluronate, TIMP-1	ELF Score	ELF ≥ 9.8 : advanced fibrosis
Atherogenic Risk	TC, HDL-C, TG, LDL-C	AIP = $\log(\text{TG}/\text{HDL-C})$	AIP ≥ 0.24 : high risk
Adipose Function	Adiponectin, Leptin (ELISA)	Adiponectin/Resistin ratio	Debated; population-specific

Not. FPG: Fasting plasma glucose; BP: Blood pressure; TC: Total cholesterol; IDF: International Diabetes Federation; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program.

The methodological validity of the multiparametric evaluation process is ensured if the tests fulfill the requirements of the FDA/EMA validation framework, which includes $R^2 > 0.999$, $CV < 10\%$ (intra-assay), and $CV < 15\%$ (inter-assay) criteria. For the standardized assessment of the diagnostic performance, the Youden index ($J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$) is the recommended method, and decision curve analysis (DCA) has also been increasingly used to calculate the clinical net benefit.

9. PRE-ANALYTICAL FACTORS, CONFOUNDING VARIABLES, AND INTERPRETIVE LIMITATIONS

The awareness of the confounding factors in the interpretation of these metabolic parameters is essential for the prevention of clinical errors. The first factors are hemoglobin variants (HbAS, HbAC, HbAE), chronic kidney disease (carbamylation in uremia), hemolytic anemia (falsely low), iron deficiency anemia (falsely high). Therefore, fructosamine or glycated albumin should be supplemented to HbA1c in patients with $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

For HOMA-IR and other insulin-based indices, the first and most critical pre-analytical requirement is the use of a validated insulin assay method. Deviation of results obtained from different immunoassay platforms may be up to 20-40% due to proinsulin cross-reactivity, thereby methodologically invalidating the results of HOMA-IR across different populations.

Levels of TG are affected by dietary intake, alcohol consumption, thyroid dysfunction, and some drugs such as corticosteroids, β -blockers, and retinoids. All calculation indices based on TG (TyG, AIP, TG/HDL-C, METS-IR) must be calculated from fasting samples. There is no standardization in the measurement of waist circumference, and this is another pre-analytical variable that affects the reliability of the derivative index such as TyG-WC.

The inclusion of age as an independent variable in liver fibrosis indices is an example of how biological variability affects these scores. The false-positive rate of the FIB-4 index is considerably high in individuals above 65 years of age, and AASLD is considering adjustment of the upper threshold from ≥ 3.48 to ≥ 2.0 ; however, consensus has not been reached.

10. CONCLUSION

Evidence-based advances in the laboratory diagnosis of metabolic disorders are based on three pillars: analytical standardization (IFCC/NGSP standardization, reference methods in insulin measurement), clinical validation (large-scale, multicenter randomized clinical trials and meta-analyses), and dynamic algorithm design (progress from univariate to multivariate panel approaches). The superiority of METS-IR in mortality prediction and the sex-specific performance of TyG

derivative indices provide a solution that bypasses the problems of methods that require measurement of insulin.

With regard to MASLD, it is considered that the sequential algorithm proposed in the 2024 EASL-EASD-EASO guideline (FIB-4 as a screening tool followed by confirmation with VCTE or ELF) is still considered to be the most robust non-invasive tool to date in terms of cost-effectiveness and increase in sensitivity of fibrosis detection. With regard to incretin hormone measurement, it should be noted that failure to follow a pre-analytical protocol may lead to misinterpretation of results, especially in short half-life molecules such as GLP-1.

New evidence of equal accuracy of LC-MS/MS-based multiplex techniques in measuring adiponectin and other adipokines compared to immunoassay-based techniques provides a technological background that may contribute to a future standard methodology in this field; however, methodological validation of such techniques is required before they can find a place in routine clinical laboratories. Moreover, it should also be noted that calculation-based methods require population-specific threshold values to perform calculations, a fact that underlines the need to perform methodological validation in diverse ethnic groups.

REFERENCES

- Abdelmonem, M., Alawssi, Y., Ahmed, K., Alqaisi, K., Wasim, H., Abdelmageed, M. (2023). Adiponectin/resistin evaluation is a gold biomarker for monitoring CVD in patients with metabolic syndrome. *American Journal of Clinical Pathology*, 160(Suppl_1), S15. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqad150.033>
- American Diabetes Association. (2024). Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Suppl 1), S1–S321. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- American Diabetes Association. (2025). Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. *Diabetes Care*, 48(7), 1057–1082. <https://doi.org/10.2337/dci24-0116>
- Bhargava, A., Patel, H., Ong, J., McPhail, M., Bhargava, D., Amin, M. (2025). Validation of FIB-4 for the diagnosis of liver cirrhosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Canadian Liver Journal*, 8(2), 280–283. <https://doi.org/10.3138/canlivj-2024-0063>
- Caussy, C., Vergès, B., Leleu, D., Duvillard, L., Subtil, F., Abichou-Klich, A., ... Disse, E. (2025). Screening for metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease–related advanced fibrosis in diabetology: A prospective multicenter study. *Diabetes Care*, 48(6), 877–886. <https://doi.org/10.2337/dc24-2075>
- Cheng, H., Jia, Z., Li, Y. T., Yu, X., Wang, J. J., Xie, Y. J., Hernandez, J., & Wang, H. H. X. (2024). Metabolic Score for Insulin Resistance and New-Onset Type 2 Diabetes in a Middle-Aged and Older Adult Population: Nationwide

- Prospective Cohort Study. *JMIR Public Health and Surveillance*, 10, e49617. <https://doi.org/10.2196/49617>
- Duan, M., Zhao, X., Li, S., Miao, G., Bai, L., Zhang, Q., Yang, W., & Zhao, X. (2024). Metabolic score for insulin resistance (METS-IR) predicts all-cause and cardiovascular mortality in the general population: Evidence from NHANES 2001–2018. *Cardiovascular Diabetology*, 23, 243. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02334-8>
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO). (2024). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of Hepatology*, 81(3), 492–542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>
- Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18(6), 499–502. <https://doi.org/10.1093/clinchem/18.6.499>
- Frühbeck, G., Catalán, V., Rodríguez, A., Ramírez, B., Becerril, S., Salvador, J., Colina, I., & Gómez-Ambrosi, J. (2018). Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. *Adipocyte*, 7(2), 81–87. <https://doi.org/10.1080/21623945.2017.1402151>
- Ghafari, F., & Sleno, L. (2025). A multiplex assay of leptin, resistin, and adiponectin by immunoaffinity enrichment and targeted mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab*, 35, 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2025.01.001>

- Lenters-Westra, E., Slingerland, R. J., & English, E. (2025). Challenges in Hb A1c point-of-care testing: Only 5 of 19 Hb A1c point-of-care devices meet IFCC and NGSP certification criteria on independent evaluation. *Clinical Chemistry*, 71(7), 775–786. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaf059>
- Li, H., Fang, Q., Gao, F., Fan, J., Zhou, J., Wang, X., Zhang, H., Pan, X., Bao, Y., Xiang, K., Xu, A., & Jia, W. (2010). Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *Journal of Hepatology*, 53(5), 934–940. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.018>
- Matthews, DR, Hosker, JP, Rudenski, AS, Naylor, BA, Treacher, DF, Turner, RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9. <https://doi.org/10.1007/bf00280883>.
- National Glycohemoglobin Standardization Program. (2024). IFCC standardization: Master equation and eAG conversion. <https://ngsp.org/ifccngsp.asp>
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Pfeiffer, A. F. H. (2021). The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(Suppl 3), 5–29. <https://doi.org/10.1111/dom.14496>
- Pan, L., Zou, H., Meng, X., Li, D., Li, W., Chen, X., Yang, Y., & Yu, X. (2023). Predictive values of metabolic score for insulin resistance on risk of major adverse cardiovascular events among Chinese with and without diabetes mellitus: Results from the 4C cohort study. *Journal of Diabetes*

- Investigation, 14(8), 961–972.
<https://doi.org/10.1111/jdi.14024>
- Sampson, M., Ling, C., Sun, Q., Harb, R., Ashmaig, M., Warnick, R., ... & Remaley, A. T. (2020). A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiology*, 5(5), 540–548.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0013>
- Schwartz, D. R., & Lazar, M. A. (2011). Human resistin: Found in translation from mouse to man. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 22(7), 259–265.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.03.005>
- Wan, H., Cao, H., & Ning, P. (2024). Superiority of the triglyceride glucose index over the homeostasis model in predicting metabolic syndrome based on NHANES data analysis. *Scientific Reports*, 14(1), 15499.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-66692-9>
- Yamanouchi, D. (2025). The roles of incretin hormones GIP and GLP-1 in metabolic and cardiovascular health: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(1), 27.
<https://doi.org/10.3390/ijms27010027>
- Younossi, Z. M., Paik, J. M., Stepanova, M., Ong, J., Alqahtani, S., & Henry, L. (2024). Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 80(5), 694–701.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.01.014>
- Zhang, W., Chen, C., Li, M., Yan, G., & Tang, C. (2024). Sex differences in the associations among insulin resistance indexes with metabolic syndrome: A large cross-sectional

study. Journal of Diabetes Research, 2024, 3352531.
<https://doi.org/10.1155/2024/3352531>

**SAĞLIK BİLİMLERİ ALANINDA BİLİMSEL
ARAŞTIRMALAR**

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com