

SAĞLIK BİLİMLERİNDE KURAM, ARAŞTIRMA VE TARTIŞMALAR

Editör

Doç. Dr. Sadettin DEMİREL



SAĞLIK BİLİMLERİNDE KURAM, ARAŞTIRMA VE TARTIŞMALAR

Editör

Doç. Dr. Sadettin DEMİREL



Sağlık Bilimlerinde Kuram, Araştırma ve Tartışmalar
Editör: Doç. Dr.Sadettin DEMİREL

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek
Kapak ve SayfaTasarımı: Duvar DESIGN
Basım Tarihi: 30 Eylül 2026
Yayıncı Sertifika No: 49837
E-ISBN: 978-625-8936-98-8

© Duvar Yayınları
853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir
Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com
duvarkitabevi@gmail.com

"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. Yayınevi ve editörler sorumlu tutulamaz."

İÇİNDEKİLER

1. Bölüm	1
Hedefe Yönelik Hemodinamik Monitörizasyon ve Sıvı Yönetimi	
Abdullah DADAK, Mustafa İNCE	
2. Bölüm	12
Bronşektazide Hastalık Şiddeti: Klinik, Radyolojik ve Prognostik	
Değerlendirme	
Ahmet AKCAN	
3. Bölüm	34
Dens Meme Yapısına Sahip Kadınlarda	
Güncel Meme Kanseri Tarama Yaklaşımları	
Elif Senem ŞAHİN	
4. Bölüm	48
Epitranskriptomik Düzenlemede N6-Metiladenozin (m6A):	
Moleküler Mekanizmalar, Hastalık Patogenezi ve Translasyonel Perspektifler	
Gözde ÖZTAN	
5. Bölüm	66
Premenstrüel Sendromun Yönetimi	
Güner ÇİÇEK	
6. Bölüm	83
Dismenorede Tanı ve Tedavi	
Güner ÇİÇEK	

7. Bölüm 97

Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Agonistleri ile

İlaç-İlaç Etkileşimleri

İsmail ÜN

8. Bölüm 109

Tunceli İlinde Gökkuşuğu Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)’te

Hastalık Patojeni Olan ‘*Stenotrophomonas maltophilia*’ Bakterisi ve

Trimetoprim-Sulfametoksazol Direnç Genlerinin Moleküler Yöntemlerle

Belirlenmesi

Kenan ÇOLAK, Ülkü ÖZBEY

9. Bölüm 127

Memelilerde Fetal-Maternal İletişim

Neffel Kürşat AKBULUT, Halil YAVUZ

10. Bölüm 143

Sağlıkta Üretken Yapay Zekânın Sistem Başarısı: İletişim Kalitesi, Yapay Zeka

Sağlık Okuryazarlığı ve Yönetişim Üzerine Kavramsal Bir Çerçeve

Mansur BEŞTAŞ, Abdurrezzak ÇELİK

11. Bölüm 168

Günübirlik Cerrahide Sedasyon ve Ağrı Yönetimi

Mustafa İNCE

12. Bölüm 176

Meningomyelosel ve Meningoensefaloselde Anestezi Yönetimi

Neslihan ALTUNKAYA YAĞCI

13. Bölüm 197

Cerrahi Ekstrüzyon, Kasıtlı Replantasyon ve Diş Ototransplantasyonu

Tedavilerinde Klinik Teknikler ve Güncel Kullanılan Materyaller

Neslihan YILMAZ ÇIRAKOĞLU, Oğuzhan ÜNAL

14. Bölüm 215

Engellilik, Yaşlı Bireyler ve Spor

Taner AKARSU

15. Bölüm 224

Engelli Bireyler Spor ve Sosyal İçerme

Taner AKARSU

1. Bölüm

Hedefe Yönelik Hemodinamik Monitörizasyon ve Sıvı Yönetimi

Abdullah DADAK¹, Mustafa İNCE²

1. GİRİŞ VE TEMEL KAVRAMLAR

1.1. Perioperatif Dönemde Doku Perfüzyonu ve Mikrosirkülasyonun Önemi

Perioperatif süreçte iyi bir ilerlemeyi gösteren ana belirleyici, sadece hayati organların makrodolaşım parametrelerinin normal sınırlar içinde tutulması değil aynı zamanda doku düzeyinde mikrosirkülasyonunda kesintisiz sürdürülmesidir. Geleneksel hemodinamik yönetim ,sistemik kan dolaşımı ve kardiyak debi gibi parametreleri normal sınırları içinde tutmayı hedeflerken yeni gelişmeler mikrosirkülasyon ağı üzerinde oksijenlenme, besinlerin taşınması ve atık maddelerinin atılmasında odaklanılması gerektiğinin nemi vurgulanmıştır. (Legrand, M., & Ince, C. (2020).)

Mikrosirkülasyon sisteminin ana yapısını damar geçirgenliğini düzenleyen, lökosit-endotel etkileşimini engelleyen, mirovasküler tonusu ayarlayan ve mikrotmbüs oluşumunu önleyen damarı iç yüzeyini kaplayan proteoglikan ve glikozaminoglikan açısından zengin jelimsi bir tabaka olan Endotelial Glikokaliks (eGC)' dir. Cerrahi stres, iskemi-reperfüzyon hasarı, hipervolemi (aşırı sıvı yüklenmesi) ve inflamasyon, glikokaliksin dökülmesine (shedding) yol açarak doku ödeme, kapiller kollapsa ve doku oksijenasyonunun bozulmasına sebep olur. (De Backer, D., Donadello, K., & Sakr, Y. (2026/2016)).

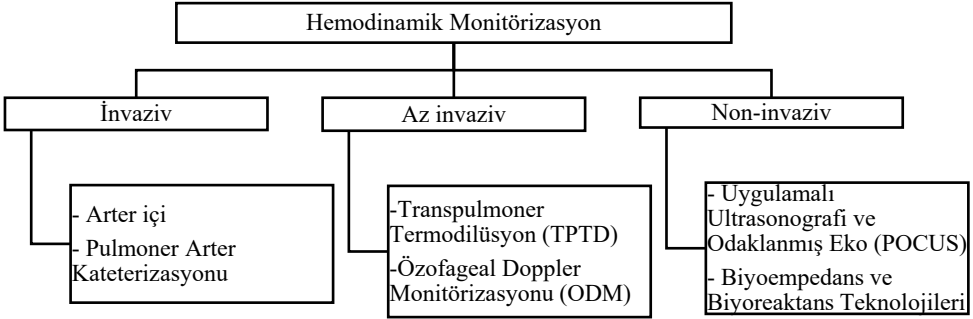
Yüksek riskli cerrahi operasyonlarda makrodolaşım ile mikrodolaşım arasındaki uyum kopabilir. Makrodolaşım parametreleri sıvı veya vazoaktif ajanlarla normale döndürülmesine rağmen, doku düzeyinde mikrosirkülasyonun bozuk ve perfüzyonsuz kalabilir ki bu durum Hemodinamik Koherans Kaybı olarak adlandırılır. Hemodinamik Koherans Kaybı sonucunda Akut böbre yetmezliği, doku hipoksisine bağlı yara yeri enfeksiyonları ve gecikmiş iyileşme, beyin doku perfüzyonunun bozulmasına bağlı Postoperatif Deliryum ve kognitif Bozukluklar gibi komplikasyonlara neden olabilir. (İnce 2015)

¹ Öğretim Görevlisi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, adadak03@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6490-9235

² Öğretim Görevlisi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, incem077@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2041-8896

2. HEMODİNAMİK MONİTÖRİZASYON TEKNOLOJİLERİ VE YÖNTEMLERİ

Cerrahi operasyon dönemlerinde hastanın hemodinamik durumunu değerlendirmek, mikrosirkulasyon ve makrodolaşım sürdürebilirliği açısından önemlidir. Bu amaçla kullanılan monitörizasyon yöntemleri invazivlik derecelerine ve ölçtükleri fizyolojik parametrelere göre sınıflandırılır.



2.1. İnvaziv Monitörizasyon Yöntemleri

2.1.1. Arteriyel Dalga Şekli Analizi (Pulse Contour Analysis)

Periferik veya santral bir artere (sıklıkla a. radialis veya a. femoralis) yerleştirilen kateter yardımıyla arterial basınç dalga formunun matematiksel olarak analiz edilmesi ile Kalp debisi (CO), atım hacmi varyasyonu (SVV) ve nabız basıncı varyasyonu (PPV) gerçek zamanlı ve sürekli olarak izlenebilir. (Saugel vd., 2021).

2.1.2. Pulmoner Arter Kateterizasyonu (PAK / Swan-Ganz)

Sağ ventrikül doldurma basınçlarını, pulmoner arter basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncı gibi önemli verilerin elde edilmesini sağlayan en ileri ve invaziv (girişimsel) altın standart izlem yöntemi olan PAK, tıp dünyasında bilinen en yaygın adıyla Swan-Ganz Kateteri olarak bilinir.

Swan-Ganz kateteri hekim için muazzam veriler sağlasa da, Kalbin içinde büyük bir hat geçtiği için aritmi, enfeksiyon, pulmoner arter rüptürü ve Trombüs gibi çok ciddi komplikasyonları olmasından dolayı rutin perioperatif kullanımı azalmıştır. Ancak açıklanamayan şok tabloları, sağ kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon ve karmaşık kardiyak cerrahilerde değerini korumaktadır. (Ceconi vd., 2014).

2.2. Az İnvaziv Monitörizasyon Yöntemleri

2.2.1 Transpulmoner Termodilüsyon (TPTD)

Geleneksel PAK ile kıyasla kalbin içine kateter lümeni olmadan kritik hastaların makrodolaşım ve mikrosirkülasyon verilerini elde etmek için kullanılan gelişmiş ve daha az girişimsel bir uygulamadır. Sistem iki farklı kateterin bir arada çalışması ile gerçekleşir. İlk kateter genellikle boyun (juguler) ya da köprücük kemiği altı (subklavyen) büyük toplardamarlardan birine yerleştirilen Santral venöz kateter, ikinci kateter ise kasık (femoral) veya kol (aksiller/brakiyal) atardamarına yerleştirilen ve ucunda son derece hassas bir sıcaklık sensörü (termistör) bulunduran Arteriyel Termistör Kateter yerleştirilerek veriler elde edilir. Santral venöz kateterden hastaya belirli bir miktarda (genellikle 15-20 mL) soğuk salin (serum fizyolojik) bolus şeklinde hızlıca verilerek, Femoral arterdeki termistör sensörü, kanın sıcaklığındaki mikrosaniyelik düşüşü ve ardından tekrar normale dönüşünü "zaman-sıcaklık" eğrisi ile görüntülerek hastanın hemodinamik parametreleri bulunmasına dayanır.

Kalbin sadece debisini hesaplamakla klanmayıp, kalbin 4 odacığının gevşeme anındaki toplam kan hacmini (preload) Küresel End-Diyastolik Volüm (GEDV) ölçülmesi ve Akciğer dokusunun içine ve alveollere sızmış olan, damar dışı sıvı miktarı olan Ekstravasküler Akciğer Suyu (EVLW) milimetrik olarak ölçer. Bu sayede Akciğerlerdeki sıvı birikiminin ARDS/Sepsis gibi hastalıklardan mı yoksa Kalp yetmezliğine bağlı olduğunu ayırt etmede önemli veriler sunar. (Cecconi vd., 2014.)

2.2.2. Özofageal Doppler Monitörizasyonu (ODM)

Amaliyathane ve yoğun bakım ünitelerinde yemek borusuna (özofagus) yerleştirilen esnek ve ince bir ultrason probu yardımıyla, kalbin sol ventrikülünden çıkarak yemek borusuna yakın olarak ilerleyen aortun (descending aorta) kan akım hızını Doppler etkisiyle ölçülmesidir.

Düzeltilmiş Akış Süresi (FTc - Flow Time Corrected) Kalbin kasılma (sistol) süresini gösterir ve hastanın sıvı durumunu (preload / ön yük) değerlendirmesi sayesinde ameliyat esnasında hastaya ne kadar sıvı verilmesi gerektiğini milimetrik olarak yönetmeyi sağlamaya yani hedefe yönelik sıvı tedavisi (GDHT) uygulamayı kolaylaştırmaktadır. (Zielekiewicz vd., 2018).

2.3. Non-İnvaziv Monitörizasyon Yöntemleri

2.3.1. Biyoempedans ve Biyoreaktans Teknolojileri

İnsan vücuduna düşük voltajlı elektrik akımı vererek oluşturduğu direnç (empedans) ve faz kayması (reaktans) değişimlerini yüzeyel elektrotlar yardımıyla analiz eden tamamen non-invaziv bir işlemdir. Temelde benzer

fiziksel prensiplere dayansalar da Diyetisyen kliniklerinde ve spor salonlarında vücut yağ/kas/su analizi için Biyoempedans kullanılırken, Biyoreaktans yoğun bakım ve ameliyathanelerde hastanın kalbinin ne kadar kan pompaladığını (hemodinamik durumunu) izlemek amacıyla geliştirilmiş ileri bir tıp teknolojisidir. Eski yıllarda sıvı yönetimi statik (CVP) değerleri yerine, Biyoreaktans teknolojisi ile dinamik veriler sağlayarak hastaya sıvı vermeden önce kalbinin bu sıvıya olumlu yanıt verip vermeyeceğini (Sıvı Yanıtlılığı - Fluid Responsiveness) belirlenebilir. Pasif Bacak Kaldırma (PLR - Passive Leg Raise) Testi, hastanın sırtı düz konuma getirilirken bacakları 45 derece yukarı kaldırılarak 300-400 ml kan klabe geri dönmesi sağlanır ve Biyoreaktans cihazının sunduğu Frank-Starling eğrisine bakılarak sıvı ihtiyacı olup olmadığına karar verilir. Bu sayde aşırı sıvı yüklemesinin önüne geçilmesi ve şok durumlarında güvenli uygulama yapmaya yardımcı olmaktadır. (Zieleskiewicz vd., 2018).

2.3.2. Uygulamalı Ultrasonografi ve Odaklanmış Eko (POCUS / FoCUS)

Modern tıp pratiğinde özellikle yeni nesil el tipi ultrason cihazları, yapay zekâ algoritmaları sayesinde radyoloji laboratuvarına bağımlılığı azaltarak hasta başı karar verme sürecini hızlandırarak klinik odaklı görüntüleme yaklaşımıdır. POCUS' un kardiyovasküler sisteme uyarlanmış olarak FoCUS sistemi sayesinde Vena Cava Inferior (VCI) Çapı ve Kollapsabilitesi ve VOTI (Left Ventricular Outflow Tract) VTI Ölçümü ile kalbin fonksiyonları belirlenebilir. Ayrıca Akciğer ultrasonografisinde interstisyel ödemin ve sıvı aşırı yüklenmesi gösteren B-Çizgileri (B-lines) tespiti sıvı yüklemesi ile ilgili bilgiler vermektedir. (Zieleskiewicz vd., 2018).

2.4. Statik ve Dinamik Parametrelerin Karşılaştırılması

Geleneksel statik testler sıvı gerekliliğini belirlemede sınırlı kalırken, dinamik parametreler mikrosirkulasyonu sağlamada sıvı tedavisinin temel yapı taşıdır. (Teboul vd., 2019).

Parametre Tipi	Örnekler	Sıvı Yanıtlılığı Öngörü Değeri	Sınırlılıklar
Statik	KBB, PCWP, OAB, İdrar Çıkışı	Düşük (AUC =0.55)	Ventrikül kompliyansı, intratorasik basınç ve vazopresörlerden etkilenir.
Dinamik	SVV, PPV, SVV/PPV oranları	Yüksek (AUC > 0.85)	Aritmiler, açık toraks, düşük tidal hacim (<8 mL/kg) varlığında doğruluk düşer.

3. HEDEFE YÖNELİK SIVI TEDAVİSİ (GDHT) PROTOKOLLERİ VE KLİNİK ALGORİTMALAR

Hedefe Yönelik Hemodinamik Tedavi (Goal-Directed Hemodynamic Therapy - GDHT), hastaya geleneksel sıvı yüklemesi veya sabit sıvı vermek yerine perioperatif dönemde makrodolaşım ve mikrosirkülasyonu en ideal şekilde tutulmasını sağlayan dinamik monitörizasyon parametrelerine dayanarak sıvı inotrop ve vazopresör yönetimini amaçlamaktadır. Standart sıvı yönetiminde kullanılan statik parametreler makrodolaşım üzerinde etkisi olduğundan mikrosirkülasyon üzerinde yetersiz kaldığından, GDHT protokollerinde kalp debisi (CO), kalp atım hacmi (SV), atım hacim varyasyonu (SVV) ve nabız basıncı varyasyonu (PPV) gibi göstergeler esas alınır. Unutulmamalıdır ki SVV ve PPV değerleri doğru tahmin edebilmek için sinüs ritminde aritmisiz ve tamamen mekanik ventilatöre bağlı (tidal volüm en az 7-8 ml/kg) olmalıdır (Pearse vd., 2014). GDHT protokollerinin uygulanması; postoperatif komplikasyon oranlarını, hastanede kalış süresini ve organ disfonksiyonu riskini belirgin şekilde azaltmaktadır (Grocott vd., 2013).

Kalp atım hacmi (SV): Her bir kalp kasılmasında sol ventrikulden aortaya pomplanan kan miktarıdır olup normal değer aralığı 60-100 ml/atımdır.

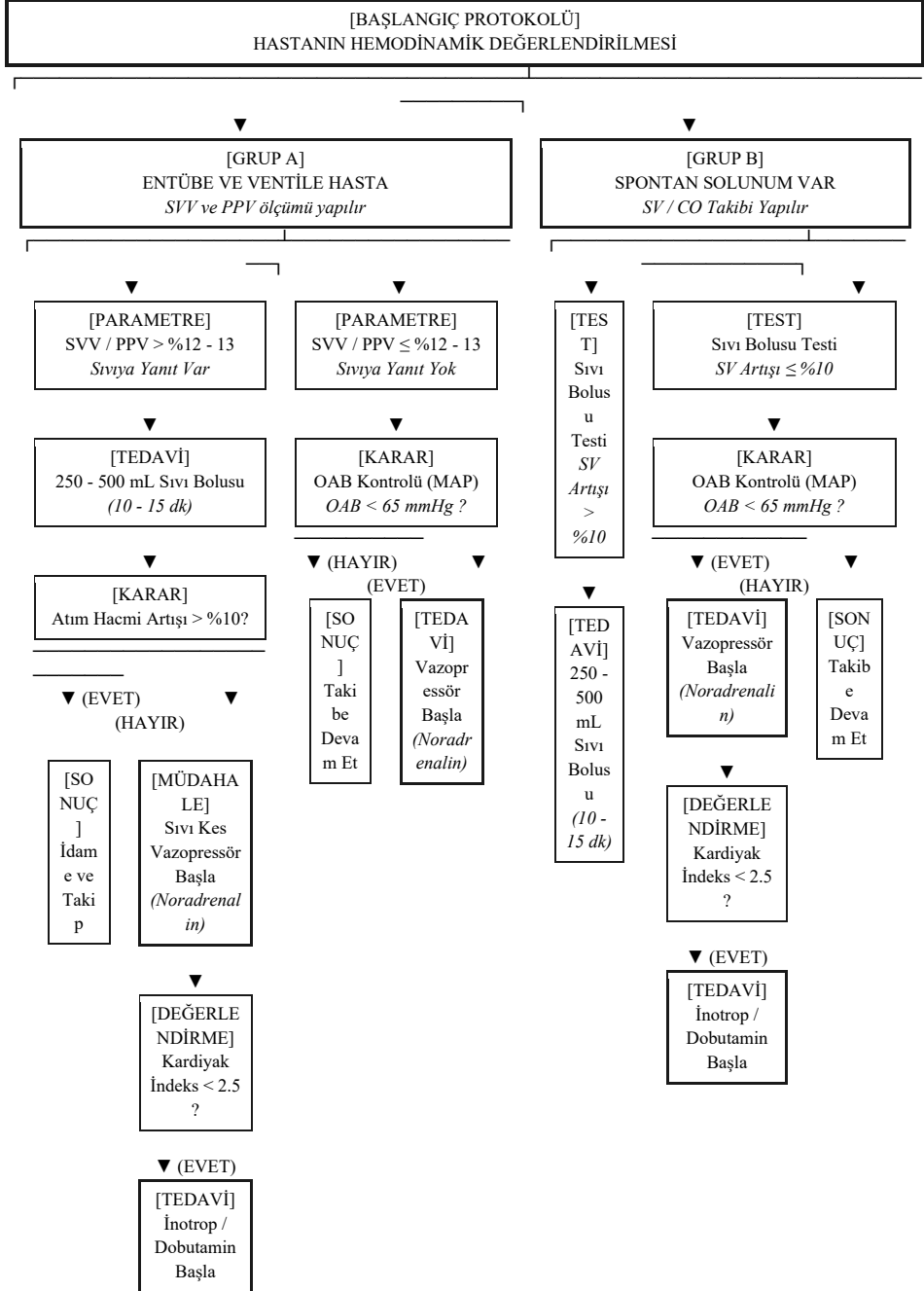
Kalp debisi (CO): Diğer bir ismiyle Kardiyak output olan kalbin bir dakika boyunca tüm vücuda pompaladığı toplam kan miktarıdır. Normal değeri 4.0-8.0 l/dk olup klinik pratikte hastanın kilo ve boyuna göre normalize edilmiş hali olan Kardiyak İndeks(CI): 2.5-4.0 l/dk/m² dir.

Atım hacim varyasyonu (SVV): Mekanik ventilatöre bağlı olan bir hastanın inspirasyon ve ekspirasyon sonucu oluşturduğu intratorasik basınç değişimlerine bağlı olarak atım hacminde meydana gelen dalgalanma yüzdesidir. Klinik eşik değeri %10-12 olup, hasta SVV> %12 ise Frank-Starling eğrisinin dik kısmında ve sıvı tedavisine yanıt verir anlamı taşımaktadır.

Nabız basıncı varyasyonu (PPV): İnspirasyon ve ekspirasyon boyunca nabız basıncında (sistolik basınç-diastolik basınç) oluşan dalgalanmadır. Klinik eşik değeri : %12-13 olup, hastanın PPV> %13 ise: intravasküler hacmi yetersizdir (preload bağımlıdır), verilecek sıvı bolusu kalp debisini artırır anlamına gelmektedir.

SVV ve PPV hesaplamalarının sıvı yanıtını doğru tahmin edebilmesi için hastanın tamamen mekanik ventilatöre bağlı (spontan solunumu olmayan), sinüs ritminde (aritmisiz) ve tidal volümünün en az 7-8 ml/kg olması şarttır. Aksi takdirde formüldeki varyasyonlar yapay olarak bozulur ve yanlış yönlendirebilir.

HASTANIN HEMODİNAMİK DEĞERLENDİRİLMESİ VE YÖNETİM ALGORİTMASI



Hastanın hemodinamik değerlendirmesi yapılırken ilk önce solunum durumu değerlendirilmelidir. Eğer hasta entube-ventile ve kalp ritmi düzenli ise SVV/PPV değerlerine bakılır. Spontan solunum varsa bu parametreler güvenilir olmadığından sıvı bolus testi ile SV/CO değerleri takip edilir. Eğer SV artışı $> \%10$ ise sıvı tedavisine devam edilir sıvıya yanıt kesildiğinde idameye devam edilir. Sıvı bolus testine (SV Artışı $\leq \%10$) yanıt yoksa ortalama arter basıncını 65 mm/Hg düşükse vazopressör (noradrenalin) başlanır. Perfüzyon/Debi 2,5 düşükse inotrop (dobutamin) destek eklenir (TARD, 2014).

GDFT Protokol Adımları ve Karar Matrisi

Klinik Durum / Parametre	Ölçülen Değer	Klinik Karar ve Uygulama	Nedeni ve Hedef
Volüm Durumu (Dinamik)	SVV / PPV $> \%12$ (veya Pasif Bacak Kaldırmada SV $> \%10$ artışı)	250 - 500 ml dengeli kristalloid veya kolloid infüzyonu (10-15 dakikada)	Hasta Frank-Starling eğrisinin dik (sıvı duyarlı) kısmındadır.
Volüm Durumu (Dinamik)	SVV / PPV $\leq \%12$ (veya Sıvı bolusuna SV yanıtı $< \%10$)	Sıvı resüsitasyonunu durdur. Sadece bazal idame sıvısına devam et.	Ventrikül dolumu optimaldir. Fazla sıvı ödeme ve doku hipoksisine yol açar.
Perfüzyon Basıncı	OAB < 65 mmHg (Volüm durumu optimal olmasına rağmen)	Noradrenalin (Vazopressör) infüzyonu başla / doz artır.	Vazoplejiyi düzelterek organ perfüzyon basıncını korumak.
Global Oksijen Sunumu	Kardiyak İndeks (CI) < 2.5 L/dk/m ² veya ScvO ₂ $< \%70$	Dobutamin (İnotrop) başla. Hemoglobin düşükse kan transfüzyonu düşün.	Kalbin kasılma gücünü artırarak dokulara oksijen sunumunu (DO ₂) yükseltmek.

GDHT protokolünde en çok yapılan hata, hipotansiyon oluşan hasta da direkt sıvı tedavisi başlanmasıdır. Hasta entube ise ilk bakılacak SVV / PPV değeridir. Sıvı bolus testinde Frank-Starling eğrisi SVV / PPV $\leq \%12$ ve OAB < 65 mmHg ise temel sorun damar direncinin düşük olmasıdır. İlk tercih olarak Noradrenalin (alfa-1 agonist etki) olmalıdır. (Leone vd., 2015). Eğer tedaviye rağmen Kardiyak İndeks (CI) 2.5 2.5 L/dk/m² düşükse tedaviye miyokart inotropik (dobutamin vb.) eklenmelidir. (Pearse vd., 2014).

4. SINIRLAR, YANILGILAR VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Hedefe Yönelik Hemodinamik Tedavi (Goal-Directed Hemodynamic Therapy - GDHT) protokolleri yalnızca anesteziistlerin uyguladığı değil protokol

olmayıp yoğun bakım uzmanları, acil tıp uzmanları, nefroloji ve kardiyoloji uzmanlarına kadar hastayı takip eden multidisipliner bir konudur. Bu sistem ortak bir dil sağlasada klinik yanılgıların olması yanlış tedavileri uygulanması beraberinde getirmektedir (Michard ve Teboul, 2002). Ayrıca yapay zeka teknolojisinin entegrasyonu ile birlikte dinamik izlemin anlık takıl edilmesinin yanı sıra gelişebilecek durumların önceden bilinmesi ve kişileştirilmiş bir tıp diline dönüştürmektedir (Saugel vd., 2020).

4.1. Dinamik Parametreleri Bozan Klinik Durumlar ve Yanılgılar

Solunum Fonksiyonu (Spontan Solunum- Düşük Tidal Volum): Atım Hacmi Varyasyonu (SVV) ve Nabız Basıncı Varyasyonu (PPV) gibi dinamik parametreler kalp-akciğer etkileşimi ölçtüğünden dolayı spontan solunum çabası intratorasik basınç değişimlerini belirlemediğinden değerleri geçersiz kılar (Teboul vd., 2019). Mekanik solun cihazına bağlı hastalarda düşük tidal volüm (6-8 mL/kg ideal volum) intratorasik basınç değişimini tam ölçemez bu durum SVV/PPV değerinin düşük çıkmasına yol açar (Myatra vd., 2017).

Kardiyak Aritmiler: Ventriküler dolum süresindeki etkileyen Atriyal Fibrilasyon veya ventriküler ekstrasistoller varlığında SVV ve PPV sıvı yanıtlılığını göstermede tamamen güvenilmez hale getirir(Teboul vd., 2019).

Sağ Ventrikül Disfonksiyonu ve Açık Toraks Cerrahi: Sağ ventrikül yetersizliği olan hastalarda artmış SVV/PPV değerleri sıvı yanıtlılığını değil, sağ ventrikülün aşırı yüklendiğini gösterir. Benzer şekilde torakotomi veya açık kalp cerrahisinde intratorasik basınç atmosferik basınçla eşitlendiğinden dinamik parametrelerin öngörü gücü düşer (Mahjoub vd., 2014).

4.2. Yapay Zeka ve Makine Öğrenmesi Tabanlı Hemodinamik Tahminleme Teknolojileri

Geleneksel monitörizasyon ve sıvı infüzyon sistemleri insan kontrolüne kıyasla yapay zeka algoritmaları kan basıncı ve hemodinamik değerleri hedeflenen aralıkta tutmayı daha başarılı olduğunu göstermektedir (Joosten vd., 2019). Ayrıca yapay zeka modellemesi olan Hipotansiyon Tahmin İndeksi (Hypotension Prediction Index - HPI) ile arteriyel fleksibilite, kardiyak elastans ve sistemik direnç bileşenleri baz alarak intraoperatif hipotansiyon gelişmeden 15 dakika öncesine kadar yüksek doğrulukla ($AUC > 0.90$) öngörebilmektedir (Hatib vd., 2018; Davies vd., 2020).

5- SONUÇ

"Hipotansiyon = Sıvı" yaklaşımı doğru bir uygulama olmayıp hastanın sıvı yanıtıllığı doğrulanmadan verilen her sıvı, endotelyal glikokalikse ve organ perfüzyonuna zarar verebilir. Sıvı tedavisine karar verilirken tek bir değer üzerinden değil mikrosirkülasyon göstergeleri ve POCUS bulguları bütüncül olarak ele alınmalıdır (Cecconi vd., 2014, Malbrain vd., 2018). Bu süreçlerde yapay zeka modellemelerinden yardım alınabilir. Ameliyathaneden yoğun bakıma uzanan süreçte cerrah, anesteziist ve yoğun bakım hekiminin aynı hemodinamik hedefler doğrultusunda hareket etmesi postoperatif kalitesi ve hasta sürvisini belirleyen temel faktördür (Pearse vd., 2014).

KAYNAKLAR

1. Ince, C. (2015). Hemodynamic coherence. *Critical Care*, 19(Suppl 3), S8.
2. Legrand, M., & Ince, C. (2020). Microcirculation and tissue perfusion monitoring in organ inflammation and sepsis. *Current Opinion in Critical Care*, 26(3), 292-298.
3. De Backer, D., Donadello, K., & Sakr, Y. (2026/2016). Microcirculation in anaesthesia and perioperative medicine. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 45(2), 101-115.
4. Saugel, B., Kouz, K., & Scheeren, T. W. (2021). Cardiac output monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *BJA Education*, 21(7), 260-267.
5. Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., et al. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. *Intensive Care Medicine*, 40(12), 1795-1815.
6. Zieleskiewicz, L., Lopez, A., Hraiech, S., et al. (2018). Bedside POCUS during ward rounds in the ICU. *Critical Care*, 22(1), 1-9.
7. Teboul, J. L., Monnet, X., & Chemla, D. (2019). Changes in arterial pulse pressure during mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199(8), 947-953.
8. Pearse, R. M., Harrison, D. A., MacDonald, N., Gillies, M. A., Aneman, A., Syres, G., ... & OPTIMISE Study Group. (2014). Effect of a perioperative multidisciplinary coordinated care-pathway for high-risk patients undergoing major abdominal surgery: the OPTIMISE randomized trial. *JAMA*, 311(21), 2181-2190.
9. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD). (2014). *Perioperatif Hedefe Yönelik Tedavi (PGDT) Kılavuzu*. <https://www.tard.org.tr/assets/kilavuz/8.pdf>
10. Grocott, M. P., Dushianthan, A., Hamilton, M. A., Mythen, M. G., Harrison, D., & Rowan, K. (2013). Perioperative increase in global blood flow to explicit targets and outcomes following high-risk surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), CD004082.
11. Leone, M., Asfar, P., Radermacher, P., Vincent, J. L., & Martin, C. (2015). Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical review of the literature. *Critical Care*, 19(1), 101.
12. Pearse, R. M., Harrison, D. A., MacDonald, N., Gillies, M. A., Aneman, A., Syres, G., ... & OPTIMISE Study Group. (2014). Effect of a perioperative multidisciplinary coordinated care-pathway for high-risk patients undergoing major abdominal surgery: the OPTIMISE randomized trial. *JAMA*, 311(21), 2181-2190.
13. Michard, F., & Teboul, J. L. (2002). Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*, 121(6), 2000-2008.

14. Saugel, B., Vincent, J. L., & Wagner, J. Y. (2020). Personalized hemodynamic management. *Current Opinion in Critical Care*, 26(3), 285-291.
- 15- Mahjoub, Y., Touzeau, J., Airapetian, N., et al. (2014). The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with severe right ventricular dysfunction. *Critical Care Medicine*, 42(9), 2035-2043.
- 16-Myatra, S. N., Prabu, N. R., Divatia, J. V., Monnet, X., Kulkarni, A. P., & Teboul, J. L. (2017). The tidal volume challenge improves the reliability of pulse pressure variation to predict fluid responsiveness in patients ventilated with low tidal volumes. *Critical Care Medicine*, 45(2), 238-245.
- 17- Davies, S. J., Vistisen, S. T., Jian, Z., Hatib, F., & Scheeren, T. W. (2020). Ability of an arterial waveform analysis algorithm to predict intraoperative hypotension inside and outside the derivation cohort. *British Journal of Anaesthesia*, 124(4), 401-409.
- 18- Hatib, F., Jian, Z., Buddi, S., Lee, C., Settels, J., Sibert, K., ... & Cannesson, M. (2018). Machine-learning algorithm to predict hypotension based on high-fidelity arterial pressure waveform analysis. *Anesthesiology*, 129(4), 663-674.
- 19- Joosten, A., Chirnoaga, D., Van der Linden, P., et al. (2019). Automated closed-loop versus standard hemodynamic management in high-risk surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 131(4), 808-818.
- 20- Malbrain, M. L., Van Regenmortel, N., Saugel, B., et al. (2018). Principles of fluid management and stewardship in surgical and critically ill patients. *Annals of Intensive Care*, 8(1), 1-16.

2. Bölüm

Bronşektazide Hastalık Şiddeti: Klinik, Radyolojik ve Prognostik Değerlendirme

Ahmet AKCAN¹

Özet

Bronşektazi, kalıcı bronş dilatasyonu ile tanımlanan; kronik hava yolu enfeksiyonu, nötrofilik inflamasyon, mukosiliyer klirens bozukluğu ve yapısal hasarın birbirini beslediği heterojen bir sendromdur. Hastalık şiddeti tek bir ölçümle temsil edilemez. Semptom yükü, alevlenmeler, akciğer fonksiyonları, mikrobiyoloji, radyolojik yaygınlık, komorbiditeler ve hasta tarafından bildirilen sonuçlar birlikte değerlendirilmelidir. Bu bölüm; şiddet, aktivite ve prognoz kavramlarını ayırmakta; FACED, E-FACED ve Bronchiectasis Severity Index (BSI) araçlarını karşılaştırmakta; yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, biyobelirteçler ve tedavi edilebilir özellikler yaklaşımını güncel ERS 2025 çerçevesinde klinik uygulamaya taşımaktadır. Şiddet skorları risk iletişimi ve izlem yoğunluğunu standardize eder; ancak bireysel tedavi kararlarının yerine geçmez.

Anahtar kelimeler: bronşektazi; hastalık şiddeti; BSI; FACED; E-FACED; bilgisayarlı tomografi; alevlenme; Pseudomonas aeruginosa; prognoz; tedavi edilebilir özellikler.

Öğrenme hedefleri

- Hastalık şiddeti, hastalık aktivitesi, hasar ve kötü prognoz riskini birbirinden ayırmak.
- Klinik, fizyolojik, mikrobiyolojik ve radyolojik belirleyicileri bütüncül yorumlamak.
- FACED, E-FACED ve BSI skorlarını doğru hesaplayıp amaçlarına uygun kullanmak.
- Şiddet değerlendirmesini izlem, sevk ve tedavi yoğunluğu kararlarına dönüştürmek.
- Biyobelirteçleri ve yeni dijital/radyomik yaklaşımları kanıt düzeyleriyle değerlendirmek.

¹ Uzm. Dr., Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
ORCID: 0000-0003-4578-8762
E-posta: ahmetakcan05@gmail.com

English abstract

Bronchiectasis is a heterogeneous chronic airway disorder in which structural bronchial dilatation coexists with variable symptom burden, recurrent exacerbations, chronic airway infection and progressive physiological impairment. Disease severity cannot be represented by a single radiological or functional measure. This chapter provides an outcome-oriented framework that distinguishes severity, activity, irreversible damage and prognosis; critically compares FACHED, E-FACHED and the Bronchiectasis Severity Index; and integrates clinical, microbiological, physiological and computed tomography findings with patient-reported outcomes and treatable traits. The 2025 European Respiratory Society guideline is used as the principal contemporary framework. Severity scores should support standardized risk communication and follow-up planning, but should not replace etiological assessment, longitudinal clinical judgement or shared decision-making.

Keywords: bronchiectasis; disease severity; prognosis; BSI; FACHED; E-FACHED; computed tomography; exacerbation; *Pseudomonas aeruginosa*; treatable traits.

Bölümün kapsamı ve kanıt yaklaşımı

Bu anlatı derlemesinde erişkin, kistik fibrozis dışı bronşektazi temel alınmıştır. Güncel çerçeve için ERS 2025 klinik uygulama kılavuzu; hastalık yükü, fenotip ve sonuçlar için büyük çok merkezli kayıt çalışmaları; prognostik araçlar için özgün geliştirme ve dış validasyon kohortları önceliklendirilmiştir. 2020–2026 yayınları güncel biyobelirteç, mikrobiyom, radyomik ve tedavi edilebilir özellikler literatürü için ağırlıklı olarak kullanılmış; FACHED, E-FACHED, BSI, Reiff ve Bhalla gibi araçların özgün yayınları tarih sınırlaması dışında tutulmuştur. Bu bölüm sistematik derleme değildir; kanıt düzeyi ifade edilirken kılavuz önerisi, doğrulanmış gözlemsel ilişki ve araştırma aşamasındaki hipotez birbirinden ayrılmıştır.

Kısaltmalar

Tablo 1. Bölümde kullanılan başlıca kısaltmalar

Kısaltma	Açılım
ABPA	Alerjik bronkopulmoner aspergilloz
BSI	Bronchiectasis Severity Index
BT	Bilgisayarlı tomografi
E-FACED	Exacerbation-FACED
FEV ₁	Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim
HRCT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
mMRC	Modified Medical Research Council dispne ölçeği
NTM	Tüberküloz dışı mikobakteri
QoL-B	Quality of Life–Bronchiectasis
SGRQ	St George’s Respiratory Questionnaire

1. Giriş

Erişkin bronşektazisi, aynı radyolojik tanı altında çok farklı klinik seyirlerin görüldüğü bir hastalık spektrumudur. Bazı hastalarda sınırlı radyolojik tutulum ve az semptomla yıllarca stabil seyir gözlenirken, diğerlerinde sık alevlenme, kronik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu, ilerleyici solunum yetmezliği ve erken mortalite gelişir. Bu heterojenlik, “şiddet” kavramının yalnızca BT görünümü ya da FEV₁ ile tanımlanmasını yetersiz kılar.

ERS 2025 kılavuzu, alta yatan nedenlerin araştırılmasıyla birlikte hastalık şiddeti ve aktivitesinin, kötü sonuç riskinin, komorbiditelerin ve tedavi edilebilir özelliklerin standart biçimde değerlendirilmesini önermektedir [1]. Değerlendirmenin amacı hastaya sabit bir etiket vermek değil; risk profilini görünür kılmak, değiştirilebilir belirleyicileri saptamak ve izlemi kişiselleştirmektir.

1.1. Epidemiyolojik ve klinik yük

Bronşektazinin tanınması, toraks BT kullanımındaki artış ve yaşlanan nüfusla birlikte belirgin biçimde artmıştır. Bununla birlikte prevalans ve klinik örüntü, tanım, sağlık hizmetine erişim, tüberküloz yükü ve bölgesel etiyolojilere göre değişir. EMBARC Avrupa kayıt çalışması, ülkeler arasında hastalık şiddeti, hastaneye yatış ve tedavi uygulamalarında önemli farklılıklar bulunduğunu göstermiştir [46]. Bu heterojenlik, bir şiddet skorunun farklı coğrafyalarda aynı mutlak riski vermeyebileceğini ve yerel kalibrasyonun önemini açıklar.

Hastalık yükü yalnızca mortalite ile sınırlı değildir. Alevlenmeler, acil başvurular, antibiyotik maruziyeti, üretkenlik kaybı, günlük hava yolu temizleme süresi ve bakım veren yükü; klinik ve ekonomik sonuçların önemli bileşenleridir. Güncel sistematik değerlendirmeler, bronşektazinin sağlık hizmeti kullanımı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin sıklıkla eksik ölçüldüğünü vurgulamaktadır [47].

1.2. Patobiyolojik temel: kısır döngüden “vicious vortex” modeline

Klasik kısır döngü modeli mukosiliyer klirens bozukluğu, enfeksiyon, inflamasyon ve yapısal hasarın ardışık biçimde birbirini güçlendirdiğini öne sürer. Güncel “vicious vortex” yaklaşımı bu bileşenlerin doğrusal değil, eş zamanlı ve çok yönlü etkileştiğini kabul eder. Bu nedenle aynı toplam şiddet puanına sahip iki hastada baskın mekanizma farklı olabilir: birinde kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu, diğerinde mukus retansiyonu, eozinofilik inflamasyon veya aspirasyon ön planda olabilir. Tedavi yanıtı toplam puandan çok, baskın ve değiştirilebilir mekanizmanın doğru tanınmasına bağlıdır [41].

2. Kavramsal çerçeve: şiddet, aktivite, hasar ve prognoz

Hastalık şiddeti, belirli bir zaman noktasında hastalığın toplam etkisini ve gelecekteki olumsuz sonuç olasılığını yansıtan çok boyutlu bir yapıdır. Hastalık aktivitesi ise öksürük, balgam, yorgunluk, inflamasyon ve alevlenme eğilimi gibi zaman içinde değişebilen süreçleri ifade eder. Hasar, bronş dilatasyonu ve parankimal kayıp gibi çoğu kez geri dönüşsüz yapısal bileşendir. Prognoz; mortalite, hastaneye yatış, gelecekteki alevlenme, fonksiyon kaybı ve yaşam kalitesi bozulması gibi sonlanımlara özgüdür. Aynı hastada ağır yapısal hasar düşük aktiviteyle, sınırlı hasar ise yüksek aktiviteyle birlikte bulunabilir.

Tablo 2. Şiddet değerlendirmesinde kavramların ayrımı

Kavram	Temel soru	Örnek ölçüt	Zamana duyarlılık
Şiddet	Hastalığın toplam ağırlığı nedir?	BSI, FACED, E-FACED	Orta; bazı bileşenler sabit
Aktivite	Hastalık şu anda ne kadar etkin?	Balgam pürülansı, CRP, semptom değişimi, alevlenme	Yüksek
Hasar	Geri dönüşsüz yapısal yük nedir?	Kistik bronşektazi, lob sayısı, fibrozis	Düşük
Prognoz	Hangi sonuç, hangi zaman ufkunda beklenir?	1 yıllık alevlenme; 5 yıllık mortalite	Sonlanıma bağlı
Kontrol	Mevcut tedaviyle hedeflere ulaşıyor mu?	Semptom, olay, yaşam kalitesi ve tedavi yükü	Yüksek

ŞEKİL YER TUTUCU

Merkezde hasta; çevrede semptomlar, alevlenmeler, fonksiyon, mikrobiyoloji, görüntüleme, inflamasyon, komorbiditeler ve sosyal kırılganlık. Oklar dinamik etkileşimi göstermelidir.

Şekil 1. Bronşektazide çok boyutlu şiddet modeli.

3. Klinik değerlendirme

3.1. Semptom yükü ve dispne

Öksürük, günlük balgam hacmi ve pürülansı, hemoptizi, dispne, göğüs ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve egzersiz kısıtlılığı sistematik sorgulanmalıdır. mMRC skoru FACED, E-FACED ve BSI içinde yer alır; ancak bronşektaziye özgü semptomları bütünüyle yakalamaz. QoL-B, Bronchiectasis Health

Questionnaire ve SGRQ gibi araçlar klinik çalışmalarda ve seçilmiş merkezlerde hasta deneyimini daha duyarlı biçimde izleyebilir.

3.2. Alevlenme ve hastaneye yatış öyküsü

Geçmiş alevlenmeler gelecekteki alevlenmelerin en güçlü belirleyicilerindendir. Son 12 ayda olay sayısı, antibiyotik gereksinimi, oral/intravenöz tedavi, acil başvuru, yatış, yoğun bakım ve iyileşme süresi kaydedilmelidir. Alevlenme sayısındaki artış yalnızca “şiddeti” değil, kontrol edilebilir aktiviteyi de düşündürür; hava yolu temizliği, mikrobiyoloji, tedavi uyumu, aspirasyon ve komorbidite yeniden değerlendirilmelidir.

3.3. Beslenme, frajilite ve komorbiditeler

Düşük beden kitle indeksi BSI içinde kötü risk göstergesidir. Sarkopeni, frajilite ve istemsiz kilo kaybı rutin beden kitle indeksinden daha erken bilgi sağlayabilir. KOAH, astım, gastroözofageal reflü, kardiyovasküler hastalık, anksiyete/depresyon, kronik rinosinüzit, osteoporoz ve immün yetmezlik semptom yükünü ve sonuçları bağımsız olarak etkileyebilir. Nedensel hastalık—örneğin immün yetmezlik, ABPA, NTM hastalığı veya primer siliyer diskinezi—ayrıca hedefe yönelik tedavi olanağı yaratır.

Tablo 3. İlk değerlendirme ve izlem için klinik veri seti

Alan	Asgari kayıt	Yüksek risk işareti
Semptom	Öksürük, balgam, hemoptizi, dispne, yorgunluk	Artan pürülans/hacim, mMRC ≥ 2 , işlev kaybı
Alevlenme	Son 12 ay olay ve antibiyotik sayısı	≥ 2 /yıl veya hastane yatışı
Beslenme	BKİ, kilo eğilimi, iştah	BKİ < 18.5 kg/m ² , kilo kaybı
Oksijenasyon	İstirahat ve gerektiğinde efor SpO ₂	Hipoksemi, desatürasyon, hiperkapni
Komorbidite	Solunumsal ve sistemik tarama	Kontrolsüz astım/KOAH, kardiyak hastalık, immün yetmezlik
Hasta bildirimi	QoL-B/BHQ veya SGRQ; tedavi yükü	Hızlı kötüleşme, günlük yaşamda belirgin sınırlanma

4. Solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi

Spirometri, özellikle FEV₁ yüzdesi, bütün ana şiddet indekslerinde merkezi bir bileşendir. Bununla birlikte FEV₁ semptom ve alevlenme yüküyle yalnızca orta düzeyde ilişkilidir; normal spirometri klinik olarak önemli hastalığı dışlamaz. Seri ölçümlerde mutlak ve yıllık değişim, ölçüm kalitesi ve eşlik eden

astım/KOAH dikkate alınmalıdır. Hava akımı kısıtlanması daha fazla enfeksiyon, alevlenme ve hastaneye yatışla ilişkilidir [13].

Seçilmiş hastalarda akciğer hacimleri, difüzyon kapasitesi, arter kan gazı, 6 dakika yürüme testi ve kardiyopulmoner egzersiz testi yararlıdır. Egzersizde desatürasyon veya pulmoner hipertansiyon şüphesi, ileri hastalık ve alternatif mekanizmalar açısından değerlendirmeyi genişletmelidir.

5. Mikrobiyolojik şiddet belirleyicileri

Stabil dönemde ve alevlenmelerde kaliteli balgam kültürü alınması, kronik enfeksiyonun ve yeni patojen kazanımının tanınmasını sağlar. *P. aeruginosa*, daha fazla alevlenme, yatış ve mortaliteyle ilişkilidir ve tüm temel indekslerde yüksek ağırlık taşır. Tek bir pozitif kültür ile kronik enfeksiyon ayrılmalı; yerel tanım ve örnekleme sıklığı raporlanmalıdır. *Haemophilus influenzae*, *Enterobacterales*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* ve NTM de klinik bağlama göre anlamlıdır.

Mikrobiyom çalışmaları, *Pseudomonas* ve *Enterobacteriaceae* baskınlığının ağır hastalık ve inflamasyonla ilişkili olduğunu göstermektedir [17]. Ancak dizileme temelli profillemeye henüz rutin şiddet sınıflaması için standardize değildir. Uzun süreli makrolid veya inhaler antibiyotik öncesinde direnç paterni, NTM riski ve kültür geçmişi birlikte ele alınmalıdır.

6. Radyolojik değerlendirme

İnce kesitli volumetrik BT tanının ve yapısal yaygınlığın temelidir. Bronkoarteriyel oran artışı, periferde bronşların incelmeden devam etmesi ve plevraya yakın görünür hava yolları tipik bulgulardır. Morfoloji silindirik, variköz veya kistik olarak; dağılım loblara ve segmentlere göre raporlanmalıdır. Mukus tıkaçları, bronş duvar kalınlaşması, tomurcuklanan ağaç görünümü, hava hapsi, atelettazi, konsolidasyon ve amfizem aktif süreç veya eşlik eden fenotip hakkında ek bilgi verir.

Reiff ve Bhalla temelli skorlar yaygınlık ve morfolojiyi sistematikleştirir; buna karşın gözlemciler arası değişkenlik, protokol farklılıkları ve radyolojik şiddetin klinik yükü tam örtüşmemesi sınırlılıklardır. Seri BT yalnızca takvim gereği yapılmamalı; hızlı klinik/fonksiyonel kötüleşme, tekrarlayan hemoptizi, yeni lokalize bulgu, malignite/NTM kuşkusu veya cerrahi planlama gibi durumlarda gerekçelendirilmelidir. Radyasyon dozu azaltılmalı ve mümkünse aynı protokol kullanılmalıdır.

Tablo 4. Yapılandırılmış toraks BT raporunda önerilen öğeler

Bileşen	Raporlama yaklaşımı	Klinik anlam
Yaygınlık	Tutulan lob sayısı; lingula ayrı değerlendirilebilir	Skor bileşeni; cerrahi ve fizyoterapi planı
Morfoloji	Silindirik, variköz, kistik; en ağır tip	Kistik değişiklik ileri yapısal hasarı düşündürür
Duvar kalınlığı	Yok/hafif/orta/ağır; protokol belirtilmeli	İnflamasyonla ilişkili olabilir; özgülüğü sınırlı
Mukus tıkaçı	Lob/segment ve yaygınlık	Aktivite, klirens bozukluğu, ABPA ipucu
Küçük hava yolu	Tomurcuklanan ağaç, mozaik atenüasyon, hava hapsi	Enfeksiyon/bronşiolit ve ventilasyon heterojenliği
Eşlik bulgu	Amfizem, fibrozis, nodül, konsolidasyon, PA:A oranı	Komorbidite, alternatif tanı ve prognoz

ŞEKİL YER TUTUCU

Tanı doğrulama → morfoloji → lobar yaygınlık → mukus/küçük hava yolu bulguları → eşlik eden parankimal ve vasküler bulgular → önceki BT ile karşılaştırma.

Şekil 2. Yapılandırılmış radyolojik değerlendirme şeması.

7. Çok boyutlu prognostik indeksler

7.1. FACED

FACED; FEV₁, yaş, kronik P. aeruginosa kolonizasyonu, radyolojik yaygınlık ve dispneyi birleştirerek 5 yıllık mortaliteyi öngörmek üzere geliştirilmiştir [4]. Toplam 0–7 puan; 0–2 hafif, 3–4 orta, 5–7 ağır hastalığı gösterir. Avantajları sadelik ve mortalite ayırımıdır. Önceki alevlenmeleri içermediğinden gelecekteki alevlenme ve yatış için duyarlılığı daha düşüktür.

Tablo 5. FACED puanlaması

Bileşen	Kategori	Puan
FEV ₁ (% beklenen)	≥50 / <50	0 / 2
Yaş	<70 / ≥70 yıl	0 / 2
P. aeruginosa	Kronik enfeksiyon yok / var	0 / 1
Radyolojik yaygınlık	≤2 lob / >2 lob	0 / 1

Bileşen	Kategori	Puan
Dispne (mMRC)	0–2 / 3–4	0 / 1
Toplam	0–2 hafif; 3–4 orta; 5–7 ağır	0–7

7.2. E-FACED

E-FACED, FACED’e önceki yılda en az iki alevlenme için 2 puan ekler. Toplam 0–9 puandır; 0–3 hafif, 4–6 orta, 7–9 ağır sınıflandırma önerilmiştir. Beş yıllık mortaliteyi korurken gelecekteki alevlenme ve yatış ayrımını iyileştirir [5]. Klinik pratikte kısa, tekrarlanabilir ve alevlenme odaklı bir seçenek olmakla birlikte alevlenme kayıtlarının doğruluğuna bağlıdır.

7.3. Bronchiectasis Severity Index (BSI)

BSI; yaş, BKİ, FEV₁, önceki yatış ve alevlenmeler, mMRC, P. aeruginosa ve diğer mikroorganizmalarla kronik enfeksiyon ile radyolojik yaygınlığı kapsar [3]. 0–4 hafif, 5–8 orta ve ≥ 9 ağır hastalık olarak sınıflandırılır. Mortaliteye ek olarak hastane yatışı ve alevlenme riskini öngörmeye geniş kapsamlıdır; ancak daha fazla veri gerektirir ve ileri yaş ile önceki olaylara yüksek ağırlık verir.

Tablo 6. BSI puanlama özeti

Değişken	Kategori ve puan
Yaş	<50: 0; 50–69: 2; 70–79: 4; ≥ 80 : 6
BKİ	≥ 18.5 : 0; <18.5 kg/m ² : 2
FEV ₁ % beklenen	≥ 80 : 0; 50–79: 1; 30–49: 2; <30: 3
Önceki yatış	Son 2 yılda yok: 0; var: 5
Alevlenme	Son 1 yılda 0–2: 0; ≥ 3 : 2
mMRC	0–1: 0; 2: 2; 3: 2; 4: 3
P. aeruginosa	Kronik enfeksiyon yok: 0; var: 3
Diğer mikroorganizma	Kronik enfeksiyon yok: 0; var: 1
Radyoloji	≤ 2 lob ve kistik değil: 0; >2 lob veya kistik: 1
Toplam	0–4 hafif; 5–8 orta; ≥ 9 ağır

Not: Skor hesaplanırken özgün yayın tanımları kullanılmalı; kronik enfeksiyon ve alevlenme tanımlarındaki yerel farklılıklar belgelenmelidir.

7.4. Skorların karşılaştırılması ve seçimi

Tablo 7. Başlıca şiddet indekslerinin karşılaştırılması

Özellik	FACED	E-FACED	BSI
Birincil güç	5 yıllık mortalite	Mortalite alevlenme	+ Mortalite, alevlenme
Değişken sayısı	5	6	9
Önceki olay	Yok	≥ 2 alevlenme/yıl	Alevlenme + yatış
Uygulama	En hızlı	Hızlı	Daha ayrıntılı
Sınırlılık	Alevlenmeyi yakalar	Kayıt duyarlı kalitesine	Yaş/önceki yatış ağırlığı yüksek
Tercih edilecek bağlam	Mortalite riski ve basit sınıflama	Alevlenme odaklı rutin izlem	Kapsamlı risk ve hizmet planlama

Skorlar farklı amaçlar için geliştirilmiştir ve aynı hastayı farklı şiddet sınıflarına yerleştirebilir [6,7]. Bu uyumsuzluk hata değil, sonlanım ve değişken ağırlıklarının farklılığının sonucudur. Pratik yaklaşım, merkez içinde tek bir temel skorun tutarlı kullanılması; kritik kararların ise skorun bileşenleri, son dönem eğilimi ve tedavi edilebilir özelliklerle doğrulanmasıdır.

7.5. Prognostik modellerin eleştirel değerlendirilmesi

Bir prognostik modelin klinik değeri yalnızca yüksek eğri altında kalan alanla ölçülemez. Ayrım gücüne ek olarak kalibrasyon, farklı risk düzeylerinde gözlenen ve tahmin edilen olayların uyumu, dış geçerlilik, veri eksikliğine dayanıklılık ve karar eğrisi analizi önemlidir. FACED ve BSI birçok kohortta dış doğrulama görmüş olsa da türetildikleri hasta popülasyonları uzman merkez ağırlıklıdır; hafif hastalık, farklı etnik ve coğrafi gruplar ile birinci basamak popülasyonlarında performans değişebilir.

İndekslerin önemli bir sınırlılığı tedavi paradoksudur: yüksek riskli hastalar daha yoğun tedavi aldığı anda gözlenen olay riski azalabilir ve model görünürde daha düşük performans gösterebilir. Ayrıca yaş gibi değiştirilemez bileşenler toplam puanı artırırken tedaviye yanıtı göstermez. Bu nedenle seri skor değişimi bir tedavi sonlanımı olarak yorumlanmamalı; alevlenme sıklığı, semptom skoru, yaşam kalitesi ve fizyolojik eğilim ayrı izlenmelidir.

Tablo 8. Bir şiddet skorunu yorumlamadan önce sorulacak metodolojik sorular

Soru	Klinik karşılığı
Model hangi sonlanım ve zaman ufku için geliştirildi?	Mortalite modeli alevlenme kararına doğrudan taşınmamalıdır.
Hasta türetme/validasyon kohortuna benziyor mu?	Etiyoloji, yaş, coğrafya ve sevk yanlılığı mutlak riski değiştirir.
Girdiler standardize ve güncel mi?	Eski kültür veya eksik alevlenme kaydı puanı hatalı sınıflar.
Kalibrasyon bilgisi var mı?	Aynı puan farklı merkezlerde farklı mutlak olay riski doğurabilir.
Skor kararımı gerçekten değiştiriyor mu?	Skor; klinik bağlam, kontrendikasyon ve hasta tercihiyle birleşmelidir.

8. Biyobelirteçler ve hastalık aktivitesi

Rutin laboratuvar belirteçleri arasında C-reaktif protein, lökosit/nötrofil sayısı, albumin ve fibrinojen bulunur. Stabil dönemde kalıcı inflamasyon kötü sonuçlarla ilişkili olabilir; fakat enfeksiyon, komorbidite, ilaçlar ve örnekleme zamanı önemli karıştırıcılarıdır. CRP/albumin ve nötrofil/lenfosit oranı gibi bileşik indeksler umut verici olmakla birlikte prospektif, çok merkezli eşik validasyonu olmadan tek başına karar aracı değildir [14,15].

Kan eozinofili ve FeNO, astım/ABPA dışındaki bazı hastalarda tip 2 inflamasyon özelliğini gösterebilir; klinik anlam ve inhaler kortikosteroid yanıtını öngörmedeki rolleri halen araştırılmaktadır [16]. Balgam nötrofil elastazı, IL-6/IL-8 ve proteomik/metabolomik imzalar hastalık aktivitesine biyolojik yakınlık sunar; standardizasyon ve erişilebilirlik sınırlıdır. Tek bir biyobelirteç yerine klinik bağlamla bütünleşen panel yaklaşımı daha gerçekçidir.

Tablo 9. Biyobelirteçlerin klinik hazır oluş düzeyi

Belirteç	Olası kullanım	Bugünkü konum
CRP, tam kan, albumin	Aktivite, enfeksiyon ve beslenme bağlamı	Rutin; özgüllük sınırlı
NLR, CRP/albumin	Alevlenme ve risk zenginleştirme	Araştırma/yardımcı
Kan eozinofili, FeNO	Tip 2 tedavi edilebilir özellik	Seçilmiş hastada yardımcı
Balgam nötrofil elastazı	Aktivite ve alevlenme riski	Araştırma; standardizasyon gerekli
Mikrobiyom profili	Endotip ve sonuç tahmini	Araştırma
NT-proBNP, PA:A oranı	Kardiyopulmoner yük ve kısa dönem risk	Akut/ağır olguda bağlamsal; rutin skor yerine geçmez

9. Prognostik sonlanımlar

9.1. Mortalite

Mortalite riski yaş, dispne, düşük FEV₁, düşük BKİ, kronik P. aeruginosa enfeksiyonu, yaygın/kistik radyolojik hastalık, sık alevlenme ve komorbiditelerin ortak etkisiyle artar. FACED mortalite ayrımı için yalın; BSI daha geniş sonuç spektrumu için uygundur. Skorların popülasyon, etioloji ve sağlık sistemi bağlamına göre yeniden kalibrasyon gerektirebileceği unutulmamalıdır.

9.2. Alevlenme, yatış ve fonksiyon kaybı

Önceki alevlenme ve yatış öyküsü, kronik enfeksiyon, semptom yükü ve hava yolu kısıtlanması gelecekteki olayların temel belirleyicileridir. Yıllık FEV₁ eğimi tek ölçümden daha bilgilendirici olabilir; ancak biyolojik ve teknik değişkenlik nedeniyle en az üç kaliteli zaman noktasına dayandırılmalıdır. Uzun süreli iyileşme, sık kurtarma antibiyotiği ve günlük aktivitede azalma klasik olay sayılarının yakalamadığı kırılmalılığı gösterebilir.

9.3. Yaşam kalitesi ve tedavi yükü

Mortalite ve yatış, hasta için önemli olan tek sonuçlar değildir. Günlük balgam yönetimi, fizyoterapi süresi, antibiyotik yan etkileri, iş gücü kaybı, uyku ve psikolojik yük izlenmelidir. Hasta tarafından bildirilen sonuçlar, tedavi hedeflerinin ortak kararlarla belirlenmesini ve klinik olarak anlamlı değişimin yakalanmasını sağlar.

10. Şiddet değerlendirmesinin tedaviye yansımaları

Şiddet skoru tek başına belirli bir ilacı başlatma talimatı değildir. ERS 2025; çoğu hastada hava yolu temizleme tekniklerini, egzersiz kapasitesi bozulmuş hastalarda pulmoner rehabilitasyonu güçlü biçimde destekler. Yüksek alevlenme riskinde uzun süreli makrolid; kronik P. aeruginosa enfeksiyonu ve yüksek alevlenme riskinde inhaler antibiyotik güçlü öneriler arasındadır [1,2]. Risk, yalnızca sayısal eşik değil günlük semptomlar, önceki ağır olaylar, mikrobiyoloji ve hasta tercihleriyle bireyselleştirilmelidir.

Tablo 10. Risk bulgusundan klinik eyleme

Bulgular	Öncelikli değerlendirme	Olası eylem
Sık alevlenme	Kültür, klirens tekniği, uyum, etiyoloji/komorbidite	Hava yolu temizliğini optimize et; makrolid/inhaleler antibiyotik uygunluğunu değerlendir
Kronik aeruginosa	P. Yeni kazanım mı kronik mi; duyarlılık; NTM kültürü	Uygunsa eradikasyon veya uzun süreli inhaleler antibiyotik; uzman izlemi
Hızlı FEV ₁ kaybı	Teknik kalite, astım/KOAH, NTM, ABPA, obstrüksiyon	Nedeni yeniden araştır; tedaviyi ve görüntülemeyi gözden geçir
Yaygın kistik hastalık	Oksijenasyon, hemoptizi, pulmoner hipertansiyon	Yakın izlem; multidisipliner değerlendirme; ileri hastalık planı
Düşük BKİ/frajilite	Malnütrisyon, disfaji/aspirasyon, sistemik hastalık	Beslenme ve rehabilitasyon desteği
Kontrolsüz hemoptizi	Şiddet, antikoagülasyon, kaynak lokalizasyonu	Acil stabilizasyon; girişimsel radyoloji/cerrahi görüşü

ŞEKİL YER TUTUCU

Tanıyı doğrula ve nedeni araştır → BSI veya E-FACED + bileşen eğilimleri → tedavi edilebilir özellikleri belirle → düşük/orta/yüksek risk izlemi → 3–6 ayda yanıt ve olayları yeniden değerlendir.

Şekil 3. Şiddete göre klinik karar algoritması.

11. İzlem sıklığı ve yeniden sınıflama

İzlem aralığı; şiddet sınıfı, son alevlenmeler, kronik enfeksiyon, tedavi değişikliği ve hastanın öz-yönetim kapasitesine göre belirlenmelidir. Stabil düşük riskte yıllık değerlendirme çoğu kez yeterli olabilirken, sık alevlenme, yeni P. aeruginosa, hızlı fonksiyon kaybı, NTM/ABPA veya oksijen gereksiniminde 3–6 aylık ya da daha sık takip gerekebilir. Skor, en az yılda bir ve önemli klinik olay sonrasında güncellenmelidir; yaşa bağlı puan değişimi ile gerçek hastalık ilerlemesi ayrıştırılmalıdır.

Tablo 11. Önerilen izlem matrisi (uzman görüşüne dayalı pratik çerçeve)

Risk profili	Kontrol	Her kontrolde	Dönemsel
Düşük, stabil	6–12 ay	Semptom, alevlenme, tedavi/uyum	Yıllık spirometri ve kültür; endikasyonla BT
Orta değişken veya	3–6 ay	Yukarıdakiler + kilo, SpO ₂ , kültür	6–12 ay spirometri; skorun yıllık güncellenmesi
Yüksek/bozulan	1–3 ay veya klinik gereksinim	Olaylar, oksijenasyon, yan etki ve öz-yönetim	İleri fizyoloji/görüntüleme, MDT ve ileri bakım planı

12. Özel klinik durumlar

12.1. Yaşlı hasta ve multimorbidite

Yaşın indekslerde yüksek puanlanması popülasyon riskini yansıtır; tek başına yoğun tedavi veya palyatif yaklaşım gerekçesi değildir. Frajilite, biliş, işitme, inhaler becerisi, ilaç etkileşimleri ve hasta hedefleri doğrudan değerlendirilmelidir.

12.2. Astım/KOAH örtüşmesi

Hava akımı kısıtlanması bronşektaziye, eşlik eden astım veya KOAH’a bağlı olabilir. Bronkodilatör ve inhaler kortikosteroid kararı bronşektazi şiddetinden değil, eşlik eden obstrüktif hastalık ve tip 2 inflamasyon kanıtından yönlendirilmelidir. Bronşektazide inhaler kortikosteroidlerin rutin kullanımı önerilmez [1].

12.3. NTM, ABPA ve immün yetmezlik

Bu etiyolojiler “ağır bronşektazi” görünümünün tedavisi edilebilir nedenleri olabilir. Uzun süreli makrolid öncesinde NTM dışlanması, santral bronşektazi/mukus impaksiyonunda ABPA değerlendirmesi ve tekrarlayan enfeksiyonda immünoglobulin ölçümü kritik güvenlik adımlarıdır.

12.4. Hemoptizi ve ileri hastalık

Masif veya tekrarlayan hemoptizi, şiddet skorundan bağımsız yüksek riskli bir olaydır. Stabilizasyon, antikoagülanların gözden geçirilmesi, bronşiyal arter embolizasyonu ve seçilmiş olguda cerrahi multidisipliner yürütülmelidir. Kronik hipoksemik/hiperkapnik solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve tekrarlayan yoğun bakım yatışı varlığında transplantasyon veya ileri bakım planlaması geciktirilmemelidir.

13. Sınırlılıklar ve sık yapılan hatalar

- Tek bir skoru tanı, aktivite ve tedavi yanıtının tamamı gibi yorumlamak.
- Alevlenme sayısını standart tanım ve güvenilir kayıt olmadan kullanmak.
- Tek pozitif *P. aeruginosa* kültürünü kronik enfeksiyon kabul etmek.
- BT şiddetini klinik şiddetle eşitlemek veya rutin aralıklarla gereksiz BT çekmek.
- Yaş puanındaki artışı hastalık progresyonu sanmak.
- Skor düşmedi diye yararlı tedaviyi başarısız kabul etmek; çoğu skor değişime duyarlı yanıt ölçütü olarak geliştirilmemiştir.
- Etiyoloji ve komorbiditeleri, “yüksek skor her şeyi açıklar” varsayımıyla ihmal etmek.

14. Gelecek perspektifi

Gelecekteki şiddet değerlendirmesi statik toplam puanlardan dinamik, sonlanıma özgü risk modellerine evrilecektir. Seri spirometri, evde semptom ve SpO₂ izlemi, giyilebilir cihazlar, elektronik alevlenme günlükleri, otomatik BT segmentasyonu ve radyomik özellikler zaman bağımlı risk tahmini sağlayabilir. Mikrobiyom, proteaz aktivitesi ve konak yanıtı biyobelirteçlerinin klinik ve görüntüleme verileriyle bütünleştirilmesi biyolojik endotipleri ortaya çıkarabilir.

Makine öğrenmesi modellerinin benimsenmesi için dış doğrulama, kalibrasyon, açıklanabilirlik, sağlık sistemleri arası taşınabilirlik ve adalet analizi zorunludur. Klinik fayda yalnızca ayırt edicilikle değil, kararları ve hasta sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediğiyle gösterilmelidir. Yeni araçlar FACED/BSI’yi hemen ortadan kaldırmaktan çok, onların eksik kaldığı dinamik aktivite ve bireysel yanıt boyutlarını tamamlayacaktır.

15. Klinik uygulama için adım adım yaklaşım

Tablo 12. Poliklinikte uygulanabilir 10 adımlı şiddet değerlendirmesi

Adım	Uygulama
1	Klinik olarak anlamlı bronşektazi tanısını HRCT ve semptomlarla doğrula.
2	Etiyolojik asgari testleri tamamla; ABPA, immün yetmezlik, NTM ve aspirasyon ipuçlarını ara.
3	Son 12 ay alevlenme/yatışlarını doğrulanabilir biçimde say.
4	Semptom, mMRC, yaşam kalitesi, tedavi yükü ve hasta hedeflerini kaydet.
5	Spirometri, oksijenasyon, BKİ/kilo ve gerektiğinde egzersiz kapasitesini ölç.
6	Stabil balgam kültürü ile kronik enfeksiyon örüntüsünü belirle.

Adım	Uygulama
7	BT'yi yaygınlık, morfoloji ve eşlik eden bulgularla yapılandırılmış raporla.
8	BSI ve/veya E-FACED hesapla; bileşenleri tek tek yorumla.
9	Tedavi edilebilir özellikleri eşleştir; risk skorunu tedavi kontrendikasyonları ve tercihlerle dengele.
10	İzlem aralığını belirle ve skor/eğilimleri önemli olaylardan sonra yeniden değerlendir.

15.1. Klinik örneklerle bütüncül yorum

Olgu 1: Düşük mortalite skoru, yüksek aktivite

Kırk sekiz yaşında, FEV₁ %82, iki lobda silindirik bronşektazisi olan; ancak son yılda üç antibiyotik gerektiren alevlenme ve günlük pürülan balgam bildiren hastada FACED düşük kalabilir. Bu profil “hafif hastalık” biçiminde rahatlatıcı yorumlanmamalıdır. Alevlenme fenotipi, kültür örüntüsü, hava yolu temizleme tekniği, ABPA, immün yetmezlik ve aspirasyon yeniden değerlendirilmelidir. E-FACED veya BSI kısa dönem morbiditeyi daha görünür kılar.

Olgu 2: Yüksek skor, düşük güncel aktivite

Yetmiş sekiz yaşında, FEV₁ %45 ve yaygın kistik bronşektazisi bulunan; iki yıldır alevlenme geçirmeyen, düzenli fizyoterapi yapan hastada yaş ve yapısal/fonksiyonel hasar nedeniyle FACED ve BSI yüksek olabilir. Bu sonuç tedavi başarısızlığı değil, rezervin düşük ve kötüleşme halinde riskin yüksek olduğunu gösterir. Amaç stabiliteyi korumak, egzersiz ve beslenme desteğini sürdürmek, öz-yönetim planı oluşturmak ve gereksiz antimikrobiyal yoğunlaşmadan kaçınmaktır.

Olgu 3: Aynı skor, farklı tedavi edilebilir özellik

Benzer BSI değerine sahip iki hastadan ilkinde kronik P. aeruginosa ve sık alevlenme, ikincisinde kontrolsüz astım, eozinofili ve belirgin dispne bulunabilir. Toplam puan tedavi önceliğini belirlemez: ilk hastada enfeksiyon baskılama stratejileri, ikinci hastada eşlik eden astım ve tip 2 inflamasyonun kanıta dayalı yönetimi önceliklidir. Bu örnek, şiddet skoru ile fenotip ve endotip değerlendirmesinin tamamlayıcı olduğunu gösterir.

16. Sonuç

Bronşektazide hastalık şiddeti, yapı, aktivite ve gelecekteki riskin kesişiminde yer alan dinamik bir kavramdır. FACED mortalite için yalın, E-FACED alevlenme boyutunu içeren pratik, BSI ise daha kapsamlı bir risk aracıdır. Hiçbiri klinik muhakemenin, etiyolojik araştırmanın, hasta tarafından bildirilen

sonuçların ve tedavi edilebilir özelliklerin yerine geçmez. En iyi uygulama; standardize başlangıç değerlendirmesi, aynı skorun tutarlı kullanımı, bileşenlerin zaman içindeki eğilimi ve yüksek risk işaretlerine hızlı yanıtın birlikte yürütülmesidir.

Kaynaklar

1. Chalmers JD, Aliberti S, et al. European Respiratory Society clinical practice guideline for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2025;66(6):2501126. doi:10.1183/13993003.01126-2025.
2. Aliberti S, Chalmers JD. Principles of management: an overview of the 2025 European Respiratory Society bronchiectasis guidelines. In: ERS Monograph. 2025. doi:10.1183/2312508X.10002325.
3. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The Bronchiectasis Severity Index: an international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:576–585.
4. Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43:1357–1367.
5. Martínez-García MÁ, Athanazio RA, Girón R, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:275–284.
6. Ellis HC, Cowman S, Fernandes M, et al. Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED scores: a 19-year cohort study. *Eur Respir J*. 2016;47:482–489.
7. Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Vasilevska K, et al. Assessment of non-cystic fibrosis bronchiectasis severity: FACED versus BSI. *Open Respir Med J*. 2015;9:46–51.
8. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50:1700629.
9. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74(Suppl 1):1–69.
10. Flume PA, Chalmers JD, Olivier KN. Advances in bronchiectasis: endotyping, genetics, microbiome, and disease heterogeneity. *Lancet*. 2018;392:880–890.
11. Chalmers JD, Elborn JS. Reclaiming the name “bronchiectasis”. *Thorax*. 2015;70:399–400.
12. Guan WJ, Gao YH, Xu G, et al. Characterization of lung function impairment in adults with bronchiectasis. *PLoS One*. 2014;9:e113373.
13. The characteristics and prognosis of bronchiectasis patients with airflow limitation: a prospective longitudinal study. *BMC Pulm Med*. 2024;24:599.
14. Roles of C-reactive protein and its composite index in predicting acute exacerbation of bronchiectasis. 2025. PMID:40855453.

15. Comparative evaluation of systemic inflammatory indices in bronchiectasis: identification of exacerbation phenotype. *Life*. 2026;16:949.
16. Type 2 biomarkers and their clinical implications in bronchiectasis: a prospective cohort study. 2024. PMID:38884647.
17. Dicker AJ, Huang JTJ, Lonergan M, et al. The sputum microbiome and clinical outcomes in patients with bronchiectasis: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:885–896.
18. Araujo D, Shteinberg M, Aliberti S, et al. The independent contribution of *Pseudomonas aeruginosa* infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2018;51:1701953.
19. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, et al. Characterization of the “frequent exacerbator phenotype” in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1410–1420.
20. Spinou A, Fragkos KC, Lee KK, et al. The validity of health-related quality of life questionnaires in bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2016;71:683–694.
21. Quittner AL, O'Donnell AE, Salathe MA, et al. Quality of Life Questionnaire-Bronchiectasis: final psychometric analyses and determination of minimal important difference scores. *Thorax*. 2015;70:12–20.
22. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, et al. The European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC): experiences from a successful ERS clinical research collaboration. *Breathe*. 2017;13:180–192.
23. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2022;10:298–306.
24. Crichton ML, Aliberti S, Chalmers JD. A systematic review of pharmacotherapeutic clinical trial end-points for bronchiectasis in adults. *Eur Respir Rev*. 2019;28:180108.
25. Gao YH, Abo Leyah H, Finch S, et al. Relationship between symptoms, exacerbations, and treatment response in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1499–1507.
26. Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, et al. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur Respir J*. 2017;49:1700051.
27. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1384–1393.

28. Sibila O, Laserna E, Shoemark A, et al. Airway bacterial load and inhaled antibiotic response in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:33–41.
29. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2016;4:969–979.
30. De Soyza A, McDonnell MJ, Goeminne PC, et al. Bronchiectasis rheumatoid overlap syndrome is an independent risk factor for mortality in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2017;151:1247–1254.
31. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009;34:843–849.
32. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165:261–267.
33. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991;179:783–788.
34. Tiddens HAWM, Meerburg JJ, van der Eerden MM, Ciet P. The radiological diagnosis of bronchiectasis: what's in a name? *Eur Respir Rev*. 2020;29:190120.
35. Chalmers JD, Boersma W, Lonergan M, et al. Long-term macrolide antibiotics for bronchiectasis: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7:845–854.
36. Laska IF, Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7:855–869.
37. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD008351.
38. Lee AL, Hill CJ, McDonald CF, Holland AE. Pulmonary rehabilitation in individuals with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98:774–782.e1.
39. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2020;383:2127–2137.
40. Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, et al. Inhaled antibiotics and bronchiectasis: clinical evidence, practical considerations, and future directions. *Eur Respir Rev*. 2022;31:220012.

41. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, et al. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2024;63:2301375.
42. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H, et al. A comprehensive analysis of the impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1602–1611.
43. Lonni S, Chalmers JD, Goeminne PC, et al. Etiology of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults and its correlation to disease severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1764–1770.
44. Guan WJ, Han XR, de la Rosa-Carrillo D, et al. The significant global economic burden of bronchiectasis: a systematic review. *Chest*. 2019;156:1097–1108.
45. Prognostic role of pulmonary artery-to-aorta ratio and NT-proBNP in patients hospitalized with bronchiectasis exacerbation. 2025. PMID:40759364.
46. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis Registry (EMBARC). *Lancet Respir Med*. 2023;11:637–649. doi:10.1016/S2213-2600(23)00093-0.
47. Chalmers JD, et al. A systematic literature review of the clinical and socioeconomic burden of bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2024;33:240049. doi:10.1183/16000617.0049-2024.
48. Choi H, McShane PJ, Aliberti S, Chalmers JD. Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2024;63:2400518. doi:10.1183/13993003.00518-2024.
49. Aliberti S, Ringshausen FC, Dhar R, et al. Objective sputum colour assessment and clinical outcomes in bronchiectasis: data from EMBARC. *Eur Respir J*. 2024;63:2301554. doi:10.1183/13993003.01554-2023.
50. Díaz AA, Nardelli P, Wang W, et al. Artificial intelligence-based CT assessment of bronchiectasis: the COPDGene study. *Radiology*. 2023;307:e221109. doi:10.1148/radiol.221109.

Ek 1. Hızlı klinik değerlendirme formu

Tablo 13. Tek sayfalık değerlendirme kontrol listesi

Alan	Kayıt
Son 12 ay	Alevlenme: ____ Yatış: ____ IV antibiyotik: ____
Semptom	mMRC: ____ Günlük balgam: ____ Hemoptizi: var/yok
Fizyoloji	FEV ₁ : ____ L, % ____ SpO ₂ : ____ 6DYT: ____ m
Beslenme	BKİ: ____ Son 6 ay kilo değişimi: ____
Mikrobiyoloji	P. aeruginosa: ____ Diğer: ____ NTM: ____
Radyoloji	Tutulan lob: ____ Kistik: var/yok Mukus: ____
Skor	BSI: ____ (hafif/orta/ağır) E-FACED: ____
Tedavi edilebilir özellikler	_____
Plan	İzlem: ____ ay Hedef: _____

3. Bölüm

Dens Meme Yapısına Sahip Kadınlarda Güncel Meme Kanseri Tarama Yaklaşımları

Elif Senem ŞAHİN¹

Özet

Mamografik meme yoğunluğu, meme dokusundaki fibroglandüler dokunun yağ dokusuna oranını ifade eder. Meme kanseri taramasında meme yoğunluğunun bazı etkileri vardır. Birincisi, yoğun doku lezyonları maskeleyerek mamografinin duyarlılığını belirgin biçimde düşürür (Carney vd., 2003). İkincisi, meme yoğunluğu meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür (Bodewes vd., 2022). Dens meme yapısına sahip kadınlarda mamografiyle saptanamayan ve iki tarama arasında klinik bulgu veren (interval) kanserlerin oranı daha yüksektir. Bu nedenle son on yılda ek tarama yöntemleri yoğun biçimde araştırılmıştır. Ultrasonografi, dijital meme tomosentezi, tam ve kısaltılmış protokollü manyetik rezonans görüntüleme, kontrastlı mamografi ve moleküler meme görüntüleme bu yöntemler arasındadır. Güncel literatürde, kontrast tutulumuna dayalı yöntemlerin (MRG ve kontrastlı mamografi) ek kanser saptama oranı bakımından ultrasonografi ve tomosentezden üstün olduğunu gösterilmiştir (Comstock vd., 2020; Duggan vd., 2026; Gilbert vd., 2025). Buna karşın overdiagnosis (aşırı tanı), yanlış pozitiflik, maliyet ve erişim gibi sorunlar nedeniyle uluslararası kılavuzlar arasında belirgin görüş ayrılıkları sürmektedir. Bu bölümde meme yoğunluğunun tanımı ve klinik önemi, ek tarama yöntemlerinin kanıt düzeyi, güncel uluslararası öneriler ve Türkiye'deki tarama uygulamaları ele alınmıştır. Ayrıca risk temelli kişiselleştirilmiş tarama ve yapay zekâ uygulamalarının bu alandaki yeri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme yoğunluğu, Dens meme yapısı, Meme kanseri taraması, Manyetik rezonans görüntüleme, Kontrastlı mamografi

¹[Uzm. Dr., T.C. Kahta Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Adıyaman, Türkiye, ORCID: 0000-0002-6510-4391]

1. Giriş

Meme kanseri, dünyada ve Türkiye'de kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerindendir. Mamografi ile yapılan taramanın meme kanserine bağlı ölümleri azalttığı çok sayıda randomize çalışma ve gözlemsel veriyle gösterilmiştir. Bu nedenle mamografi pek çok ülkede ulusal tarama programlarının temelini oluşturur. Ancak mamografinin performansı bütün kadınlarda aynı değildir. En önemli belirleyicilerden biri meme dokusunun yoğunluğudur.

Tarama çağındaki kadınların yaklaşık %40–50'si mamografide "heterojen dens" veya "son derece dens" olarak sınıflandırılan meme yapısına sahiptir. Bu oran genç yaşlarda ve premenopozal dönemde daha yüksektir (Sprague vd., 2014). Yoğun fibroglandüler doku mamografide radyopak görünür. Kitle lezyonlarının çoğu da aynı yoğunlukta olduğundan tümörler normal doku tarafından gizlenebilir. Bu "maskeleye etkisi", dens meme yapısına sahip kadınlarda mamografinin duyarlılığını düşürür ve interval kanser oranını artırır (Kerlikowske vd., 2015; Mandelson vd., 2000).

Bu bölümün amacı, dens meme yapısına sahip kadınlarda taramaya ilişkin güncel kanıtları derlemek, ek tarama yöntemlerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmek ve uluslararası öneriler ile Türkiye'deki uygulamaları tartışmaktır.

2. Meme Yoğunluğunun Tanımı ve Sınıflandırılması

Mamografik meme yoğunluğu, meme parankiminde radyopak görünen fibroglandüler dokunun, radyolüsen görünen yağ dokusuna oranını ifade eder. Klinik pratikte en yaygın kullanılan sınıflama, Amerikan Radyoloji Koleji'nin (ACR) Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi'dir (BI-RADS). BI-RADS 5. baskısı (Sickles vd., 2013), yoğunluğu dört kategoride tanımlar:

- **Kategori A:** Meme neredeyse tamamen yağlıdır.
- **Kategori B:** Dağınık fibroglandüler yoğunluk alanları vardır.
- **Kategori C:** Meme heterojen olarak yoğundur ve küçük kitleleri gizleyebilir.
- **Kategori D:** Meme ileri derecede yoğundur ve mamografinin duyarlılığı düşüktür.

C ve D kategorilerinin her ikisi de "dens meme" olarak adlandırılır. 5. baskıda yüzdelik eşiklerin kaldırılması ve maskeleye potansiyelinin ön plana çıkarılması önemli bir değişikliktir. Radyolog artık yalnızca doku miktarını değil, yoğun dokunun bir lezyonu gizleyip gizleyemeyeceğini de değerlendirmektedir. Görsel değerlendirme, gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenliğe açık olması

nedeniyle bilinen bir sınırlılıktır. Bu nedenle ham mamografi verisinden fibroglandüler doku hacmini hesaplayan otomatik volümetrik yazılımlar ve derin öğrenme tabanlı yoğunluk değerlendirme araçları giderek yaygınlaşmaktadır.

Meme yoğunluğu yaşla birlikte azalma eğilimindedir. Ancak kişiler arası farklılık büyüktür ve genetik yatkınlık, düşük vücut kitle indeksi, nulliparite, geç ilk doğum ve menopozal hormon tedavisi meme yoğunluğunun yüksek olmasıyla ilişkilidir. Tamoksifen ve aromataz inhibitörleri ise yoğunluğu azaltabilir. Bu nedenle meme yoğunluğu değişebilen bir görüntüleme bulgusudur.

3. Meme Yoğunluğunun Klinik Önemi

3.1. Maskeleme Etkisi ve Mamografi Duyarlılığı

Film-ekran mamografi döneminde yapılan çalışmalarda, mamografinin duyarlılığının yağlı memelerde %80'in üzerinde olduğu, son derece dens memelerde ise belirgin biçimde düştüğü gösterilmiştir (Mandelson vd., 2000). Dijital mamografiye geçiş bu farkı kısmen azaltmış, ancak ortadan kaldırmamıştır. Volümetrik yoğunluk ölçümü kullanılan dijital tarama verilerinde, en yoğun kategoride duyarlılığın yağlı memelere göre anlamlı ölçüde düşük olduğu bildirilmiştir (Wanders vd., 2017). Duyarlılıktaki bu azalma, taramayı izleyen iki yıl içinde ortaya çıkan interval kanserlerin sıklığında artışa yol açmaktadır. İnterval kanserler genellikle daha büyük boyutta, daha ileri evrede ve daha agresif biyolojik özelliklerle tanı alır.

3.2. Bağımsız Risk Faktörü Olarak Meme Yoğunluğu

Meme yoğunluğu, maskeleme etkisinden bağımsız olarak meme kanseri gelişme riskini de artırır. McCormack ve dos Santos Silva'nın (2006) meta-analizinde, meme dokusu en yüksek yoğunluk kategorisindeki kadınlarda riskin en düşük kategoriye göre yaklaşık 4–5 kat arttığı gösterilmiştir. Boyd ve arkadaşları (2007) da, yüksek meme yoğunluğunun hem tarama ile saptanan hem de interval kanser riskini artırdığını ve bu ilişkinin tarama sonrası uzun dönemde de sürdüğünü bildirmiştir. Ortalama meme yoğunluğuna sahip kadınlarla karşılaştırıldığında, dens meme yapısına sahip kadınlarda göreceli risk yaklaşık iki kat artmaktadır. Bu nedenle yoğunluk, Tyrer-Cuzick (IBIS) ve BCSC gibi risk hesaplama modellerine eklenmiştir.

3.3. Klinik Açıdan İkili Sorun

Dens meme yapısı olan kadınlar hem daha yüksek kanser riskine sahiptir hem de standart tarama testinin kanseri saptama olasılığı daha düşüktür. Kerlikowske ve arkadaşları (2015), interval kanser riskinin tek başına yoğunlukla değil, yoğunluğun beş yıllık kanser riskiyle birlikte değerlendirilmesiyle daha iyi

öngörülebildiğini göstermiştir. Bu bulgu, dens meme yapısına sahip her kadında aynı ek taramanın önerilmesi yerine risk temelli bir seçim yapılması gerektiği görüşünü desteklemektedir.

4. Dens Memede Tarama Yöntemleri

4.1. Dijital Meme Tomosentezi

Dijital meme tomosentezi (DBT), memeyi farklı açılardan çekilen düşük dozlu görüntülerle ince kesitler halinde yeniden yapılandırır ve dokunun üst üste binmesini azaltır. Oslo Tomosentez Tarama Çalışması gibi büyük tarama çalışmalarında DBT'nin dijital mamografiye eklenmesi kanser saptama oranını artırmış ve geri çağırma oranlarını azaltmıştır (Skaane vd., 2019). Ancak DBT'nin katkısı en belirgin olarak heterojen dens (C) meme yapısında görülür. Son derece dens (D) meme yapısında ise sınırlı kalır, çünkü sorun yalnızca dokuların üst üste binmesi değil, lezyon ile çevre doku arasındaki kontrast farkının az olmasıdır. Kısaltılmış MRG ile DBT'yi dens meme yapısına sahip kadınlarda karşılaştıran EA1141 çalışmasında, invaziv kanser saptama oranı kısaltılmış MRG ile 1000 kadında 11,8, DBT ile 4,8 bulunmuştur (Comstock vd., 2020). Tomosentezin mamografinin yerini aldığı merkezlerde DBT'yi "ek" değil "yeni standart tarama" olarak görmek daha doğrudur.

4.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi iyonlaştırıcı radyasyon ve kontrast madde gerektirmez, pratik ve ucuzdur. Bu özelliklerle kaynakları sınırlı sağlık sistemlerinde sıklıkla kullanılır. ACRIN 6666 çalışmasında, riski artmış ve dens memeli kadınlarda mamografiye eklenen yıllık ultrasonografi, 1000 kadında yaklaşık 4 ek kanser saptamıştır. Ancak yanlış pozitif sonuçlar ve biyopsi oranları belirgin biçimde artmıştır (Berg vd., 2008; Berg vd., 2012). Japonya'da 40–49 yaş kadınlarda yapılan randomize J-START çalışmasında, ultrasonografi eklenmesi duyarlılığı %77,0'dan %91,1'e çıkarmış, ancak özgüllüğü düşürmüştür (Ohuchi vd., 2016).

4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Kısaltılmış Protokol

Kontrastlı meme MRG, meme kanseri saptamada en yüksek duyarlılığa sahip görüntüleme yöntemidir ve yüksek riskli kadınlarda uzun süredir yıllık taramanın parçasıdır. Ortalama riskli dens meme yapısına sahip kadınlara yönelik en güçlü kanıt, Hollanda'da yürütülen randomize DENSE çalışmasından gelmektedir. Bu çalışmada, negatif mamografisi olan 50–75 yaş arası son derece dens (D) memeli kadınlara ek MRG önerilmiştir. MRG'ye davet edilen grupta interval kanser oranı 1000 kadında 2,5, yalnızca mamografi alan grupta ise 5,0 bulunmuştur. MRG'yi fiilen yaptıran kadınlarda bu oran 1000 kadında 0,8'e düşmüştür (Bakker vd.,

2019). İlk turda MRG ile 1000 kadında 16,5 ek kanser saptanmış, ancak yanlış pozitif oranı da yüksek bulunmuştur. İkinci tarama turunda ise ek kanser saptama oranı 1000 kadında 5,8'e, yanlış pozitif oranı da belirgin biçimde düşmüştür (Veenhuizen vd., 2021). Bu bulgu, tekrarlayan turlarda MRG'nin performansının iyileştiğini göstermektedir.

MRG'nin taramada yaygınlaşmasının önündeki başlıca engeller maliyet, cihaz ve süre kısıtlılığı, gadolinyum bazlı kontrast maddelerin kullanımı ve klostrofobidir. Kuhl ve arkadaşlarının (2014) tanımladığı kısaltılmış MRG protokolü, yalnızca kontrast öncesi ve kontrast sonrası ilk sekanslar ile çıkarma (subtraksiyon) ve maksimum yoğunluk projeksiyonu görüntülerini kullanır. Bu protokol, görüntüleme ve raporlama süresini birkaç dakikaya indirirken tanısal doğruluğu tam protokole yakın düzeyde korumaktadır. Böylece MRG'nin tarama programlarına uygulanabilirliği artmaktadır.

4.4. Kontrastlı Mamografi

Kontrastlı mamografi (CEM), iyotlu kontrast madde verildikten sonra düşük ve yüksek enerjili görüntülerin alınmasına ve bunların birleştirilerek tümör neoanjyogenezine bağlı kontrast tutulumunun görünür hale getirilmesine dayanır. Yöntem, mamografi altyapısı üzerinde çalıştığı için MRG'ye göre daha erişilebilir, ucuz, pratik ve klostrofobisi olan hastalarda uygulanabilir (Jochelson ve Lobbes, 2021). Dezavantajları; iyotlu kontrast maddeye bağlı alerjik reaksiyon ve böbrek fonksiyonu ile ilgili riskler ile standart mamografiye göre bir miktar daha yüksek radyasyon dozudur. Tarama bağlamında CEM'in duyarlılığının MRG'ye yakın olduğunu gösteren veriler giderek artmaktadır.

4.5. Moleküler Meme Görüntüleme

Moleküler meme görüntüleme (MBI), teknesyum-99m sestamibi ile meme dokusunun fonksiyonel olarak görüntülenmesine dayanır. Dens meme yapısına sahip kadınlarda düşük doz protokollerle mamografiye anlamlı ek kanser saptama katkısı bildirilmiştir (Rhodes vd., 2015). Ancak tüm vücudu etkileyen radyasyon dozu, cihazların sınırlı bulunması ve biyopsi yönlendirme olanaklarının kısıtlılığı nedeniyle tarama amacıyla yaygınlaşmamıştır.

4.6. Yöntemlerin Doğrudan Karşılaştırılması: BRAID Çalışması

Ek tarama yöntemlerini aynı kadın popülasyonunda doğrudan karşılaştıran ilk büyük randomize çalışma, İngiltere'de yürütülen BRAID çalışmasıdır. BI-RADS C veya D meme yoğunluğuna sahip, mamografisi negatif 50–70 yaş arası kadınlar; kısaltılmış MRG, otomatik tüm meme ultrasonografisi (ABUS), kontrastlı mamografi ve standart dijital mamografi gruplarına 1:1:1:1 oranında

randomize edilmiştir. İlk tur ara sonuçlarında kanser saptama oranı 1000 incelemede kısaltılmış MRG ile 17,4, kontrastlı mamografi ile 19,2, ABUS ile ise 4,2 bulunmuştur. Yazarlar, kısaltılmış MRG ve kontrastlı mamografinin ABUS'a göre yaklaşık üç kat daha fazla invaziv kanser saptadığını ve bu kanserlerin daha küçük boyutta yakalandığını bildirmiştir (Gilbert vd., 2025). Bununla birlikte, sonuçlar ilk tarama turuna ait olduğundan, saptanan ek kanserlerin ne kadarının aşırı tanıya karşılık geldiği henüz değerlendirilememiştir (Gilbert vd., 2025). Benzer biçimde, 2014–2024 arasında yayımlanan çalışmaları kapsayan güncel bir sistematik derleme ve meta-analiz, dens meme yapısına sahip kadınlarda MRG ve CEM'in kanser saptama oranının DBT ve ultrasonografiden yüksek olduğunu göstermiştir, ayrıca iki yöntemi doğrudan karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir. Bu soruyu yanıtlamaya yönelik olarak Hollanda'da ileri derece dens memeye sahip 50–75 yaş kadınlarda kontrastlı mamografi ile kısaltılmış MRG'yi karşılaştıran DENSE-2 çalışması hasta almaya devam etmektedir. Ek tarama yöntemlerinin genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Dens meme yapısında ek tarama yöntemlerinin karşılaştırılması

Yöntem	Ek kanser saptama (yaklaşık, /1000)	Avantajlar	Sınırlılıklar
Dijital meme tomosentezi	Düşük–orta	Yaygınlaşıyor, çağırmaı azaltır	İleri derece dens memede katkısı sınırlı, radyasyon
El ultrasonografisi	~2–4	Ucuz, radyasyonsuz, yaygın	Uygulayıcıya bağımlı, yüksek yanlış pozitiflik
ABUS	~2–4	Standart tekrarlanabilir	Yanlış pozitiflik, kontrastlı yöntemlerden düşük duyarlılık
MRG (tam/kısaltılmış)	~10–17 (ilk tur)	En yüksek duyarlılık, interval kanser oranında azalma	Maliyet, erişim, gadolinyum, klostrofobi
Kontrastlı mamografi	~15–19	MRG'ye duyarlılık, erişilebilir	Yakın daha iyotlu kontrast riski, ek radyasyon
Moleküler meme görüntüleme	~7–9	Yoğunluktan etkilenmez	Tüm vücut radyasyon dozu, sınırlı erişim

Not: Değerler farklı popülasyon ve tasarımlardaki çalışmalardan (Bakker vd., 2019; Berg vd., 2012; Comstock vd., 2020; Gilbert vd., 2025; Rhodes vd., 2015) derlenmiş yaklaşık aralıklardır ve doğrudan karşılaştırılmamalıdır.

5. Güncel Kılavuzlar ve Sağlık Politikaları

5.1. Amerika Birleşik Devletleri

ABD Koruyucu Hizmetler Görev Gücü (USPSTF), 2024 güncellemesinde ortalama riskli kadınlar için 40–74 yaş arasında iki yılda bir mamografi önermiştir. Dens meme yapısına sahip kadınlarda ek taramanın yarar ve zarar dengesi için ise kanıtları "yetersiz" olarak değerlendirmiştir (US Preventive Services Task Force, 2024). Buna karşılık ACR 2023 güncellemesinde, ileri derece dens meme yapısına sahip kadınlarda ek MRG önerilmiş, heterojen dens meme yapısı olan ve ek tarama isteyen kadınlarda da MRG tercih edilen yöntem olarak belirtilmiştir. MRG yapılamayan durumlarda kontrastlı mamografi veya ultrasonografi alternatif olarak sunulmuştur (Monticciolo vd., 2023).

2026'da yayımlanan Amerikan Hekimler Koleji (ACP) kılavuzu ise daha temkinli bir tutum benimsemiştir. ACP, BI-RADS C veya D yoğunluğa sahip, asemptomatik ve ortalama riskli kadınlarda yarar, zarar, ek radyasyon, erişilebilirlik, kadının tercihleri ve maliyet göz önünde bulundurularak ek dijital meme tomosentezinin düşünülmesini, ek MRG veya ultrasonografinin ise kullanılmamasını önermiştir. ACP bu öneriyi, her iki yönteme ilişkin kanıtları düşük kesinlikte veya yetersiz bulmasına dayandırmıştır (Qaseem vd., 2026).

5.2. Avrupa

Avrupa Meme Görüntüleme Derneği (EUSOBI), DENSE çalışmasının sonuçlarına dayanarak 2022'de ileri derece dens meme yapısına sahip kadınlar için MRG temelli ek tarama önermiştir (Mann vd., 2022). Bu öneriye göre 50–70 yaş arasındaki ileri derece dens meme yapısına sahip kadınlarda MRG en geç dört yılda bir, tercihen iki-üç yılda bir yapılmalıdır. Avrupa Birliği Konseyi'nin 2022 tarihli kanser taraması tavsiye kararı da, kanıtlar destekledikçe dens meme yapısına sahip kadınlarda MRG kullanımının değerlendirilmesini üye ülkelerin gündemine almıştır (Council of the European Union, 2022). Ancak Avrupa'daki ulusal tarama programlarının çoğunda, meme yoğunluğuna göre farklılaştırılmış bir tarama stratejisi henüz uygulanmamaktadır.

5.3. Kanada

Kanada Meme Görüntüleme Derneği'nin 2026 tarihli bildirgesi, güncel kılavuzlar arasında en ayrıntılı algoritmalarından birini sunmaktadır. Bildirgeye göre, kontrast tutulumuna dayalı yöntemler (MRG ve CEM) en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğundan, C veya D yoğunluğa sahip ortalama riskli kadınlara ek tarama tercih sırasına göre iki yılda bir MRG, iki yılda bir kontrastlı mamografi ya da yılda bir ultrasonografi olarak önerilmiştir; kaynakların sınırlı

olduğu durumlarda ileri derece dens meme yapısına sahip kadınlara öncelik verilmelidir (Kellow vd., 2026).

5.4. Türkiye

Türkiye'de meme kanseri taraması, Sağlık Bakanlığı Ulusal Kanser Tarama Programı kapsamında yürütülmektedir. Program çerçevesinde 40–69 yaş arasındaki kadınlara iki yılda bir mamografi çekilmekte; 2016'dan bu yana görüntüler merkezi raporlama sisteminde çift kör okuma ile değerlendirilmektedir. Taramalar, Aile Sağlığı Merkezleri ile Toplum Sağlığı Merkezleri bünyesindeki Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) aracılığıyla yürütülmektedir (Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, t.y.). Ulusal tarama standartlarında dens meme yapısına sahip kadınlar için ayrı ve yapılandırılmış bir ek tarama algoritması tanımlanmamıştır. Uygulamada mamografi raporunda yüksek yoğunluk bildirilen kadınlar, genellikle hekimin değerlendirmesine göre tamamlayıcı ultrasonografiye yönlendirilmektedir. Türkiye'de ultrasonografinin yaygın ve erişilebilir olması bu uygulamayı kolaylaştırmaktadır.

Ancak kontrastlı yöntemlere ilişkin güncel kanıtlar göz önüne alındığında, yoğunluk ve bireysel risk temelinde standartlaştırılmış ulusal bir yaklaşımın geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Türk kadınlarında meme yoğunluğunun dağılımını, dens memede interval kanser oranlarını ve farklı ek tarama yöntemlerinin maliyet-etkinliğini inceleyen ulusal ölçekli çalışmalar, bu politikaların kanıta dayalı olarak şekillendirilmesi için gereklidir.

6. Risk Temelli Kişiselleştirilmiş Tarama ve Yapay Zekâ

Meme yoğunluğunun tek başına ek tarama için yeterli bir ölçüt olup olmadığı tartışmalıdır. Dens meme yapısına sahip kadınların önemli bir kısmının genel kanser riski ortalama düzeydedir. Bu nedenle yoğunluğun; yaş, aile öyküsü, genetik yatkınlık, üreme özellikleri ve poligenik risk skorları ile birlikte değerlendirildiği risk temelli modeller giderek öne çıkmaktadır. ABD'de WISDOM ve Avrupa'da MyPeBS gibi büyük ölçekli çalışmalar, risk temelli taramanın standart yaşa dayalı taramaya göre güvenli ve etkili olup olmadığını araştırmaktadır. Güncel kılavuzların çoğu, tüm kadınlarda 25–30 yaşlarından itibaren risk değerlendirmesi yapılmasını önermektedir.

Yapay zekâ, dens meme taramasında birden fazla alanda kullanılabilir. Birincisi, otomatik ve tekrarlanabilir yoğunluk değerlendirmesi ile görsel sınıflamadaki okuyucular arası farklılık azaltılabilir. İkincisi; yapay zekâ destekli değerlendirme tarama performansını artırabilir. İsveç'te yürütülen randomize MASAI çalışmasında, yapay zekâ destekli okuma, standart çift okumaya göre

yanlış pozitif oranını artırmadan kanser saptamayı artırmış ve radyologların okuma yükünü yaklaşık %44 azaltmıştır (Lång vd., 2023). Üçüncüsü, mamografi görüntülerinden doğrudan maskeleme riskini ve kısa dönem kanser riskini tahmin eden derin öğrenme modelleri, ek taramadan en çok yararlanacak kadınların seçilmesine yardımcı olabilir. Böylece sınırlı MRG ve CEM kapasitesi daha etkin kullanılabilir.

7. Tartışmalı Alanlar ve Sınırlılıklar

Ek taramanın daha fazla kanser saptadığı ve DENSE çalışmasında gösterildiği gibi interval kanserleri azalttığı açıktır. Ancak bu bulguların meme kanserine bağlı mortalitede azalmaya, sağkalımı artırmaya etkisi henüz gösterilmemiştir. Mortalite verileri için uzun izlem süresi gereklidir. Bu nedenle interval kanser oranı, mortalite için bir ara (surrogate) sonlanım noktası olarak kullanılmaktadır.

Overdiagnosis, özellikle yüksek duyarlılıklı yöntemler için önemli bir endişedir. Saptanan ek kanserlerin bir kısmı, kadının yaşamı boyunca klinik önem kazanmayacak lezyonlar olabilir. Yanlış pozitif sonuçlar ise ek görüntüleme, biyopsi, kaygı ve maliyet yükü oluşturur. Bununla birlikte, ardışık tarama turlarında yanlış pozitif oranlarının belirgin olarak azaldığı görülmektedir (Veenhuizen vd., 2021).

Maliyet ve erişim de belirleyici faktörlerdir. MRG kapasitesinin sınırlı olduğu sağlık sistemlerinde tüm dens meme yapısına sahip kadınlara MRG sunmak uygulanabilir olmayabilir. Kontrast madde güvenliği de göz ardı edilmemelidir. Gadolinyumun dokularda birikimine ilişkin uzun dönem belirsizlikler ve iyotlu kontrast maddelere bağlı reaksiyonlar, sağlıklı bireylere yönelik taramada özenle değerlendirilmelidir. Son olarak, yoğunluk bildiriminin kadınlarda gereksiz kaygıya yol açmaması için bildirimin anlaşılır bilgilendirme ve paylaşılmış karar verme süreciyle birlikte yapılması gerekir.

8. Sonuç ve Öneriler

Dens meme yapısı, hem mamografinin duyarlılığını azaltan hem de kanser riskini artıran önemli bir klinik durumdur. Güncel kanıtlar, kontrastlı yöntemlerin (MRG ve kontrastlı mamografi) dens memede ek kanser saptama bakımından etkili seçenekler olduğunu göstermektedir. Kısaltılmış MRG protokolleri ve CEM, bu yöntemlerin tarama programlarına uygulanabilirliğini artırmaktadır. Ultrasonografi ise özellikle kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda değerli ve erişilebilir bir seçenek olmayı sürdürmektedir. Buna karşın overdiagnosis, maliyet ve mortalite yararına ilişkin belirsizlikler nedeniyle kılavuzlar arasındaki görüş ayrılıkları devam etmektedir. Bu bilgiler ışığında şu öneriler sunulabilir:

1. Mamografi raporlarında meme yoğunluğu standart biçimde (BI-RADS A–D) belirtilmeli ve kadınlara anlaşılır bir dille bildirilmelidir.
2. Dens meme yapısına sahip kadınlarda yoğunluk, diğerk risk faktörleriyle birlikte bireysel risk değerklendirmesine dahil edilmelidir.
3. Ek tarama kararı, yöntemlerin yarar ve zararlarını içeren paylaşılmış karar verme süreciyle alınmalıdır.
4. Kaynakların sınırlı olduğu durumlarda, ileri derece dens (D) meme yapısına sahip kadınlara öncelik verilmelidir.
5. Türkiye'de ulusal tarama programı için yoğunluğa ve risk düzeyine dayalı bir ek tarama algoritmasının geliştirilmesi ve bunu destekleyecek ulusal verilerin toplanması önerilmektedir.
6. Yapay zekâ tabanlı yoğunluk değerkendirme ve risk tahmini araçlarının ulusal tarama altyapısına entegrasyonu araştırılmalıdır.

Kaynaklar

- Bakker, M. F., de Lange, S. V., Pijnappel, R. M., Mann, R. M., Peeters, P. H. M., Monninkhof, E. M., Emaus, M. J., Loo, C. E., Bisschops, R. H. C., Lobbes, M. B. I., de Jong, M. D. F., Duvivier, K. M., Veltman, J., Karssemeijer, N., de Koning, H. J., van Diest, P. J., Mali, W. P. T. M., van den Bosch, M. A. A. J., Veldhuis, W. B., & van Gils, C. H. (2019). Supplemental MRI screening for women with extremely dense breast tissue. *The New England Journal of Medicine*, 381(22), 2091–2102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903986>
- Berg, W. A., Blume, J. D., Cormack, J. B., Mendelson, E. B., Lehrer, D., Böhm-Vélez, M., Pisano, E. D., Jong, R. A., Evans, W. P., Morton, M. J., Mahoney, M. C., Larsen, L. H., Barr, R. G., Farria, D. M., Marques, H. S., & Boparai, K. (2008). Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*, 299(18), 2151–2163. <https://doi.org/10.1001/jama.299.18.2151>
- Berg, W. A., Zhang, Z., Lehrer, D., Jong, R. A., Pisano, E. D., Barr, R. G., Böhm-Vélez, M., Mahoney, M. C., Evans, W. P., Larsen, L. H., Morton, M. J., Mendelson, E. B., Farria, D. M., Cormack, J. B., Marques, H. S., Adams, A., Yeh, N. M., & Gabrielli, G. (2012). Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*, 307(13), 1394–1404. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.388>
- Bodewes, F. T. H., van Asselt, A. A., Dorrius, M. D., Greuter, M. J. W., & de Bock, G. H. (2022). Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Breast*, 66, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.09.007>
- Boyd, N. F., Guo, H., Martin, L. J., Sun, L., Stone, J., Fishell, E., Jong, R. A., Hislop, G., Chiarelli, A., Minkin, S., & Yaffe, M. J. (2007). Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 356(3), 227–236. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062790>
- Carney, P. A., Miglioretti, D. L., Yankaskas, B. C., Kerlikowske, K., Rosenberg, R., Rutter, C. M., Geller, B. M., Abraham, L. A., Taplin, S. H., Dignan, M., Cutter, G., & Ballard-Barbash, R. (2003). Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Annals of Internal Medicine*, 138(3), 168–175. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-3-200302040-00008>
- Comstock, C. E., Gatsonis, C., Newstead, G. M., Snyder, B. S., Gareen, I. F., Bergin, J. T., Rahbar, H., Sung, J. S., Jacobs, C., Harvey, J. A., Nicholson, M. H., Ward, R. C., Holt, J., Prather, A., Miller, K. D., Schnall, M. D., & Kuhl, C. K. (2020). Comparison of abbreviated breast MRI vs digital breast tomosynthesis

- for breast cancer detection among women with dense breasts undergoing screening. *JAMA*, 323(8), 746–756. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0572>
- Council of the European Union. (2022). Council recommendation of 9 December 2022 on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC (2022/C 473/01). *Official Journal of the European Union*, C 473, 1–10.
- Duggan, S. N., Azharuddin, M., Hernández, R., Robertson, C., Cooper, D., McCall, E., Manson, P., Virgili, G., Clarke, M., Treweek, S., & Brazzelli, M. (2026). Supplemental imaging modalities for breast cancer screening in women with dense breasts: A systematic review with economic considerations. *The Breast*, 85, 104668. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2025.104668>
- Food and Drug Administration. (2023). Mammography Quality Standards Act; final rule. *Federal Register*, 88(46), 15126–15156.
- Gilbert, F. J., Payne, N. R., Allajbeu, I., Yit, L., Vinnicombe, S., Lyburn, I., Sharma, N., Teh, W., James, J., Seth, A., Suaris, T., Aggarwal, R., Al-Attar, M., Savaridas, S., Antoniou, A., Pharoah, P., & Duffy, S. (2025). Comparison of supplemental breast cancer imaging techniques—Interim results from the BRAID randomised controlled trial. *The Lancet*, 405(10493), 1935–1944. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00582-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00582-3)
- Jochelson, M. S., & Lobbes, M. B. I. (2021). Contrast-enhanced mammography: State of the art. *Radiology*, 299(1), 36–48. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021201948>
- Kellow, Z., Kulkarni, S., Gordon, P. B., & Seely, J. M. (2026). Canadian Society Breast Imaging position statement on mammographic breast density and supplemental screening. *Journal of Breast Imaging*, 8(1), 1–7. <https://doi.org/10.1093/jbi/wbaf064>
- Kerlikowske, K., Zhu, W., Tosteson, A. N. A., Sprague, B. L., Tice, J. A., Lehman, C. D., & Miglioretti, D. L. (2015). Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: A cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 162(10), 673–681. <https://doi.org/10.7326/M14-1465>
- Kuhl, C. K., Schrading, S., Strobel, K., Schild, H. H., Hilgers, R.-D., & Bieling, H. B. (2014). Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): First postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection—A novel approach to breast cancer screening with MRI. *Journal of Clinical Oncology*, 32(22), 2304–2310. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.5386>
- Lång, K., Josefsson, V., Larsson, A.-M., Larsson, S., Högberg, C., Sartor, H., Hofvind, S., Andersson, I., & Rosso, A. (2023). Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the

- Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): A clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study. *The Lancet Oncology*, 24(8), 936–944. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00298-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00298-X)
- Mandelson, M. T., Oestreicher, N., Porter, P. L., White, D., Finder, C. A., Taplin, S. H., & White, E. (2000). Breast density as a predictor of mammographic detection: Comparison of interval- and screen-detected cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(13), 1081–1087. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.13.1081>
- Mann, R. M., Athanasiou, A., Baltzer, P. A. T., Camps-Herrero, J., Clauser, P., Fallenberg, E. M., Forrai, G., Fuchsjäger, M. H., Helbich, T. H., Killburn-Toppin, F., Lesaru, M., Panizza, P., Pediconi, F., Pijnappel, R. M., Pinker, K., Sardanelli, F., Sella, T., Thomassin-Naggara, I., Zackrisson, S., ... Kuhl, C. K. (2022). Breast cancer screening in women with extremely dense breasts: Recommendations of the European Society of Breast Imaging (EUSOBI). *European Radiology*, 32(6), 4036–4045. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08617-6>
- McCormack, V. A., & dos Santos Silva, I. (2006). Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15(6), 1159–1169. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0034>
- Monticciolo, D. L., Newell, M. S., Moy, L., Lee, C. S., & Destounis, S. V. (2023). Breast cancer screening for women at higher-than-average risk: Updated recommendations from the ACR. *Journal of the American College of Radiology*, 20(9), 902–914. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2023.04.002>
- Ohuchi, N., Suzuki, A., Sobue, T., Kawai, M., Yamamoto, S., Zheng, Y.-F., Shiono, Y. N., Saito, H., Kuriyama, S., Tohno, E., Endo, T., Fukao, A., Tsuji, I., Yamaguchi, T., Ohashi, Y., Fukuda, M., & Ishida, T. (2016). Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): A randomised controlled trial. *The Lancet*, 387(10016), 341–348. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00774-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00774-6)
- Qaseem, A., Harrod, C. S., Balk, E. M., Etzeandía-Ikobaltzeta, I., & Crandall, C. J. (2026). Screening for breast cancer in asymptomatic, average-risk adult females: A guidance statement from the American College of Physicians (Version 2). *Annals of Internal Medicine*, 179(6), 842–856. <https://doi.org/10.7326/ANNALS-25-05116>
- Rhodes, D. J., Hruska, C. B., Connors, A. L., Tortorelli, C. L., Maxwell, R. W., Jones, K. N., Toledano, A. Y., & O'Connor, M. K. (2015). Journal club: Molecular

- breast imaging at reduced radiation dose for supplemental screening in mammographically dense breasts. *American Journal of Roentgenology*, 204(2), 241–251. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13357>
- Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (n.d.). *Meme kanseri tarama programı ulusal standartları*. <https://hsgm.saglik.gov.tr>
- Sickles, E. A., D'Orsi, C. J., Bassett, L. W., Appleton, C. M., Berg, W. A., Burnside, E. S., et al. (2013). ACR BI-RADS® mammography. In *ACR BI-RADS® atlas, breast imaging reporting and data system* (5th ed.). American College of Radiology.
- Skaane, P., Bandos, A. I., Niklason, L. T., Sebuødegård, S., Østerås, B. H., Gullien, R., Gur, D., & Hofvind, S. (2019). Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis in breast cancer screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology*, 291(1), 23–30. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182394>
- Sprague, B. L., Gangnon, R. E., Burt, V., Trentham-Dietz, A., Hampton, J. M., Wellman, R. D., Kerlikowske, K., & Miglioretti, D. L. (2014). Prevalence of mammographically dense breasts in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(10), dju255. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju255>
- U.S. Preventive Services Task Force. (2024). Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*, 331(22), 1918–1930. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.5534>
- Veenhuizen, S. G. A., de Lange, S. V., Bakker, M. F., Pijnappel, R. M., Mann, R. M., Monninkhof, E. M., Emaus, M. J., de Koekkoek-Doll, P. K., Bisschops, R. H. C., Lobbes, M. B. I., de Jong, M. D. F., Duvivier, K. M., Veltman, J., Karssemeijer, N., de Koning, H. J., van Diest, P. J., Mali, W. P. T. M., van den Bosch, M. A. A. J., van Gils, C. H., & Veldhuis, W. B. (2021). Supplemental breast MRI for women with extremely dense breasts: Results of the second screening round of the DENSE trial. *Radiology*, 299(2), 278–286. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203633>
- Wanders, J. O. P., Holland, K., Veldhuis, W. B., Mann, R. M., Pijnappel, R. M., Peeters, P. H. M., van Gils, C. H., & Karssemeijer, N. (2017). Volumetric breast density affects performance of digital screening mammography. *Breast Cancer Research and Treatment*, 162(1), 95–103. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4090-7>

4. Bölüm

Epitranskriptomik Düzenlemede N6-Metiladenozin (m6A): Moleküler Mekanizmalar, Hastalık Patogenezi ve Translasyonel Perspektifler

Gözde ÖZTAN¹

Özet

Epitranskriptomik, RNA moleküllerinde transkripsiyon sonrasında ortaya çıkan ve RNA işlenmesi, kararlılığı, lokalizasyonu ile translasyonunu etkileyebilen kimyasal modifikasyonların bütününe inceleyen hızla gelişen bir araştırma alanıdır. Bu modifikasyonlar arasında N6-metiladenozin (m6A), ökaryotik mesajcı RNA'da en yaygın iç modifikasyonlardan biri olması ve dinamik düzenleyici protein ağları tarafından kontrol edilmesi nedeniyle özel önem taşır. m6A işaretinin biyolojik sonucu metil grubunun varlığına, METTL3-METTL14 başta olmak üzere m6A metiltransferazlarının, FTO ve ALKBH5 gibi demetilazların ve YTH ve IGF2BP ailesi gibi m6A-bağlayıcı proteinlerin hücresel bağlamdaki etkilerine bağlıdır. Son yıllarda antikor-temelli haritalamadan tek-nükleotid ve doğrudan RNA dizilemeye uzanan yöntemsel gelişmeler, m6A'nın transkript- ve izoform-düzeyindeki heterojenliğini daha ayrıntılı incelemeyi mümkün hale getirmiştir. Kanser, immün yanıt, hematopoez, sinir sistemi, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarda biriken bulgular, m6A düzenlenmesinin hastalık biyolojisinde işlevsel bir katman oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca, ölçüm yöntemlerindeki farklılıklar, doku ve hücre tipi özgüllüğü, modifikasyon stokiyometrisinin belirlenmesindeki güçlükler ve nedenselliğin işlevsel deneylerle doğrulanması gereği klinik yorumlamayı sınırlar. Bu bölümde m6A'nın moleküler mekanizmaları, RNA kaderine etkileri, güncel analiz yaklaşımları, hastalık örnekleri ve biyobelirteç/tedavi hedefi olarak potansiyeli; temel mekanizmalar ile klinik uygulamaya geçiş arasındaki ilişki çerçevesinde ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: epitranskriptomik; N6-metiladenozin; m6A; RNA modifikasyonu; RNA biyolojisi; biyobelirteç; translasyonel araştırma

¹ Öğr. Gör. Dr. Gözde Öztan, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. ORCID: 0000-0002-2970-1834.

1. Giriş

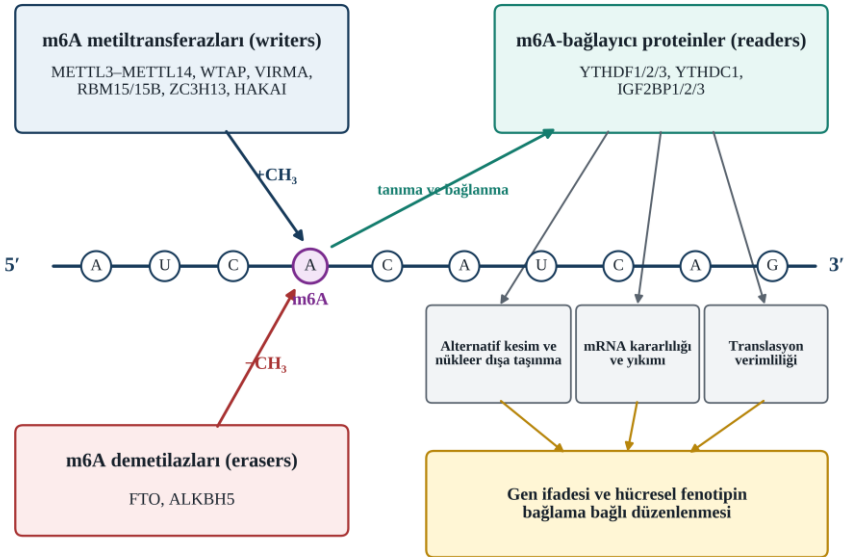
Genetik bilginin DNA'dan RNA'ya ve proteine aktarımını açıklayan klasik çerçeve, RNA'nın yalnızca geçici bir bilgi taşıyıcısı olmadığına anlaşılmıştır. Günümüzde RNA moleküllerinde yüz yetmişten fazla kimyasal modifikasyon tanımlanmış olup bu modifikasyonların türü, konumu ve biyolojik sonucu MODOMICS gibi veri kaynaklarında sistematik olarak derlenmiştir [1]. RNA üzerindeki bu kimyasal işaretlerin bütünü ve bunların işlevsel etkilerini inceleyen epitranskriptomik alanı, gen ifadesinin transkripsiyon sonrası kontrolüne yeni bir düzenleme katmanı eklemektedir. N6-metiladenozin (m6A), özellikle ökaryotik mRNA'larda yaygınlığı, geri dönüşümlü düzenlenebilmesi ve RNA kaderinin birden fazla basamağını etkileyebilmesi nedeniyle epitranskriptomiğin en yoğun araştırılan modifikasyonudur [2,3].

2012 yılında antikor-temelli transkriptom çaplı haritalama çalışmalarının m6A'nın insan ve fare transkriptlerinde belirli bölgelerde kümелendiğini göstermesi alan için dönüm noktası olmuştur. Bu çalışmalar, m6A sinyalinin uzun iç ekzonlarda, dur kodonları çevresinde ve 3' çevrilmeyen bölgelerde zenginleştiğini ortaya koymuş; modifikasyonun, belirli transkript bölgelerinde düzenleyici bir özellik taşıdığı fikrini güçlendirmiştir [4,5]. Daha sonraki çalışmalar m6A'nın hücre farklılaşması, stres yanıtı, kök hücre biyolojisi, bağışıklık ve hastalık fenotipleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak aynı düzenleyicinin farklı hücrelerde zıt fenotiplere yol açabilmesi, m6A biyolojisinin basit bir 'artış/azalış' modeliyle açıklanamayacağını da ortaya koymuştur.

m6A çalışmalarının moleküler hastalık araştırmaları açısından üç temel önemi bulunmaktadır. Birincisi, DNA varyantı veya transkript miktarı değişmese bile RNA'nın yaşam süresi ve translasyon kapasitesi modifikasyonlarla değişebilir; dolayısıyla hastalık fenotipini açıklamak için yeni bir moleküler katman sunar. İkincisi, transkriptomik verilerin işlevsel yorumunda m6A bilgisi, diferansiyel ekspresyonun ötesine geçerek bir RNA'nın neden daha kararlı, daha hızlı çevrilen veya farklı hücresel bölmeye taşınan bir molekül hâline geldiğini açıklamaya yardımcı olabilir. Üçüncüsü, m6A düzenleyici proteinlerinin enzimatik yapısı, bu proteinleri farmakolojik müdahale açısından araştırılabilir hedefler haline getirmektedir. Bununla birlikte translasyonel değer, ancak analitik doğruluk, biyolojik nedensellik ve bağımsız klinik doğrulama birlikte sağlandığında anlam kazanır.

2. Epitranskriptomik ve m6A Biyolojisinin Moleküler Temeli

m6A modifikasyonunun dinamik düzenlenmesi, metil grubunu RNA'ya ekleyen metiltransferazlar (writers), modifikasyonu uzaklaştıran demetilazlar (erasers) ve metillenmiş RNA bölgelerini tanıyarak işlevsel sonuçlarını belirleyen m6A-bağlayıcı proteinler (readers) aracılığıyla gerçekleşmektedir. METTL3–METTL14 merkezli metiltransferaz kompleksi m6A işaretinin oluşumunda temel rol oynarken, FTO ve ALKBH5 bu modifikasyonun geri dönüşümlü olarak uzaklaştırılmasına katkı sağlamaktadır. YTH domeni içeren proteinler ve IGF2BP ailesi gibi m6A-bağlayıcı proteinler ise modifiye transkriptleri tanıyarak alternatif kesim, nükleer dışa taşınma, mRNA kararlılığı, yıkım ve translasyon gibi süreçleri etkileyebilmektedir. Böylece m6A düzenleyici sistemi, RNA metabolizmasının farklı basamaklarını eşgüdümlü biçimde kontrol ederek gen ifadesinin ve hücrel fenotipin bağlama bağlı olarak şekillenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu üç temel düzenleyici sınıfın m6A oluşumu, geri dönüşümü ve RNA kaderi üzerindeki başlıca etkileri Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir [6–8,25].



Şekil 1. m6A modifikasyonunun dinamik düzenlenmesi ve RNA kaderi üzerindeki temel etkileri. METTL3–METTL14 merkezli metiltransferaz sistemi m6A işaretini oluştururken FTO ve ALKBH5 demetilasyonu sağlar; YTH ve IGF2BP ailesi proteinleri ise modifiye RNA bölgelerini tanıyarak RNA işlenmesi, kararlılığı ve translasyonu etkiler [6–8,25].

2.1. m6A'nın dağılımı ve sekans bağlamı

m6A, adenosinin adenin bazındaki N6 konumunda bulunan ekzosiklik amino grubunun metillenmesiyle oluşur. mRNA üzerinde sıklıkla DRACH konsensus dizisi (D=A/G/U, R=A/G, H=A/C/U) çevresinde görülmekle birlikte, yalnızca motifin varlığı bir bölgenin mutlaka metilleneceği anlamına gelmez. RNA ikincil yapısı, transkripsiyon hızı, kromatin bağlamı, RNA-bağlayıcı proteinler ve metiltransferaz kompleksinin erişilebilirliği hedef seçimini etkiler. İlk m6A-seq çalışmaları dur kodonu çevresi ve 3' UTR zenginleşmesini göstermiştir [4,5]. Güncel yüksek çözünürlüklü yaklaşımlar ise aynı transkriptteki m6A bölgelerinin stokiyometrisinin birbirinden farklı olabileceğini ve hücre popülasyonları arasında belirgin heterojenlik bulunabildiğini göstermektedir [23]. m6A farklı RNA sınıflarında bulunabilmekle birlikte, bu bölüm hastalık biyolojisi ve transkripsiyonel çalışmaların ağırlığı nedeniyle başlıca mRNA üzerindeki m6A düzenlenmesine odaklanmaktadır.

2.2. m6A Metiltransferazları (Writers): m6A İşaretinin Oluşturulması

mRNA üzerindeki m6A'nın temel katalitik sistemi METTL3-METTL14 heterodimeridir. METTL3 S-adenozilmetilasyonundan metil grubunun aktarımını katalizleyen aktif merkez işlevi görürken, METTL14 RNA bağlanması ve kompleksin yapısal organizasyonuna katkı sağlar [8,10]. WTAP ise katalitik olmayan ancak kompleksin nükleer lokalizasyonu ve hedef RNA'larla ilişkisi açısından önemli bir düzenleyici alt birimdir [9]. Bu çekirdek yapıya VIRMA/KIAA1429, RBM15/RBM15B, ZC3H13 ve HAKAI gibi yardımcı bileşenler de katılabilir [25]. Bu nedenle m6A metiltransferaz sistemi, tek bir enzimden ziyade hedef seçimi ve hücrel konumlanması farklı alt birimler tarafından düzenlenen çok proteinli bir kompleks olarak değerlendirilmelidir.

2.3. m6A Demetilazları (Erasers): Modifikasyonun Geri Dönüşümlü

Düzenlenmesi

m6A'nın dinamik bir düzenleyici işaret olarak kabul edilmesinde iki Fe(II)/2-oksoglutarat bağımlı dioksijenazın keşfi belirleyici olmuştur. FTO'nun nükleer RNA'daki metillenmiş adenosinleri demetilleyebildiğinin gösterilmesi, RNA metilasyonunun geri dönüşümlü olabileceğini ortaya koymuştur [6]. Ardından ALKBH5'in m6A demetilazı olarak tanımlanması ve RNA metabolizması ile fertilitiyi etkilediğinin gösterilmesi bu modeli güçlendirmiştir [7]. Bununla birlikte FTO'nun substrat tercihinin hücrel lokalizasyon ve RNA türüne göre değişebildiği; m6A yanında kap-komşuluğundaki m6Am gibi substratların da bağlama bağlı olarak önem taşıyabildiği unutulmamalıdır. Bu nedenle yalnızca FTO ekspresyonundaki değişimden transkriptom çapında m6A yönünü çıkarsamak güvenilir değildir.

2.4. m6A Tanıma ve Bağlanma Proteinleri (Readers): İşaretin İşlevsel Sonuçlara Aktarılması

m6A işaretinin işlevsel sonucu büyük ölçüde modifiye RNA bölgelerini seçici olarak tanıyan m6A-bağlayıcı proteinler tarafından belirlenir. Sitoplazmik YTHDF proteinleri m6A'lı transkriptlerin translasyonu ve yıkımıyla ilişkilendirilmiş; YTHDF2 aracılı mRNA kararsızlaşması ile YTHDF1/3 aracılı translasyon kontrolü erken dönem modelin temelini oluşturmuştur [11–13]. Daha sonra YTHDF proteinlerinin işlevlerinin keskin biçimde ayrılmadığı, önemli ölçüde örtüşebildiği ve ortak bir mRNA yıkım programına katkı sağlayabildiği yönünde birleşik bir model önerilmiştir [17]. Nükleer YTHDC1 alternatif kesim ve nükleer dışa taşınma ile ilişkilidir [14,15]. IGF2BP1/2/3 ise belirli m6A'lı transkriptlerin kararlılığını ve translasyonunu artırabilen farklı bir m6A-bağlayıcı protein ailesidir [16]. Bu çeşitlilik, aynı kimyasal işaretin bağlanan proteine ve hücresel ortama göre farklı sonuçlar doğurmasını açıklar. m6A düzenleyici sisteminde yer alan başlıca metiltransferazlar, demetilazlar ve m6A-bağlayıcı proteinler ile temel moleküler işlevleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. m6A düzenleyici sisteminin başlıca bileşenleri ve temel işlevleri

Grup	Başlıca bileşenler	Temel moleküler işlev	Olası biyolojik sonuç
m6A metiltransferazı (writer)	METTL3, METTL14 [8,10]	Adenozine metil grubunun aktarılması; çekirdek katalitik kompleks	Transkript-bölgesi özgül m6A oluşumu
Metiltransferaz kompleks düzenleyicisi	WTAP, VIRMA, RBM15/15B, ZC3H13, HAKAI [9,25]	Kompleksin hedeflenmesi, lokalizasyonu ve düzenlenmesi	Hedef seçimi ve modifikasyon örüntüsünün ayarlanması
m6A demetilazı (eraser)	FTO [6]	Bağlama ve lokalizasyona göre metillenmiş adenosinlerin demetilasyonu	RNA modifikasyon dinamiğinin değişmesi
m6A demetilazı (eraser)	ALKBH5 [7]	m6A demetilasyonu	RNA metabolizması ve hücresel programların ayarlanması
m6A-bağlayıcı protein (reader)	YTHDF1/2/3 [11–13,17]	m6A'lı RNA'ların tanınması; translasyon/yıkım süreçleriyle bağlantı	Protein üretimi ve mRNA yaşam süresinin değişmesi
m6A-bağlayıcı protein (reader)	YTHDC1 [14,15]	Nükleer m6A tanıma	Kesim ve nükleer dışa taşınmanın düzenlenmesi

Grup	Başlıca bileşenler	Temel moleküler işlev	Olası biyolojik sonuç
m6A-bağlayıcı protein (reader)	IGF2BP1/2/3 [16]	Seçilmiş m6A'lı transkriptlerin tanınması	mRNA kararlılığı ve translasyonun artabilmesi

3. m6A'nın RNA Kaderi ve Hücresel Fenotip Üzerindeki Etkileri

3.1. Kesim, işlenme ve nükleer dışa taşınma

Pre-mRNA'nın olgun bir transkripte dönüşümü; 5' kap oluşumu, kesim, poliadenilasyon ve nükleer dışa taşınma gibi birbirleriyle bağlantılı basamakları içerir. YTHDC1'in m6A'lı bölgeleri tanınması, kesim faktörlerinin RNA'ya bağlanmasını etkileyerek alternatif izoform oluşumuna katkı sağlayabilir [14]. Aynı m6A tanıma proteininin m6A'lı mRNA'ların nükleer dışa taşınmasını kolaylaştırabildiği de gösterilmiştir [15]. Bu sonuçlar, RNA modifikasyonlarının sitoplazmadaki translasyon ve yıkım süreçlerinin yanı sıra transkriptin nükleusta gerçekleşen işlenme süreçlerini de etkilediğini göstermektedir. Hastalık çalışmalarında, toplam gen ekspresyonuna ek olarak izoform düzeyindeki değişimlerin ve m6A bölgesinin transkript üzerindeki konumunun değerlendirilmesi önemlidir.

3.2. mRNA kararlılığı ve yıkım

Hücre içindeki mRNA miktarı, transkripsiyon ile sentezlenme ve yıkım süreçleri arasındaki dengeye bağlıdır. YTHDF2'nin m6A içeren transkriptleri tanıyarak mRNA kararlılığını azaltabilmesi, m6A'nın gen ifadesini post-transkripsiyonel düzeyde hızlı biçimde ayarlayabileceğini göstermiştir [11]. Buna karşılık IGF2BP ailesi belirli hedeflerde m6A bağımlı biçimde kararlılığı artırabilir [16]. Bu görünürde zıt etkiler, 'm6A varsa RNA azalır' veya 'm6A varsa RNA artar' gibi genellemelerin neden hatalı olduğunu ortaya koyar. Fonksiyonel sonuç; m6A bölgesinin konumu, bağlanan m6A tanıma proteini, hücre tipi, eşlik eden RNA-bağlayıcı proteinler ve stres koşullarıyla birlikte değerlendirilmelidir.

3.3. Translasyon kontrolü

m6A'nın translasyon verimliliğini değiştirebildiği, YTHDF ailesiyle yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir [12,13]. Modifikasyonun ribozom yüklenmesi, başlatma faktörlerinin erişimi veya m6A-bağlayıcı proteinler üzerinden translasyon kompleksleriyle etkileşim gibi farklı yollarla protein üretimini değiştirebilmesi mümkündür. Bu durum, RNA-seq ile saptanan mRNA düzeyi ile proteomik ölçüm arasındaki uyumsuzlukların bir bölümünü açıklayabilecek mekanizmalardan biridir. Bu nedenle transkriptomik bir aday genin hastalık biyolojisindeki rolü araştırılırken yalnızca diferansiyel RNA

miktarına odaklanmak yerine, uygun olduğunda m6A profili, ribozom ilişkisi ve protein düzeyiyle birlikte çok katmanlı doğrulama yapılması daha güçlü bir nedensel çerçeve sağlar.

3.4. Hücresel stres, farklılaşma ve bağlama bağlı etkiler

m6A sistemi gelişimsel programlar ve çevresel uyaranlar arasında hızlı bir düzenleme arayüzü sağlayabilir. Hücre farklılaşması sırasında belirli transkriptlerin hızla ortadan kaldırılması veya korunması; stres altında seçilmiş proteinlerin üretiminin önceliklendirilmesi; kök hücre durumunun sürdürülmesi ya da farklılaşma yönünde kaydırılması bu sistemin olası işlevlerindendir [3,25]. Ancak m6A'nın etkisini değerlendirmek için düzenleyici proteinin ekspresyonu ile gerçek hedef RNA üzerindeki modifikasyonun birbirinden ayrılması gerekir. Bir METTL3 artışı, bütün mRNA'larda eşit m6A artışı anlamına gelmez; benzer biçimde toplam m6A miktarındaki değişiklik de hangi biyolojik transkriptin etkilendiğini tek başına göstermez.

4. m6A Araştırmalarında Yöntemsel Yaklaşım

m6A biyolojisindeki hızlı ilerleme büyük ölçüde ölçüm teknolojilerindeki gelişmelerle ilişkilidir. Global RNA modifikasyon miktarlarının kantitatif değerlendirilmesinde LC-MS/MS yüksek analitik özgüllük sağlayabilir; ancak bu yaklaşım transkript ve bölge düzeyinde konum bilgisi sunmaz [24]. İlk transkriptom çaplı haritalar m6A'ya karşı geliştirilmiş antikolarla zenginleştirme ve yeni nesil dizilemenin birleştirildiği m6A-seq/MeRIP-seq yaklaşımına dayanmıştır [4,5]. Bu yöntem geniş genomik bölgeleri taramak için güçlü olmakla birlikte, antikor seçiciliği, pik genişliği ve tek baz çözünürlüğünün olmaması nedeniyle belirli adenosinin modifikasyon durumunu kesin olarak göstermeyebilir. Bu nedenle keşif amacıyla uygun olsa da aday bölgelerin bağımsız yöntemlerle doğrulanması gerekir.

miCLIP, antikor-RNA çapraz bağlanmasına bağlı imzaları kullanarak m6A ve m6Am bölgelerini tek nükleotid düzeyine yaklaştıran önemli bir yöntemsel ilerleme sağlamıştır [18]. Antikor kullanımına bağlı yanlılıkları azaltmak amacıyla DART-seq gibi enzim aracılı işaretleme yöntemleri ve MAZTER-seq gibi belirli sekans bağlamalarında metilasyona duyarlı enzimatik kesime dayanan yaklaşımlar geliştirilmiştir [19,20]. Bu yöntemlerin her biri farklı örnek miktarı, sekans kapsamı ve biyoinformatik varsayımlara sahiptir; dolayısıyla 'en iyi yöntem' yerine araştırma sorusuna uygun yöntem kombinasyonu seçilmelidir.

Nanopore doğrudan RNA dizileme, cDNA dönüşümü olmadan doğal RNA molekülünün por üzerinden geçirilmesi sırasında oluşan elektriksel sinyali ölçerek RNA modifikasyonlarını aynı molekülde değerlendirme potansiyeli

sunar. xPore gibi hesaplamalı yaklaşımlar doğrudan RNA sinyalinin koşullar arasındaki diferansiyel modifikasyonları tahmin edebilir [21]. Bununla birlikte farklı yazılımların m6A çağrılarında önemli farklılıklar gösterebilmesi, eğitim veri setleri, sekans bağlamı ve sinyal işleme algoritmalarının kritik olduğunu ortaya koymuştur [22]. Güncel yöntem değerlendirmeleri, alanın pik-temelli zenginleştirme yaklaşımlarından baz çözünürlüğü, stokiyometri ve tek-molekül düzeyindeki ölçümlere doğru yöneldiğini; bununla birlikte, standartlaştırılmış karşılaştırma veri setlerine duyulan gereksinimin devam ettiğini vurgulamaktadır [23]. m6A analizinde kullanılan başlıca yöntemlerin temel prensipleri, çözünürlük düzeyleri, üstünlükleri ve temel sınırlılıkları Tablo 2'de karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Tablo 2. m6A analizinde sık kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması

Yöntem	Temel prensip	Yaklaşık çözünürlük	Başlıca üstünlük	Temel sınırlılık
LC-MS/MS [24]	Sindirilmiş RNA nükleozlarının kütle spektrometrisi	Global	Toplam modifikasyon miktarında yüksek analitik doğruluk	Transkript ve bölge bilgisi vermez
m6A-seq / MeRIP-seq [4,5]	Antikorla m6A'lı RNA fragmanlarının zenginleştirilmesi ve NGS	Pik/bölge	Transkriptom çapında keşif; yaygın altyapı	Antikor yanlılığı; tek baz/stokiyometri sınırlı
miCLIP [18]	Antikor-RNA çapraz bağlanma imzalarının dizilenmesi	Tek baza yakın	Yüksek konumsal çözünürlük	Deneyisel ve hesaplamalı karmaşıklık
DART-seq [19]	m6A tanıma proteini ile APOBEC füzyonu üzerinden komşu baz dönüşümü	Baz çevresi	Antikorsuz yaklaşım; düşük girdiye uyarlanabilir	Enzim erişimi ve sekans bağlamına bağımlılık
MAZTER-seq [20]	m6A'ya duyarlı endoribonükleaz kesim paternlerinin analizi	Baz düzeyi, belirli motifler	Kantitatif değerlendirme olanağı	Yalnız belirli sekans bağlamlarını ölçer
Nanopore doğrudan RNA [21–23]	Doğal RNA'nın elektriksel sinyalinin modifikasyon duyarlı analizi	Tek molekül/baz düzeyine aday	İzoform ve modifikasyonu aynı molekülde değerlendirme potansiyeli	Algoritma, eğitim verisi ve çağrı doğruluğu platforma bağımlı

4.1. Deney tasarımında kritik kontrol noktaları

m6A çalışmalarında biyolojik yorumun gücü, teknoloji seçiminden önce deney tasarımıyla belirlenir. Doku örneklerinde hücre kompozisyonu, RNA bütünlüğü, iskemi süresi ve saklama koşulları m6A profilini etkileyebilir. Hücre kültüründe pasaj, yoğunluk, hipoksi ve besin durumu gibi değişkenler standardize edilmelidir. Antikor-temelli deneylerde input kontrolü, yeterli biyolojik tekrar, kütüphane kompleksitesi ve mümkünse spike-in kontrolleri önemlidir. CRISPR tabanlı kayıp/kazanım deneyleri veya katalitik olarak inaktif mutantlar, düzenleyici proteinin m6A-bağımlı etkisini m6A'dan bağımsız protein işlevlerinden ayırmaya yardımcı olur. Aday bir bölge için yalnızca pik değişimini göstermek yerine, bölgesel doğrulama, hedef RNA yarı ömrü, transkripsiyon/protein düzeyi ve fenotipik kurtarma deneylerinin birlikte kullanılması nedensellik açısından daha ikna edicidir.

5. Hastalık Biyolojisinde m6A

5.1. Kanser ve hematopoietik maligniteler

Kanser, m6A biyolojisinin en kapsamlı çalışıldığı hastalık alanıdır. Kanserlerde m6A düzenleyicilerinin ekspresyonu, kopya sayısı, mutasyonları veya hedef transkriptleri değişebilir; ancak bu değişikliklerin yönü tüm tümörlerde aynı değildir [26]. Özellikle akut miyeloid lösemi (AML), mekanistik kanıtın güçlü olduğu örneklerden biridir. METTL3'ün normal hematopoietik ve lösemik hücrelerde farklılaşma programlarını etkilediği, METTL3 azalmasının AML hücrelerinde farklılaşmayı artırabildiği gösterilmiştir [27]. Promotere bağlı METTL3'ün belirli lösemi ilişkili mRNA'ların m6A-bağımlı transkripsiyonunu destekleyerek lösemik duruma katkıda bulunabildiği bildirilmiştir [28].

METTL14 için de hematopoietik kök/progenitör hücre farklılaşmasının baskılanması ve lökomogenezele ilişkili m6A programlarının sürdürülmesi yönünde deneysel kanıtlar vardır [29]. Bu bulgular, m6A metiltransferazlarının bazı AML bağlamlarında pro-lösemik işlev görebileceğini düşündürürken, farklı solid tümörlerde aynı proteinlerin tümör baskılayıcı veya bağlama bağlı etkileri rapor edilebilmektedir [26]. Bu nedenle hastalık grubunda yalnızca düzenleyici genin ekspresyonuna bakılarak ortak bir onkogenik/tümör baskılayıcı sınıflaması yapmak yerine, hedef transkriptleri ve hücresel bağlamı tanımlamak gerekir.

5.2. Bağışıklık homeostazı ve tümör immünolojisi

m6A düzenlenmesi bağışıklık hücrelerinin gelişimi ve aktivasyonunda da işlevseldir. T hücrelerinde m6A, IL-7/STAT5/SOCS eksenini üzerinden homeostatik sinyalle ilişkili transkriptlerin zamanlamasını etkileyebilir; METTL3 kaybının T hücresi homeostazında belirgin fenotiplere yol açtığı

gösterilmiştir [30]. Dendritik hücrelerde ise YTHDF1'in lizozomal proteazların translasyonunu destekleyerek antijen işleme kapasitesini ve sonuçta antitümör CD8+ T hücresi yanıtını etkileyebildiği bildirilmiştir [31]. Bu çalışmalar, epitranskriptomik mekanizmaların bağışıklık hücre işlevi ile kanser biyolojisi arasında bir arayüz oluşturabileceğini göstermektedir.

İmmünoterapi bağlamında m6A düzenleyicilerinin olası öngörücü biyobelirteç veya kombinasyon tedavisi hedefi olarak incelenmesi ilgi çekicidir; ancak güncel kanıtların önemli bir bölümü hücre ve hayvan modellerinden gelmektedir. Tümör mikroçevresindeki hücre çeşitliliği, aynı m6A düzenleyicisinin kanser hücresi ile immün hücrede farklı sonuçlar ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle bulk tümör RNA'sında bir düzenleyici genin yüksekliği, hücre tipine özgü mekanizmayı göstermez. Tek hücreli transkriptomik ve hücre-sınıfı özgül m6A teknolojilerinin gelişmesi, bu karışıklığın azaltılması açısından önem taşımaktadır [23,25,26].

5.3. Sinir sistemi ve nörobiyolojik süreçler

Sinir sistemi; yüksek transkript çeşitliliği, lokal translasyon gereksinimi ve aktiviteye bağlı hızlı gen ifadesi değişimleri nedeniyle RNA modifikasyonlarının işlevsel etkilerine açık bir dokudur. m6A; nöronal gelişim, aksonal süreçler, sinaptik plastisite ve stres yanıtı gibi başlıklarda araştırılmaktadır [25]. Bununla birlikte beyin dokusunun hücresel heterojenliği ve bölgesel farklılıkları yorumlamayı zorlaştırır. Bir beyin bölgesinde ölçülen toplam m6A değişiminin nöron, glia veya infiltratif hücrelerden hangisine ait olduğunu ayırmadan hastalık mekanizması kurmak hatalı olabilir. Nörodejeneratif hastalık çalışmalarında epitranskriptomik sinyalin transkriptomik, proteomik ve hücre tipi verileriyle bütünleştirilmesi bu nedenle özellikle gereklidir.

5.4. Kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar

RNA modifikasyonlarının kardiyovasküler sistemde endotel fonksiyonu, vasküler hücre davranışı, miyokardiyal stres ve inflamatuvar yanıtla ilişkili olabileceğine dair genişleyen bir literatür vardır [34]. m6A düzenleyicilerinin belirli kalp-damar fenotiplerindeki rolü deneysel modellere göre değişebildiğinden, translasyonel yorumda insan dokusu ve prospektif örneklemeler önemlidir. Metabolik hastalıklarda ise FTO'nun tarihsel olarak obezite ile ilişkilendirilen genetik sinyallerin odağında bulunması m6A alanına ayrıca ilgi kazandırmıştır. Ancak FTO lokusundaki obezite ilişkili genetik varyantların etkileri ile FTO proteininin RNA demetilaz aktivitesi aynı biyolojik olgu olarak kabul edilmemelidir. Obezite ve ilişkili metabolik hastalıklarda m6A düzenleyicileri için aday mekanizmalar artmakla birlikte klinik kullanım için

doğrulama gereklidir [35]. Kanser, immün homeostaz, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarda seçilmiş m6A düzenleyici eksenleri ile bunların translasyonel karşılıkları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Hastalık ve translasyon bağlamında seçilmiş m6A örnekleri

Biyolojik bağlam	Düzenleyici/eksen	Seçilmiş bulgu	Translasyonel anlam
AML	METTL3 [27,28]	Lösemik hücre durumunun ve hedef mRNA translasyonunun sürdürülmesiyle ilişkili	METTL3 inhibitörleri için güçlü prelinik gerekçe
AML	METTL14 [29]	Kök/progenitör farklılaşması ve lökomogenez programlarıyla ilişkili	Hastalık bağlamına özgü hedef doğrulama gerektirir
T hücresi homeostazi	METTL3-m6A [30]	IL-7/STAT5/SOCS eksenindeki RNA dinamiklerinin düzenlenmesi	İmmün hücre programlarının epitranskriptomik kontrolü
Tümör immünitesi	YTHDF1 [31]	Dendritik hücre antijen işleme ve CD8+ yanıtının etkilenmesi	İmmünoterapi kombinasyonları için araştırma alanı
AML/metabolik eksen	FTO [32]	FTO-m6A ile onkojenik transkript programları arasındaki ilişki	Demetilaz hedeflemesinin bağlama bağlı potansiyeli
Kardiyovasküler hastalık	Çeşitli RNA modifikasyon enzimleri [34]	Vasküler ve miyokardiyal süreçlerle ilişkilendirilen RNA modifikasyonları	İnsan kohortlarında mekanistik doğrulama gerektirir
Obezite/metabolik hastalık	m6A düzenleyicileri [35]	Lipid/glukoz metabolizmasıyla ilişkili deneysel bulgular	Biyobelirteç/tedavi iddiası henüz araştırma aşamasında
Seçilmiş sarkomlar / ileri solid tümörler	STC-15 (METTL3 inhibitörü)	Faz 1 klinik değerlendirmeyi takiben seçilmiş sarkomlarda Faz 2 monoterapi ve ileri kanserlerde toripalimab ile Faz 1b/2 kombinasyon programı	Klinik araştırma aşamasında; onaylanmış standart tedavi değildir (NCT05584111; NCT06975293)

6. m6A'nın Biyobelirteç Olarak Değeri: Potansiyel ve Sınırlar

Epitranskriptomik biyobelirteç geliştirme yaklaşımında en temel soru, gerçekte neyin ölçüldüğüdür. METTL3, FTO veya YTHDF1 mRNA ekspresyonunu ölçmek bir 'm6A biyobelirteci' ile eşdeğer değildir; bu ölçüm yalnızca düzenleyici proteinin transkript düzeyini gösterir. Toplam RNA'daki m6A miktarı daha doğrudan bir kimyasal ölçüm sağlasa da hangi transkriptlerin

değiştiğini açıklamaz. Klinik açıdan en bilgilendirici düzey, hastalıkla ilişkili belirli RNA üzerindeki belirli m6A bölgesinin varlığı, stokiyometrisi ve bunun RNA/protein fenotipiyle ilişkisinin gösterilmesidir. Bu nedenle biyobelirteç keşif çalışmalarında analitik hedef açıkça tanımlanmalıdır.

Kan, plazma/serum, hücre dışı veziküller veya dolaşımdaki RNA'larda m6A işaretlerinin ölçülmesi, minimal invaziv biyobelirteç geliştirme açısından teorik olarak çekicidir. Fakat düşük RNA miktarı, RNA parçalanması, örnek işleme etkileri, hücresel kaynak belirsizliği ve bazı platformlarda yüksek girdi gereksinimi önemli engellerdir. Ayrıca olgu-kontrol farkının gösterilmesi tek başına tanısal kullanım için yeterli değildir. Bağımsız örneklem, prospektif doğrulama, analitik performans, karıştırıcı değişkenler, mevcut klinik belirteçlere ek değer ve karar-eğrisi gibi ölçütler değerlendirilmelidir. Kanser literatüründe m6A düzenleyicileri için prognostik ve prediktif adaylar bildirilmiş olsa da bunların büyük bölümü henüz rutin klinik uygulama düzeyinde değildir [26].

7. Tedavi Hedefi Olarak m6A Düzenleyicileri

RNA modifikasyon enzimlerinin küçük moleküllerle hedeflenebilir olması, epitranskriptomiği tedavi geliştirme açısından cazip kılar. FTO ekseninde yapılan mekanistik çalışmalar, R-2-hidroksiglutaratın FTO/m6A/MYC/CEBPA sinyalini etkileyerek belirli lösemi modellerinde antitümör aktivite gösterebildiğini ortaya koymuştur [32]. Bu tür bulgular, m6A demetilaz aktivitesinin farmakolojik olarak değiştirilebileceğine dair kavramsal kanıt sağlar; ancak kullanılan molekülün diğer 2-oksooglutarat bağımlı enzimler üzerindeki etkileri ve hücresel bağlam dikkatle değerlendirilmelidir.

METTL3 için geliştirilen STM2457, m6A alanındaki en güçlü farmakolojik kavram kanıtlarından biridir. Bu seçici katalitik inhibitörün AML hücrelerinde büyümeyi azaltabildiği, farklılaşma ve apoptozu artırabildiği; çeşitli fare AML modellerinde lösemik genişlemeyi baskılayabildiği bildirilmiştir [33]. Bulgular m6A metiltransferazlarının ilaç hedefi olabileceğini göstermektedir, ancak STM2457 verileri prelinik düzeydedir ve bu tür moleküller onaylanmış standart tedavi olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca METTL3 gibi temel RNA düzenleyicilerinin normal hematopoez ve diğer dokulardaki fizyolojik işlevleri, terapötik pencerenin belirlenmesinde önemli olacaktır.

Prelinik METTL3 inhibisyonu çalışmalarının ardından bu yaklaşım erken klinik geliştirme aşamasına taşınmıştır. Oral ve seçici bir METTL3 inhibitörü olan STC-15, ileri malignitelerde yürütülen ilk-insan Faz 1 çalışmasında değerlendirilmiş; 2026 itibarıyla seçilmiş sarkomlarda Faz 2 monoterapi ve ileri kanserlerde toripalimab ile kombinasyonu içeren Faz 1b/2 klinik programında araştırılmaktadır (ClinicalTrials.gov: NCT05584111; NCT06975293). Bu

gelişmeler METTL3 hedeflemesinin preklirik kavram kanıtından klinik araştırma aşamasına geçtiğini göstermektedir. Bununla birlikte STC-15 halen araştırma aşamasında olup onaylanmış standart bir tedavi değildir.

m6A eksenini hedefleyen gelecekteki tedavi stratejileri için üç ilke öne çıkar. İlk olarak hasta seçimi, yalnızca düzenleyici gen ekspresyonuna değil gerçek hedef/bağımlılık profilini gösteren moleküler biyobelirteçlere dayanmalıdır. İkinci olarak sistemik inhibisyonun normal hücrelerdeki sonuçları ve olası adaptif direnç yolları izlenmelidir. Üçüncü olarak m6A'nın aynı hastalıkta farklı transkriptlerde farklı sonuçlar doğurabileceği dikkate alınarak, hedef-spesifik RNA düzenleme teknolojileri de araştırılmalıdır. Katalitik enzimin tüm hücresel hedeflerini değiştirmek yerine belirli bir RNA bölgesindeki m6A'yı ekleyen veya kaldıran programlanabilir sistemler, teorik olarak daha yüksek biyolojik özgüllük sağlayabilir.

8. Standardizasyon, Tekrarlanabilirlik ve Translasyonel Engeller

Epitranskriptomik çalışmaların en önemli sorunlarından biri, farklı tekniklerle üretilen m6A haritalarının tam olarak örtüşmemesidir. Antikor afinitesi, RNA fragmentasyonu, sekans derinliği, baz çağırma algoritması ve istatistiksel eşikler sonuçları etkileyebilir [22,23]. Bir çalışmada 'm6A artışı' olarak tanımlanan olay başka bir platformda doğrulanmayabilir. Özellikle diferansiyel pik analizinde toplam gen ekspresyonundaki değişimin m6A sinyalini etkileyebilmesi önemli bir karıştırıcıdır. Modifikasyon analizi mümkün olduğunda eş zamanlı input RNA-seq ile normalize edilmeli; teknik kontroller ve ortogonal doğrulama stratejileri raporlanmalıdır.

İkinci önemli sorun hücresel heterojenliktir. Tümör, beyin, damar veya inflamatuvar doku örneklerinde hücre kompozisyonundaki değişim, gerçek epitranskriptomik yeniden programlamayla karıştırılabilir. Tek hücreli RNA-seq ile düzenleyici ekspresyonunun incelenmesi hücre kaynağı hakkında bilgi verse de doğrudan m6A ölçümü değildir. Tek hücre ve düşük girdili m6A yöntemlerinin olgunlaşması bu ayrımı güçlendirecektir. Doğrudan RNA dizileme ise izoform ve modifikasyon bilgisini aynı molekülde birleştirme potansiyeli taşıırken, m6A çağrılarının güvenilirliği için algoritma ve referans standartlarının geliştirilmesi sürmektedir [21–23].

Üçüncü sorun nedenselliklidir. Hastalık örneklerinde belirli bir m6A düzenleyicisinin yüksek bulunması veya bir m6A bölgesinin hastalıkla korele olması, tek başına hastalığın nedeni olduğunu göstermez. İdeal mekanistik zincir; düzenleyicinin değişmesi, hedef RNA'daki belirli modifikasyonun değişmesi, RNA kaderi/protein düzeyinin etkilenmesi ve bunun hücresel fenotipe yol açması basamaklarının gösterilmesini içerir. Genetik müdahale, katalitik mutant,

bölgeye özgü m6A düzenleme ve kurtarma deneyleri bu zincirin güçlendirilmesinde değerlidir. İnsan klinik örnekleriyle elde edilen ilişki bulgularının uygun model sistemlerinde işlevsel doğrulanması, işlevsel epitranskriptomik araştırmaların temel katkı alanlarından biridir.

9. Gelecek Perspektifleri ve Çoklu-Omik Entegrasyon

m6A araştırmaları; moleküler tanı, genomik, transkriptomik ve hastalık mekanizmalarını bir araya getiren bütünsel araştırma yaklaşımlarıyla doğal biçimde kesişmektedir. Gelecekte epitranskriptomik verinin klasik RNA-seq ile birlikte değerlendirilmesi, 'hangi gen değişti?' sorusunun ötesinde 'hangi transkript hangi kimyasal işaret nedeniyle farklı davranıyor?' sorusuna yanıt sağlayacaktır. Özellikle diferansiyel ekspresyon gösteren ancak protein düzeyiyle uyumsuz adaylarda m6A ve diğer RNA modifikasyonlarının incelenmesi, transkripsiyon sonrası açıklayıcı mekanizmaları ortaya çıkarabilir.

Çoklu-omik tasarımlarda epitranskriptomik katmanın transkriptom, ribozom profillemeye, proteom, metabolom ve kromatin verileriyle bütünleştirilmesi önemlidir. m6A bölgesi ile gen ekspresyonu arasındaki korelasyon tek başına mekanizma değildir; örneğin bir hedef transkriptin m6A artışı, m6A-bağlayıcı proteine bağlı olarak yıkım veya stabilizasyonla sonuçlanabilir. Bu nedenle ağ analizleri yapılırken m6A'nın yönü kadar m6A-bağlayıcı protein bağlamı ve protein çıktısı da modele eklenmelidir. Makine öğrenmesi yaklaşımları yüksek boyutlu verilerin sınıflandırılmasında yararlı olsa da eğitim örnekleminin büyüklüğü, dış doğrulama ve biyolojik yorumlanabilirlik temel gerekliliklerdir.

Uzun-okuma ve doğrudan RNA dizilemenin gelişmesi, epitranskriptomik için özellikle dönüştürücü olabilir. Kısa-okuma yöntemleri çoğu zaman gen düzeyine yakın bir özet üretirken, uzun okumalar aynı moleküldeki izoform yapısı, poli(A) kuyruğu ve potansiyel modifikasyon sinyallerini birlikte değerlendirme olanağı sunar. Böylece hastalıkla ilişkili bir splice izoformunun m6A durumunun farklı olup olmadığı doğrudan araştırılabilir. Bununla birlikte 2026 itibarıyla bazı çözünürlüklü m6A profillemeye teknolojileri arasında performans farklılıkları sürmekte; kantitatif standartlar ve çapraz-platform doğrulama alanının öncelikleri arasında yer almaktadır [23].

Klinik araştırmaya geçişte standardizasyon kadar biyolojik örnek seçimi de önemlidir. Hastalık dokusuna erişimin sınırlı olduğu durumlarda dolaşımdaki RNA'lar araştırılabilir; ancak dolaşımdaki sinyalin hedef dokuyu temsil edip etmediği gösterilmelidir. Longitudinal örnekleme, m6A değişiminin hastalık başlangıcından önce mi, hastalık sonucu mu veya tedaviye yanıt sırasında mı ortaya çıktığını ayırmak için kesitsel tasarımlardan daha değerlidir. Bu yaklaşım,

epitranskriptomik belirteçlerin yalnızca istatistiksel ayırıcılar değil, hastalık biyolojisini yansıtan dinamik göstergeler olarak değerlendirilmesini sağlayabilir.

10. Sonuç

m6A, RNA'nın kaderini transkripsiyon sonrasında şekillendiren temel epitranskriptomik düzenleme katmanlarından biridir. METTL3-METTL14 merkezli metiltransferaz sistemi, FTO ve ALKBH5 gibi demetilazlar ve YTH/IGF2BP aileleri gibi m6A-bağlayıcı proteinler; kesim, nükleer dışa taşıma, mRNA kararlılığı ve translasyon üzerinden gen ifadesine çok boyutlu etki eder [6–17]. Kanseri ve hematopoezde güçlü mekanistik örnekler bulunmakta; immün, nörobiyolojik, kardiyovasküler ve metabolik süreçlerde kanıt tabanı hızla genişlemektedir [25–35]. Buna karşın m6A değişikliklerinin klinik biyobelirteç veya tedavi hedefi olarak kullanılması için yöntem standardizasyonu, bölge-spesifik kantifikasyon, hücre tipi çözünürlüğü, bağımsız kohort doğrulaması ve nedensel işlev deneyleri gereklidir. En güçlü yaklaşım, epitranskriptomik veriyi genomik ve transkriptomik bulguların yerine koymak değil; bunları proteomik ve fenotipik verilerle bütünleştiren tamamlayıcı bir düzenleme katmanı olarak ele almaktır. Bu bütünleşik yaklaşım, hastalık mekanizmalarının daha doğru modellenmesine ve biyolojik olarak gereğelenirilmiş yeni tanı ve tedavi adaylarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Sordyl D, Boileau E, Bernat A, et al. MODOMICS: a database of RNA modifications and related information. 2025 update and 20th anniversary. *Nucleic Acids Res.* 2026;54(D1):D219-D225. doi:10.1093/nar/gkaf1284.
2. Meyer KD, Jaffrey SR. The dynamic epitranscriptome: N6-methyladenosine and gene expression control. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(5):313-326. doi:10.1038/nrm3785.
3. Roundtree IA, Evans ME, Pan T, He C. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation. *Cell.* 2017;169(7):1187-1200. doi:10.1016/j.cell.2017.05.045.
4. Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, et al. Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq. *Nature.* 2012;485(7397):201-206. doi:10.1038/nature11112.
5. Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, Elemento O, Mason CE, Jaffrey SR. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell.* 2012;149(7):1635-1646. doi:10.1016/j.cell.2012.05.003.
6. Jia G, Fu Y, Zhao X, et al. N6-Methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol.* 2011;7(12):885-887. doi:10.1038/nchembio.687.
7. Zheng G, Dahl JA, Niu Y, et al. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility. *Mol Cell.* 2013;49(1):18-29. doi:10.1016/j.molcel.2012.10.015.
8. Liu J, Yue Y, Han D, et al. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6-adenosine methylation. *Nat Chem Biol.* 2014;10(2):93-95. doi:10.1038/nchembio.1432.
9. Ping XL, Sun BF, Wang L, et al. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase. *Cell Res.* 2014;24(2):177-189. doi:10.1038/cr.2014.3.
10. Wang X, Feng J, Xue Y, et al. Structural basis of N6-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex. *Nature.* 2016;534(7608):575-578. doi:10.1038/nature18298.
11. Wang X, Lu Z, Gomez A, et al. N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability. *Nature.* 2014;505(7481):117-120. doi:10.1038/nature12730.
12. Wang X, Zhao BS, Roundtree IA, et al. N6-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency. *Cell.* 2015;161(6):1388-1399. doi:10.1016/j.cell.2015.05.014.

13. Shi H, Wang X, Lu Z, et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N6-methyladenosine-modified RNA. *Cell Res.* 2017;27(3):315-328. doi:10.1038/cr.2017.15.
14. Xiao W, Adhikari S, Dahal U, et al. Nuclear m6A reader YTHDC1 regulates mRNA splicing. *Mol Cell.* 2016;61(4):507-519. doi:10.1016/j.molcel.2016.01.012.
15. Roundtree IA, Luo GZ, Zhang Z, et al. YTHDC1 mediates nuclear export of N6-methyladenosine methylated mRNAs. *eLife.* 2017;6:e31311. doi:10.7554/eLife.31311.
16. Huang H, Weng H, Sun W, et al. Recognition of RNA N6-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation. *Nat Cell Biol.* 2018;20(3):285-295. doi:10.1038/s41556-018-0045-z.
17. Zaccara S, Jaffrey SR. A unified model for the function of YTHDF proteins in regulating m6A-modified mRNA. *Cell.* 2020;181(7):1582-1595.e18. doi:10.1016/j.cell.2020.05.012.
18. Linder B, Grozhik AV, Olarerin-George AO, Meydan C, Mason CE, Jaffrey SR. Single-nucleotide-resolution mapping of m6A and m6Am throughout the transcriptome. *Nat Methods.* 2015;12(8):767-772. doi:10.1038/nmeth.3453.
19. Meyer KD. DART-seq: an antibody-free method for global m6A detection. *Nat Methods.* 2019;16(12):1275-1280. doi:10.1038/s41592-019-0570-0.
20. Garcia-Campos MA, Edelheit S, Toth U, et al. Deciphering the 'm6A code' via antibody-independent quantitative profiling. *Cell.* 2019;178(3):731-747.e16. doi:10.1016/j.cell.2019.06.013.
21. Pratanwanich PN, Yao F, Chen Y, et al. Identification of differential RNA modifications from nanopore direct RNA sequencing with xPore. *Nat Biotechnol.* 2021;39(11):1394-1402. doi:10.1038/s41587-021-00949-w.
22. Zhong ZD, Xie YY, Chen HX, et al. Systematic comparison of tools used for m6A mapping from nanopore direct RNA sequencing. *Nat Commun.* 2023;14(1):1906. doi:10.1038/s41467-023-37596-5.
23. Wawrzyniak N, Eyraas E, Wong JJL. A critical appraisal of base-resolution m6A profiling techniques. *Trends Biochem Sci.* 2026;51(9):955-973. doi:10.1016/j.tibs.2026.06.010.
24. Herbert C, Valesyan S, Kist J, Limbach PA. Analysis of RNA and its modifications. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif).* 2024;17(1):47-68. doi:10.1146/annurev-anchem-061622-125954.
25. Chen Y, Zhou Z, Chen Y, Chen D. Reading the m6A-encoded epitranscriptomic information in development and diseases. *Cell Biosci.* 2024;14(1):124. doi:10.1186/s13578-024-01293-7.

26. Deng X, Qing Y, Horne D, Huang H, Chen J. The roles and implications of RNA m6A modification in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(8):507-526. doi:10.1038/s41571-023-00774-x.
27. Vu LP, Pickering BF, Cheng Y, et al. The N6-methyladenosine (m6A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells. *Nat Med.* 2017;23(11):1369-1376. doi:10.1038/nm.4416.
28. Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, et al. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m6A-dependent translation control. *Nature.* 2017;552(7683):126-131. doi:10.1038/nature24678.
29. Weng H, Huang H, Wu H, et al. METTL14 inhibits hematopoietic stem/progenitor differentiation and promotes leukemogenesis via mRNA m6A modification. *Cell Stem Cell.* 2018;22(2):191-205.e9. doi:10.1016/j.stem.2017.11.016.
30. Li HB, Tong J, Zhu S, et al. m6A mRNA methylation controls T cell homeostasis by targeting the IL-7/STAT5/SOCS pathways. *Nature.* 2017;548(7667):338-342. doi:10.1038/nature23450.
31. Han D, Liu J, Chen C, et al. Anti-tumour immunity controlled through mRNA m6A methylation and YTHDF1 in dendritic cells. *Nature.* 2019;566(7743):270-274. doi:10.1038/s41586-019-0916-x.
32. Su R, Dong L, Li C, et al. R-2HG exhibits anti-tumor activity by targeting FTO/m6A/MYC/CEBPA signaling. *Cell.* 2018;172(1-2):90-105.e23. doi:10.1016/j.cell.2017.11.031.
33. Yankova E, Blackaby W, Albertella M, et al. Small-molecule inhibition of METTL3 as a strategy against myeloid leukaemia. *Nature.* 2021;593(7860):597-601. doi:10.1038/s41586-021-03536-w.
34. Gatsiou A, Stellos K. RNA modifications in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(5):325-346. doi:10.1038/s41569-022-00804-8.
35. Cheng C, Yu F, Yuan G, Jia J. Update on N6-methyladenosine methylation in obesity-related diseases. *Obesity (Silver Spring).* 2024;32(2):240-251. doi:10.1002/oby.23932.

5. Bölüm

Premenstrüel Sendromun Yönetimi

Güner ÇİÇEK¹

Giriş

Premenstrüel sendrom (PMS), üreme çağındaki kadınlarda sık görülen ve menstrual siklusun luteal fazında ortaya çıkan fiziksel, emosyonel ve davranışsal belirtilerle karakterize bir durumdur. Belirtiler genellikle menstruasyonun başlamasından kısa süre önce belirginleşmekte ve menstruasyonun başlamasıyla birlikte birkaç gün içinde azalmakta veya ortadan kalkmaktadır (Kessel, 2000; Chung ve ark., 2014). PMS ile ilişkili belirtiler oldukça geniş bir yelpazeye sahip olup meme hassasiyeti, abdominal şişkinlik, baş ağrısı, yorgunluk, duygu durum değişiklikleri, depresyon, anksiyete, irritabilite, öfke ve konsantrasyon güçlüğü gibi fiziksel ve psikolojik yakınmaların yanı sıra davranışsal değişiklikleri de içerebilmektedir (O'Brien ve ark., 2011; di Scalea ve Pearlstein, 2019). PMS ile ilişkili 200'den fazla belirti tanımlanmış olmakla birlikte, irritabilite, gerginlik ve disfori en sık ve belirgin bildirilen belirtiler arasındadır (Dickerson ve ark., 2003).

PMS belirtilerinin klinik açıdan önem kazanmasında, yalnızca var olmaları değil, kadının günlük yaşamını, kişisel ve mesleki işlevselliğini, sosyal ilişkilerini ve genel iyilik hâlini olumsuz etkilemesi önem taşımaktadır. Tanısal değerlendirmede belirtilerin menstrual siklusun luteal fazında döngüsel olarak ortaya çıkması ve en az iki menstrual siklus boyunca prospektif olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (Dickerson ve ark., 2003). Belirtilerin algılanması ve değerlendirilmesi ise sosyal ve kültürel, hatta antropolojik değerlerden etkilenebilmekte; bu durum kadınların premenstrüel dönemde yaşadıkları değişiklikleri farklı biçimlerde deneyimlemelerine ve ifade etmelerine yol açabilmektedir (Campagne ve Campagne, 2007). Tablo 1'de, PMS ve premenstrüel disforik bozukluk (PMDD) ile ilişkili fiziksel, psikolojik ve davranışsal belirtiler listelenmiştir.

¹ Hitit Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi
ORCID: 0000-0002-6909-3028
gunercicek@hitit.edu.tr

Tablo1: Premenstrüel Sendrom ve Premenstrüel Disforik Bozukluk ile İlişkili Belirtiler (Biggs ve Demuth, 2011).

Fiziksel	Psikolojik ve Davranışsal
Karın şişkinliği Vücut ağrıları Meme hassasiyeti ve/veya dolgunluğu Kramplar, Karın ağrısı Yorgunluk Baş ağrıları Mide bulantısı Uzuvlarda şişme Kilo artışı	Öfke, huzursuzluk Kaygı İştah değişiklikleri (aşırı yeme veya belirli yiyeceklere aşırı istek duyma) Cinsel istekte değişiklikler Konsantrasyon azalması Depresif ruh hali Kontrolü kaybetme hissi Ruh hali dalgalanmaları Uyku sorunları veya artan uyku ihtiyacı Gerginlik Olağan aktivitelerden uzaklaşma

Premenstrüel Disforik Bozukluk (PMDB/PMDD)

PMS ile ilişkili en şiddetli klinik tablolardan biri olan premenstrüel disforik bozukluk (PMDD/PMDB), belirgin duygusal ve fiziksel belirtilerle karakterizedir, üreme çağındaki kadınların %3–8’ini etkilemektedir. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA) tarafından, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve günlük yaşamın sürdürülmesini güçleştiren, işlevselliği bozucu somatik ve davranışsal belirtilerle karakterize bir durum olarak tanımlanmaktadır (Sanchez ve ark., 2023). PMDD, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı’nın (DSM-5) beşinci baskısında depresif bozukluklar içerisinde yeni bir tanı kategorisi olarak yer almış (Epperson ve ark., 2012) ve 2019 yılında Dünya Sağlık Örgütü’nün Uluslararası Hastalık Sınıflandırması’nda (ICD-11) jinekolojik bir tanı olarak kodlanmıştır (World Health Organization, 2015). Bu farklı sınıflandırmalar, PMDD’nin hem fiziksel hem de emosyonel ve davranışsal boyutları olan karmaşık bir klinik tablo olduğunu göstermektedir.

DSM-5’e göre PMDD tanısı için listelenen belirtilerden en az beşinin bulunması gerekmektedir (Harm ve ark., 2013). Bu belirtiler arasında depresif duygu durumu, anksiyete, duygulanımda değişkenlik, irritabilite, ilgi kaybı, halsizlik, iştahta belirgin değişiklik, aşırı uyuma veya uykusuzluk ile çeşitli fiziksel ve emosyonel belirtiler yer almaktadır (Sanchez ve ark., 2023). Ayrıca baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşma, kol ve/veya bacaklarda artmış duyarlılık, çarpıntı ile gastrointestinal ve oküler belirtiler gibi nörolojik ve vasküler semptomlar da görülebilmektedir (Dilbaz ve Aksan, 2021; Tiranini ve Nappi, 2022). Tablo 2’de bu tanı ölçütleri gösterilmiştir.

Tablo 2: Premenstrüel Disforik Bozukluk için DSM-5 Tanı Ölçütleri (Campagne ve Campagne, 2007).

A. Geçtiğimiz yıl boyunca menstrüel döngülerin çoğunda, aşağıdaki belirtilerden beşi veya daha fazlası luteal fazın son haftasında zamanın büyük bölümünde mevcut olmalı, foliküler fazın başlamasından sonraki birkaç gün içinde azalmaya başlamalı ve menstrüasyon sonrası hafta boyunca bulunmamalıdır. Bu belirtilerden en az biri (1), (2), (3) veya (4) numaralı belirtilerden biri olmalıdır.

1. Belirgin depresif duygudurum, umutsuzluk hissi veya kendini değersizleştiren düşünceler.
2. Belirgin anksiyete, gerginlik ya da aşırı uyarılmış veya sürekli tetikte olma hissi.
3. Belirgin duygudurum değişkenliği (örneğin, aniden üzülme, ağlama veya reddedilmeye karşı duyarlılığın artması).
4. Süreğen ve belirgin öfke veya iritabilite ya da kişilerarası çatışmalarda artış.
5. Olağan etkinliklere (örneğin, iş, okul, arkadaşlar veya hobiler) ilginin azalması.
6. Öznel olarak konsantrasyon güçlüğü yaşama.
7. Halsizlik, kolay yorulma veya belirgin enerji eksikliği.
8. Belirgin iştah değişikliği, aşırı yeme veya belirli yiyeceklere yönelik aşırı istek.
9. Aşırı uyuma veya uykusuzluk.
10. Öznel olarak bunalmışlık veya kontrolünü kaybetme hissi.
11. Meme hassasiyeti veya şişliği, baş ağrısı, eklem ya da kas ağrısı, şişkinlik hissi ve kilo artışı gibi diğer fiziksel belirtiler.

B. Bu durum, iş veya okul yaşamını ya da olağan sosyal etkinlikleri ve başkalarıyla ilişkileri belirgin ölçüde olumsuz etkilemelidir (örneğin, sosyal etkinliklerden kaçınma, işte veya okulda üretkenliğin ve verimliliğin azalması).

C. Bu durum, majör depresif bozukluk, panik bozukluğu, distimik bozukluk veya kişilik bozukluğu gibi başka bir bozukluğun belirtilerinin yalnızca alevlenmesinden ibaret olmamalıdır (bununla birlikte, söz konusu bozukluklardan herhangi birine ek olarak ortaya çıkabilir).

D. A–C ölçütleri, en az birbirini izleyen iki semptomatik menstrüel döngü boyunca günlük belirti değerlendirmelerinin ileriye dönük olarak yapılmasıyla doğrulanmalıdır (Tanı, bu doğrulama yapılmadan önce geçici olarak konulabilir).

PMS ve PMDD belirtilerinin şiddeti ve sıklığı zaman içerisinde değişebilmekle birlikte, belirtiler ovulatuvar siklularda tekrarlayabilmekte ve menopoza kadar devam edebilmektedir (Dennerstein ve ark., 2009). Belirtiler her ay ortalama altı gün sürmekte ve şiddetleri genellikle menstruasyondan iki gün önce ile menstruasyonun başladığı gün arasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır (Yonkers ve ark., 2008). Hem PMS hem de PMDD’de görülen duygu durum belirtileri menstruasyonun ilk günlerinde azalmakta veya ortadan kalkmaktadır. PMDD’nin kadınların ilişkilerini, işe devamlılığını, üretkenliğini ve sosyal yaşamını olumsuz etkileyebildiği ve sağlık hizmetlerinin kullanımını artırabildiği bildirilmektedir (Rapkin ve Winer, 2009).

PMS Belirtileri

PMS’ye ilişkin literatürde fiziksel, psikoemosyonel ve davranışsal alanları kapsayan çok sayıda belirti tanımlanmıştır. En sık görülen fiziksel belirtiler arasında karın krampları, abdominal şişkinlik, memelerde hassasiyet ve ağrı, sırt, baş, kas ve eklem ağrıları, el ve ayaklarda şişlik, kilo değişiklikleri, konstipasyon, ishal ve yorgunluk yer almaktadır (Tkaczuk-Włach ve ark., 2009; Sadler ve ark., 2010). Psikoemosyonel belirtiler arasında depresif duygu durumu, ağlama eğilimi, irritabilite, duygusal değişkenlik, anksiyete, konsantrasyon güçlüğü, öfke ve duygu durumunda değişiklikler görülmektedir (Daley, 2009; Modzelewski ve ark., 2024). Davranışsal belirtiler ise fiziksel ve psikoemosyonel belirtilerin bir sonucu olarak ortaya çıkabileceği gibi doğrudan PMS’nin bir belirtisi olarak da görülebilmektedir. Bu belirtiler arasında libido ve cinsel istekte değişiklikler, partnerden, aileden ve arkadaşlardan sosyal olarak uzaklaşma, alınganlık, iştah artışı, aktivitelere karşı ilginin azalması, huzursuzluk, sosyal fobi ve kişilerarası çatışmalarda artış yer almaktadır (Sanchez ve ark., 2023).

Etiyoloji

PMS ve PMDD’nin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, çeşitli açıklamalar öne sürülmüştür (Direkvand-Moghadam ve ark., 2014). Çalışmalar, menstrual siklus boyunca östrojen ve progesteron düzeylerinde meydana gelen döngüsel değişimlerin premenstrüel semptomları tetikleyebileceğini göstermektedir (Halbreich, 2003; Nworie, 2018). Bununla birlikte, PMS veya PMDD tanısı alan kadınların östrojen ve progesteron düzeylerinin diğer kadınlardan daha yüksek olmadığı bildirilmektedir (Potter ve ark., 2009). Bu nedenle, semptomların yalnızca seks hormonlarının düzeyleriyle açıklanamayacağı; PMS ve PMDD’si olan kadınların östrojen ve progesteronun

normal döngüsel düzeylerindeki değişikliklere fizyolojik olarak daha duyarlı olabilecekleri düşünülmektedir (Biggs ve Demuth, 2011).

Bu hormonal duyarlılığı destekleyen bulgular, hormonların baskılanması ve yeniden uygulanmasına ilişkin çalışmalardan elde edilmiştir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti veya analogları ile normal menstrual siklusun ve östrojen üretiminin baskılanmasının PMS semptomlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Kumar ve Sharma, 2014). Buna karşılık, daha önce PMS tanısı almış postmenopozal kadınlarda döngüsel progestojen tedavisi uygulandığında psikiyatrik ve fiziksel semptomların yeniden ortaya çıktığı bildirilmiştir (Hofmeister ve Bodden, 2016). Ayrıca, normal menstrual döngüleri GnRH agonisti ile baskılanıp daha sonra dışarıdan hormon verilen kadınlarda, PMS'si olanların PMS'si olmayanlara göre daha fazla üzüntü, kaygı, iritabilite, şişkinlik ve işlevsellikte bozulma yaşadığı saptanmıştır (Biggs ve Demuth, 2011).

Östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişimlerin yanı sıra, bu hormonların serotonin, gama-aminobütirik asit (GABA) ve dopamin sistemleri üzerindeki etkilerinin de PMS ve PMDD'de görülen ruh hali değişiklikleriyle ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Lee ve ark., 2009; Halbreich, 2003). Bununla birlikte, bazı kadınların normal seks hormonu düzeylerindeki değişimlere neden daha duyarlı olduklarına ilişkin henüz kabul görmüş kesin bir açıklama bulunmamaktadır (Potter ve ark., 2009).

Östrojen ve progesteronun renin-anjiyotensin-aldosteron (RAS) sistemini değiştirebileceği ve bunun luteal fazda ortaya çıkan şişkinlik, ödem ve vücutta su tutulması gibi belirtilerin bir bölümünü açıklayabileceği öne sürülmektedir (Halbreich, 2003; Freeman ve ark., 2004). Özellikle aldosteron ve plazma renin aktivitesindeki artışların PMS ve PMDD ile ilişkili sıvı tutulumu ve şişkinlik belirtilerinin altında yatan varsayımsal mekanizmalar olduğu bildirilmektedir (Rosenfeld ve ark., 2008). PMS ve PMDD'nin ortaya çıkmasında genetik bir bileşenin bulunabileceğine ilişkin bulgular da mevcuttur. Tek yumurta ikizleri ve diğer ikiz çalışmalarından elde edilen sonuçlar, premenstrüel bozukluklarda olası bir genetik yatkınlığa işaret etmektedir (Borenstein ve ark., 2007). Bununla birlikte, PMS veya PMDD'den sorumlu olduğu kesin olarak tanımlanmış herhangi bir gen henüz belirlenmemiştir (Jahanfar ve ark., 2011).

Premenstrüel semptomlar kadınların menopoza geçiş sürecinde de değişiklik gösterebilmektedir. PMS öyküsü bulunan kadınların, hormonal dalgalanmalarla ilişkili menopozal semptomlar açısından daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir. Bu kadınlarda özellikle sıcak basmaları, depresif ruh hali, uyku sorunları ve libido azalmasının daha fazla görülebildiği belirtilmektedir (Freeman ve ark., 2004).

Sonuç olarak, PMS ve PMDD'nin etiyolojisi henüz kesin olarak açıklanamamıştır. Mevcut bulgular, bu bozuklukların gelişiminde normal menstrual döngüdeki hormonal değişimlere karşı bireysel duyarlılığın ve olası genetik yatkınlığın rol oynayabileceğine işaret etmektedir ((Halbreich, 2003; Lee ve ark., 2009; Jahanfar ve ark., 2011

Patofizyoloji

PMS ve PMDD'nin kesin patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, normal menstrual siklusun luteal fazında meydana gelen yumurtalık hormonlarındaki dalgalanmalara karşı artmış duyarlılık, merkezi nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikler ve özellikle serotonerjik ve Gama-aminobütirik asit (GABA) erjik işlevlerdeki farklılıkların semptomların ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir (Freeman, 2004; Yonkers ve Simoni, 2018). PMS ve PMDD'de östrojen, progesteron ve testosteron düzeyleri genellikle normal sınırlar içerisindedir; dolayısıyla semptomların anormal hormon düzeylerinden ziyade normal hormonal dalgalanmalara karşı gelişen anormal bir yanıtla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Braverman, 2007; Rapkin ve Winer, 2008; Schmidt ve ark., 2017). Bu görüş, ovaryan hormonların GnRH agonistleriyle baskılanmasının semptomları hafifletmesi ve daha önce tedaviyle semptomsuz hale gelen kadınlarda fizyolojik dozlarda östradiol veya progesteronun yeniden verilmesiyle semptomların tekrar ortaya çıkması gibi bulgularla desteklenmektedir (Braverman, 2007; Rapkin ve Winer, 2008). Ayrıca, semptomların sabit bir hormon düzeyinden çok hormon düzeylerindeki değişimle ilişkili olabileceği ve hormonal düzeyler stabilize olduğunda semptomların azalabileceği bildirilmiştir (Schmidt ve ark., 2017).

Serotonerjik sistemdeki değişiklikler, PMS ve özellikle PMDD'nin patofizyolojisini açıklamak için öne sürülen önemli mekanizmalardan biridir. Luteal fazda serotonerjik işlevdeki azalmanın PMS semptomlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Johnson, 2004; Freeman, 2004). Östrojenin serotonin sentezi, geri alımı ve serotonerjik reseptörler üzerindeki etkileri nedeniyle, luteal fazdaki östrojen değişikliklerinin ruh hali ve emosyonel belirtilerin ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (Halbreich, 2002; Rybaczyk ve ark., 2005). Serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) grubu ilaçların PMDD tedavisindeki etkinliği de serotonerjik sistemin bu süreçteki rolünü desteklemektedir (Halbreich, 2002). Bununla birlikte, tüm kadınların SSRI tedavisine yanıt vermemesi, patofizyolojide başka mekanizmaların da rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Braverman, 2007).

Progesteronun, beyinde kaygı, uyanıklık ve stresin düzenlenmesinden sorumlu temel inhibitör nörotransmitter olan GABA üzerindeki etkisi de incelenmiştir. Progesteron metabolize edilerek, beyindeki GABA nörotransmitter sisteminin modülatörleri olan allopregnanolon ve pregnanolon adlı nörosteroidleri oluşturur. PMS'li hastalarda luteal fazda azalan allopregnanolon düzeylerinin veya nörosteroid duyarlılığının semptomlara katkıda bulunabileceği ve benzodiazepin grubu ilaçların PMS'nin bazı semptomlarının tedavisinde neden etkili olabildiğini açıklayabileceği öne sürülmüştür (Rapkin ve Winer, 2008; Itriyeve, 2022). Ayrıca, PMDD'li kadınlarda geç luteal fazda GABA düzeylerinin sağlıklı kadınlara kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (Itriyeve, 2022).

Endorfinlerin de PMS patofizyolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüş olmakla birlikte, semptomatik kadınlarda dolaşımdaki endorfin düzeylerindeki farklılıklara ilişkin bulgular tutarlılık göstermemektedir (Steiner ve Pearlstein, 2000). Benzer şekilde, PMS ile çeşitli hormonal sistemler arasındaki olası ilişkiler araştırılmış; ancak prolaktin, büyüme hormonu, tiroid hormonları, adrenal aktivite, luteinizan hormon, folikül uyarıcı hormon, antidiüretik hormon, insülin, aldosteron, renin-anjiyotensin sistemi ve kortizol ile PMS arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir. Vitamin ve mineral eksikliklerinin rolüne ilişkin bulgular da tutarsızdır (Braverman, 2007).

Sonuç olarak, PMS ve PMDD'nin patofizyolojisi tek bir biyolojik mekanizmayla açıklanamamaktadır. Normal ovaryan hormon dalgalanmalarına karşı gelişen bireysel duyarlılığın, özellikle serotonin ve GABA gibi merkezi nörotransmitter sistemlerindeki değişikliklerle etkileşerek semptomların ortaya çıkmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Halbreich, 2002; Braverman, 2007; Yonkers ve Simoni, 2018).

PMS Tanısı

PMS tanısında öncelikle kapsamlı bir anamnez alınmalı; semptomların adet döngüsüyle ilişkili zamanlaması ve şiddeti, ilaç kullanımı, tıbbi öykü, eşlik eden hastalıklar, duygudurum bozukluğu öyküsü ve geçirilmiş cerrahi girişimler değerlendirilmelidir. Tanıda temel olarak semptomların luteal fazda ortaya çıkması, adet kanamasının başlamasıyla gerilemesi ve ovulasyon öncesinde semptomsuz bir dönemin bulunması önemlidir. Ayrıca semptomların bireyin kişisel, sosyal ve mesleki yaşamını ve yaşam kalitesini belirgin biçimde etkilemesi beklenmektedir (Pullayikudi ve Sood, 2025).

Tanının doğrulanmasında prospektif semptom kaydı önem taşımaktadır. Semptomların geriye dönük hatırlanması güvenilir olmadığından, semptomların en az iki menstrual döngü boyunca günlük olarak kaydedilmesi önerilmektedir.

Bu amaçla, geçerliliği kanıtlanmış Sorun Şiddetinin Günlük Kaydı (DRSP) gibi semptom günlükleri kullanılabilir. Tanı değerlendirmesinde semptomların luteal fazda belirginleşmesi ve foliküler fazda azalması veya ortadan kalkması dikkate alınır. Premenstrüel Semptom Tarama Aracı (PSST) ve benzeri araçlar da kullanılabilmeyle birlikte, tanısallık değerlendirilmedeki geçerlilikleri kullanılan kaynağa göre farklılık gösterebilir (Gnanasambanthan ve Datta, 2019).

Değerlendirme sırasında PMS ile benzer belirtilere neden olabilecek depresyon, panik bozuklukları, hipotiroidizm, anemi, fibromiyalji, endometriozis ve sistemik lupus eritematozus gibi diğer durumların dışlanması gerekir (Chin ve Nambiar, 2017). Semptom günlüğünün sonuçlarının belirsiz olduğu durumlarda, üçüncü bir menstrual döngü boyunca kayıt yapılması düşünülebilir. Daha karmaşık veya belirsiz olgularda ise GnRH analogları ile over fonksiyonunun baskılanması, semptomların menstrüel döngüye bağlı over fonksiyonuyla ilişkisini değerlendirmede kullanılabilir (Gnanasambanthan ve Datta, 2019).

PMS Tedavisi

PMS'nin etiyolojisi henüz tam olarak bilinmediğinden, tedavinin temel amacı semptomların hafifletilmesidir. Tedavi, bireyin semptom profiline göre kişiselleştirilmelidir. Belirtilerin zamanlaması ve şiddeti dikkate alınarak uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi, tedaviye yanıtın artırılmasına katkı sağlayabilir (Ryu ve Kim, 2015).

1-Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar

Yaşam Tarzı Değişiklikleri ve Egzersiz

Yaşam tarzı değişiklikleri, PMS semptomlarının yönetiminde önemli bir farmakolojik olmayan yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Egzersiz, PMS semptomlarını hafifletmeye yönelik temel farmakolojik olmayan yaklaşımlardan biridir (Ryu ve Kim, 2015). Egzersizin etkisi, vücutta endorfin salınımı ile ilişkili olabilir, bu da depresif veya endişeli duyguları hafifleterek (Veena ve ark., 2013; Helgadóttir ve ark., 2017) ve luteal fazda endorfin düzeylerindeki olası düşüşleri önleyerek premenstrüel semptomları iyileştirebilir (Braverman, 2007). Aynı zamanda egzersiz, konsantrasyonu artırabilir ve ruh halini ve davranışı iyileştirebilir (Koushkie Jahromi ve ark., 2008). Orta ve yüksek yoğunlukta düzenli aerobik fiziksel aktivite, PMS'nin ödem semptomlarını (şişmiş göğüsler, şişkinlik ve aşırı kilo) azaltır (Tonekaboni ve ark., 2012). Bazı çalışmalarda, fiziksel aktivitenin renin aktivitesini azaltarak hormonal ve sıvı dengesi üzerinde etkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu değişikliklerin, sodyum ve su tutulumu ile ilişkili ödem

belirtilerinin hafiflemesine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (Samadi ve ark., 2013).. Egzersiz yapmak genel fiziksel kondisyonu geliştirir, benzer ilgi alanlarına sahip kişilerle sosyalleşmeye olanak tanır ve depresyonun hafifletilmesine yardımcı olur. Bu etkiler, tek başına ele alındığında bile, PMS'teki semptom tablosu üzerinde olumlu ve tamamlayıcı bir rol oynar (Pullayikudi ve Sood, 2025).

Beslenme

PMS semptomlarının yönetiminde beslenme alışkanlıklarında yapılan bazı değişikliklerin belirli semptomlar üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir (Campagne ve Campagne, 2007). Kompleks karbonhidrat alımının artırılmasının, triptofan düzeyleri üzerindeki olası etkileri aracılığıyla PMS yaşayan kadınlarda ruh hâli, şeker tüketme isteği ve bellek üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmiştir. Sigara ve alkolün bırakılması teşvik edilmelidir (Pullayikudi ve Sood, 2025). Soya izoflavonlarının ise östrojen üzerindeki etkileri aracılığıyla kramplar ve ödem üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği bildirilmektedir (Bryant ve ark., 2005). PMS'li kadınlarda değerlendirilen besin takviyeleri arasında vitaminler (A, E ve B6), kalsiyum, magnezyum, multivitamin/mineral takviyeleri ve çuha çiçeği yağı yer almaktadır. Çalışmaların çoğu küçük ölçekli veya yetersiz tasarımlı olduğundan, kanıta dayalı önerilerde bulunulabilmesi için bu takviyelerin etkinliğinin geniş kapsamlı ve iyi tasarlanmış klinik araştırmalarla doğrulanması gerekmektedir (Dickerson ve ark., 2003).

Bununla birlikte, PMS için etkinliği kesin olarak kanıtlanmış belirli bir diyet bulunmamaktadır. Kafein tüketiminin azaltılması ve karbonhidrat veya yağ içeren besinlerin tüketim miktarının değiştirilmesi önerilen beslenme yaklaşımları arasında yer almaktadır. Özellikle şişkinlik, kabızlık, meme hassasiyeti veya şişliği yaşayan kadınlara daha az tuz, daha fazla meyve ve sebze tüketmeleri ve yeterli miktarda su içmeleri önerilmektedir (Nworie, 2018). Yapılan bir çalışmada üç farklı beslenme düzeninin etkileri incelenmiştir: yumurta, domates sosu, meyve ve kırmızı etin ağırlıkta olduğu geleneksel beslenme düzeni; kuru meyve, baharat ve kuruyemişler açısından zengin sağlıklı beslenme düzeni ve fast food, gazlı içecekler ile işlenmiş et tüketiminin yüksekliğiyle karakterize edilen Batı tipi beslenme düzeni. Batı tipi beslenme düzeninin PMS ile pozitif yönde ilişkili olduğu, sağlıklı ve geleneksel beslenme alışkanlıklarının ise ters yönlü bir ilişki sergilediği görülmüştür (MoradiFili ve ark., 2020).

Bilişsel Davranışçı Terapi

Bilişsel davranışçı terapi (BDT), sorunlu düşünce, duygu ve davranışların değiştirilmesine odaklanan psikoterapötik bir yaklaşımdır (Lustyk ve ark., 2009). Kaygı ve ağrı gibi çeşitli duygudurum ve somatik sorunlarda etkili olduğu bildirilen BDT'nin, PMS semptomlarının yönetiminde de yararlı olabileceği belirtilmektedir (Ryu ve Kim, 2015; Dilbaz ve Aksan, 2021). Yedi çalışmayı içeren bir meta-analizde, PMS'li kadınlarda depresyon ve işlevsellik düzeylerinde iyileşme bildirildiği belirtilmiştir (Lustyk ve ark., 2009). Bununla birlikte, PMS ve PMDD tedavisinde BDT'nin etkinliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Mevcut çalışmaların küçük örneklem büyüklüğü, yüksek katılımcı kaybı ve bazı çalışmalarda kontrol grubunun bulunmaması gibi sınırlılıkları bulunmaktadır. Bu nedenle, BDT'nin PMS tedavisindeki yerini daha net ortaya koymak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Biggs ve Demuth, 2011).

2-Farmakolojik Tedavi

Serotonerjik Antidepresanlar (SSRI ve SNRI)

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), şiddetli PMS ve PMDD için birinci basamak farmakolojik tedaviler arasında yer almaktadır (Marjoribanks ve ark., 2013). SSRI'lar, sinaptik aralıktaki serotonin düzeyini artırmak amacıyla serotonin geri alımını engeller. Fluoksetin, sertralin ve paroksetin PMDD tedavisinde FDA tarafından onaylanmış ilaçlar arasında yer alırken, essitalopram ve sitaloqram da PMDD tedavisinde etkili bulunmuştur (Hofmeister ve Bodden, 2016). SSRI'lar sürekli olarak veya yalnızca luteal fazda kullanılabilir ve her iki uygulamanın da şiddetli PMS/PMDD semptomlarının azaltılmasında etkili olduğu bildirilmiştir (İtriyeve, 2022).

SSRI tedavisine yanıt, depresyon tedavisinden farklı olarak daha kısa sürede ortaya çıkabilmekte ve PMDD semptomlarında tedavinin başlamasından sonraki birkaç gün içinde iyileşme görülebilmektedir (Halbreich, 2002). PMS ve PMDD'de SSRI'ların etkinliğini inceleyen randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği Cochrane derlemesinde, SSRI'ların semptomları plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmiştir (Marjoribanks ve ark., 2013). Bununla birlikte, bulantı, yorgunluk, somnolans, enerji azalması, terleme, uykusuzluk, baş ağrısı ve libido azalması gibi yan etkiler görülebilir ve bazı yan etkiler dozla ilişkili olabilir (İtriyeve K. 2022).

Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), özellikle venlafaksin ve duloksetin, PMDD tedavisinde umut verici olmakla birlikte bu ilaçlara ilişkin kanıtlar SSRI'lara göre daha sınırlıdır (Hsiao ve Liu, 2003; Mazza ve ark., 2008). Venlafaksin ile yapılan çalışmalarda hem sürekli hem de luteal faz dozlama yaklaşımlarının etkili olduğu, duloksetinin ise küçük ölçekli

Çalışmalarda yarar sağlayabildiği bildirilmiştir (Mazza ve ark., 2008). Bu nedenle SNRI'lar, SSRI kullanımının tolerabilite sorunları nedeniyle sınırlı olduğu durumlarda ikinci basamak bir seçenek olarak değerlendirilebilir; ancak daha kapsamlı plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (Carlini ve ark., 2022). Diğer antidepresanlar, örneğin trisiklik antidepresanlar ve bupropion ile anksiyolitiklerin PMDD tedavisinde tutarlı bir etkinlik gösterdiğine ilişkin yeterli kanıt bulunmadığından rutin kullanımları önerilmemektedir (Nevatte ve ark., 2013). Paroksetin kullanımında ise doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik olasılığı ve gebeliğin ilk trimesterindeki kullanımına ilişkin riskler dikkate alınmalıdır (Biggs ve Demuth, 2011).

Gonadotropin Salęılatıcı Hormon (GnRH) Agonistleri

GnRH agonistleri, hipofizdeki GnRH reseptörlerini aşağı regüle ederek ovulasyonu baskılar ve bunun sonucunda yumurtalıklardan östrojen ve progesteron üretimini geçici olarak azaltarak hipoöstrojenik ve amenoreik bir durum oluşturur (Wyatt ve ark., 2001). Ovulasyonun ve buna bağlı hormonal dalgalanmaların baskılanmasının PMS ve PMDD semptomlarını azaltabildiği gösterilmiştir (Wyatt ve ark., 2004).

GnRH agonistleri özellikle şiddetli semptomları bulunan ve SSRI veya kombine oral kontraseptiflere (KOK) yanıt vermeyen ya da bu tedavileri tolere edemeyen kadınlarda değerlendirilebilir (Lustyk ve ark., 2009). Bununla birlikte, uzun süreli GnRH agonisti kullanımı östrojen düzeylerinin aşırı düşmesine bağlı olarak sıcak basmaları gibi vazomotor semptomlara, genital atrofiye ve kemik mineral kaybına yol açabilir (Nevatte ve ark., 2013). Bu nedenle komplikasyonlar ve maliyet nedeniyle kullanımları sınırlıdır ve genellikle diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda düşünölmektedir. Uzun süreli kullanımda östrojen eksikliğine bağlı yan etkileri azaltmak amacıyla add-back (destekleyici hormon) tedavisi uygulanabilir. Düşük doz östrojen ve progesteron veya kombine oral kontraseptiflerle yapılan add-back tedavisinin sıcak basmaları ve kemik kaybını azaltabileceği ve GnRH agonistlerinin PMS tedavisindeki etkinliğini olumsuz etkilemediği bildirilmiştir (Wyatt ve ark., 2004; Nworie, 2018). Bununla birlikte, bazı kadınlarda progesteronun yeniden verilmesi PMS semptomlarını tetikleyebileceğinden, add-back tedavisi bireysel yanıtı göre düzenlenmelidir (Segeblad ve ark., 2009).

Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Primer dismenore ve menorajide geleneksel olarak kullanılan tedavilerdir. Bu İlaçların, özellikle mefenamik asit (Ponstel) ve naproksen sodyumun, PMS semptomlarının prostaglandin fazlalığı ile ilişkili olduğu görüşüne dayanan bir

yaklaşımın kullanılması önerilmiştir (Moline ve Zendell, 2000; Dickerson ve ark., 2003).

Kombine Oral Kontraseptifler (KOK'lar)

Ovulasyonu baskılayarak luteal fazda meydana gelen hormonal değişiklikleri önlerler. Özellikle drospirenon gibi antimineralokortikoid ve antiandrojenik özelliklere sahip progestojen içeren yeni nesil kombine kontraseptiflerin, fiziksel semptomların azaltılmasında daha etkili olduğu belirtilmektedir. Sürekli kullanım rejimlerinin, standart (21/7) rejime kıyasla hormonal dalgalanmaları daha fazla azalttığı bulunmuştur. KOK'ların sürekli kullanımı, döngüsel kullanıma kıyasla duygudurum, baş ağrısı ve pelvik ağrı skorlarında daha fazla iyileşme sağlamaktadır (Pullayikudi ve Sood, 2025).

3-Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, PMS ve PMDD'de son çare olarak değerlendirilen bir yaklaşımdır. Özellikle tüm uygun farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen, şiddetli semptomları bulunan ve uzun süreli GnRH analogu tedavisine gereksinim duyulan kadınlarda düşünülebilir (Chin ve Nambiar, 2017; Pullayikudi ve Sood, 2025). Cerrahi kararında hastanın klinik durumu, yaşı, doğurganlık isteği ve yaşam kalitesi dikkate alınmalıdır (Ryu ve Kim, 2015). Cerrahi öncesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla GnRH analoglarıyla geçici over baskılanmasının denenmesi önerilmektedir (Dilbaz ve Aksan, 2021).

Bilateral ooferektomi veya bilateral salpingo-ooferektomi, over fonksiyonunu kalıcı olarak ortadan kaldırarak cerrahi menopoza neden olur. Bilateral ooferektominin histerektomi ile birlikte uygulanması durumunda endometrium da ortadan kaldırıldığından, progesteron gereksinimi olmaksızın yalnızca östrojen içeren hormon replasman tedavisi uygulanabilir. Buna karşılık, histerektomi yapılmaksızın yalnızca bilateral ooferektomi uygulanması durumunda, endometriumu östrojenin uyarıcı etkisinden korumak amacıyla östrojen ve progestojen içeren kombine hormon replasman tedavisi gerekir. Özellikle genç kadınlarda cerrahi menopozun yol açabileceği uzun dönemli sağlık risklerini azaltmak amacıyla, kontrendikasyon bulunmadığı sürece cerrahi sonrasında hormon replasman tedavisi önerilmektedir (Ryu ve Kim, 2015; Chin ve Nambiar, 2017; Dilbaz ve Aksan, 2021).

Kaynaklar

- Biggs, W. S., & Demuth, R. H. (2011). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *American family physician*, 84(8), 918-924.
- Borenstein, J. E., Dean, B. B., Yonkers, K. A., & Endicott, J. (2007). Using the daily record of severity of problems as a screening instrument for premenstrual syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 109(5), 1068-1075.
- Braverman, P. K. (2007). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 20(1), 3-12.
- Bryant, M., Cassidy, A., Hill, C., Powell, J., Talbot, D., & Dye, L. (2005). Effect of consumption of soy isoflavones on behavioural, somatic and affective symptoms in women with premenstrual syndrome. *British journal of nutrition*, 93(5), 731-739.
- Campagne, D. M., & Campagne, G. (2007). The premenstrual syndrome revisited. *European Journal of obstetrics & Gynecology and reproductive biology*, 130(1), 4-17.
- Carlini, S. V., Lanza di Scalea, T., McNally, S. T., Lester, J., & Deligiannidis, K. M. (2022). Management of premenstrual dysphoric disorder: a scoping review. *International journal of women's health*, 1783-1801.
- Chin, L. N., & Nambiar, S. (2017). Management of premenstrual syndrome. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 27(1), 1-6.
- Chung, S. H., Kim, T. H., Lee, H. H., Lee, A., Jeon, D. S., Park, J., & Kim, Y. (2014). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in perimenopausal women. *Journal of Menopausal Medicine*, 20(2), 69.
- Daley, A. (2009). Exercise and premenstrual symptomatology: a comprehensive review. *Journal of women's health*, 18(6), 895-899.
- Dennerstein, L., Lehert, P., Bäckström, T. C., & Heinemann, K. (2009). Premenstrual symptoms—severity, duration and typology: an international cross-sectional study. *Menopause international*, 15(3), 120-126.
- di Scalea, T. L., & Pearlstein, T. (2019). Premenstrual dysphoric disorder. *Medical Clinics*, 103(4), 613-628.
- Dickerson, L. M., Mazyck, P. J., & Hunter, M. H. (2003). Premenstrual syndrome. *American family physician*, 67(8), 1743-1752.
- Dilbaz, B., & Aksan, A. (2021). Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: review of the clinical literature. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 22(2), 139.
- Direkvand-Moghadam, A., Sayehmiri, K., Delpisheh, A., & Kaikhavandi, S. (2014). Epidemiology of premenstrual syndrome (PMS)-a systematic review and meta-analysis study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(2), 106.

- Epperson, C. N., Steiner, M., Hartlage, S. A., Eriksson, E., Schmidt, P. J., Jones, I., & Yonkers, K. A. (2012). Premenstrual dysphoric disorder: evidence for a new category for DSM-5. *American Journal of Psychiatry*, 169(5), 465-475.
- Freeman, E. W. (2004). Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *CNS drugs*, 18(7), 453-468.
- Freeman, E. W., Sammel, M. D., Rinaudo, P. J., & Sheng, L. (2004). Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstetrics & Gynecology*, 103(5 Part 1), 960-966.
- Gnanasambanthan, S., & Datta, S. (2019). Premenstrual syndrome. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 29(10), 281-285.
- Halbreich, U. (2002). The pathophysiologic background for current treatments of premenstrual syndromes. *Current psychiatry reports*, 4(6), 429-434.
- Halbreich, U. (2003). The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 55-99.
- Harm, M., Hope, M., & Household, A. (2013). American psychiatric association, 2013, diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn, washington, dc: American psychiatric association anderson, j, sapey, b, spandler, h (eds.), 2012, distress or disability?, lancaster: Centre for disability research. *Arya*, 347, 64.
- Helgadóttir, B., Forsell, Y., Hallgren, M., Möller, J., & Ekblom, Ö. (2017). Long-term effects of exercise at different intensity levels on depression: A randomized controlled trial. *Preventive medicine*, 105, 37-46.
- Hofmeister, S., & Bodden, S. (2016). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *American family physician*, 94(3), 236-240.
- Hsiao, M. C., & Liu, C. Y. (2003). Effective open-label treatment of premenstrual dysphoric disorder with venlafaxine. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 57(3), 317-321.
- Itriyeva, K. (2022). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 52(5), 101187.
- Jahanfar, S., Lye, M. S., & Krishnarajah, I. S. (2011). The heritability of premenstrual syndrome. *Twin Research and Human Genetics*, 14(5), 433-436.
- Johnson, S. R. (2004). Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstetrics & Gynecology*, 104(4), 845-859.
- Kessel, B. (2000). Premenstrual syndrome: Advances in diagnosis and treatment. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 27(3), 625-639.

- Koushkie Jahromi, M., Gaeini, A., & Rahimi, Z. (2008). Influence of a physical fitness course on menstrual cycle characteristics. *Gynecological endocrinology*, 24(11), 659-662.
- Kumar, P., & Sharma, A. (2014). Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *Journal of human reproductive sciences*, 7(3), 170.
- Lee, A. M., So-Kum Tang, C., & Chong, C. (2009). A culturally sensitive study of premenstrual and menstrual symptoms among Chinese women. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 30(2), 105-114.
- Lustyk, M. K. B., Gerrish, W. G., Shaver, S., & Keys, S. L. (2009). Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. *Archives of women's mental health*, 12(2), 85-96.
- Marjoribanks, J., Brown, J., O'Brien, P. M. S., & Wyatt, K. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
- Mazza, M., Harnic, D., Catalano, V., Janiri, L., & Brià, P. (2008). Duloxetine for premenstrual dysphoric disorder: a pilot study. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 9(4), 517-521.
- Modzelewski, S., Oracz, A., Żukow, X., Ilendo, K., Śledzikowka, Z., & Waszkiewicz, N. (2024). Premenstrual syndrome: new insights into etiology and review of treatment methods. *Frontiers in psychiatry*, 15, 1363875.
- Moline, M. L., & Zendell, S. M. (2000). Evaluating and managing premenstrual syndrome. *Medscape Women's Health*, 5(2), 1-1.
- MoradiFili, B., Ghiasvand, R., Pourmasoumi, M., Feizi, A., Shahdadian, F., & Shahshahan, Z. (2020). Dietary patterns are associated with premenstrual syndrome: evidence from a case-control study. *Public health nutrition*, 23(5), 833-842.
- Nevatte, T., O'Brien, P. M. S., Bäckström, T., Brown, C., Dennerstein, L., Endicott, J., ... & Consensus Group of the International Society for Premenstrual Disorders. (2013). ISPM D consensus on the management of premenstrual disorders. *Archives of women's mental health*, 16(4), 279-291.
- Nworie, K. M. (2018). Premenstrual syndrome: etiology, diagnosis and treatment. A mini literature review. *Journal of Obstetrics and Gynecological Investigations*, 1(1), 41-46.
- O'Brien, P. M. S., Bäckström, T., Brown, C., Dennerstein, L., Endicott, J., Epperson, C. N., ... & Yonkers, K. (2011). Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual

- disorders: the ISPMD Montreal consensus. *Archives of women's mental health*, 14(1), 13-21.
- Potter, J., Bouyer, J., Trussell, J., & Moreau, C. (2009). Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time: results from a French population-based survey. *Journal of women's health*, 18(1), 31-39.
- Pullayikudi, S. P. T., & Sood, A. (2025). The clinical impact and management of premenstrual syndrome. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 35(2), 27-31.
- Rapkin, A. J., & Winer, S. A. (2008). The pharmacologic management of premenstrual dysphoric disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 9(3), 429-445.
- Rapkin, A. J., & Winer, S. A. (2009). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 9(2), 157-170.
- Rosenfeld, R., Livne, D., Nevo, O., Dayan, L., Milloul, V., Lavi, S., & Jacob, G. (2008). Hormonal and volume dysregulation in women with premenstrual syndrome. *Hypertension*, 51(4), 1225-1230.
- Veena, K. S., Subitha, L., Hemanth Kumar, V. R., & Bupathy, A. (2013). Menstrual abnormalities in school going girls—are they related to dietary and exercise pattern?. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 7(11), 2537.
- Rybaczky, L. A., Bashaw, M. J., Pathak, D. R., Moody, S. M., Gilders, R. M., & Holzschu, D. L. (2005). An overlooked connection: serotonergic mediation of estrogen-related physiology and pathology. *BMC Women's Health*, 5(1), 12.
- Ryu, A., & Kim, T. H. (2015). Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas*, 82(4), 436-440.
- Sadler, C., Smith, H., Hammond, J., Bayly, R., Borland, S., Panay, N., ... & Inskip, H. (2010). Lifestyle factors, hormonal contraception, and premenstrual symptoms: the United Kingdom Southampton Women's Survey. *Journal of Women's Health*, 19(3), 391-396.
- Samadi Z, Taghian F, Valiani M. (2013). The effects of 8 weeks of regular aerobic exercise on the symptoms of premenstrual syndrome in non-athlete girls. *Iran J Nurs Midwife Res*. 18(1):14-19
- Sanchez, B. N., Kraemer, W. J., & Maresh, C. M. (2023). Premenstrual syndrome and exercise: a narrative review. *Women*, 3(2), 348-364.
- Schmidt, P. J., Martinez, P. E., Nieman, L. K., Koziol, D. E., Thompson, K. D., Schenkel, L., ... & Rubinow, D. R. (2017). Premenstrual dysphoric disorder symptoms following ovarian suppression: triggered by change in ovarian

- steroid levels but not continuous stable levels. *American Journal of Psychiatry*, 174(10), 980-989.
- Segeblad, B., Borgström, A., Nyberg, S., Bixo, M., & Sundström-Poromaa, I. (2009). Evaluation of different add-back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. *American journal of obstetrics and gynecology*, 201(2), 139-e1.
- Steiner, M., & Pearlstein, T. (2000). Premenstrual dysphoria and the serotonin system: pathophysiology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 17-21.
- Tiranini, L., & Nappi, R. E. (2022). Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. *Faculty reviews*, 11, 11.
- Tkaczuk-Włach, J., Sobstyl, M., Syty, K., Łepecka-Klusek, C., & Jakiel, G. (2009). Zespół napięcia przedmiesiączkowego. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*, 8(6), 339-343.
- Tonekaboni M., Peeri M and Azarbayjani M. (2012). Effect of two intensity of aerobic exercise on clinical symptoms of premenstrual syndrome in fertile women. *World Appl Sci J*. 19(3):295-301
- World Health Organization. (2015). *International statistical classification of diseases and related health problems*. World Health Organization.
- Wyatt, K. M., Dimmock, P. W., Ismail, K. M., Jones, P. W., & O'Brien, P. S. (2004). The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111(6), 585-593.
- Wyatt, K., Dimmock, P., Jones, P., Obhrai, M., & O'Brien, S. (2001). Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *Bmj*, 323(7316), 776.
- Yonkers, K. A., & Simoni, M. K. (2018). Premenstrual disorders. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(1), 68-74.
- Yonkers, K. A., O'Brien, P. S., & Eriksson, E. (2008). Premenstrual syndrome. *The Lancet*, 371(9619), 1200-1210.

6. Bölüm

Dismenorede Tanı ve Tedavi

Güner ÇİÇEK¹

Giriş

Dismenore, menstruasyon sırasında ortaya çıkan ağrılı kramplarla karakterize edilen ve kadınlarda en sık görülen jinekolojik sorunlardan biri olan önemli bir sağlık problemidir (Proctor ve Farquhar, 2006). Aynı zamanda pelvik ağrının en yaygın nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir (Nasir ve Bope, 2004). Dismenorenin prevalansına ilişkin tahminler, farklı çalışmalarda kullanılan ölçütlere ve araştırılan popülasyonların özelliklerine bağlı olarak değişiklik göstermekte ve %16,8 ile %81 arasında bildirilmektedir (Latthe ve ark., 2006-a). Dismenore genellikle ergenlik döneminde başlamakta ve kadınların eğitim, çalışma, sosyal ve sportif yaşamlarını etkileyebilmektedir. Özellikle şiddetli semptomlar yaşayan kadınlarda menstruasyon ağrısı, günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanmaya ve okul ya da iş devamsızlığına neden olabilmektedir (Banikarim ve ark., 2000; Osayande ve Mehulic, 2014).

Dismenore, altta yatan bir pelvik patolojinin bulunup bulunmamasına göre primer ve sekonder olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır (Bettendorf ve ark., 2008). Primer dismenorede ağrı genellikle menstruasyonun başlamasından kısa süre sonra ortaya çıkmakta ve özellikle ilk ve ikinci günlerde en yoğun düzeye ulaşmaktadır. Ağrı çoğunlukla alt abdominal bölgede hissedilmekle birlikte bel ve üst bacaklara yayılabilmektedir (Beausang ve Razor, 2000). Dismenoreye ishal, bulantı, kusma, kızarma, konsantrasyon güçlüğü, sırt ağrısı, yorgunluk ve baş ağrısı gibi çeşitli sistemik semptomlar eşlik edebilmekte; şiddetli olgularda bayılma görülebilmektedir (Baker ve ark., 1999). Bu nedenle dismenore, yalnızca menstruasyon sırasında ortaya çıkan lokal bir ağrı değil, farklı fiziksel ve psikolojik belirtilerin eşlik edebildiği daha kapsamlı bir semptomlar bütünü olarak değerlendirilmektedir (Daley, 2008).

Sekonder dismenore ise altta yatan bir patoloji ile ilişkili adet ağrısıdır ve menarştan yıllar sonra başlayabilir (Bettendorf ve ark., 2008). Bu nedenle, özellikle daha önce dismenore öyküsü bulunmayan ileri yaştaki kadınlarda sekonder dismenore açısından altta yatan bir patolojinin araştırılması önem

¹ Hitit Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi
ORCID: 0000-0002-6909-3028
gunercicek@hitit.edu.tr

taşımaktadır (Latthe ve ark., 2006-b). Sekonder dismenore, altta yatan pelvik patoloji veya başka bir klinik durumla ilişkili adet ağrısıdır ve primer dismenoreye kıyasla daha geç yaşlarda başlayabilir. Özellikle yeni başlayan, giderek şiddetlenen veya atipik özellikler gösteren adet ağrılarında sekonder nedenler açısından değerlendirme yapılması önemlidir (Osayande ve Mehulic, 2004).

Risk Faktörleri

Dismenore; yaş, menstrual özellikler, doğum öyküsü, aile öyküsü, davranışsal ve psikososyal faktörler ile ilişkilendirilmiştir. Genç yaş ve hiç doğum yapmamış olmak dismenore ile ilişkili bulunurken, yaşın bağımsız bir risk faktörü olmadığı ve doğum sonrasında dismenore semptomlarının azalabileceği de bildirilmiştir (French, 2005). Ağır veya uzun süren adet kanaması ve düzensiz adet görme, artmış dismenore riski ile ilişkilendirilmiştir (French, 2005; French, 2008; Bernardi ve ark, 2017). Ayrıca, ağrının erken yaşta başlaması daha şiddetli dismenore ile ilişkilidir. Ailede dismenore öyküsünün bulunması da adet ağrısı bildirilmesiyle güçlü bir ilişki göstermektedir (Unsal ve ark., 2010; Nohara ve ark., 2011).

Davranışsal faktörler arasında sigara kullanımı ve kilo verme girişimleri araştırılmıştır. Sigara kullanımı ile dismenore arasındaki ilişkiye ilişkin bulgular tutarlı değildir (Parazzini ve ark., 1994; Weissman ve ark., 2004; Nohara ve ark., 2011). Kilo verme girişimlerinin ise vücut kitle indeksinden bağımsız olarak artan adet ağrısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Montero ve ark., 1996). Bununla birlikte, aşırı kilo ile dismenore arasındaki ilişkinin tutarsız olduğu; fiziksel aktivite ve alkol tüketiminin ise dismenore ile tutarlı biçimde ilişkili olmadığı belirtilmiştir (Sundell ve ark., 1990; Iacovides ve ark., 2015).

Psikososyal faktörler de dismenore ile ilgilidir. Stres, depresyon ve anksiyete düzeylerindeki artışın, bildirilen adet ağrısıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Patel ve ark., 2006; László ve ark., 2008). Bunun yanında, sosyal destek ağlarının bozulması ve genel sağlık durumunun kötü olması dismenore ile ilişkilendirilmiştir (French, 2005). Buna karşılık, eğitim süresi, medeni durum, ikamet edilen bölge ve sosyoekonomik durum gibi bazı sosyodemografik özelliklerin dismenore ile tutarlı bir ilişkisi bulunmamıştır (Bernardi ve ark, 2017; Dharmapuri, 2019).

Tanı

Primer dismenore, genellikle menarştan sonraki 6–12 ay içinde, ovülatuvar siklusların başlamasıyla ortaya çıkar; ancak bazı ergenlerde menarştan sonraki iki yıla kadar başlayabilir. Yaş ilerledikçe primer dismenorenin prevalansı azalır

(Latthe ve Champaneria, 2014). Hastalar genellikle kramp tarzında ve dalgalanan şiddette ağrı tarif eder. Ağrı, menstrual kanamanın başlamasından kısa süre önce veya kanamanın başlangıcında ortaya çıkar ve 72 saate kadar sürebilir. Ağrı çoğunlukla suprapubik bölgede hissedilir ve üst uyluklara, sırta veya her ikisine birden yayılabilir. Ağrı şiddeti genellikle menstruasyonun başlamasından 24–36 saat sonra en yüksek düzeye ulaşır ve süresi nadiren birkaç gün sürebilir (Morrow ve Naumburg, 2009). Bulantı, kusma, şişkinlik ve ishal gibi semptomlar da ağrıya eşlik edebilir (Ferries-Rowe ve ark., 2020). Primer dismenore tanısı temel olarak ayrıntılı klinik öykü ve fizik muayene bulgularına dayanır. Klinik değerlendirmede menstrual öykü; menarş yaşı, menstrual siklusların düzenliliği ve süresi, kanama miktarı ve menstruasyon ile dismenore başlangıcı arasındaki süreyi içermelidir. Ayrıca ağrının tipi, lokalizasyonu, yayılımı, eşlik eden semptomları ve kronolojisi, daha önce uygulanan tedaviler, ailede dismenore öyküsü, cinsel öykü ve gastrointestinal, genitoüriner, kas-iskelet sistemi ile psikososyal sisteme ilişkin bilgiler değerlendirilmelidir (Burnett ve Lemyre, 2017; Ryan, 2017).

Primer dismenorede fizik muayene genellikle normaldir. Uterusun normal büyüklükte, hareketli ve hassasiyetsiz olması; mukopürülan vajinal akıntı, uterosakral nodülerite veya adneksiyal kitle bulunmaması primer dismenore ile uyumludur (Osayande ve Mehulic, 2014). Primer dismenoreye özgü tipik semptomları olan ve cinsel olarak aktif olmayan ergenlerde pelvik muayene yapılması gerekli değildir; ancak diğer hastalıkların dışlanması amacıyla abdominal muayene yapılabilir (Harel, 2012; Ryan, 2017).

Pelvik muayene; cinsel olarak aktif ergenlerde, şiddetli ağrı veya aktivite kısıtlılığı bulunan kadınlarda ve birinci ve ikinci basamak tedavilere yanıt vermeyen hastalarda yapılmalıdır (Burnett ve Lemyre, 2017). Pelvik muayenede dış genital bölge, vajinal kanal ve serviks değerlendirilir; bimanuel muayene ile uterusun hareketliliği, boyutu ve yapısı ile adneksiyal bölgeler ve uterosakral alanlar incelenir (French, 2008). Primer dismenorede pelvik muayenede genellikle patolojik bir bulgu saptanmaz (Osayande ve Mehulic, 2014).

Tanı koymak için primer dismenoreye özgü spesifik bir test bulunmamaktadır. Tipik klinik öykü ve normal fizik muayene bulguları olan hastalar ampirik tedavi için uygun adaylardır. Bununla birlikte, atipik semptomların bulunması, fizik muayenede anormallik saptanması veya tıbbi tedaviye yanıt alınamaması sekonder dismenore açısından ileri değerlendirme yapılmasını gerektirir (Ferries-Rowe ve ark., 2020).

Öykü ve fizik muayenede pelvik patoloji düşündüren bulgular mevcutsa, altta yatan nedenin belirlenmesi amacıyla ileri tanısal incelemeler yapılmalıdır. Pelvik ultrasonografi, özellikle şiddetli dismenoresi bulunan ve başlangıç tedavisine yanıt

vermeyen hastalarda yumurtalık kistleri, endometriomalar ve diğer anatomik anormalliklerin değerlendirilmesinde yararlıdır (Ryan, 2017). Sekonder dismenorenin değerlendirilmesinde transvajinal ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve gerektiğinde laparoskopi kullanılabilir (Harel, 2012; Guimarães ve Póvoa, 2020).

Ultrasonografinin ileri evre (evre 3 veya 4) endometrioze saptanmasında kullanılabildiği ve cerrahi evreleme ile uyumluluğunun %84 olduğu bildirilmiştir (Exacoustos ve ark., 2003). Sonovajinografinin, rektovajinal endometrioze tanısında tek başına transvajinal ultrasonografiye göre daha başarılı olduğu belirtilmiştir (Dessole ve ark., 2003). Manyetik rezonans görüntülemenin endometrioze tanısındaki duyarlılığı %69, özgüllüğü ise %75 olarak belirtilmektedir (Stratton ve ark., 2003). Endometrioze tanısı ve evrelemesinde laparoskopi veya biyopsili laparotomi referans standart yöntem olarak değerlendirilmektedir. Birinci basamak tedavilerin etkisiz kaldığı ve dismenorenin fonksiyonel bozukluğa neden olduğu durumlarda cerrahi değerlendirme dikkate alınmalıdır (French, 2005).

Patofizyoloji

Primer dismenorenin patofizyolojisinde temel mekanizma, artmış miyometriyal aktivite ve buna eşlik eden uterin iskemidir. Normal menstrual siklusun luteal fazının sonunda progesteron düzeylerinin düşmesi, endometriumun dökülmesini ve hücrel lizozomların parçalanarak fosfolipaz A2 (PLA2) salınımını başlatır. PLA2, siklooksijenaz (COX) yolunu aktive ederek prostanoide üretimini artırır (Kulkarni ve Deb, 2019). Prostanoidler, prostaglandinler, tromboksanlar ve prostasiklinleri kapsayan lipid araçlardır. Ovulasyon sırasında progesteron düzeylerinin yüksek olması hücrel lizozomları stabilize eder. Primer dismenorenin patofizyolojisinde temel mekanizmalardan biri, artmış miyometriyal aktivite ve buna eşlik eden uterin kan akımındaki azalmadır. Luteal fazın sonunda progesteron düzeylerinin düşmesi, endometriumda hücrel parçalanmayı ve fosfolipaz A2 (PLA2) aktivasyonunu kolaylaştırır. PLA₂ aracılığıyla arşidonik asit metabolizmasının ve siklooksijenaz (COX) yolunun etkinleşmesi, prostaglandin üretiminin artmasına yol açar. Bu süreç, özellikle ovulatuvar sikluslarda görülen primer dismenorenin patofizyolojisine katkıda bulunur (Kulkarni ve Deb, 2019; Dawood, 2006; Gutman ve ark., 2022). (Dawood, 2006).

Dismenore patofizyolojisinde rol oynayan başlıca prostaglandinler PGF₂ α ve PGE₂'dir. PGF₂ α , arkuat damarların daralmasına ve uterus kasılmalarının artmasına neden olur. Bu etkiler uterin kan akımının azalmasına, dolayısıyla uterin kas dokusunda iske mi ve hipoksi gelişmesine yol açabilir. Hipoksi sonucunda anaerobik metabolitlerin birikmesi ağrı reseptörlerini uyarak ağrı oluşumuna

katkıda bulunur. Ayrıca PGF2 α , sinir reseptörlerini duyarlılaştırarak ağrı eşliğini düşürür ve ağrının daha şiddetli algılanmasına neden olur. PGE2 de miyometriyum üzerinde etkili olarak uterus kasılmalarına katkıda bulunabilir. Menstruasyon sırasında prostaglandin düzeyleri arttıkça dismenore ile ilişkili belirti ve semptomların da arttığı bildirilmiştir (French, 2008; Vincenzo ve ark., 2015; Gutman ve ark., 2022).

Prostaglandinlerin etkileri yalnızca uterus ile sınırlı değildir. Artmış prostaglandin aktivitesi; bulantı, kusma, ishal ve diğer gastrointestinal semptomların yanı sıra bel ağrısı, migren, yorgunluk, baş dönmesi, uykusuzluk ve nadiren hipertermi gibi dismenore ile ilişkili sistemik belirtilerin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir (Iacovides ve ark., 2015; Guimarães ve Póvoa, 2020). Primer dismenoreli kadınların menstrual sıvısında prostaglandinlerin bulunması ve prostaglandin sentezini azaltan siklooksijenaz inhibitörlerinin ağrı giderici etki göstermesi, prostaglandinlerin hastalığın patofizyolojisindeki rolünü desteklemektedir (Dawood, 2006; Obuchowska ve ark., 2022).

Prostaglandinlerden daha az araştırılmış olmakla birlikte, lökotrien C4 ve D4'ün de dismenoreye yol açan uterin kasılmalara aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu lökotrienlerin dismenoreli hastaların menstrual sıvısında daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmiş ve bu durum patofizyolojide olası bir rollerinin bulunduğunu düşündürmüştür (Ferries-Rowe ve ark., 2020). Dismenorenin patofizyolojisine katkıda bulunan bir diğer faktör bazal uterin tonustur. Adet sancısı yaşayan hastalarda menstruasyon sırasında bazal uterin tonus ve uterin basıncın daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Artmış bazal tonus ve basınç, uterus kasılmalarının ağrı oluşturma olasılığını artırabilir (Ferries-Rowe ve ark., 2020; Guimarães ve Póvoa, 2020).

Tedavi

Dismenore tedavisinde farmakolojik, farmakolojik olmayan ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Tedavi seçimi, dismenorenin türüne ve klinik özelliklerine göre yapılmalıdır.

1-Farmakolojik Tedavi

Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler, primer dismenorede en yaygın kullanılan ve birinci basamak tedavi olarak kabul edilen analjezik ve anti-inflatuar ilaçlardır (Osayande ve Mehulic, 2014; Burnett ve Lemyre, 2017). Siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek prostaglandin üretimini ve buna bağlı olarak uterus kasılmalarını azaltırlar (Harel, 2006; Krzemińska ve ark., 2024). Bu nedenle, analjezik kullanımını tercih eden veya hormonal kontraseptiflerin kontrendike olduğu

kadınlarda temel tedavi seçeneklerinden biridir (Burnett ve Lemyre, 2017; Itani ve ark., 2022). En sık bildirilen yan etkiler bulantı, kusma ve mide yanmasıdır; daha nadir olarak nefrotoksisite, hepatotoksisite, hematolojik anormallikler, bronkospazm, sıvı tutulumu ve ödem görülebilir (Dawood, 2006; Ryan, 2017).

Belirli bir NSAİİ'nin diğerlerine üstünlüğünü gösteren tutarlı kanıt bulunmamaktadır. Günümüzde en yaygın kullanılan NSAİİ'ler ibuprofen, naproksen, mefenamik asit ve ketoprofen'dir (Guimarães ve Póvoa, 2020). Tedavinin etkinliği açısından ilacın kullanım zamanı önemlidir. NSAİİ'lerin beklenen adet başlangıcından 1–2 gün önce veya semptomlar başlamadan önce başlanması ve kanamanın ilk 2–3 günü boyunca düzenli kullanılması önerilmektedir (Daley, 2008; Pattanittum ve ark., 2016; Burnett ve Lemyre, 2017). Kadınların çoğu NSAİİ tedavisine iyi yanıt verse de, %18'lik bir kesimin bu ilaçlara yeterli yanıt vermediği bildirilmiştir. NSAİİ'lere yanıt vermeyen kadınlarda hormon bazlı tedavilere ve/veya farmakolojik olmayan tedavilere geçiş yapılabilir (Oladosu ve ark., 2018).

Hormonal Kontraseptifler

NSAİİ'lerden sonra hormonal kontraseptifler, dismenore tedavisinde yerleşik bir diğer tedavi seçeneğidir (Daley, 2008). Kontrendikasyon bulunmadığı sürece, özellikle kontrasepsiyon ihtiyacı olan veya NSAİİ'leri tolere edemeyen ya da bunlara yanıt vermeyen kadınlarda kullanılabilir (Itani ve ark., 2022). Hormonal kontraseptifler ovulasyonu ve endometrial proliferasyonu baskılayarak prostaglandin üretimini azaltır ve böylece uterus kasılabilirliğini ve dismenoreye bağlı ağrıyı hafifletir (Guimarães ve Póvoa, 2020; Itani ve ark., 2022).

Kombine oral kontraseptifler (KOK), östrojen ve progestin içeren ve dismenore tedavisinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Ovulasyonu ve endometrial büyümeyi baskılayarak adet kanaması hacmini, prostaglandin salgısını ve buna bağlı olarak intrauterin basınç ile uterus kasılabilirliğini azaltırlar (Dawood, 2006; Harel, 2006; Burnett ve Lemyre, 2017). Sürekli kullanımın, adet dönemlerinin sıklığını azaltması nedeniyle belirli aralıklarla kullanıma göre dismenoreyi daha fazla hafiflettiği bildirilmiştir (Morrow ve Naumburg, 2009). Kombine hormonal kontraseptiflerin kadınların %90'ına varan bir kısmında etkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, en önemli yan etkilerinden biri özellikle derin ven trombozu olmak üzere tromboembolik olaylardır; bu nedenle östrojen kullanımının kontrendike olduğu hastalarda kullanılmamalıdır (Daley, 2008). Yalnızca progestin içeren yöntemler de dismenore semptomlarını hafifletebilir. Progestin, endometrial atrofiye yol açarak ağrının azalmasını sağlayabilir (Chen ve ark. 2015; Xu ve ark., 2016).

Ancak bu yöntemler kombine hormonal kontraseptifler kadar kapsamlı incelenmemiştir. Desogestrel içeren hapların adet kanamasını azalttığı ve kadınların yaklaşık %10'unda amenoreye neden olduğu; uzun etkili medroksiprogesteron asetatın ise kadınların yaklaşık %50'sinde amenore oluşturabildiği bildirilmiştir (Guimarães ve Póvoa, 2020).

2-Farmakolojik Olmayan ve Tamamlayıcı Tedaviler

Egzersiz

Egzersizin dismenore üzerindeki etkileri tam olarak açıklanamamakla birlikte, ağrı algısı, stres yanıtı ve inflamatuvar süreçler üzerindeki olası etkileri aracılığıyla semptomların hafifletilmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Sistematik incelemelerde, 8–12 hafta süren egzersiz programlarının dismenore ağrısının şiddetini ve daha sınırlı ölçüde ağrı süresini azaltabildiği bildirilmiştir (Armour ve ark., 2019). Başka bir çalışmada ise sekiz haftalık core güçlendirme egzersizinin adet ağrısını ve semptomlarını azaltmaya ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olduğu bulunmuştur (Cicek ve ark., 2026). Bu nedenle egzersiz, diğer tedavi yöntemleriyle birlikte önerilebilecek düşük riskli bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Kirsch ve ark., 2024).

Beslenme ve Takviyeler

Dismenoreyi tedavi etmek amacıyla kadınlar tarafından çeşitli besin takviyeleri de kullanılmaktadır. Bu takviyeler vitamin, mineral, bitkisel ürün, enzim ve amino asit şeklinde olabilir ve çoğunlukla kolaylıkla temin edilerek kadınlar tarafından kendi kendine kullanılmaktadır. Bir derlemede; Alman papatyası, tarçın, Şam gülü, dereotu, rezene, çemen otu, zencefil, guava, ravent, uzara, kediotu ve zataria gibi 12 farklı bitkisel ürünün yanı sıra balık yağı, melatonin, B1 ve E vitaminleri ile çinko sülfat gibi beş bitkisel olmayan takviye farklı doz ve formlarda incelenmiştir (Pattanittum ve ark., 2016). Tiamin ve tokoferol ile yapılan bazı randomize kontrollü çalışmalarda dismenore ağrısında azalma bildirilmiştir (Ziaei ve ark., 2005). Ayrıca omega-3 yağ asidi içeren balık yağı takviyesinin de ağrıyı azaltabileceğine ilişkin bulgular bulunmaktadır (French, 2008). Bu ürünlerin incelenmiş olması, tümünün etkinliğinin ve güvenliliğinin kanıtlandığı anlamına gelmemektedir; sonuçlar ürün, doz, uygulama süresi ve çalışma kalitesine göre değişebilmektedir.

Isı Terapisi

Isı terapisi, dismenore ağrısını azaltmada kullanılan farmakolojik olmayan yöntemlerden biridir. Isının kas gevşemesi ve pelvik kan dolaşımının artması

yoluyla pelvik tıkanıklık, vazospazm ve iskemi gibi durumları azaltabileceği düşünülmektedir. Sistematik incelemelerde, ısı uygulamasının primer dismenorede ağrıyı azaltabildiği ve bazı çalışmalarda düşük doz ibuprofen ile benzer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Ke ve ark., 2012).

Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

TENS, ağrıyı temel olarak iki mekanizma yoluyla azaltır. İlk olarak, geniş çaplı duyu lifleri aracılığıyla afferent uyarılar göndererek uterin hipoksi ve aşırı kontraksiyonun oluşturduğu ağrı sinyallerinin algılanma eşliğini yükseltir ve böylece ağrı hissini azaltır. İkinci olarak, periferik sinirler ve omurilik yoluyla endorfin salınımını uyararak ağrının azalmasına katkıda bulunur (Dawood, 2006; Doty ve Attaran, 2006). TENS, NSAİİ kullanımının kontrendike olduğu kadınlarda alternatif bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, kas sertliği, migren, bulantı, ciltte kızarıklık ve yanma gibi yan etkiler görülebilir (Burnett ve Lemyre, 2017).

Akupunktur

Etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, sinir lifleri ve reseptörlerin uyarılması, endorfin ve serotonin salınımının etkilenmesi ve ağrı iletiminin düzenlenmesi yoluyla ağrıyı azaltabileceği düşünülmektedir (Doty, 2006; Morrow ve Naumburg, 2009). Bununla birlikte, dismenore tedavisindeki etkinliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Yapılan bir Cochrane derlemesinde akupunkturun plasebo, ilaç tedavisi veya diğer tedavilere üstün olduğunu gösteren tutarlı bir kanıt bulunmamıştır (Smith ve ark., 2011). Bu nedenle akupunktur, farmakolojik tedavi kullanmak istemeyen kadınlarda alternatif bir yöntem olarak düşünülebilir; ancak dismenorede ilk seçenek veya geleneksel tedavilerin yerine kullanılacak bir yöntem olarak önerilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Smith ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2018).

3-Cerrahi Tedavi

Dismenore olgularının çoğu farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemlerle tedavi edilmektedir. Bu tedavilere yanıt vermeyen, şiddetli ve tedaviye dirençli olgularda, öncelikle tanının yeniden değerlendirilmesi ve sekonder nedenlerin araştırılması gerekir. Cerrahi tedavi yalnızca nadir durumlarda ve konservatif tedavilerin yetersiz kaldığı hastalarda düşünülmelidir (Ramirez ve Donnellan, 2017; Greig ve ark., 2023).

Laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA): Uterosakral ligamentlerdeki afferent ağrı liflerinin kesilmesini içeren bir cerrahi yöntemdir. Pelvik ağrı üzerindeki etkinliğine ilişkin çalışmaların sonuçları farklılık

göstermekte olup, bu nedenle rutin kullanımı konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (Proctor ve ark., 2005; Daniels ve ark., 2009; Kirsch ve ark., 2024) .

Presakral nörektomi (PSN): Pelvisteki ağrı ile ilişkili sinir liflerinin doğrudan kesilmesini içerir. Özellikle uterustan gelen somatik ağrı liflerinin kesilmesi yoluyla ağrının azaltılması amaçlanır. Bununla birlikte, uzun dönemde konstipasyon ve üriner retansiyon gibi yan etkiler görülebilmekte ve dismenore üzerindeki uzun dönem etkinliğini değerlendiren daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Morrow ve Naumburg, 2009; Ramirez ve Donnellan, 2017).

Histerektomi: İlaç ve diğer konservatif tedavilere yanıt vermeyen, özellikle endometriozis gibi sekonder dismenore nedenlerinin bulunduğu olgularda kesin tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte, başka bir pelvik ağrı nedeni bulunmayan ve tüm konservatif tedavilerin başarısız olduğu durumlarda son seçenek olarak düşünülmelidir (French, 2005; Burnett ve Lemyre, 2017; Kirsch ve ark., 2024). Histerektomi, adölesanlarda dismenore tedavisi amacıyla önerilmemektedir (Itani ve ark., 2022).

Endometriyal ablasyon: Endometriyal ablasyon, gelecekte gebelik planlamayan ve yoğun adet kanaması bulunan seçilmiş kadınlarda değerlendirilebilen bir tedavi seçeneğidir. Özellikle yoğun adet kanamasının eşlik ettiği dismenore olgularında semptomların azalmasına katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, işlem sonrasında gebelik oluşması ciddi riskler taşıyabileceğinden, gelecekte gebelik isteyen kadınlarda uygulanmamalıdır. Endometriyal ablasyonun dismenore üzerindeki etkisi, hastanın klinik özellikleri ve altta yatan nedenler dikkate alınarak değerlendirilmelidir (Wyatt ve ark., 2016).

KAYNAKLAR

- Armour, M., Ee, C. C., Naidoo, D., Ayati, Z., Chalmers, K. J., Steel, K. A., & Delshad, E. (2019). Exercise for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).
- Baker, F. C., Driver, H. S., Rogers, G. G., Paiker, J., & Mitchell, D. (1999). High nocturnal body temperatures and disturbed sleep in women with primary dysmenorrhea. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 277(6), E1013-E1021.
- Banikarim, C., Chacko, M. R., & Kelder, S. H. (2000). Prevalence and impact of dysmenorrhea on Hispanic female adolescents. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 154(12), 1226-1229.
- Beausang, C. C., & Razor, A. G. (2000). Young western women's experiences of menarche and menstruation. *Health Care for Women International*, 21(6), 517-528.
- Bernardi, M., Lazzeri, L., Perelli, F., Reis, F. M., & Petraglia, F. (2017). Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Research*, 6, 1645.
- Bettendorf, B., Shay, S., & Tu, F. (2008). Dysmenorrhea: contemporary perspectives. *Obstetrical & gynecological survey*, 63(9), 597-603.
- Burnett, M., & Lemyre, M. (2017). No. 345-primary dysmenorrhea consensus guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(7), 585-595.
- Chen, C. X., Kwekkeboom, K. L., & Ward, S. E. (2015). Self-report pain and symptom measures for primary dysmenorrhoea: A critical review. *European Journal of Pain*, 19(3), 377-391.
- Cicek, G., Candan, D., Greco, F., Murfone, F., Prigitano, V., Tarsitano, M. G., & Emerenziani, G. P. (2026). Core Strengthening Exercise on Menstrual Pain and Quality of Life in University Female Students with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Trial. *Women*, 6(3), 57.
- Daley, A. J. (2008). Exercise and primary dysmenorrhoea: a comprehensive and critical review of the literature. *Sports Medicine*, 38(8), 659-670.
- Daniels, J., Gray, R., Hills, R. K., Lathe, P., Buckley, L., Gupta, J., ... & LUNA Trial Collaboration. (2009). Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial. *Jama*, 302(9), 955-961.
- Dawood, M. Y. (2006). Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstetrics & Gynecology*, 108(2), 428-441.
- Dessole, S., Farina, M., Rubattu, G., Cosmi, E., Ambrosini, G., & Nardelli, G. B. (2003). Sonovaginography is a new technique for assessing rectovaginal endometriosis. *Fertility and sterility*, 79(4), 1023-1027.

- Dharmapuri, S. (2019). Dysmenorrhea in adolescents. *Pediatric Medicine*, 2.
- Doty, E., & Attaran, M. (2006). Managing primary dysmenorrhea. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 19(5), 341-344.
- Exacoustos, C., Zupi, E., Carusotti, C., Rinaldo, D., Marconi, D., Lanzi, G., & Arduini, D. (2003). Staging of pelvic endometriosis: role of sonographic appearance in determining extension of disease and modulating surgical approach. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 10(3), 378-382.
- Ferries-Rowe, E., Corey, E., & Archer, J. S. (2020). Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy. *Obstetrics & Gynecology*, 136(5), 1047-1058.
- French, L. (2005). Dysmenorrhea. *American family physician*, 71(2), 285-291.
- French, L. (2008). Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment. *Pediatric drugs*, 10(1), 1-7.
- Greig, J., Mak, Q., Furrer, M. A., Sahai, A., & Raison, N. (2023). Sacral neuromodulation in the management of chronic pelvic pain: A systematic review and meta-analysis. *Neurourology and urodynamics*, 42(4), 822-836.
- Guimarães, I., & Póvoa, A. M. (2020). Primary dysmenorrhea: assessment and treatment. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics*, 42(08), 501-507.
- Gutman, G., Nunez, A. T., & Fisher, M. (2022). Dysmenorrhea in adolescents. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 52(5), 101186.
- Harel, M. Z. (2006). Dysmenorrhea in adolescents and young adults: etiology and management. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 19(6), 363-371.
- Harel, Z. (2012). Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 13(15), 2157-2170.
- Iacovides, S., Avidon, I., & Baker, F. C. (2015). What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Human reproduction update*, 21(6), 762-778.
- Itani, R., Soubra, L., Karout, S., Rahme, D., Karout, L., & Khojah, H. M. (2022). Primary dysmenorrhea: pathophysiology, diagnosis, and treatment updates. *Korean journal of family medicine*, 43(2), 101.
- Ke, Y. M., Ou, M. C., Ho, C. K., Lin, Y. S., Liu, H. Y., & Chang, W. A. (2012). Effects of somathermal far-infrared ray on primary dysmenorrhea: a pilot study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012(1), 240314.

- Kirsch, E., Rahman, S., Kerolus, K., Hasan, R., Kowalska, D. B., Desai, A., & Bergese, S. D. (2024). Dysmenorrhea, a narrative review of therapeutic options. *Journal of Pain Research*, 2657-2666.
- Krzemińska, P., Kołodziej, J., & Biniewicz, A. (2024). Primary and secondary dysmenorrhea: symptoms, risk factors, diagnosis, and treatment—review. *Quality in Sport*, 21, 53346-53346.
- Kulkarni, A., & Deb, S. (2019). Dysmenorrhoea. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 29(10), 286-291.
- László, K. D., GyÖrffy, Z., Ádám, S., Csoboth, C., & Kopp, M. S. (2008). Work-related stress factors and menstrual pain: a nation-wide representative survey. *Journal of psychosomatic obstetrics & gynecology*, 29(2), 133-138.
- Latthe, P. M., & Champaneria, R. (2014). Dysmenorrhoea. *BMJ clinical evidence*, 2014, 0813.
- Latthe, P., Latthe, M., Say, L., Gülmezoglu, M., & Khan, K. S. (2006-a). WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC public health*, 6(1), 177.
- Latthe, P., Mignini, L., Gray, R., Hills, R., & Khan, K. (2006-b). Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *Bmj*, 332(7544), 749-755.
- Montero, P., Bernis, C., Fernandez, V., & Castro, S. (1996). Influence of body mass index and slimming habits on menstrual pain and cycle irregularity. *Journal of biosocial Science*, 28(3), 315-323.
- Morrow, C., & Naumburg, E. H. (2009). Dysmenorrhea. Primary care: Clinics in office practice, 36(1), 19-32.
- Nasir, L., & Bope, E. T. (2004). Management of pelvic pain from dysmenorrhea or endometriosis. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 17(suppl 1), S43-S47.
- Nohara, M., Momoeda, M., Kubota, T., & Nakabayashi, M. (2011). Menstrual cycle and menstrual pain problems and related risk factors among Japanese female workers. *Industrial Health*, 49(2), 228-234.
- Obuchowska, K., Obuchowska, A., Standyło, A., Gorczyca, K., Wójcik-Grudzień, J., Ozga-Stachurska, A., ... & Leszczyńska-Gorzelak, B. (2022). The diagnosis and treatment of primary dysmenorrhea. *Journal of Education, Health and Sport*, 12(9), 632-638.
- Oladosu, F. A., Tu, F. F., & Hellman, K. M. (2018). Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(4), 390-400.

- Osayande, A. S., & Mehulic, S. (2014). Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *American family physician*, 89(5), 341-346.
- Parazzini, F., Tozzi, L., Mezzopane, R., Luchini, L., Marchini, M., & Fedele, L. (1994). Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology*, 5(4), 469-472.
- Patel, V., Tanksale, V., Sahasrabhojane, M., Gupte, S., & Nevrekar, P. (2006). The burden and determinants of dysmenorrhoea: a population-based survey of 2262 women in Goa, India. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(4), 453-463.
- Pattanittum, P., Kunyanone, N., Brown, J., Sangkomkamhang, U. S., Barnes, J., Seyfoddin, V., & Marjoribanks, J. (2016). Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Proctor, M., & Farquhar, C. (2006). Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *Bmj*, 332(7550), 1134-1138.
- Proctor, M., Latthe, P., Farquhar, C., Khan, K., & Johnson, N. (2005). Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- Ramirez, C., & Donnellan, N. (2017). Pelvic denervation procedures for dysmenorrhea. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 29(4), 225-230.
- Ryan, S. A. (2017). The Treatment of Dysmenorrhea. *Pediatric Clinics of North America*, 64(2), 331-342.
- Smith, C. A., Zhu, X., He, L., & Song, J. (2011). Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Stratton, P., Winkel, C., Premkumar, A., Chow, C., Wilson, J., Hearn-Stokes, R., ... & Nieman, L. K. (2003). Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertility and sterility*, 79(5), 1078-1085.
- Sundell, G., Milsom, I. A. N., & Andersch, B. (1990). Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 97(7), 588-594.
- Unsal, A., Tozun, M., Aslan, G., Ayranci, U., & Alkan, G. (2010). Evaluation of dysmenorrhea among women and its impact on quality of life in a region of Western Turkey. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 26(1), 142.
- Vincenzo De Sanctis, M., Soliman, A., Bernasconi, S., Bianchin, L., Bona, G., Bozzola, M., ... & Perissinotto, E. (2015). Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recent knowledge. *Pediatric Endocrinology Reviews (PER)*, 13(2), 465-73.

- Weissman, A. M., Hartz, A. J., Hansen, M. D., & Johnson, S. R. (2004). The natural history of primary dysmenorrhoea: a longitudinal study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111(4), 345-352.
- Wyatt, S. N., Banahan, T., Tang, Y., Nadendla, K., Szychowski, J. M., & Jenkins, T. R. (2016). Effect of radiofrequency endometrial ablation on dysmenorrhea. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 23(7), 1163-1166.
- Xu, K., Chen, L., Fu, L., Xu, S., Fan, H., Gao, Q., & Wang, W. (2016). Stressful parental-bonding exaggerates the functional and emotional disturbances of primary dysmenorrhea. *International journal of behavioral medicine*, 23(4), 458-463.
- Zhang, F., Sun, M., Han, S., Shen, X., Luo, Y., Zhong, D., ... & Jin, R. (2018). Acupuncture for primary dysmenorrhea: an overview of systematic reviews. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018(1), 8791538.
- Ziaei, S., Zakeri, M., & Kazemnejad, A. (2005). A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112(4), 466-469.

7. Bölüm

Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Agonistleri ile İlaç-İlaç Etkileşmeleri

İsmail ÜN¹

Glukagon benzeri peptid-1 agonistleri (GLP-1), inkretin-mimetik ilaç grubunda yer alan günümüzde diyabetes mellitus ve obezite tedavisinde yaygın olarak kullanılan güncel olarak ilgi odağı haline gelmiş ilaçlardır (1, 2). Hipergliseminin kontrolü ve kilo kaybettirici özelliklerinin yanında, GLP-1 agonistlerinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi de azalttığı gösterilmiştir (3, 4). Başlıca etki mekanizmaları, mide boşalmasının yavaşlatılması, iştahın baskılanması, pankreastan insülin salgılanmasının artırılması ve glukagon salgılanmasının azaltılmasıdır. Bu grupta eksenatid, liksisenatid, liraglutid, semaglutid, litraglutid, orfoglipiron, tirzepatid gibi ilaçlar yer almaktadır.

Dual GIP ve GLP-1 reseptör agonistleri olarak sınıflandırılan bir ilaç grubu da mevcuttur; bazı ilaçlar hem GLP-1 reseptörünü hem glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit reseptörünü (GIP) aktive eder. GIP, yemek yedikten sonra ince bağırsaktan salıverilen, kan şekeri yüksek olduğunda insülin salıverilmesini uyarmaya yardımcı olan ve yağ metabolizması ve enerji dengesinde rol oynayan başka bir inkretin hormonudur. Her iki reseptörün de aktive edilmesi, kilo kaybını ve kan şekeri kontrolünü birlikte hedefler. Şu anda onaylanmış dual GIP ve GLP-1 reseptör agonisti tirzepatiddir; Tip 2 diyabet için ve kilo kaybı ve obstrüktif uyku apnesi için sırasıyla ticari isimleri Mounjaro ve Zepbound dur. Şu anda onaylanmış bağımsız GIP reseptör agonisti bulunmamaktadır (5).

Klinik denemelerde, GLP-1 reseptör agonisti tedavisinin yemek sonrası ilk saatte mide boşalmasını geciktirdiği gösterilmiştir, ancak genel mide boşalmasının etkilenmediği görülmüştür. Merkezi sinir sisteminde, GLP-1 reseptörleri, besin alımının düzenlenmesinde rol oynayan hipotalamusta da bulunmaktadır. Aşırı kilolu veya obezite tedavisinde GLP-1 reseptör agonisti tedavisine başlanırken potansiyel gastrointestinal yan etkileri yönetmeye veya azaltmaya yardımcı olmak için kullanılabilecek çeşitli stratejiler

¹ Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji AD
ORCID:0000-0001-6442-4185

kullanılabilmektedir. Bunlardan en önemlisi kademeli doz artırımındır; başlangıç dozu 1 hafta boyunca günde düşük doz, daha sonra maksimum terapötik doz olan daha yüksek doza ulaşılan kadar doz haftalık artışlarla yükseltilebilir. Hasta doz artırımını sırasında gastrointestinal yan etkiler görülürse, doz artırımını bir hafta daha geciktirilebilir. Gough ve ark. kişisel deneyimlerine göre, daha fazla doz artırımını tolere edilemediğinde ancak tedavi edici etkiler gözlemlendiğinde, hastayı daha düşük tolere edilebilir dozda tutmanın, tedaviyi kesmekten daha tercih edilebilir bir seçenek olabileceğini önermişlerdir. Diğer strateji ise gastrointestinal yan tesirler görüldüğünde, daha küçük porsiyonlar ve yağlı yiyeceklerden kaçınmak gibi diyet değişiklikleri konusunda hastanın bilgilendirilmesidir (6).

GLP-1 reseptör agonistlerinin endikasyonları arasında yer alan diyabetes mellitus ve obezite, eşlik eden hastalıkların nispeten fazla olması nedeniyle çoklu ilaç tedavisine gereksinim gösterir bu da ilaç-ilaç etkileşmelerine daha fazla olasılık yaratan bir durumdur. GLP-1 reseptör agonistleri ile ilaç-ilaç etkileşmelerine ilişkin literatür bilgisi kısıtlıdır. GLP-1 reseptör agonistleri ile diğer antidiyabetik ilaçlar ve obeziteye eşlik eden hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların etkileşmelerinin daha detaylı olarak değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Hipertansiyon, hiperlipidemi, depresyon ve demans gibi diğer santral sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar ile inkretin mimetikler arasındaki etkileşmelerin özellikle net şekilde belirlenmesi gerekmektedir.

Peptit yapıdaki ilaçlar esas olarak proteaz enzimleri tarafından elimine edilirken, karaciğer tarafından tutulumları minimum düzeydedir. Bu durum, CYP enzimleri veya UDP-glukuronosiltransferazlar gibi hepatik enzimler tarafından metabolize edilmelerini bypass etmelerini sağlar. GLP-1 reseptör agonistleri, birçok ilaç etkileşmesinde başrol oynayan CYP veya taşıyıcı aracılı ilaç-ilaç etkileşimlerine girmezler (7). Ancak, peptit yapıdaki ilaçların CYP veya taşıyıcı aracılı ilaç etkileşimlerinin oluşumunda rol oynadığına dair giderek artan kanıtlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, mide boşalması üzerindeki etkilerinin ilaç emilim hızını maksimum plazma ilaç konsantrasyonu, (C_{max}) ve maksimal konsantrasyona ulaşma süresi, (t_{max}) modüle etme potansiyeli hala bu ilaçlar için major etkileşme sebebi olarak ortada durmaktadır. Bu, özellikle dar terapötik indekse sahip ilaçlar için klinik öneme sahip olabilir; burada kan konsantrasyonundaki küçük farklılıklar tedavi başarısızlığına veya yan etkilere yol açabilir. Farmakolojik olmayan nedenlere bağlı gastroparezinin ilaç emilimini etkilediği bilinmektedir (8, 9).

Warfarin

Warfarin K vitaminin ko-faktör fonksiyonlarını bozarak pıhtılaşma faktörlerinin çoğunun karaciğerde sentezini azaltarak etki gösteren antikoagülasyon amacıyla kullanılan bir ilaçtır. Farmakokinetik özellikleri bireyler arasında fazlaca değişkenlik gösterir, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve dar terapötik pencereye sahiptir. Biyotransformasyonu fazlaca polimorfizm gösteren CYP2C9 enzimi tarafından gerçekleştirilir. Bu nedenlerle uygulanan dozun bireye özgü hale getirilmesi gerekmektedir. Dozun kişi için fazla olması farklı kanama şekillerine sebep olurken az olması koagülopatiye neden olmaktadır (10).

Warfarin'in GLP-1 reseptör agonistleri ile birlikte uygulanması, yalnızca warfarin uygulanmasına kıyasla maksimum konsantrasyona ulaşma süresinde (tmax) gecikmeye neden olmuştur. Bu sonuç GLP-1 reseptör agonistlerinin muhtemelen mide boşalmasını geciktirmesinden kaynaklanmaktadır. Farmakodinamik çalışmalar, GLP-1 reseptör agonistleri veya GLP-1 reseptör agonistleri olmadan warfarin kullanan gönüllülerde benzer eğri altında kalan alan ve INRmax değerleri göstermiştir. Bu gözlemlenen küçük farmakokinetik değişikliklerin klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Warfarin ve GLP-1 reseptör agonistlerinin birlikte uygulanmasında doz ayarlamasına gerek olmadığı önerilmiştir (11).

Kombine Oral kontraseptifler

Kadınlar tarafından kullanıldığı sürece reversibl bir şekilde fertilitiyi inhibe eden hormon bileşenli ilaçlardır. Kombine oral kontraseptiflerin içerisindeki östrojen türü etinil estradiol veya estradiol valeratır. Progesteron olarak ise daha fazla çeşitlilikte progesteron etken maddesi içermektedirler. Sonuç olarak kombine oral kontraseptif ilacın içerisindeki östrojen ve progesteronun hem türü hem de miktarı müstahzara göre farklılık gösterebilmektedir (10).

Yine GLP-1 agonistlerinin mide boşalmasını geciktirici etkisinden kaynaklı farmakokinetik değişiklikler gözlemlense de kontraseptiflerin güvenlik ve efikasitesini etkileyecek derecede olmadığı sonucuna varılmıştır (11). Ancak, tirzepatid ve oral semaglutid uygulamasının ardından sırasıyla oral kontraseptifler ve levotiroksin için maruziyette önemli değişiklikler gözlemlenmiştir; bu durumlarda yakın takibin gerekli olduğu önerilmiştir (12). Tirzepatidin oral kontraseptiflerin emilimini daha güçlü bir şekilde etkilediğini ve bu artan etkinin hızlı doz artışından kaynaklanabileceğine işaret edilmiştir. Kan şekeri düşürme veya iştahı azaltma gibi diğer farmakodinamik etkilerin aksine, mide boşalmasındaki gecikme taşifilaksi gösterebilmekte ve etki zamanla kademeli olarak azalabilmektedir. Bu nedenle, araştırmacılar tirzepatid

uygulamasına başlandıktan sonra veya doz önemli ölçüde artırıldığında 4 hafta boyunca oral olmayan bir kontraseptif seçeneğine geçmeyi veya bariyer yöntemiyle korunmayı önermişlerdir (12).

Parasetamol

Parasetamol veya diğer adıyla asetaminofen ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak yaygın olarak kullanılan antienflamatuvar etkisi yok denecek düzeyde olan nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır (10). Birlikte kullanıldığında GLP-1 reseptör agonistlerinin parasetamolün maksimum konsantrasyon değerinde (Cmax) düşme ve maksimum konsantrasyona ulaşma süresinde (tmax) gecikmeye neden olmakla birlikte eğri altında kalan alanın (AUC) biyoeşdeğerlik sınırları içinde kalması nedeniyle doz ayarlamasına gerek olmadığı sonucuna varılmıştır (11).

Statinler

İnsanda kolesterol senzinin hız kısıtlayıcı basamağında yer alan HMG-KoA redüktaz enzimini kompetitif şekilde inhibe eden fungal kaynaklı veya onların yarı sentetik türevi olarak üretilen genellikle ön ilaç şeklindeki ajanlardır. Hem lipoprotein sentezini azaltmak hem de apo B içeren lipoproteinlerin başta LDL olmak üzere karaciğer hücrelerine ve diğer hücrelere alımını orda yıkımını artırarak kandaki LDL kolesterolü ve total kolesterolü düşürürler. HDL'yi % 5-10 oranında artırır ve esasen CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilirler. Hiperkolesterolemi, familial apo-B100 eksikliği, hipertrigliseridemi ile hiperkolesteroleminin birlikte olduğu karma hiperlipidemilerde, koroner kalp hastalığı ve inmeye karşı profilaksi için kullanılırlar. Profilaksi için genellikle daha düşük dozlarda kullanılırlar. Statinler, kendi başlarına veya safra asidi-bağlayıcı reçinelerle veya niasinle, LDL düzeylerinin yükseldiği hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Piyasada simvastatin, lovostatin, fluvastatin, pravastatin ve atorvastatin gibi çok sayıda preparatları bulunmaktadır (10).

Dislipidemi obezite ve diyabet hastalıkları kombinasyonu çoğunlukla aynı hastada birliktelik gösterdiğinden dolayı statinler ve GLP-1 agonisleri birlikte sıklıkla reçete edilirler. Lixisenatid, liraglutid ve semaglutid ile yapılan farmakokinetik çalışmalar, atorvastatinin Cmax değerinde azalma ve tmax değerinde gecikme olduğunu göstermiştir, ancak genel olarak eğri altında kalan alandaki küçük değişikliklerin klinik açıdan önemli olmadığı düşünülmüştür. Benzer çalışmalar sonucunda statinlerle GLP-1 reseptör agonistlerinin birlikte reçete edilmesi durumunda doz ayarlamasına gerek duyulmasının beklenmediği sonucuna varılmıştır (11).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ)

Anjiyotensin dönüştürücü enzimin inhibisyonu, anjiyotensin II'nin plazma ve dokulardaki düzeyini düşürerek damarları genişletir. ACE vazodilatör bradikinin ve kallidin gibi kininlerin yıkımında da rol oynadığı için inhibisyonu vazodilatör kininlerin seviyesinde de yükselmeye neden olur. Arteriyollerde vazodilatasyon yaparak total periferik damar rezistansını azaltarak arteriyel kan basıncını düşürürler. Böbrek kan akımını artırırılar bu nedenle aldosteron salgılanmasını azaltıp diüretik ve natriüretik etki de gösterirler. Yapılan klinik çalışmalar kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkisinin antihipertansif etki ile açıklanan etkiden daha fazla olduğunu göstermiştir. Özellikle diyabetik ve nefropatili hastalarda koruyucu etkilerinden dolayı tercih edilen ilaçlardır (10).

ACE inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistlerinin birlikte uygulanmasına ilişkin farmakokinetik veriler, farklı GLP-1 reseptör agonistlerinin farklı etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur; ancak tüm değişiklikler küçük ve klinik olarak anlamlı olmayan değişiklikler olarak yorumlanmıştır. Ayrıca, farmakodinamik yanıt 24 saatlik ambulator ortalama kan basıncı ile değerlendirilmiş ve etkilenmemiştir. GLP-1 reseptör agonistleri ile tedavi edilen hastalarda ACE inhibitörü dozunun ayarlanması muhtemelen gerekli olmayacağı ancak kan basıncı takibinin önerilmesinin uygun olacağı sonucuna varılmıştır (11).

Digoksin

Digoksin Digitalis lanata (beyaz yüksük otu) bitkisinden elde edilen bir kalp glikozitidir. Tedavide başlıca kullanım yeri kalp yetersizliğidir. Kalp glikozitleri kalp debisinde azalmanın eşlik ettiği ve ventriküllerin diyastolik değil fakat özellikle sistolik fonksiyonunun bozulduğu kronik konjestif kalp yetersizlikleri tiplerinin tedavisinde yararlı bulunmuştur. En fazla atriyum fibrilasyonu ile kombine konjestif kalp yetersizliğinde etkili bulunmuştur. Digoksin Na/K ATP-az enzimini (sodyum pompası) inhibe ederek pozitif inotrop etki gösterir; myokard kasılmasını artırırken O₂ tüketimini çok artırmaz hatta bazı durumlarda azaltır. Kardiyak glikozitlerin "güvenlik aralığı oldukça dar" olduğundan, biyoyararlanımdaki küçük değişiklikler ciddi toksisitelere veya etkinin ortadan kalkmasına neden olabilir (10).

Mevcut kanıtlar, digoksin ve GLP-1 reseptör agonistlerinin birlikte uygulanmasında doz ayarlamasına ihtiyaç duyulduğunu desteklememektedir. Bununla birlikte, digoksin, dar terapötik aralığa bağlı olarak toksisite nedeniyle hastaneye yatışların en yaygın farmakolojik nedenlerinden biridir. Bu nedenle, özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve ilacın toksik seviyelere ulaşma riski taşıyan hastalarda, GLP-1 reseptör agonistleri ile birlikte tedaviye

başlanmasının en azından başlangıcında ilaç seviyelerinin izlenmesi tavsiye edilmiştir (11).

Eritromisin

1952 yılında *Streptomyces erythreus*un bir suşundan elde edilmiş makrolid grubu bir antibiyotiktir. Safradaki eritromisin konsantrasyonu kandakinin 10-50 katına kadar çıkabilir ve bütün ilaçların % 50-60'ının metabolizmasından sorumlu olan CYP3A4 enzimini inhibe eder. Bu özelliği nedeniyle birçok ilaçla etkileşmeye sebep olabilmektedir. Difteri, difteri portörlüğünün tedavisi, boğmaca profilaksisi, bebeklerin klamidyal pnömonisi, gebelikte görülen klamidyal pelvik enfeksiyonda, atipik pnömonide ve tetrasiklinlerin kontrendike olduğu durumlarda veya penisilin alerjisi olanlarda onların yerine bazı enfeksiyonlarda kullanılan bir ilaçtır. Gastrointestinal sistemde motilin reseptörlerini aktive ederek motiliteyi artırdığından diyabetik gastroparezi tedavisinde kullanılır (10). Eritromisinin prokinetik etkisi ile GLP-1 reseptör agonistlerinin mide boşalmasını yavaşlatması ters yönde çalışan mekanizmalardır.

Meier ve arkadaşları, dokuz sağlıklı erkekte mide boşalmasını yavaşlatan GLP-1 reseptör agonistleri ile prokinetik ilaçlar metoklopramid, domperidon, sisaprid ve eritromisin arasında olası bir farmakodinamik etkileşimi araştırmışlardır. Eritromisin, GLP-1 reseptör agonistlerinin mide boşalma hızına olan etkisini tersine çevirmiş ve GLP-1 reseptör agonistlerinin yemek sonrası anti-hiperglisemik etkisini düşürmüştür. Diğer prokinetik ilaçlar GLP-1 reseptör agonistleri ile etkileşim göstermemiştir (13).

Metformin

Diyabetes mellituslu hastalarda hiperglisemi azaltırken hipoglisemi yapmayan genellikle sulfonilürelerle kombine edilen yine GLP-1 reseptör agonistleri ile de kombine edilebilen biguanid türevi oral antidiyabetik bir ilaçtır. Sulfonilüre ve diğer insülin duyarlaştırıcıların aksine çoğu olguda kilo alımı yapmadığından obezitesi olan hastalarda onların yerine sıklıkla tercih edilir (10).

Oral semaglutid uygulamasının ardından metformin'in eğri altında kalan alan değeri %32 artarken, metformin'in C_{max} değeri değişmeden kalmıştır. Metforminin geniş terapötik indeksi nedeniyle, klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri riski düşük olarak değerlendirilmiştir (12).

Sülfonilüreler ve meglitinidler

Sekretagoglar olarak sınıflandırılan bu iki ilaç grubu ana etki mekanizması olarak pankreasın beta hücrelerinin ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını birbirinden farklı şekilde inhibe ederek insülin salgısını artıran ve esasen tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Sülfonilüreler tek başına diyet uygulamasının yetersiz kaldığı ketoasidoz eğilimi göstermeyen tip2 diyabetes mellitus tedavisinde tercih edilirler. Genellikle açlık kan şekeri 160-200 mg/dl arasında olan hastalarda da oral tedavide tercih edilirler. Meglitinidler ise diyet ve egzersizle veya metforminle yeterince kontrol altına alınamayan tip 2 diyabetes mellituslu hastaların tedavisinde kullanılabilirler. Meglitinidlerin etkisi erken başlar ve kısa sürer bu nedenle postprandiyel hiperglisemiye kontrol etmeye uygun ilaçlardır.

GLP-1 reseptör agonisti veya dual GLP-1 ve GIP reseptör agonisti ile sülfonilüre ve meglitinid gibi insülin salgılatıcı ilaçların birlikte uygulanması hipoglisemi riskini artırabileceği belirtilmiştir. GLP-1 reseptör agonistleri ve çift GLP-1 ve GIP reseptör agonistleri, insülin salgısını uyararak ve glukagon salgısını düşürerek kan şekerini düşürebilir uyarısı yapılmıştır.

GLP-1 reseptör agonisti veya dual GLP-1 ve GIP reseptör agonisti ile birlikte kullanıldığında insülin salgılatıcı ilacın dozunun düşürülmesinin gerekebileceği belirtilmiştir. Orta şiddette bir etkileşme olarak sınıflandırılan bu etkileşmede; kan şekerinin yakından izlenmesi ve hastalara baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, kafa karışıklığı, titreme, açlık, halsizlik, terleme, çarpıntı ve taşikardi gibi hipoglisemi belirtilerini tanımları konusunda bilgi verilmesi gerektiği belirtilmiştir. Hastalara ayrıca araç veya tehlikeli makineleri kullanmaları durumunda hipoglisemiye önlemek için önlemler almaları tavsiye edilmiştir (14).

Furosemid

Ortoklorobenzenesulfonamid türevi organik asid yapısında bir ilaç olup kıvrım diüretikleri arasında yer alır. Mevcut kıvrım diüretikleri arasında doz-yanıt eğrisinin fazla dik olmaması, iv uygulamaya elverişli olması, daha az ototoksik olması, daha az gastrointestinal yan etkilere neden olması ve daha az alkaloza neden olması nedeniyle gruptaki diğer ilaçlara göre daha fazla tercih edilir. Hızlı ve ileri derecede dehidratasyon ve fazla miktarda elektrolit dengesizliğine bağlı olarak gastrointestinal hareketlerde düzensizliğe neden olabilmektedir (10).

GLP-1 reseptör agonistleri ile birlikte kullanıldığında furosemid'in Cmax değeri %34 azalmış ve eğri altında kalan alan % 28 artmıştır. Furosemid'in

geniş terapötik indeksi nedeniyle, klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri riski düşük olarak değerlendirilmiştir (12).

Levotiroksin

GLP-1 reseptör agonistlerinin gecikmiş mide boşalmasından kaynaklanan levotiroksin ve oral semaglutid arasındaki ilaç etkileşimleri araştırılmıştır. Tiroid hormonu tiroksinin sentetik bir formu olan levotiroksin, hipotiroidizmi tedavi etmek için kullanılan, ağızdan uygulanan dar terapötik indeksli bir ilaçtır. Gastrointestinal motilitenin biyoyararlanımını etkileyebileceği ve azalmış emilimin dirençli hipotiroidizmi olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, levotiroksinin yemeklerden en az 1 saat önce uygulanması önerilir. Bu bilgilere dayanarak, oral semaglutid uygulamasının mide boşalması üzerindeki etkisinin levotiroksinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 14 mg oral semaglutidin çoklu oral dozlarından sonra, levotiroksinin Tmax'ı 2 saat gecikmiş, Cmax'ta %12'lik bir azalma ve eğri altında kalan alanda (AUC) %33'lük bir artış gözlenmiştir; bu da potansiyel klinik ilişkiyi göstermektedir. Bu nedenle, oral semaglutid birlikte uygulandığında tiroid parametrelerinin izlenmesi önerilmektedir (12).

Omeprazol

Proton pompa inhibitörleri mide asidini güçlü şekilde azaltmak amacıyla yaygın şekilde kullanılan ilaçlardır. Omeprazol tedaviye ilk giren benzoimidazol türevi proton pompası inhibitörü ilaçtır. Randomize bir klinik çalışmada, 54 sağlıklı gönüllü üzerinde omeprazolün (günde bir kez 40 mg) oral semaglutidin farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Oral semaglutid, omeprazol ile birlikte uygulandığında, tek başına oral semaglutid uygulandığı duruma kıyasla semaglutid maruziyetinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir artış gözlemlenmiştir. Semaglutid için T1/2 ve tmax değerleri, tek başına oral semaglutid veya omeprazol ile tedavi edilen gönüllülerde benzer bulunmuştur (12).

Genel anestezikler

Halotan, fospropofol, ketamin, enfluran, desfluran, izofluran, nitroz oksid gibi ilaçlar için aşağıdaki uyarıda bulunulmuştur. GLP-1 reseptör agonisti veya dual etkili glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve GLP-1 agonisti ile tedavi, bu ajanlar mide boşalmasını geciktirebileceğinden, genel anestezi veya derin sedasyon gerektiren ameliyat veya işlemler geçiren hastalarda regürjitasyon ve akciğerlere aspire edilmesi riskini artırabilir. Anestezi sırasında akciğer aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi, diğer akciğer hasarı ve hatta ölüme

yol açabilir. Mevcut veriler sınırlı ve çelişkilidir. Vaka raporları ve çok sayıda gözlemsel çalışma, bazı hastalarda standart açlığa rağmen mide içeriğinde artış ve işlem kesintileri veya iptalleri göstermektedir; ancak, birkaç büyük kohort analizi, ameliyat sonrası akciğer komplikasyonlarında belirgin bir artış göstermemiştir. Bu ajanlardan birinin işlem öncesi ve sonrası kullanımında, tedavi dozunun artırılması aşamasında, daha yüksek dozlarda, günlük doz yerine haftalık doz kullanıldığında, hastada bulantı, kusma, karın ağrısı, dispepsi, kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar olduğunda ve/veya hastanın ayrıca mide boşalmasının gecikmesine neden olabilecek ek bir tıbbi durumu (örneğin, bağırsak dismotilitesi, gastroparezi) olduğunda, mide boşalmasının gecikmesi ve aspirasyon riskinin daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (5).

Özetle, incelenen ilaçların çoğu, GLP-1 reseptör agonistleri veya dual GLP-1/GIP reseptör agonisti uygulaması nedeniyle oluşan gecikmiş mide boşalmasıyla ilgili klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri göstermemiştir. Bununla birlikte, oral kontraseptifler ve levotiroksin, sırasıyla tirzepatid ve oral semaglutid uygulamasını takiben AUC'de belirgin değişiklikler göstermiştir. Bu özellikle tedaviye başlanırken veya doz artırılırken, GLP-1 reseptör agonistleri ve dual GLP-1/GIP reseptör agonistleri birlikte uygulandığında yakın takibin gerekliliğini göstermektedir. Daha doğru bir değerlendirme için, geniş ölçekli farmakokinetik/farmakodinamik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Gecikmiş mide boşalması taşıfilaksiye uğrayabilmektedir ve bu da tekrarlanan dozlamalarda ilaç etkileşimlerinin etkisini potansiyel olarak azaltabilmektedir. Ayrıca, gecikmiş mide boşalmasına bağlı olarak eş zamanlı ilacın gecikmiş emilimi, ilacın GLP-1 reseptör agonistleri veya dual GLP-1/GIP reseptör agonistleri uygulamasından 1 saat önce verilmesiyle en aza indirilebilir. Bununla birlikte, gecikmiş mide boşalmasına bağlı ilaç etkileşimleri olasılığı göz ardı edilememeli, bu nedenle araştırmacılar, oral ilaçlar GLP-1 reseptör agonistleri ve dual GLP-1/GIP reseptör agonistleri ile birlikte uygulandığında izlem yapılmasını önermektedirler (12). GLP-1 reseptör agonistlerinden liraglutid sistolik ve diyastolik kan basıncını, insülin glimepid gibi diğer antidiyabetik ilaçlarla karşılaştırıldığında daha fazla azaltmıştır. Bu durumda antihipertansif tedavi gören hastalarda doz ayarı gerekebileceği şeklinde öneride bulunulmuştur (15).

GLP-1 reseptör agonistlerinin oral dozaj formları, etkinliğini sağlamak için diğer oral ilaçlardan en az 30-60 dakika önce en fazla 120 ml sade su ile alınması önerilmektedir. Ayrıca, mevcut literatür verilerine dayanarak eş zamanlı kullanılan ilaçların dozunda genel olarak herhangi bir özel ayarlama önerilmemekle birlikte, bazı peroral ilaçlar üzerindeki potansiyel klinik etki göz ardı edilememelidir. Bu durum, özellikle dar terapötik indekse veya düşük

biyoyararlanım oranına sahip, klinik etkililik için eşik konsantrasyonlarına bağlı olan antibiyotikler ve/veya hızlı gastrointestinal emilim gerektiren hipnotikler, analjezikler gibi oral olarak kullanılan ilaçlar için önemli olabilir. Dar terapötik indekse sahip peroral ilaçlar, semaglutid ile birlikte kullanıldığında, özellikle semaglutid tedavisine başlanırken ve doz ayarlamalarından sonra ek izleme gerektirebilmektedir. Her ürünün kendi etiketine bakılması tavsiye edilmesi yanında her vakanın bireye özgü olarak özel olarak incelenmesi gerekmektedir. Örneğin ilacın uyumla yolu, uygulama sıklığı, süresi anamnezdeki diğer verilerin birlikte ele alınması gerekmektedir.

Daha uzun süre etki sağlayan ve daha seyrek uygulamalara olanak tanıyan dozaj formları ayrıca, biyoyararlanımı artırılmış oral formülasyonlar geliştirmek için de çalışmalar yapılmaktadır. Ek olarak, glukagon ve GIP reseptörleri de dahil olmak üzere daha yüksek etkinlik için birden fazla reseptörü hedefleyen inkretin mimetik ilaçlar geliştirme aşamasındadır (12). Bu gelişmelerle birlikte ilaç etkileşimleri açısından da umut vaat eden gelişmeler söz konusu olabilir.

Kaynaklar

1. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):524–36.
2. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2022;399(10321):259–69.
3. American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S125–43.
4. Mosenzon O, Del Prato S, Schechter M, Leiter LA, Ceriello A, DeFronzo RA, et al. From glucose lowering agents to disease/diabetes modifying drugs: a “SIMPLE” approach for the treatment of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):92.
5. <https://www.drugs.com>
6. Collins L, Costello RA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. 2024 Feb 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. PMID: 31855395.
7. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*. 1995;12(3):413–20.
8. Neumiller JJ. Clinical pharmacology of incretin therapies for type 2 diabetes mellitus: implications for treatment. *Clin Ther*. 2011;33(5):528–76.
9. Ma J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis: diagnosis and management. *Drugs*. 2009;69(8):971–86.
10. Kayaalp Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Güncellenmiş14. Baskı. Pelikan Yayınevi-Ekim 2024.
11. Calvarysky B, Dotan I, Shepshelovich D, Leader A, Cohen TD. Drug-Drug Interactions Between Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Oral Medications: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2024 May;47(5):439-451. doi: 10.1007/s40264-023-01392-3. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38273155; PMCID: PMC11018670.
12. Min JS, Jo SJ, Lee S, Kim DY, Kim DH, Lee CB, Bae SK. A Comprehensive Review on the Pharmacokinetics and Drug-Drug

- Interactions of Approved GLP-1 Receptor Agonists and a Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist. *Drug Des Devel Ther.* 2025 Apr 30;19:3509-3537. doi: 10.2147/DDDT.S506957. PMID: 40330819; PMCID: PMC12052016.
13. Meier JJ, Kemmeries G, Holst JJ, Nauck MA. Erythromycin antagonizes the deceleration of gastric emptying by glucagon-like peptide 1 and unmasks its insulinotropic effect in healthy subjects. *Diabetes.* 2005;54(7):2212–8.
 14. Bækdal TA, Breitschaft A, Navarria A, et al. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:869–877. doi: 10.1080/17425255.2018.1488965
 15. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, Ni Y, Liu D, Zhu Z. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Aug;15(8):737-49. doi: 10.1111/dom.12085. Epub 2013 Mar 20. PMID: 23433305.

8. Bölüm

Tunceli İlinde Gökkuşluğu Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)’te Hastalık Patojeni Olan ‘*Stenotrophomonas maltophilia*’ Bakterisi ve Trimetoprim-Sulfametoksazol Direnç Genlerinin Moleküler Yöntemlerle Belirlenmesi¹

Kenan ÇOLAK², Ülkü ÖZBEY³

1. GİRİŞ

1.1. Dünyada Balık Yetiştiriciliği

Dünyada balık yetiştiriciliği ve avcılığının Milattan Önce (M.Ö.) 2000 yıllarında Çin’de başladığı tahmin edilmektedir (URL-1, 2020). Dünyada yapılan balık üretimi ve yetiştiriciliğinin büyük bir kısmı iç sularda yapılmaktadır. Dünyada en fazla balık üretimi yapıp ve bunu ihraç eden ülke yıllık 14,1 milyar USD (\$) ihracat rakamlarına sahip olan Çin Halk Cumhuriyeti’dir (URL-3, 2017). Dünyanın en büyük ve en önemli balık üreticisi ülkelerden biri olan Çin; dünyadaki su ürünlerinin %36’lık miktarını, kültür balıkçılığının ise %71’lik miktarını üreterek dünyada lider konumdadır. Su ürünlerinin toplam üretim miktarının yaklaşık %40 kadarı kültür balıkçılığı yöntemi ile elde edilmektedir. Dünya su ürünleri yetiştiriciliği üretiminin %61’ini Pasifik ülkeleri, %28,3’ünü Atlantik ülkeleri, %6’sını Hint Okyanusu ülkeleri ve %2,5’luk kısmı ise Akdeniz ve Karadeniz’den karşılanmaktadır (URL-9, 2017).

1.2. Türkiye’de Balık Yetiştiriciliği

Dünyada olduğu gibi Türkiye’de de hızla artan su ürünleri yetiştiriciliği yeni üretim sahalarının da açılmasını etkilemektedir (Kuzucu ve ark., 2025). Türkiye’de 1960’lı yılların sonunda Bilecik (Bozöyük)’te ilk balık yetiştirme tesisi olan, Papila Alabalık Üretim Tesisi kurulmuştur (URL-2, 2003). Tarım ve Orman Bakanlığı’nın 2020’de yayınladığı verilere göre Türkiye’de 2036

¹ Yüksek lisans öğrencisi Kenan ÇOLAK’ın YÖK 853706 numaralı tezinden özetlenmiştir ve bu çalışma Munzur Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Numarası: YLMUB022-15.

² Munzur Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi, Tunceli, Türkiye
bio_kenan@hotmail.com

³ Munzur Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Tunceli, Türkiye
ulkuozybey@munzur.edu.tr, tel:+90428213.....

Orcid: 0009-0004-4394-7285

tane (URL-7, 2019) ruhsatlı su ürünleri yetiştirme tesisi bulunmaktadır. Türkiye'de 2020 tarihinde itibaren yaklaşık 545 bin ton balık üretimi sağlanmıştır. Üretimi gerçekleştirilen bu balıkların 148 bin tonu levrek (*Dicentrarchus labrax*), 109 bin tonu çipura (*Sparus aurata*) ve geriye kalan yaklaşık 190 bin tonluk kısmı ise alabalık olarak üretilmektedir (URL-8, 2021).

Türkiye, su ürünlerinin dış ticaretinde artış gösteren bir durumdadır. Son yıllarda yapılan su ürünleri yetiştiriciliği üretimi, işletmelerdeki teknolojik gelişmelere paralel olarak Türkiye'nin su ürünleri ihracatında önemli bir artış görülmüştür. 2019 yılındaki ihracat-ithalat verilerine bakıldığında; ihracatın, ithalattan miktar olarak 110 bin ton, parasal olarak ise 836 milyon \$ daha fazla olduğu görülmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, Türkiye su ürünleri üretiminde 2019 yılında son beş yıla göre en büyük artışı göstermiş olup, ithalatta ise %7,8 oranında azalış kaydetmiştir (Çöteli, 2021). TÜİK verilerine göre Türkiye'nin su ürünlerindeki ithalat ve ihracat miktarları Tablo 1.3'te verilmiştir (TÜİK, 2020).

1.3. Tunceli Bölgesi Alabalık Yetiştiriciliği

Doğu Anadolu Bölgesi'nin Yukarı Fırat bölümünde yer alan Tunceli İli, kuzeyde ve batıda Munzur Dağları ile Karasu Irmağı, doğuda Bingöl Dağları ve Peri Suyu, güneyde Keban Baraj Gölü ile çevrilidir. Bu şekilde doğal sınırlarla çevrelenmiş olan il sınırları, doğuda Bingöl ve Elazığ, güneyde Elazığ, batı ve kuzeyde Erzincan illeriyle komşudur. Tunceli'de alabalık üretimi 2005 yılında 3 tane alabalık üretimi yapan tesis ile kurulmuş ve bu tesislerin alabalık üretim kapasitesi toplamda 85 ton/yıl civarındadır. Son yıllarda bu alabalık tesislerinin sayısı aratarak 24 âdete ulaşmıştır (Erkil ve Küçükgül, 2015).

1.4. Gökkuşaklı Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss*)

Gökkuşaklı alabalığı; berrak, nispetten soğuk sularda, derelerde, büyüklü küçüklü nehirlerde, göllerde ve gelgit bölgelerinde yaşamını sürdüren bir balık türüdür (Page ve Burr, 2011). Göl, nehir, baraj, akarsular gibi hemen hemen tüm sularda bulunan bu balık, genellikle yazın sıcaklığın 25°C'nin üstüne çıktığı sularda veya düşük oksijen yoğunluğunun olduğu havuzlarda üretimi zorlaşmaktadır. 10-12 ay içerisinde 200-300 gr.'a ulaşabilmektedir. Yaşabildiği ve üreyebildiği sıcaklık aralığı 14-17°C'dir. Türkiye'de alabalık yetiştiriciliği yapmak isteyen işletmecilerin tercih edeceği ilk türdür. Uygun kültür şartlarında 1 yılda ortalama 250 gr. ağırlığa ulaşmaktadırlar. Ortalama yaşam süreleri 12 yıl kadardır (Doroudi ve ark., 2003). Taze, tütsülenmiş, konserve veya dondurulmuş bir şekilde kullanılır; buğulanmış, kızartılmış, kaynatılmış, mikrodalgada veya fırınlanmış bir şekilde tüketilebilir. Ülkelerin büyük çoğunluğunda kültürü yapılan bu balık türü ve

özellikle eğlence amaçlı restaurantlarda, balıkseverleri çekmek tüketilir (Frimodt., 1995).

Bu balıklar gerek doğal ortamlarında gerekse yetiştiriciliği yapılan kafes ve beton havuzlarında çeşitli zaman aralıklarında bazı patojen bakteriler tarafından enfekte edilmektedirler. Patojen etkiye neden olan bakterilerin, zamanla anti bakteriyellere karşı direnç kazanması, çeşitli coğrafyalarda doğru teşhis konulması ve bu patojenlere karşı uygun ilaç kullanılması, koruyucu önlem uygulamaları ile pratik önlemler geliştirmenin önemi balıkların yetiştiriciliğinde önemli bir yere sahiptir (Kum ve ark., 2004). Yakın bir zamana kadar balıklarda 15-20 bakteri türü patojen etkiye neden olurken (Munro, 1982) daha sonraki yıllarda enfekte olmuş balıklarda 70'e yakın patojen bakteri türü izole edilmiştir (Bruno, 2003).

Gökkuşaklı alabalıkları'nda ise çeşitli coğrafyalarda enfeksiyona neden olan bakteriyel patojenler yoğun olarak araştırılmış ve *Aeromonas* spp., *Pseudomonas* spp., *Flexibacter* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia* spp., *Renibacterium* spp., *Streptococcus* spp., gibi etkenler rapor edilmekle birlikte, özellikle *Aeromonas salmonicida*, *Vibrio anguillarum*, *Lactococcus garvieae* ve *Yersinia ruckeri* enfeksiyonlarının çok ağır kayıplara yol açtığı vurgulanmaktadır. Ayrıca 2018 yılında İran'ın Şiraz Üniversitesinde yapılan bir çalışmada sağlıklı *Gökkuşaklı alabalıkları*'nın bağırsaklarında, solungaçlarında ve derilerinde *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) bakterisine rastlanıldığı rapor edilmiştir (Somayeh ve ark., 2018).

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

Çalışmamızda alabalık yetiştiriciliği yapılan Tunceli ili Mazgirt, Çemişgezek, Ovacık ve Pertek ilçelerindeki ağ kafeslerde ve beton havuzlarda alabalık yetiştiriciliği yapılan tesislerden kuyruk çürüklüğü, yüzgeç çürümesi, hemorajik septisemi, deri renginde koyulaşma, yüzme bozukluğu, ülser vb. belirtileri gösteren balıklardan rastgele seçilerek alınan toplam 200 adet yavru veya ergin *Gökkuşaklı alabalığı* ile ilgili tesislerin ağ kafeslerde ve beton havuzlarda kullanılan 64 su örneği alınmıştır.

Çalışmamızda kullanılan kimyasal maddeler aşağıya çıkarılmıştır. Bu kimyasallar;

- ✓ Deoksiniükleotid trifosfat (dNTP) seti (dATP, dGTP, dCTP, dTTP)
- ✓ 1 ul Matriks çözeltisi
- ✓ ATTC *Escherichia coli* 8739 suşu
- ✓ 100 bp ve 50 bp'lik DNA boyut markerları
- ✓ Vitek MS Chca (Matrix)
- ✓ Vitek MS Target

2.2. Metot

2.2.1. Konvasyonel yöntemle *Stenotrophomonas maltophilia*'nın izolasyonu ve identifikasyonu

Stomacher poşetlerindeki balık örneklerinin karaciğer, solungaç, deri, dalak, böbrek ve bağırsak gibi organlarından alınan doku örneklerinin her birine %0,1'lik Alkali Pepton Water 225 ml eklendikten sonra bu örnekler 2 dakika homojenize edildi ve 28 °C' de 18-24 saat süreliğinde inkübasyon işlemine tabi tutulmuştur. İşletmelerde alınan su örnekleri de aynı işlemlere tabi tutulmuştur. Bu işlemlerden sonra örnekler bir öze dolusu zenginleştirme sıvısından alınıp Kanlı Agar ve Blood Agar'a çizme tekniği ile ekimleri gerçekleştirilen petri plakları 28 °C' de 18-24 saat aralığında inkübasyon işlemine tabi tutulmuştur. Daha sonra yine plastik öze ile zenginleştirme sıvısından 10 µl alındı ve %5 koyun kanlı agar besiyerlerinde kantitatif ekimi gerçekleştirildi ve aerobik koşullar altında 18-24 saat süre ile 37 °C'de inkubasyon işlemine tabi tutulmuştur Bütün örneklerin ekimi kanlı besiyerine yapılmıştır. 37 °C'de 18-24 saat süreyle etüve bırakıldı. Kanlı agar'da üreme gösteren ortası opak koyu yeşil koloniler *S. maltophilia* bakterisi yönünden şüpheli koloni; kanlı agar plakları üzerinde üreyen şüpheli koloniler ise diğer bakteri koloni türleri olarak kabul edilmiştir. *S. maltophilia* veya diğer bakteri türleri olarak şüphelenilen izolatların saflaştırılma işlemleri gerçekleştirilmiştir. Saflaştırma işleminden sonra üremesi gerçekleşen bakteriler katı besiyerine tek koloni olarak ekimi gerçekleştirilmiştir. Bu işlem art arda iki defa tekrarlanarak saflaştırma işlemi tamamlanmıştır. 1,5 ml hacminde eppendorf tüplerin içine %30'luk gliserol ile MRS sıvı besiyerlerine yaklaşık üç dört öze dolusu kadar saf kültürden eklenerek vorteksenerek elde edilen kültürler daha sonra kullanılması için -80 °C'de muhafaza edilmiştir (İşleyici ve ark.,2007).

2.2.2. Bakteri kolonilerinin sayımı

Sıvı besiyerinden 1 ml çaplı öze kullanılarak katı besiyeri olan kanlı agara ekimi yapılan petri kaplarında inkübe olan bakterilerin koloni sayımı yapılmıştır. Katı besiyeri kullanılarak yaptığımız koloni sayımında her canlı hücrenin belirli bir inkübasyon sonrasında 1 adet koloni oluşturması prensibiyle sadece koloni oluşturabilenlerin sayımı yapılarak koloni oluşturan birimler sayılmıştır. Genel tıp kurallarına göre bir bakteriden köken alan bakteri topluluğu olan koloni, bir mililitre kültürde en az 100.000 koloni üremişse enfeksiyon varlığı düşünülerek 10.000 ile 100.000 koloni olması anlamlı kabul edildiğinden çalışmamızda elde edilen koloni sayım sonucu 97 örnekte 100.000 cfu/ml, 1 örnekte ise 70.000 cfu/ml tespit edildiğinden anlamlı kabul edilmiştir.

2.2.3. İzole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* türlerinin MALDI-TOF MS cihazı ile tanımlanması

Matriks solüsyonu 2 mg HCCA (a-siyano-4-Hidroksisinnamik Asit) matriks ve 150 µl organik çözücü ile karıştırılarak 1 ml organik çözücü alınarak steril bir eppendorf tüpüne eklenerek karıştırılmıştır. Kanlı Agar'da üreyen 24 saate kadar olan kültürler doğrudan alınıp sisteme yüklenmiştir. Logaritmik fazdan sonra *S. maltophilia* şüpheli bakteri kolonileri petri kaplarından tek kullanımlık 1 µl hacminde halka uçlu öze yardımıyla alınıp metalden yapılmış ve target adı verilen plaka üzerinde bulunan alanlara sürüldükten sonra her örneğin üzerine 1 µl matriks solüsyonu Vitek MS CHCA ilave edildi ve havada kuruması için beklemeye alınmıştır. Aynı işlem daha sonra Blood Agar (Merck 1.10886)'da ortaya çıkan 24 saatlik kültürler için de yapıldı. Aleti kalibre etmek için, standart bakteri suşu *E.coli* ATCC 8739 (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu Manassas. ABD), yukarıda açıklaması yapılan ve referans yöntem olarak kullanılan hedef slaytta belirlenmiş kuyucuklara aktarılmıştır. Kontrol amacıyla, pozitif kontroller (*E.coli* suşları) her tahlil sonucunda analiz işlemine tabi tutularak plakalar kurutulup cihaza yerleştirilip okumaya başlanmıştır (Guo ve ark.,2014).

2.000-20.000 da ağırlığındaki yapıların 20 Hz lazer darbe frekansı ile doğrusal pozitif iyon modeli kullanılarak spektrum tepe görüntüleri elde edilmiştir. Yine suşların birbirine yakınlığı ve uzaklığı UPGMA (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean) algoritması kullanılarak 'Pearson Correlation' (%0,8 tolerans) kullanılarak hesaplanmıştır (Guo ve ark., 2014).

2.2.4. 16S rDNA ve gyrB gen bölgesinin dizi analizi

MALDI-TOF MS yöntemi kullanılarak çıkan sonulardan *S. maltophilia* olarak tanımlanan izolatlar için 16S rDNA ve gyrB gen bölgelerinin dizi analizi yapılmıştır. 16S rDNA ve gyrB gen bölgelerinin dizi analizi için kalıp DNA hazırlandı. Bunun için birkaç bakteri kolonisi alınarak 750 µl TE içinde süspanse edilip vortekslenmiştir. Süpernatant, 12000 devir/dk hızda 2 dakika santrifüjleme yoluyla çıkarılmıştır. Daha sonra yıkama iki kez tekrarlanarak pelet 250 µl TE içinde süspanse edilmiştir. 95 °C'de 20 dakika bekletilerek ve bakteriler parçalanarak DNA açığa çıkarılmıştır. 12000 devir/dk hızda 2 dakika santrifüj edilerek oluşturulan süpernatant temiz bir tüpe aktarıldı ve kalıp DNA hazırlanmıştır. PZR primerleri olarak çalışmada gyrB housekeeping gen ve 16S rDNA gen bölgeleri çoğaltılmıştır. 0,023 U/µl Taq polimeras ve gyrB PZR için gyrB3F ve gyrB14R primerleri içeren toplam 35 µl amplifikasyon karışımı, çalışılacak 97 örnek sayısına göre ayarlanarak 32,5 µl PZR tüplerine ve 2,5 µl paylaştırılmıştır. Bakterilerden elde edilen DNA karışıma eklenmiştir. P8FPL

ve p806R primerleri ile 16S rDNA PZR için karışımı çalışılacak 97 örnek için hazırlanarak DNA aynı miktarda eklenmiştir (McCabe ve ark., 1999; Soler, 2004).

2.2.5. PZR yöntemiyle trimetoprim/sülfametoksazoldür direnç genleri sul1 ve sul2 varlığı tespiti

Sul1 ve sul2 geni varlığını değerlendirmek için; sul1; (Forward 5'-ATG GTG ACG GTG TTC GGC ATT CTG A-3', Reverse 5'-CTA GGC ATG ATC TAA CCC TCG GTC T-3) ve sul2; (Forward 5'-GAA TAA ATC GCT CAT CAT TTT CGG-3', Reverse 5'-CGA ATT CTT GCG GTT TCT TTC AGC-3') için spesifik primerler kullanılarak PZR yöntemi kullanılmıştır. PZR için primerler, 10 µmol/L'lik nihai konsantrasyonlarda kullanılarak ısı döngü profili: 95 °C'de 5 dakika, ardından 30 döngü 95 °C'de 1 dakika, 55 °C'de 1 dakika ve 68 °C'de 1 dakika ve 68 °C'de 5 dakikalık bir son uzama şeklinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler tablo 1'de verilmiştir (Toleman ve ark., 2007). PZR ürünlerinin saflaştırılması için çoğaltma işleminden sonra yükleme tamponu ile 2 µl elde edilen PZR ürünlerinden karıştırılarak %2'lik agarozlu jele yüklenmiştir. İlk çukura molekül ağırlık standartı yüklenmiştir. 100 V güçle 45 dakika süreyle elektroforez yürütüldükten sonrada etidyum bromür çözeltisi içinde 20 dakika süre bekletildikten sonra boyanmıştır. UV ışık altında yaklaşık Sul1 geni için 437 bp ve Sul2 geni için 479 bp bant baz çiftlik DNA bantları, görüntüleme sistemi yardımı ile bilgisayara aktarılmıştır.

Tablo 1. PZR yöntemiyle trimetoprim/sülfametoksazoldür direnç genleri sul1 ve sul2 varlığı tespiti (Toleman ve ark., 2007).

İŞLEM	SÜRE	SICAKLIK	DÖNGÜ
Başlangıç Denatürasyonu	5 dk	95 °C	-
Denatürasyon	1 dk	95 °C	30
Yapışma	1 dk	55 °C	-
Elongasyon	1 dk	68 °C	-
Son Uzama	5 dk	68 °C	-
Soğutma	Sınırsız	4 °C	-

2.2.6. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonucunda elde edilen veriler, ortalamalar, istatistik programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenler frekans analizi ile yüzde frekans olarak değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Bulgular

Bu çalışma kapsamında; Tunceli ili Çemişgezek, Mazgirt, Ovacık ve Pertek ilçelerindeki ağ kafeslerde ve beton havuzlarda *Gökkuşuğu alabalık yetiştiriciliği* yapılan işletmelerden ilkbahar (Mart, Nisan ve Mayıs aylarında), yaz (Haziran ve Temmuz aylarında) ve sonbahar (Ekim Kasım aylarında) mevsimlerinde kuyruk çürüklüğü, yüzgeç çürümesi, hemorajik sepsisemi, deri renginde koyulaşma, yüzme bozukluğu, ülser vb. belirtileri gösteren 200 adet yavru veya ergin *Gökkuşuğu alabalığı* ve alabalık bulunan havuz suyu örneklerinden, *S. maltophilia* bakterisinin bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç gibi organlarındaki yayılımı kültür metodu ile izolasyonu, MALDI-TOF MS yöntemi ile identifikasyonu yapılmıştır. *S. maltophilia*'nın ilçelere göre sayı ve yüzdelere bakıldığında Ovacık ilçesinde 6 adet bakteri (%6,19); Çemişgezek ilçesinde 5 adet bakteri (%5,15) Mazgirt ilçesinde 86 adet bakteri (%88,66) olmak üzere toplamda 97 adet bakteri tespit edilmiştir. Pertek ilçesindeki alabalık örneklerinde ise bu bakteriye rastlanmamıştır. Bu bakteriye ilçeler arasında en çok Çemişgezek ilçesinde toplanan örneklerde rastlanmıştır. Araştırma sonucunda alabalıkların bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç gibi organlarında tespit edilen bakterilerden *Aeromonas hydrophila*/*Aeromonas punctata* *ronael*, *Carnobacterium maltaromaticum*, *Citrobacter brakii*, *Citrobacter youngae*, *Enterococcus faecium*, *Fingoldia magna*, *Klebsiella pneumoni*, *Pantoea agglomerans*, *Providencia stuartii*, *Streptococcus mitis*/*Streptococcus oralis* bakteri türlerinden 1'er adet bulunmuştur. Alabalıkların bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç gibi organlarında en fazla tespit edilen bakteri 125 adet bakteri ile %10,31 oranında *Aeromonas sobria* bakterisi olmuştur. Çalışmamız sonucunda bu organlarda *S. maltophilia* bakterisi ise toplam 97 adet bakteri ile %8 oranında ikinci sırada bulunmaktadır. Bu organlarda tespit edilen ve %29,7 oranındaki 360 bakteride ise üreme tespit edilmemiştir. İzole edilen bu bakterilerin ilçelere göre dağılımları tablo 2'de verilmiştir.

Tespit edilen bu bakterilerin verilerine bakıldığında bakterilerin tanımlama değerlerinin %99,9 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç organlarından izole edilen 3 adet *Aeromonas hydrophila* \ *punctata* (cavia) tanımlama değeri %51,0 olarak tespit edilen

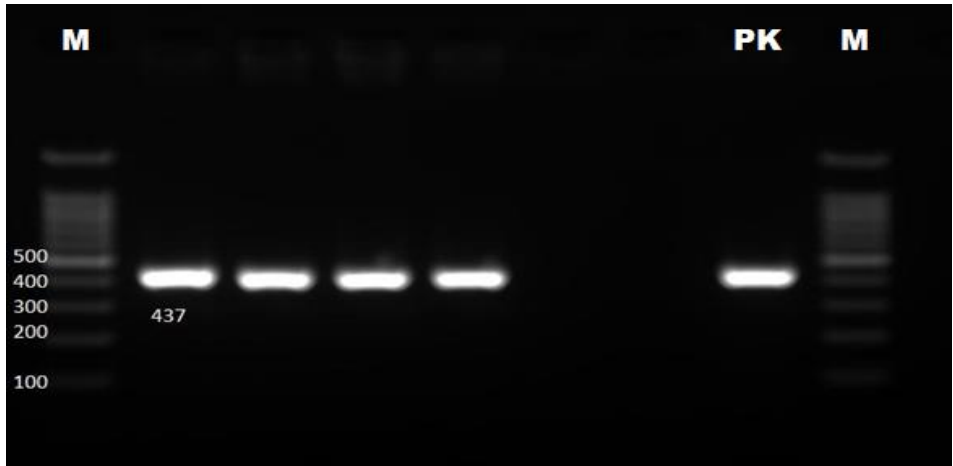
izolatlara 16s rDNA dizi analizine tabi tutulması gerekli görülmüş fakat bu bakteri türü Enterobacteria ailesi üyesi olmadığı için 16s rDNA dizi analizine tabi tutulmamıştır.

Tablo 2. MALDI-TOF MS yöntemiyle tanımlanan bakteriler ve ilçelere göre dağılımları

Bakteri Adı	Bakteri sayısı	Ovacık		Pertek		Çemişgezek		Mazgirt	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Acinetobacter baumannii	16			1	6,25	10	62,50	5	31,25
Acinetobacter baumannii kompleks	2							2	100,00
Acinetobacter lwoffii	17	6	35,29	3	17,65	4	23,53	4	23,53
Acinetobacter radioresistent	14					10	71,43	4	28,57
Aeromonas hydrophila/Aeromonas punctata ronae	1							1	100,00
Aeromonas hydrophila/Aeromonas punctata (caviae)	20	1	5,00	6	30,00			13	65,00
Aeromonas media	23			1	4,35			22	95,65
Aeromonas salmonicida	10	4	40,00	1	10,00			5	50,00
Aeromonas sobria	125	11	8,80	30	24,00	25	20,00	59	47,20
Aeromonas veronii	72	7	9,72	3	4,17	21	29,17	41	56,94
Alcaligenes faecalis	5			1	20,00	4	80,00		
Bacillus cereus group	18			18	100,00				
Bacillus pumilus	2					2	100,00		
Carnobacterium maltaromaticum	1					1	100,00		
Citrobacter brakii	1	1	100,00						
Citrobacter freundii	12	1	8,33	7	58,33	4	33,33		
Citrobacter werkmanii	12			10	83,33	2	16,67		
Citrobacter youngae	1			1	100,00				
Comamonas aquatica	2					2	100,00		
Delftia acidovorans	2							2	100,00
Enterococcus faecium	1			1	100,00				
Enterobacter asburiae	2			2	100,00				
Enterobacter cloacae	2			2	100,00				
Enterobacter hormaechei	3			3	100,00				
Enterobacter kobei	3					3	100,00		
Enterococcus casseliflavus	5			1	20,00	4	80,00		
Enterococcus faecalis	6					6	100,00		
Enterococcus faecium	31	15	48,39	10	32,26			6	19,35
Escherichia coli	74	8	10,81	12	16,22	22	29,73	32	43,24
Escherichia hermannii	6	6	100,00						
Finexgolia magna	1			1	100,00				
Hafnia alvei	69	42	60,87	5	7,25	18	26,09	4	5,80
Klebsiella aerogenes	15					15	100,00		
Klebsiella oxytoca	3					2	66,67	1	33,33
Klebsiella pneumoniae	1					1	100,00		
Lactococcus garvieae	12	1	8,33					11	91,67
Leclercia adecarboxylata	18			14	77,78	4	22,22		
Lelliottia amnigena	3			2	66,67			1	33,33
Macrococcus caseolyticus	26	1	3,85	24	92,31			1	3,85
Morganella morganii	2					2	100,00		
Nocardia brasiliensis	1			1	100,00				
Obesumbacterium proteus	6	2	33,33	2	33,33	2	33,33		
Pantoea agglomerans	1	1	100,00						
Plesiomonas shigelloides	7					6	85,71	1	14,29
Proteus mirabilis	3	2	66,67			1	33,33		
Proteus vulgaris	2	1	50,00			1	50,00		
Providencia rettgeri	6					6	100,00		
Providencia stuartii	1					1	100,00		
Pseudomonas putida	24							24	100,00
Pseudomonas stutzeri	3	1	33,33	1	33,33	1	33,33		
Serratia marcescens	18	15	83,33					3	16,67
Staphylococcus aureus	2	2	100,00						
Staphylococcus epidermidis	22	15	68,18	2				5	22,73
Staphylococcus hominis	3							3	100,00
Stenotrophomonas maltophilia	97	6	6,19			5	5,15	86	88,66
Streptococcus mitis/streptococcus oralis	1	1	100,00						
Yersinia ruckerii	4			4	100,00				
Üreme Yok	360	102	28,33	82	22,78	71	19,72	105	29,17

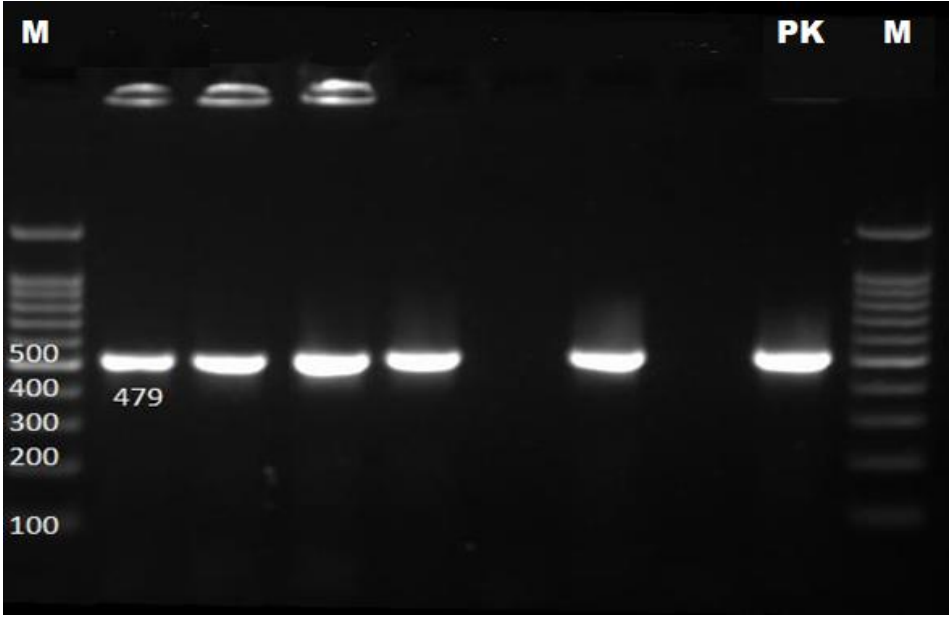
3.1.1. PZR yöntemiyle TMP/SMX direnç genleri sul1 ve sul2 varlığının tespiti

Sul1 ve Sul2 direnç genlerinin varlığını ortaya koymak amacıyla Multipleks PZR kullanılarak *S. maltophila* bakterisinde TMP/SMX antibiyotiğine karşı Sul1 direnç genlerinin jel görüntü sonuçları Resim 3.1’de verilmiştir. Jel görüntüsünde 1. ve 10. kuyucuk DNA ladder olarak tespit edilmiştir. 9. kuyucuk pozitif kontrolüdür. 1,2,3, 4 ve 8. kuyucuklara da örnekler yüklenerek hepsi pozitif olarak tespit edilmiştir. Diğer kuyucuklardan 5,6 ve 7. kuyucuk da örnekler yüklenerek negatif olarak tespit edilmiştir. Sul1 437 bp bant boyutu elde edilmiştir.



Resim 1. Multipleks PZR kullanılarak *Stenotrophomonas maltophila* bakterisinde TMP/SMX antibiyotiğine karşı Sul1 direnç geninin jel görüntü sonuçları

Sul2 direnç genlerinin jel görüntü sonuçları Resim 3.2’de verilmiştir. Jel görüntüsünde 1. ve 10. kuyucuk DNA ladder olarak tespit edilmiştir. 1,2,3,4,6 ve 8. kuyucuk pozitif kontrolüdür. Diğer kuyucuklardan 5. ve 7. kuyucuk da örnekler yüklendinegatif olarak tespit edildi. Sul2 479 bp bant boyutu elde edilmiştir.



Resim 2. Multipleks PZR kullanılarak *Stenotrophomonas maltophilia* bakterisinde TMP/SMX antibiyotikğine karşı Su2 direnç geninin jel görüntü sonuçları

3.1.2. *Stenotrophomonas maltophilia* bakterisinin sul1 ve sul2 genlerine duyarlılığı ve dirençlilik durumları

S. maltophilia'nın sul1 ve sul2 genlerine karşı duyarlılığı ve dirençliliği incelendiğinde sul1 genine %5,10 oranında 5 adet bakterinin duyarlı; %94,90 oranında 92 adet bakterinin dirençli olduğu; sul2 genine ise %100 oranında 97 bakterinin duyarlı olduğu görülmüş olup dirençli bakteri tespit edilmemiştir. Sul1 ve sul2 genlerine karşı duyarlılık ve dirençlilik sayıları ve yüzdelik oranları Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. *Stenotrophomonas maltophilia* bakterisinin sul1 ve sul2 genlerine duyarlılığı ve dirençliği

	Sul1				Sul2			
	Duyarlı		Dirençli		Duyarlı		Dirençli	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	5,10	92	94,90	97	100	0	0

4. TARTIŞMA

S. maltophilia yaygın olarak bulunan ve aynı zamanda fırsatçı bir patojen olarak literatüre geçmiştir. *S. maltophilia* su, toprak, çeşitli hayvanlar ve nispeten bitki köklerinde daha fazla bulunan bir bakteridir. *S. maltophilia*'nın özellikle son yıllarda hastane ortamlarından kaynaklanan enfeksiyonlarda daha sık rastlanması ve çeşitli kaynaklarda yüksek orana sahip bir izole potansiyeline sahip olmasından dolayı önem kazanmıştır.

Çalışmamızda *Gökkuşaklı alabalık*'larındaki *S. maltophilia* bakterisinin MALDI-TOF MS yöntemiyle identifikasyonunu yaparak bakteride virilans etkiye neden olan genlerin analizini yapmak, bu bakterilerinin balıkların hangi doku ve organlarını enfekte ettiğini, hangi mevsimde bulaş hızının arttığını, balık üretim metodlarının bakteri enfeksiyonunu nasıl etkilediğini, bakteri tedavisinde kullanılacak antibiyotik çeşitlerinin belirlenmesi ve bu antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık oranlarını tespit ederek üreticilere bu konuda gerekli tedavi yöntemleri hakkında yol gösterici olmak, bakteride virilans etkiye neden olan genleri analiz etmek ve genler hakkında daha fazla bilgi sahibi olarak önümüzdeki akademik çalışmalara yön vermektir.

Yapılan bu çalışmada *Gökkuşaklı Alabalıklarında S. maltophilia* bakterisinin dışında 57 bakteri türü izole edilmiş olup bu bakteriler içerisinde toplamda 360 bakteri üreme göstermemiştir, ancak bu bakterilerin sayısal verilerine baktığımızda *Aeromonas sobria* (125 örnek) türünden sonra en fazla görülen bakteri çeşidi (97 örnek) olması yapılan çalışmayı daha anlamlı kılmaktadır. Mazgirt, Çemişgezek, Ovacık ve Pertek ilçelerindeki ağ kafeslerde ve beton havuzlarda ise bu bakteriye en fazla Mazgirt ilçesi tesislerindeki örneklerde rastlanmıştır (%88,66).

Yapılan bir çalışmada yüksek miktarda tirozin içeren besi yerinde veya 42 °C'de üretilen bakterilerin kolonilerinde yeşile veya kahverengiye çalan renk değişimlerinin gözlemlendiğini, bazı suşların beta hemoliz meydana getirdiği, 5 °C'nin altında ve 40 °C'nin üstünde üreme gözlemlenmediğini; optimal üreme sıcaklığının ise 35 °C olduğu ortaya çıkmıştır (Gastmeier ve ark., 2006). Bu sonuçlar ile bizim yaptığımız araştırma sonuçları karşılaştırıldığında, sonuçlar arasında pozitif korelasyon olduğunu *S. maltophilia*'nın aylara bağlı üreme hızları ortaya koymaktadır. *S. maltophilia*'nın özellikle Mayıs ayında üreme miktarının artması ve Nisan ve Aralık ayında üreme göstermemesi yapılan çalışmamızı ve sonuçlarını anlamlı kılmaktadır. Bakterinin üreme sıcaklığı göz önünde bulundurulduğunda bu bakterinin ortalama 35 °C'de ürettiği ve bundan dolayı Mayıs ayında sayısal artışın gözlemlendiği düşünülmektedir. *S. maltophilia*'nın aylara göre dağılımına bakıldığında Nisan ve Aralık ayında bu bakteri örneğini tespit edilmemiş, Mayıs ayında 91 tane (%93,81), Haziran

ayında 6 tane (%6,19) bakteri izole edilmiş olup bu bakterinin daha çok Mayıs ve Haziran ayında, özellikle Mayıs ayında en fazla üreme gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuca baktığımızda bakterinin hava sıcaklığının düşük olduğu mevsimlerde üremesinin olmadığı ya da az olduğu, hava sıcaklığının yüksek olduğu mevsimlerde kontamine olduğu düşünülmektedir.

S. maltophilia'nın beton havuz ve ağ kafes üreme metotları ilçelere göre incelendiğinde yine bu bakteriye en fazla Mazgirt ilçesinde (433 örnek), üretim tesisi olan beton havuz ve ağ kafes karşılaştırıldığında ise beton havuzlarda nispeten daha fazla örneğe rastlandığı görülmüştür (Beton havuz 623 örnek, ağ kafes 544 örnek). Bu sonuçlara baktığımızda üretim metotları içinde 623 tanesi (%53,38) beton havuz 544 tanesi (%46,61) ağ kafes olduğu; bakteri enfeksiyonlarının daha çok beton havuzlarda olduğu görülmektedir. Bakteri bulaşının beton havuzlarda nispeten fazla görülmesi, bakteri enfektesinin daha çok temas ile bulaştığı ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Yapılan literatür taramalarında bundan önce yapılan çeşitli çalışmalarda da yatan hastalar üzerinde yapılan incelemelerde bulaşın temasla daha çok arttığını ortaya koyan çalışmaların olması bu ihtimali kuvvetlendirmektedir.

Yaptığımız çalışmada *Gökkuşuğu alabalık*'lerinin bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç gibi organlarında izole edilen *S. maltophilia*'nın dağılımı incelendiğinde bağırsakta 12 adet bakteri (%12,37), böbrekte bakteri 19 adet bakteri (% 19,59), dalakta 15 adet bakteri (%15,46), deride 18 adet bakteri (%18,56), karaciğerde 19 adet bakteri (%19,59) ve solungaçta 14 adet bakteri (%14,43) tespiti yapılmış olup bu doku ve organlar arasında anlamlı bir fark olmamakla beraber en yüksek orana karaciğer ve dalak organında rastlanılmıştır. Bu patojen bakteri türünün etken olarak balıkların karaciğer ve böbreklerinde daha fazla yayılım gösterdikleri; bakteriler bu yerleştikleri doku ve organlarda hastalık oluşturarak makroskopik değişikliklere neden olarak yerleştikleri organda çeşitli lezyonlara neden olmaktadır. Çalışmamızda tespit ettiğimiz bakterilerin yavru balıkların taşıdıkları bakteri floraları ile bu bakteri türlerinin böbrek ve karaciğerde izole edilmesinin bakteriyel translokasyonla immün sistemin zayıfladığı durumlarda bakterilerin balıkların derilerinde bulunan ve bir bariyer görevi gören mukoid tabakadaki mukoza duvarını aşarak translokasyonla bu organlara yerleştiği düşünülmektedir. Bağırsak, böbrek, dalak, deri, karaciğer ve solungaç gibi organlarında bu bakterinin izole edilmesi bulaş yolunun yara, beslenme, kan yolu, temas, üretim metodu gibi yollardan olduğu tahmin edilmektedir.

S. maltophilia, özellikle son 20 yılda klinik önemi artmış bir non fermentatif bakteridir (Senol, 2004). Aşırı fiziksel koşullara, birçok antibiyotik serisine ve kimyasal dezenfeksiyona dirençli olması ve metabolizmasının oldukça yavaş

oluşu ile hastane ortamlarında kalıcılığını devam ettirebilmektedir (Yaztürk, 2007). Betalaktam antibiyotiklerin hemen hemen hepsine karşı gösterdiği yüksek düzeyli direnç sayesinde özellikle bu antibiyotiklerin aşırı kullanıldığı kliniklerde, yoğun bakım ve yeni doğan ünitelerinde salgınlara neden olduğu bildirilmiştir (Spencer, 1995).

S. maltophilia enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilacın TMP-SXT olduğu bildirilmekle birlikte, bu ajana karşı da direnç geliştiği yönünde raporlar giderek artmaktadır (Toleman ve ark., 2007; Fedler ve ark., 2006). CLSI, antibiyotik duyarlılığının test edilmesinde β -laktamlardan seftazidim çalışmasını önermekte (Wayne, 2013). EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ise hiçbir β -laktam ajanının çalışmasını önermemektedir (Eucast, 2024). Yurt içi çalışmalarda, seftazidim direnci %45,1-87,8 arasında bildirilmiştir (Dizbay ve ark., 2009; Zer ve ark., 2009). Seftazidim direncini, İspanya'da %49,5 (Valdezate ve ark., (2001); Farrell ve ark., (2010) ise Kuzey Amerika'da %34,9, Asya-Pasifik bölgesinde de %53,5 olarak tespit etmişlerdir. Huang ve ark., (2015) tarafından da ortaya koyulmuştur. Epidemiyolojik olarak birbirinden ilişkisiz 200 *S. maltophilia* izolatının int1 ve sul1 varlığı açısından araştırıldığı bu çalışmada araştırmacılar, TMP/SMX'e dirençli 26 izolatın 23'ünde bu iki virülans geni de saptamış ve sınıf 1 integron pozitif izolatlarda kanamisin, tobramisin ve TMP/SMX'e daha yüksek direnç görüldüğünü tespit etmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmaya konu olan *S. maltophilia* bakterisinin TMP/SMX antibiyotikğine duyarlılığı ve dirençliği ile ilgili çıkan sonuçlara baktığımızda, izole edilen 97 bakteriden 79'unun (%80,61) duyarlı, 18'inin (%19,38) ise dirençli olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara bakılarak balıkların tedavisinde kullanılacak olan bu antibiyotikğin tedavi oranının %80 civarında olduğu, tedavi için TMP/SMX'in yanında başka antibiyotiklerin kullanılması ve bu antibiyotiklere karşı direnç ve duyarlılık ile ilgili gerekli çalışmaların yapılması önerilmektedir. Yaptığımız literatür taramaları sonucunda *S. maltophilia*'nın kuru yüzeylerde aylarca hayatta kaldığı rapor edilmiştir ve triklosan içeren kontamine antimikrobiyal el sabununda kalıcı olduğu ve büyüebildiği rapor edilmiştir. Bu da bu bakteriye karşı, tesislerde çalışan personellerin hem kendileri için hem de personelden su ürünlerine bulaş yolunun önlenmesi için gerekli hassasiyetlerin gösterilmesi gerektiğini ortaya çıkarmıştır.

Song ve ark., (2010), Kore'de yaptıkları bir çalışmada birbirinden farklı üç üniversite hastanesinden toplanan 120 *S. maltophilia* bakterisini araştırmış ve sul1 pozitif 28 izolatın 17 tanesinde sınıf 1 integronları tespit edilmiştir. ISCR2 ve sul2 tespit edilmeyen bu çalışmada, TMP/SMX dirençli izolatların, duyarlı izolatlarla oranla sul1 geni ve sınıf 1 integronlarını anlamlı oranda daha fazla

taşıdıkları tespit edilmiştir. Kore’de 252 *S. maltophilia* izolatu üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, 32’si TMP/SMX’e dirençli; sul1, sul2, sul3 ve sınıf 1 integron varlığı taranmış ve 23 izolatin 15’i sınıf 1 integronlarla ilişkili olmak üzere sul1 geninin pozitif olduğu ortaya konmuştur. Araştırmaya söz konusu olan bu bakterilerden 23 izolat için TMP/SMX MİK değeri $\geq 64/1216$ mg/L olduğu bildirilmiş, sul1 saptanmayan ve TMP/SMX’e dirençli olan 9 bakteride ise bu değer 4/76-8/152 mg/L olarak tespit edilmiştir (Chung ve ark., 2015). *S. maltophilia*’da bir sınıf 1 integron gen kaseti ve sul1 geninin birlikte bulunmasının ayrıca çoklu ilaç direncinin gelişmesine yol açabileceğini ve direncin yayılması için potansiyel bir kaynak görevi görebileceğini belirtmekte fayda var. Bu gerçekten yola çıkarak bu tür enfeksiyonları azaltmak için enfeksiyon kontrol önlemlerinin sıkı bir şekilde uygulanmasının önemini doğrulamaktadır (Morsi ve ark., 2016). *S. maltophilia*’nın sul1 ve sul2 genlerine karşı duyarlılığı ile yapılan çalışmada sul1 genine duyarlı olan bakteri sayısının 5 (%5,10), dirençli bakteri sayısının ise 92 (%94,90) olduğu; sul2 geninde ise duyarlı bakterilerin sayısı 97 (%100), dirençli bakteri ise gözlemlenmemiştir. Bu sonuçlara baktığımızda sul1 ve sul2 genlerinde duyarlılık ve dirençlilik arasında negatif bir korelasyonun olduğu görülmüş; bakteri tedavisinde dirençli olan sul1 geni üzerinde gerekli çalışmaların yapılması sonucuna varılmıştır. Yapılan literatür araştırmalarında bu bakterilerin antibiyotiklere karşı zamanla direnç gösterdiğini, bu da *S. maltophilia*’da olduğu gibi patojen bakterilerin çoklu ilaca direnç gösterdiği de göz ardı edilmemelidir.

Sonuç olarak, *S. maltophilia*’nın neden olduğu enfeksiyonların patogenezi, çok sayıda virülans faktörünün ve geniş enfeksiyon yelpazesinin kanıtladığı gibi, şüphesiz çok faktörlüdür. Birçok hücre dışı ve hücre ile ilişkili virülans faktörlerinin yanı sıra biyofilm oluşumu, küresel düzenleyici QS sistemi tarafından kontrol edilir. Virülans faktörlerinin koordineli, hücre yoğunluğuna bağlı bir şekilde ifade edilmesini sağlar, bu sayede bakteriler konakçı savunma mekanizmalarını yenebilir. Olağanüstü antimikrobiyal direncin üstesinden gelmek için *S. maltophilia*’daki bakteriyel virülans, hücreden hücreye iletişim ve biyofilm oluşumu mekanizmaları hakkındaki bilgileri genişletmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Bruno, A. C. D. S., 2003. *Waimiri Atroari grammar: Some phonological, morphological, and syntactic aspects*. The University of Arizona, ss. 12-23.
- Chang, Y. T., Lin, C. Y., Chen, Y. H., Hsueh, P. R., 2015. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Frontiers in microbiology*, 6-2015, 893.
- Crossman, L. C., Gould, V. C., Dow, J. M., Vernikos, G. S., Okazaki, A., Sebahia, M., Avison, M. B., 2008. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome biology*, 9(4), 1-13.
- Çöteli, F. T. 2021. Su ürünleri ürün raporu. Türkiye Cumhuriyeti Tarımsal Ekonomi ve Politika Geliştirme Enstitüsü.
- Dizbay, M., Tunccan, O. G., Maral, I. I., Aktaş, F., Şenol, E. 2009. Five years surveillance of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* infections in Gazi University Hospital. *Türkiye Klinikleri tıp Bilimleri Dergisi*, 29(6), 1406-1411.
- Doroudi, M. S., Southgate, P. C., Lucas, J. S., 2003. Variation in clearance and ingestion rates by larvae of the black-lip pearl oyster (*Pinctada margaritifera*, L.) feeding on various microalgae. *Aquaculture nutrition*, 9(1), 11-16.
- Erkil, V., Küçükgül, A., 2015. Tunceli bölgesi alabalık yetiştiriciliği işletmelerinde merkezi kayıt sistemi, (Vol. 3).
- Eucast, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2024. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*.
- Farrell, D. J., Sader, H. S., Jones, R. N., 2010. Antimicrobial susceptibilities of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(6), 2735-2737.
- Fedler, K. A., Biedenbach, D. J., Jones, R. N., 2006. Assessment of pathogen frequency and resistance patterns among pediatric patient isolates: report from the 2004 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program on 3 continents. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 56(4), 427-436.
- Frimodt, C., 1995. *Multilingual illustrated guide to the world's commercial warmwater fish*. Fishing News Books Ltd.

- Gastmeier, P., Schwab, F., Bärwolff, S., Rüden, H., Grundmann, H., 2006. Correlation between the genetic diversity of nosocomial pathogens and their survival time in intensive care units. *Journal of Hospital Infection*, 62(2), 181-186.
- Guo, R., Xu, Y., 2014. Efficient solvers of discontinuous Galerkin discretization for the Cahn–Hilliard equations. *Journal of Scientific Computing*, 58, 380-408.
- Huang, Y. W., Hu, R. M., Lin, Y. T., Huang, H. H., Yang, T. C., 2015. The contribution of class 1 integron to antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Microbial Drug Resistance*, 21(1), 90-96.
- İşleyici, Ö., Sancak, Y. C., Hallaç, B., 2007. Van'da tüketime sunulan balıklarda hareketli aeromonas türlerinin varlığı ve yaygınlığı. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(1), 79-85.
- Kum, C., Gökbulut, C., Akar, F., Kırkan, Ş., Sekkin, S., 2004. Gökkuşluğu alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) *Enterococcus seriolicida* izolasyonu ve etkili antibakteriyal sağaltım seçeneğinin belirlenmesi. *Vet. Hek. Dern. Derg.*, 75, 47-53.
- Kuzucu, Oğuzhan, Hakan Büyükçapar, ve Selim Sarp.; 2025. Hirfanlı Baraj Gölünde Gökkuşluğu Alabalığı (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792) Yetiştiriciliği Yapan İşletmelerin Bakteriyel Hastalıklarının Araştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi* 28 (2): 561-70. <https://doi.org/10.18016/ksutarimdog.vi.1593446>.
- McCabe, K.M., Zhang, Y.H., Huang, B.L., Wagar, E.A., McCabe, E.R.B., 1999. Bacterialspecies identification after DNA amplification with a universal primer pair. *Molecular Genetics and Metabolism*, 66:205–211.
- Morsi, S. S., Sharaf, H. E., Gerges, M. A., 2016. Association of sul genes and class 1 integron with trimethoprim-sulfamethoxazole Resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates in Zagazig University, Egypt. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, 17(3), 158-165.
- Munro, A. L. S., 1982. The pathogenesis of bacterial diseases of fishes. *Microbial Diseases of Fish, Society for General Microbiology*, 52 (2), 393-416, 1997.
- Page, L. M., Burr, B. M., 2011. *Peterson field guide to freshwater fishes of North America north of Mexico*. Houghton Mifflin Harcourt.
- Senol, E., 2004. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *Journal of Hospital Infection*, 57(1), 1-7.

- Soler, L., Yanez, M.A., Chacon, M.R., Aguilera-Arreola, M.G., Catalan, V., Figueras, M.J., Martínez-Murcia, A.J., 2004. Phylogenetic analysis of the genus *Aeromonas* based on two housekeeping genes. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 54:1511–1519.
- Somayeh, N., Zaccaroni, A., Hassan, R., Hoseini, S. M., 2018. Evaluating heavy metal contamination effects on the Caspian pond turtle health (*Mauremys caspica caspica*) through analyzing oxidative stress factors. *International Journal of Epidemiologic Research*, 5(4), 145-150.
- Song, J. H., Sung, J. Y., Kwon, K. C., Park, J. W., Cho, H. H., Shin, S. Y., ... Koo, S. H., 2010. Analysis of acquired resistance genes in *Stenotrophomonas maltophilia*. *The Korean journal of laboratory medicine*, 30(3), 295-300.
- Spencer, R. C., 1995. The emergence of epidemic, multiple-antibiotic-resistant *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* and *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia*. *Journal of Hospital Infection*, 30, 453-464.
- Toleman, M. A., Bennett, P. M., Bennett, D. M., Jones, R. N., Walsh, T. R., 2007. Global emergence of trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* mediated by acquisition of sul genes. *Emerging infectious diseases*, 13(4), 559.
- URL-1, 2020. https://www.aquast.org/uploads/pdf_320.pdf/ Dünyada su ürünleri yetiştiriciliği ve ülkemizin geleceğine bakış. 15 Ocak 2022
- URL-2, 2003. Kadir Dogan, Türkiye'de Su Ürünleri Yetiştiriciliği ve Pazarlaması.pdf/ Tarım İstanbul TKB İstanbul İl Müdürlüğü Yayın Organı. 15 Ocak 2022.
- URL-3, 2017. Ünlü Deniz Ürünleri İhracatçı Ülkeler- Haberler-Shanghai Yangqi Industry & Trade Corp (halal-seafood.com)/ 10 Ünlü Deniz Ürünleri İhracatçı Ülkeleri. 15 Ocak 2022.
- URL-7, 2019. Wayback Machine (archive.org)/ Su Ürünleri Yetiştiricilik Tesisleri. 15 Ocak 2022.
- URL-8, 2021. Dünyada ve Türkiye'de balık yetiştiriciliği artıyor-Son Dakika Haberleri (trthaber.com)/ Dünyada ve Türkiye'de balık yetiştiriciliği artıyor. 15 Ocak 2022.
- URL-9, 2017. Türkiye ve Dünya'da su ürünlerinin mevcut durumu (archive.org)/ 15 Ocak 2022.
- 30 Ocak 2024.
- Valdezate, S., Vindel, A., Loza, E., Baquero, F., Cantón, R., 2001. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(5), 1581-1584.

- Wayne, P. A., 2013. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-Third informational supplement. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 56(9), 1301–1309.
- Yaztürk, Ş., 2007. Pan-antibiyotik dirençli pseudomonas aeruginosa ve stenotrophomonas maltophilia suşlarına karşı son seçenek ajanlardan biri olan kolistinin invitro etkinliğinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi*, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ.
- Zer, Y., Karaoğlu, İ., Çevik, S., Erdem, M., 2009. Stenotrophomonas maltophilia suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. *Klinik Derg*, 22(1), 21-4.

9. Bölüm

Memelilerde Fetal-Maternal İletişim

Neffel Kürşat AKBULUT¹, Halil YAVUZ²

1. Fetal-Maternal Diyalog nedir?

Fetal-Maternal Diyalog, başarılı bir gebelik ve fetusun sağlıklı gelişimi için anne ile fetus arasında gerçekleşen hücresel, biyokimyasal ve genetik bilgi alışverişini ifade eden çift yönlü biyolojik bir iletişim ağıdır (Bowman ve ark., 2021; Jeanty ve ark., 2014). Fetus ve anne arasındaki bu iletişim; hormonlar, sitokinler, bağışıklık hücreleri, hücre dışı fetal DNA (cffDNA), hücre dışı veziküller (EV) ve mikrokimerizm gibi çok çeşitli araçları içerir (Graf ve ark., 2024). Anne fetus arasındaki doğrudan hücresel iletişimin ve hücre geçişinin ilk belgelenmiş kanıtı, 1893 yılında Schmorl tarafından bildirilmiştir (Graf ve ark., 2024). Bu iletişim, temel olarak plasenta aracılığıyla koordine edilir; plasenta, basit pasif bir bariyerden ziyade, sinyallerin zamanlamasını ve yoğunluğunu yöneten oldukça aktif bir organ olarak çalışır (Hsiao & Patterson, 2012). Fetal-maternal etkileşimin temel amaçları şunlardır:

- Yarı allojenik olan fetusun anne bağışıklık sistemi tarafından reddedilmesini önleyerek immünolojik toleransı sağlamak (Cheng ve ark., 2018).
- Annenin metabolik rezervleri ile fetusun besin talepleri arasındaki dengeyi kurarak metabolik koordinasyonu yürütmek (Bowman ve ark., 2021).
- Fetusun organ gelişimini, özellikle sinir ağlarının oluşumunu sağlayan büyüme faktörleri ve hormonlar aracılığıyla desteklemek (Tozuka ve ark., 2009).

2. Gebeliğin maternal kabulü

Embriyonun, annenin üreme sistemine varlığını bildirdiği ve luteolizisi engelleyerek gebeliğin devamını güvence altına aldığı fizyolojik iletişime gebeliğin maternal tanınması denir (Rizos ve ark., 2017). Bu sürecin en temel amacı, yeni bir östrus döngüsünün başlamasını durdurmak ve gebeliği

¹ Necmettin Erbakan Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Ereğli, Konya, Türkiye, nkakbulut@erbakan.edu.tr, 0000-0003-3853-9960.

² Necmettin Erbakan Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Ereğli, Konya, Türkiye, halil.yavuz@erbakan.edu.tr, 0000-0001-9226-2937.

destekleyen progesteron salgısının devamlılığını sağlamaktır (Van Soom ve ark., 2011).

Ruminantlarda gebeliğin anne tarafından tanınmasını sağlayan kilit sinyal interferon-tau (IFN- τ) molekülüdür (Rizos ve ark., 2017). Embriyonun trofektoderm hücreleri tarafından sentezlenen IFN- τ , döllenmeyi takip eden 10. ile 25. günler arasında salgılanır ve üretimi özellikle 14. ile 17. günler civarında en yüksek seviyeye ulaşır (Fazeli, 2008; Rizos ve ark., 2017; Wolf ve ark., 2003). IFN- τ molekülleri, parakrin mekanizmalarla rahimdeki östrojen ve oksitosin reseptörlerinin etkinliğini azaltır. Bu durum, rahimden luteolizise neden olan prostaglandin F2 α (PGF2 α) hormonunun pulsatil salınmasını engeller. PGF2 α salgısının baskılanması sayesinde korpus luteum korunur, progesteron sentezi sürer ve embriyonun implantasyonu destekleyen biyokimyasal reaksiyonlar başlar (Wolf ve ark., 2003).

Atlarda gebeliğin anne tarafından kabulü ruminantlardaki interferon-tau gibi değil; embriyonun mekanik gezintisi, veziküller içine paketlenmiş gen/protein paketlerinin karşılıklı transferi ve annenin erken lipid metabolizması adaptasyonunun kusursuz bir senkronizasyonu ile gerçekleşmektedir (Rudolf Vegas ve ark., 2022; Smits ve ark., 2020).

İnsanlarda gebeliğin anne tarafından tanınmasını sağlayan temel endokrin sinyal olan hCG molekülü (Rudolf Vegas ve ark., 2022), gebeliğin kabulünde kritik bir bağışıklık düzenleyicisi olarak da çalışır. hCG, gebeliği destekleyen ve fetusu koruyan düzenleyici T hücrelerinin çoğalmasını teşvik ederken, gebeliğe zarar verebilecek pro-enflamatuar Th17 bağışıklık yanıtlarını aktif olarak kısıtlar (Zhang ve ark., 2023).

3. Hücreler arası iletişim

Hücre dışı veziküller (EV), hücre zarı kaynaklı mikroveziküller ve endozomal kökenli daha küçük boyutlu eksozomları içeren, hücreler arası iletişimin kilit araçlarıdır (Czernek & Döchler, 2020). Bu veziküller, içlerinde protein, lipid, mRNA, mikroRNA (miRNA) ve uzun kodlamayan RNA (lncRNA) gibi genetik ve biyokimyasal kargolar taşıyarak bunları uzak veya yakın hedef hücrelere ulaştırırlar (Bidarimath ve ark., 2017). Fetal-maternal diyalogda, embriyo ve daha sonra plasenta ile anne arasındaki EV transferi çift yönlü olarak gerçekleşir (Kang ve ark., 2023). Embriyo ve plasentadan kaynaklanan eksozomlar, anne kan dolaşımına geçerek annenin bağışıklık ve damar sistemini gebeliğe adapte edecek sinyalleri iletirler (Martin ve ark., 2022). Öte yandan, annenin üreme kanalından salgılanan ve "uterozom" veya "oviduktozom" olarak da bilinen veziküller, sperm ve pre-implantasyon embriyosu ile etkileşime girerek embriyonun rahme tutunmasını ve gelişimini destekler (Rudolf Vegas ve ark., 2022). Bu veziküller,

hedef hücreye ulaştıklarında içerdikleri mRNA'ların işlevsel proteinlere dönüştürülmesini veya miRNA'ların gen susturma faaliyetleri yapmasını sağlayarak alıcı hücrenin fenotipini ve fizyolojisini doğrudan değiştirirler (Sheller-Miller ve ark., 2016).

Embriyo ve anne arasındaki iletişimde en dikkat çekici kargolardan biri miRNA'lar ve lncRNA'lardır. miRNA'lar, hedef mRNA'ların çevirisini durdurarak veya onları yıkarak gen ifadesini hedef hücrede düzenler (Czernek & Döchler, 2020).

4. Embriyo Kaynaklı Veziküllerin Endometriyum Alıcılığı Üzerindeki Etkileri

Konseptüsün anne rahmine başarılı bir şekilde tutunabilmesi, büyük ölçüde embriyodan anneye giden vezikül aracılı sinyallere bağlıdır. Embriyo kaynaklı veziküllerin endometriyum üzerindeki temel etkileri şunlardır:

4.1. İmplantasyon İçin Koordinasyon ve Yapışma

Embriyodan salgılanan EV'ler, annenin endometriyumunu ile iletişim kurarak tutunma sırasındaki koordinasyonu sağlar (Bidarimath ve ark., 2017; Czernek & Döchler, 2020). Örneğin, domuzlarda ve sığırlarda yapılan çalışmalar, embriyodan salınan veziküllerin anne tarafındaki alıcı hücreler tarafından başarılı bir şekilde alınarak embriyonun yapışma kapasitesini artırdığını ve yeni bir doku etkileşimi başlattığını göstermiştir (Bidarimath ve ark., 2017).

4.2. Anjiyogenez ve Hücre Çoğalması

Embriyo kaynaklı EV'ler, annenin rahim içi endotel hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü uyarır (Bidarimath ve ark., 2017). Özellikle miR-150 ve miR-126-5p gibi anjiyojenik miRNA'lar taşıyan veziküller, plasenta yatağında yeni damar ağlarının oluşmasını destekleyerek fetusa besin ve oksijen akışını güvence altına alır (Martin ve ark., 2022).

4.3. Maternal Bağışıklık Toleransı

Anneden genetik olarak farklı olan embriyonun anne bağışıklık sistemi tarafından reddedilmemesi gerekir. Embriyo ve trofoblast hücreleri tarafından salınan veziküller; içerdikleri HLA-G, FasL ve TRAIL gibi moleküller ile anne kanındaki T-hücrelerinin ve doğal katil hücrelerinin aktivasyonunu baskılar (Graf ve ark., 2024). Aynı zamanda düzenleyici T hücrelerinin oluşumunu teşvik ederek ve makrofajları immünosupresif M2 fenotipine dönüştürerek embriyoya karşı annenin bağışıklık toleransını sağlarlar (Martin ve ark., 2022).

5. İmmünolojik Diyalog: Yarı-Yabancı Fetusun Korunması

Gebelikte annenin bağışıklık sistemi, paternal genler içerdiği için genetik olarak yarı-yabancı olan fetusu reddetmemek ile anneyi dış enfeksiyonlara karşı korumak arasında kusursuz bir denge kurmak zorundadır. Geçmişte bu toleransın, annenin bağışıklık sisteminin genel olarak baskılanması veya pro-enflamatuar TH1 yanıtından anti-enflamatuar TH2 yanıtına basit bir kayma ile sağlandığı düşünüldü (Arck & Hecher, 2013). Ancak güncel araştırmalar, fetal reddin önlenmesinin anne ve fetus arasında gerçekleşen aktif, karmaşık ve çok katmanlı bir immünolojik hücresel diyalog ile sağlandığını göstermektedir (Cheng ve ark., 2018).

Bu koruyucu immünolojik diyalogun temel mekanizmaları şunlardır:

5.1. Trofoblastların Antijenik Gizlenmesi ve Sıfır Antijen Sunumu (HLA Modülasyonu)

Fetus ile anne kanının doğrudan temas ettiği bölgelerdeki trofoblast hücreleri, annenin sitotoksik T hücreleri tarafından yabancı olarak algılanmalarını önlemek için klasik, oldukça polimorfik olan MHC Sınıf I (HLA-A ve HLA-B) ile MHC Sınıf II moleküllerinin yüzey ifadelerini kapatırlar (Arck & Hecher, 2013; Hsiao & Patterson, 2012). Bunun yerine, çok az çeşitlilik gösteren (polimorfik olmayan) ve bağışıklık sistemine aitlik mesajı veren klasik olmayan HLA-G, HLA-E ve HLA-F moleküllerini ifade ederler. Özellikle HLA-G, annenin doğal katil (NK) hücreleri, makrofajları ve T lenfositleri üzerindeki LIR-1 gibi inhibitör reseptörlere bağlanarak bu hücrelerin saldırı yeteneklerini doğrudan inaktive eder (Rapacz-Leonard ve ark., 2014).

5.2. Desidual Doğal Katil (dNK) Hücrelerinin Yeniden Programlanması

Rahim zarındaki lökositlerin yaklaşık %70'ini oluşturan desidual doğal katil (dNK) hücreleri, normal NK hücrelerinden farklı olarak fetusa saldırmazlar (Hsiao & Patterson, 2012). Embriyo ve annenin stromal hücreleri tarafından salgılanan CXCL12 gibi kemokinler aracılığıyla bölgeye çağrılan bu hücreler, HLA-C, HLA-E ve HLA-G ile etkileşime girerek fetal büyümeyi ve damar gelişimini destekleyici bir fenotipe bürünürler (Arck & Hecher, 2013). dNK hücreleri aynı zamanda enflamatuar Th17 hücrelerini baskılayarak toleransın sürdürülmesine katkıda bulunur (Cheng ve ark., 2018).

5.3. Tolerogenik Dendritik Hücreler (tDC) ve İndolamin 2,3-Dioksijenaz (IDO) Etkisi

Rahimdeki makrofajlar ve dendritik hücreler (DC), galektin-1 ve IL-10 gibi faktörlerin etkisiyle toleranslayıcı bir duruma kilitlenirler (Arck & Hecher, 2013;

Cheng ve ark., 2018). Bu hücreler ve trofoblastlar, İndolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) adı verilen bir immünomodülatör enzim salgılar. IDO, ortamdaki esansiyel bir amino asit olan triptofanı hızla tüketerek, fetusa saldırma potansiyeli olan maternal T hücrelerinin çoğalmasını durdurur ve onları etkisiz hale getirir (Hsiao & Patterson, 2012; Rapacz-Leonard ve ark., 2014).

5.4. Düzenleyici T Hücrelerinin (Tregs) Genişlemesi ve Efektör T Hücrelerinin Apoptozu

Maternal toleransın en güçlü kalkanlarından biri, antijenlere özgü CD4+ FoxP3+ düzenleyici T hücrelerinin gebeliğin çok erken dönemlerinden itibaren rahimde ve sistemik dolaşımda hızla çoğalmasındır. Treg hücreleri, fetusa karşı oluşabilecek zararlı bağışıklık yanıtlarını aktif olarak baskılar (Cheng ve ark., 2018). Öte yandan, bağışıklık bariyerini aşır fetusa ulaşmaya çalışan aktifleşmiş maternal T hücreleri için trofoblastlar adeta bir mayın tarlası oluştururlar. Trofoblast hücreleri yüzeylerinde FasL, TRAIL ve PD-L1 gibi ölüm mesajcıları bulundurur (Czernek & Döchler, 2020). Bu moleküller, aktifleşmiş T hücrelerinin ilgili reseptörlerine bağlandığında, onlarda programlanmış apoptozu tetikleyerek fetusa zarar vermelerini engeller (Arck & Hecher, 2013).

5.5. Hücre Dışı Veziküllerin (EV'ler) Uzak Mesafe İmmünoşüpresyonu

Embriyo ve plasenta kaynaklı eksozomlar, lokal temasın ötesine geçerek anne dolaşımına katılır ve sistemik bir immünoşüpresyon sağlar. Plasental eksozomlar, tıpkı kaynaklandıkları trofoblastlar gibi yüzeylerinde FasL, PD-L1 ve TRAIL taşıyarak maternal T hücrelerinde apoptozu indükler. İçerdikleri MIC-A ve MIC-B ligandları sayesinde anne kanındaki NK hücrelerinin NKG2D aktive edici reseptörlerini baskılayarak sitotoksik faaliyetlerini durdururlar. Eksozom kargosunda bulunan HSPE1 gibi moleküller, anne dolaşımındaki T hücrelerinin doğrudan koruyucu Treg hücrelerine dönüşmesini teşvik eder. İçerdikleri glikosfingolipidler (GSL) aracılığıyla anne makrofajlarının pro-enflamatuar M1 fenotipinden ziyade, immünoşüpresif ve doku onarıcı M2 fenotipine kaymasını sağlarlar (Czernek & Döchler, 2020).

5.6. Epigenetik Susturma ve Kemokin Kısıtlaması

Annenin desidual stromal hücreleri, enflamasyon bölgelerine lökosit çeken CXCL9, CXCL10 ve CCL5 gibi kemokinlerin üretiminden sorumlu genleri epigenetik olarak metilasyon yoluyla susturur. Bu mekanizma, fetusa zarar verebilecek pro-enflamatuar T hücrelerinin rahim bölgesine girişini fiziksel olarak sınırlandırarak toleransın bozulmasını engeller (Arck & Hecher, 2013).

6. Plasentasyon Döneminde İletişim: Hücre Göçü ve Vaskülarizasyon

Plasentasyon, embriyonun anne rahmine tutunmasıyla başlayan ve anne ile fetus arasında hayati besin ve gaz alışverişini sağlayacak karmaşık damar ağlarının kurulmasını içeren dinamik bir süreçtir. Bu süreçte anne ve fetus arasındaki iletişimin merkezinde, embriyonun dış tabakasından farklılaşan trofoblast hücreleri yer alır (Martin ve ark., 2022). Plasentasyon dönemindeki feto-maternal etkileşim temel olarak hücresel göç ve yeni damar oluşumu ekseninde gerçekleşir.

6.1. Hücre Göçü ve Trofoblast İnvazyonu

İmplantasyon sonrasında blastokistin dış tabakası (trofektoderm) hızla çoğalarak sinsityotrofoblastlara ve sitotrofoblastlara farklılaşır (Martin ve ark., 2022). Villerin uç kısımlarında yer alan sitotrofoblastlar, son derece göçmen ve istilacı yeteneklere sahip olan ekstrasvillöz trofoblastlara (EVT) dönüşürler. EVT'ler anne desiduasına doğru göç ederken, hücresel iletişim sayesinde yüzeylerindeki adhezyon moleküllerinin sunumunu değiştirerek adeta endotel hücrelerine benzer özellikler kazanırlar (Hsiao & Patterson, 2012). Bu göç sırasında, anne ve embriyo kaynaklı sinyallerin (TNF α , IL-1b, TGFb, EGF gibi) uyarısıyla Matris Metalloproteinazları (özellikle MMP-2 ve MMP-9) salgılanır. MMP'ler, hücre dışı matrisi (ECM) sindirerek EVT'lerin doku içinde fiziksel olarak ilerleyebilmesine olanak tanır (Idelevich & Vilella, 2020). Ayrıca hücre göçü ve hücresel tutunmada önemli olan alfa v beta 3 ($\alpha\beta3$) integrinleri de bu süreçte hem trofoblastlar hem de maternal endotel hücreleri tarafından yüksek oranda ifade edilir (Paul & Ain, 2023).

6.2. Spiral Arterlerin Yeniden Şekillenmesi

Göç eden EVT'lerin en kritik görevlerinden biri, fetusa yeterli kan akışını güvence altına almak için anneye ait spiral arterlerin yeniden şekillenmesini koordine etmektir.

İnterstisyel ve endovasküler EVT'ler, spiral arterlerin içine girerek buradaki anneye ait endotel ve düz kas hücrelerinin programlanmış hücre ölümünü tetikler (Hsiao & Patterson, 2012). Bu karşılıklı etkileşim ve hücresel yıkım sayesinde, dar ve yüksek dirençli olan spiral arterler, kas tabakasını kaybederek geniş çaplı, düşük dirençli ve yüksek kapasiteli kanallara dönüşür (Czernek & Dühler, 2020). Bu hayati yeniden şekillenme sürecinin başarısız olması durumunda plasentaya yetersiz kan gider ve artan oksidatif stres sonucunda sFLT1 gibi anti-angiyojenik faktörler salgılanarak preeklampsisi ve fetal büyüme geriliği (IUGR) gibi tehlikeli gebelik komplikasyonları ortaya çıkar (Jacobsen ve ark., 2025; Kramer ve ark., 2023).

6.3. Vaskülarizasyon ve Anjiyogenez

Plasental damar ağının oluşturulması, pluripotent kök hücrelerden sıfırdan damar oluşumunu ifade eden vaskülojenez ve mevcut damar ağından yeni dallanmaların oluştuğu anjiyogenez olmak üzere iki aşamada yürütülür. Bu süreçler anne ve fetus arasındaki kusursuz bir biyokimyasal sinyalleşme ile yönetilir:

6.3.1. Temel Büyüme Faktörleri

Damar gelişimini yöneten temel moleküller Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) ve Plasental Büyüme Faktörü (PlGF) ile bunların bağlandığı VEGFR-1 (Flt1) ve VEGFR-2 (Flk1) reseptörleridir.

6.3.2. Hipoksi Sinyalleşmesi

Erken gebelik dönemindeki düşük oksijenli ortam, bir stres faktöründen ziyade anjiyogenezi başlatan çok önemli bir sinyaldir. Hipoksi, hücre içinde HIF-1 α (Hipoksiyle İndüklenen Faktör 1-alfa) molekülünü stabilize eder; çekirdeğe giden HIF-1 α ise VEGF genlerinin ifadesini artırarak plasental anjiyogenezi ve EVT göçünü şiddetle uyarır (Sandovici ve ark., 2012).

6.3.3. Hücre Dışı Veziküllerin (EV) Rolü

Klasik büyüme faktörlerinin yanı sıra, hücre dışı veziküllerde damarlanma sürecinde mesajcı olarak görev yapar. Erken embriyodan ve plasentadan salgılanan eksozomlar, içlerinde doğrudan VEGFA proteini ve miR-210-3p, miR-376c-3p, miR-126-5p gibi spesifik anjiyojenik miRNA'lar taşıyarak anne rahmindeki endotel hücrelerinin çoğalmasını, göç etmesini ve yeni damar tüpleri oluşturmasını aktif olarak teşvik ederler (Czernek & Döchler, 2020).

7. Metabolik ve Endokrinolojik Etkileşim

Başarılı bir gebelik, anne ile fetus arasında beslenme durumunun ve metabolik taleplerin çift yönlü olarak iletildiği kusursuz bir metabolik ve endokrinolojik iletişime bağlıdır (Bowman ve ark., 2021). Bu dinamik iletişim sadece basit bir madde alışverişi değil; dolaşımdaki metabolitler, endokrin moleküller ve hücre dışı veziküller aracılığıyla yürütülen aktif bir biyolojik diyalog sürecidir (Tozuka ve ark., 2009).

Bu diyalogun başlıca mekanizmaları şunlardır:

7.1. Gebeliğe Özgü Maternal Metabolik Adaptasyonlar

Gebeliğin ilerlemesiyle birlikte anne bedeni, yüksek anabolik talepleri olan fetusu besleyebilmek için bir dizi fizyolojik uyum süreci geçirir. Annenin

metabolik esnekliği ve enerji rezervleri artarken, fetusa kesintisiz glikoz akışını güvence altına almak amacıyla annede fizyolojik bir periferik insülin direnci gelişir. Annenin kendi dokularının glikoz kullanımını kısıtlayarak bunu fetusa yönlendirmesini sağlayan bu durum, özellikle plasentadan salgılanan büyüme hormonları ve diğer endokrin moleküller tarafından tetiklenir (Bowman ve ark., 2021).

7.2. Plasental Besin Algılama ve mTOR Yolağı

Gelişmekte olan fetusun temel besin ve sinyal geçiş noktası olan plasenta, pasif bir filtreden ziyade aktif bir metabolik sensör olarak görev yapar. Bu algılama mekanizmasının merkezinde mTOR (mechanistic target of rapamycin) sinyal yolağı bulunur.

Plasental mTOR yolağı, anne dolaşımındaki amino asit ve besin seviyelerini algılayarak trofoblastların hücre zarına yerleşecek olan spesifik amino asit taşıyıcılarının miktarını ve aktivitesini düzenler (Bowman ve ark., 2021; Kramer ve ark., 2023). Fetustan ve plasentadan salgılanan İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (özellikle IGF-1 ve IGF-2), bu iletim hattını uyararak amino asit ve glikoz tedarikinin fetal taleplere göre artırılmasını sağlar (Reik ve ark., 2003). Fetusun ana enerji kaynağı olan glikoz ise, plasentada yoğun olarak ifade edilen GLUT-1, GLUT-3 ve GLUT-4 gibi özelleşmiş glikoz taşıyıcı proteinleri aracılığıyla fetusa aktarılır (Stanirowski ve ark., 2018).

7.3. Kilit Endokrin Mesajlar: Adiponektin, Leptin ve OGT

Anne ve fetus arasındaki endokrin iletişimde rol oynayan özelleşmiş hormonlar ve enzimler, hem anlık metabolik dengeyi kurar hem de fetusun ileriki yaşantısını programlar:

7.3.1. Adiponektin

Maternal adiponektin, primer trofoblastlarda insülin fonksiyonunu inhibe eder ve iskelet kaslarında yağ asidi oksidasyonunu düzenler. Araştırmalar, maternal obezitede azalan adiponektin seviyelerinin normalleştirilmesinin fetal aşırı büyümeyi ve yavruda oluşabilecek olumsuz insülin direncini önleyebildiğini göstermektedir (Aye ve ark., 2014).

7.3.2. Leptin ve CRH

Annenin enerji ve yağ depolarını yansıtan leptin hormonu, özellikle erken gelişim döneminde çoklu organ olgunlaşmasını destekler ve beyinde iştahı düzenleyen sinir ağlarının kalıcı olarak kurulmasını sağlar (Chavatte-Palmer ve ark., 2024). Maternal obezite gibi stres durumlarında yenidoğandaki normal

leptin zirvesi kaybolabilir ve bu eksiklik yavrunun ergenlik dönemi ile doğurganlık özelliklerini doğrudan etkiler. Ayrıca, plasentadan ve fetal zarlardan yüksek miktarda salgılanan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), doğumun zamanlamasını belirleyen bir plasental saat olarak görev yapar (Tozuka ve ark., 2009).

7.3.3.O-GlcNAc transferaz (OGT)

Plasentada bulunan bu enzim, maternal glukokortikoid maruziyeti veya diyet değişimleri gibi faktörleri algılayan ve feto-maternal stresi cinsiyete özgü bir biçimde fetusa aktaran çok önemli bir epigenetik ve metabolik sinyal aracıdır (Nugent ve ark., 2018).

7.3.4. DOHaD ve Fetal Metabolik Programlama

Maternal-fetal metabolik diyalogun herhangi bir nedenle bozulması (annenin yetersiz beslenmesi, aşırı obezite veya gestasyonel diyabet gibi durumlar), sadece gebelik komplikasyonlarına yol açmakla kalmaz; aynı zamanda Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri (DOHaD) kavramıyla açıklanan kalıcı bir fetal programlamaya neden olur (Bowman ve ark., 2021; Kramer ve ark., 2023).

8. Fetal-Maternal İletişimde Kesintiler ve Klinik Sonuçları

Gebelik boyunca anne ve fetus arasında kurulan hücresel, immünolojik ve metabolik diyalogun kusursuz bir şekilde işlemesi, sağlıklı bir gebelik için zorunludur. Ancak enfeksiyonlar, maternal stres, yetersiz beslenme veya immünolojik uyumsuzluklar gibi nedenlerle bu hassas iletişim ağında meydana gelen kesintiler ve yanlış sinyalleşmeler, yalnızca gebelik komplikasyonlarına yol açmakla kalmaz; aynı zamanda DOHaD kavramı çerçevesinde hem annenin hem de yavru uzun vadeli sağlığını kalıcı olarak etkiler (Arck & Hecher, 2013; Kramer ve ark., 2023). Fetal-maternal iletişimdeki bozulmaların temel klinik sonuçları şunlardır:

8.1. Preeklampsi ve Plasental Fonksiyon Bozukluğu

Preeklampsi, temel olarak anne ve fetus arasındaki hücresel ve immünolojik diyalogun erken gebelik döneminde bozulmasıyla ortaya çıkan iki aşamalı bir hastalıktır. İlk aşamada, ekstrasvillöz trofoblastların anne rahmine sığ bir şekilde invaze olması ve spiral arterlerin yeterince yeniden şekillendirilememesi sonucunda plasentada hipoksi ve oksidatif stres gelişir. Stres altındaki plaseenta, anne dolaşımına aşırı miktarda sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) ve sEng gibi anti-anjiyojenik faktörler salgılar; bu faktörler anjiyojenik sinyalleri (VEGF ve PlGF) bloke ederek annede şiddetli endotel disfonksiyonuna ve hipertansiyona

neden olur. İmmünolojik açıdan bakıldığında, preeklampside annenin bağışıklık sisteminin fetusu tolere etmesini sağlayan fetusa özgü Düzenleyici T hücrelerinin (Tregs) klonal genişlemesinde yetersizlik ve hücresel yaşlanma görülür. Bu tolerans eksikliği, maternal kan dolaşımına geçen artmış fetal mikrokimalizm ile birleştiğinde şiddetli bir maternal immün reaksiyona zemin hazırlar (Jacobsen ve ark., 2025).

8.2. Erken Doğum ve Aşırı Mikrokimalizm

Normal gebelikte anne ve fetus arasındaki hücre geçişi toleransı artırırken, enflamasyona bağlı erken doğumlarda bu bariyerin yıkıldığı görülmektedir. Spontan erken doğum vakalarında, fetal kord kanında bulunan anneye ait lökositlerin ve özellikle T hücrelerinin seviyesinin belirgin şekilde arttığı saptanmıştır (Wegorzewska ve ark., 2014). Yüksek enflamatuvar sitokinlerin ve aşırı maternal hücre girişinin, fetal bağışıklık sistemini erken uyararak maternal antijenlere karşı bir fetal efektör T hücresi yanıtı başlattığı düşünülmektedir. Fetustan anneye yönelik bu reddedilme benzeri yanıt, rahim kasılmalarını tetikleyen sinyal kaskadını aktive ederek erken doğuma neden olur (Jacobsen ve ark., 2025). Ayrıca fetal cerrahi gibi müdahalelerin de hücre trafiğini bozarak maternal T hücrelerinin fetusa saldırmasına ve fetal ölüme yol açabildiği hayvan modellerinde gösterilmiştir (Jeanty ve ark., 2014).

8.3. İntrauterin Büyüme Geriliği (IUGR) ve Makrozomi

Metabolik iletişimdeki aksaklıklar, doğrudan fetal büyüme sapmalarıyla sonuçlanır. Plasental besin sensörü olan mTOR sinyal yolağının ve Sistem A gibi amino asit taşıyıcılarının baskılanması, plasentadan fetusa besin akışını kısıtlayarak İntrauterin Büyüme Geriliğine (IUGR) neden olur (Bowman ve ark., 2021). Tam tersi bir senaryoda, annenin obez olduğu veya gebelik diyabeti yaşadığı durumlarda maternal adiponektin seviyeleri düşer ve insülin artar. Bu durum, plasentadaki taşıyıcı kapasitesinin inhibe edilememesine yol açarak fetusa gereğinden fazla besin pompalanmasına ve iri bebek (LGA/Makrozomi) doğumlarına yol açar (Paul & Ain, 2023).

8.4. Nörogelişimsel Bozukluklar

Maternal İmmün Aktivasyon (MIA) olarak bilinen; gebelikte geçirilen viral/bakteriyel enfeksiyonlar, stres veya yetersiz beslenme gibi annedeki enflamatuvar olaylar, plasental sinyalleşmeyi bozarak fetusta nörogelişimsel bozuklukların temelini atar. Annedeki bir enfeksiyon anında salgılanan sitokinler (özellikle IL-6), plasenta aracılığıyla fetusa iletilerek fetal beyin gelişiminde; astrosit gelişiminin bozulması, mikrogliyal aktivasyon, beyaz madde hasarı ve

kan-beyin bariyeri bütünlüğünün zedelenmesi gibi bir dizi yapısal hasara neden olur. Epidemiolojik çalışmalar ve hayvan modelleri, plasenta fonksiyon bozukluğuna yol açan bu tür anne-fetus iletişim kesintilerinin, çocukta otizm spektrum bozukluğu, şizofreni ve serebral palsi gelişim riskini belirgin şekilde artırdığını göstermektedir. Hatta bazı otizm vakalarında anneden fetusa geçen otoantikorların fetal beyin proteinlerini hedef aldığı gösterilmiştir (Hsiao & Patterson, 2012).

8.5. Annede Otoimmün Hastalıklar ve Uzun Vadeli Etkiler

Gebelikte annenin dolaşımına katılan fetal hücrelerin, doğumdan sonra on yıllar boyunca annenin çeşitli dokularında (kan, kalp, tiroid, deri) canlı kalabildiği kanıtlanmıştır. Bu kalıcı fetal hücreler, annenin vücudunda doku onarımı gibi faydalı roller üstlenebileceği gibi, bağışıklık sisteminin bu yarı-yabancı hücreleri hedef alması sonucunda kronik graft-versus-host benzeri reaksiyonlar başlatabilir. Literatürde, artmış fetal mikrokimeralizmin annede skleroderma, Hashimoto tiroiditi, sistemik skleroz ve lupus nefriti gibi otoimmün hastalıkların patogeneziyle ilişkili olduğu güçlü bir şekilde öne sürülmektedir ve bu durum otoimmün hastalıkların neden kadınlarda çok daha sık görüldüğünü kısmen açıklamaktadır (Jacobsen ve ark., 2025; Jeanty ve ark., 2014).

9. Geleceğe Yönelik Bakış ve Teknolojik Yaklaşımlar

Anne ve fetus arasındaki karmaşık etkileşimin daha derinlemesine anlaşılması, gelişen teknolojiler sayesinde üreme tıbbında devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Gelecekteki tanı ve tedavi stratejilerini şekillendirecek başlıca teknolojik yaklaşımlar şunlardır:

9.1. Omik Teknolojileri (Transkriptomik, Proteomik ve Lipidomik)

Gelişmiş kütle spektrometrisi ve yeni nesil dizileme teknolojileri, hücresel etkileşimleri bütüncül bir şekilde analiz etmemize olanak tanımaktadır (Wolf ve ark., 2003). Örneğin, erken gebelikteki lipidomik analizler, progesteron seviyelerinde henüz bir fark yokken bile gebeliğin 7. gününde artan *BA 24:1;O5* safra asidinin oldukça hassas bir erken tanı biyobelirteci olabileceğini göstermiştir (Perera ve ark., 2024). Anne ve fetal plazmanın boylamsal metabolomik ve proteomik profillemesi, preeklampsi veya gestasyonel diyabet gibi komplikasyonlar ortaya çıkmadan önce risk altındaki hastaları tespit etmek için sistem biyolojisi yaklaşımlarının temelini oluşturmaktadır (Bowman ve ark., 2021).

9.2. Sıvı Biyopsi: Hücre Dışı Veziküller (EV'ler) ve cffDNA

Anne kanında dolaşan plasenta ve embriyo kaynaklı hücre dışı veziküllerin ve içerdikleri mikroRNA'ların (miRNA) izolasyonu, fetusa veya anneye zarar vermeden gebelik takibi yapmak için mükemmel bir sıvı biyopsi aracı sunmaktadır (Martin ve ark., 2022). Gebelik komplikasyonlarını öngörmenin yanı sıra, bu veziküllerin ve taşıdıkları kargoların (örneğin spesifik miRNA'lar) gelecekte doku rejenerasyonu veya bağışıklık modülasyonu için doğrudan terapötik ajanlar olarak kullanılması hedeflenmektedir (Idelevich & Vilella, 2020). Ayrıca, dolaşımdaki hücre dışı fetal DNA (cffDNA) taramaları ve hücre dışı mikrokimializm analizleri anne ve çocuk sağlığını uzun vadeli değerlendirmek için vazgeçilmez bir araç olmaya devam edecektir (Cheng ve ark., 2018; Graf ve ark., 2024).

9.3. Epigenetik Tedaviler

DNA metilasyonu (DNMT enzimleri) ve histon modifikasyonları gibi epigenetik mekanizmalar, çevresel sinyalleri kalıcı hücre dışı hafızaya dönüştürür. Gelecekte kişiselleştirilmiş üreme tıbbında, bu metilasyon ve asetilasyon hatalarını düzeltebilecek epigenetik temelli ilaçların kısırılık veya gebelik komplikasyonlarının tedavisinde çığır açıcı bir rol oynaması beklenmektedir (Tisato ve ark., 2025).

9.4. Sistem Biyolojisi, *In Silico* Modelleme ve İletişim Ağları

Anne ve fetus arasındaki iletişimi anlamak için sadece *in vivo* veya *in vitro* çalışmalar yeterli değildir. Elde edilen devasa verilerin, bilgisayar tabanlı *in silico* hesaplamalı modellemeler ile analiz edilmesi ve bir İnteraktom haritasının çıkarılması hedeflenmektedir (Fazeli, 2008). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, gebelik boyunca anne kanındaki sitokinlerin ve hormonların ölçümü ile yönlendirilmiş ve ağırlıklı bir hücreler arası kablosuz iletişim ağı haritalandırılmıştır. Bu tür ağ analizleri, embriyonun veya anne adayının sağlık durumunu gerçek zamanlı izlemek ve hastalığı henüz gelişmeden tahmin etmek için yeni nesil algoritmalar sunmaktadır (Zhao ve ark., 2019).

10. Sonuç

Anne ve fetus arasındaki diyalog , sadece bir besin alışverişi veya tek yönlü bir hormon transferi değil; immünolojik, metabolik, endokrinolojik ve genetik dillerin aynı anda konuşulduğu son derece karmaşık, çift yönlü bir biyolojik iletişim ağıdır (Tozuka ve ark., 2009). Bu süreçte embriyo/fetus, sadece pasif bir yolcu değil, salgıladığı hücre dışı veziküller, hormonlar ve hücreler aracılığıyla

annenin fizyolojisini kendi lehine yönlendiren aktif bir programlayıcıdır (Wolf ve ark., 2003).

Bu moleküler diyalogdaki ufacık bir sinyal hatası, gürültü veya kesinti; sadece preeklampsi, erken doğum veya büyüme geriliği gibi acil gebelik komplikasyonlarına yol açmakla kalmaz (Martin ve ark., 2022). Aynı zamanda Sağlık ve Hastalığın Gelişimsel Kökenleri (DOHaD) ilkesi gereğince, fetusun uzun vadeli nörogelişimini, metabolizmasını ve annenin ileriki yaşamındaki otoimmünite risklerini de kalıcı olarak programlar (Bowman ve ark., 2021).

Sonuç olarak, fetal-maternal etkileşimin omik teknolojiler, *in silico* modellemeler ve epigenetik çalışmalar ışığında tam olarak deşifre edilmesi, üreme tıbbında reaktif bir yaklaşımdan ziyade proaktif ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma geçişi sağlayacaktır. Gelecekte bu iletişim ağının şifrelerinin çözülmesi, yalnız sağlıklı gebelik oranlarını artırmakla kalmayacak, aynı zamanda hem bugünün hem de gelecek nesillerin yaşam boyu sağlığını güvence altına alacak devrimsel klinik stratejilerin kapısını aralayacaktır.

Kaynakça

- Arck, P. C., & Hecher, K. (2013). Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nature medicine*, 19(5), 548-556.
- Aye, I. L., Gao, X., Weintraub, S. T., Jansson, T., & Powell, T. L. (2014). Adiponectin inhibits insulin function in primary trophoblasts by PPAR α -mediated ceramide synthesis. *Molecular Endocrinology*, 28(4), 512-524.
- Bidarimath, M., Khalaj, K., Kridli, R. T., Kan, F. W., Koti, M., & Tayade, C. (2017). Extracellular vesicle mediated intercellular communication at the porcine maternal-fetal interface: A new paradigm for conceptus-endometrial cross-talk. *Scientific reports*, 7(1), 40476.
- Bowman, C. E., Arany, Z., & Wolfgang, M. J. (2021). Regulation of maternal–fetal metabolic communication. *Cellular and molecular life sciences*, 78(4), 1455-1486.
- Chavatte-Palmer, P., Couturier-Tarrade, A., & Rousseau-Ralliard, D. (2024). Intra-uterine programming of future fertility. *Reproduction in Domestic Animals*, 59(5), e14475.
- Cheng, S. B., Davis, S., & Sharma, S. (2018). Maternal-fetal cross talk through cell-free fetal DNA, telomere shortening, microchimerism, and inflammation. *American Journal of Reproductive Immunology*, 79(5), e12851.
- Czernek, L., & D  chler, M. (2020). Exosomes as messengers between mother and fetus in pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4264.
- Fazeli, A. (2008). Maternal communication with gametes and embryos. *Theriogenology*, 70(8), 1182-1187.
- Graf, I., Urbchat, C., & Arck, P. C. (2024). The ‘communicatome’ of pregnancy: spotlight on cellular and extravesicular chimerism. *EMBO molecular medicine*, 16(4), 700.
- Hsiao, E. Y., & Patterson, P. H. (2012). Placental regulation of maternal-fetal interactions and brain development. *Developmental neurobiology*, 72(10), 1317-1326.
- Idelevich, A., & Vilella, F. (2020). Mother and embryo cross-communication. *Genes*, 11(4), 376.
- Jacobsen, D. P., Fjeldstad, H. E., Olsen, M. B., Sugulle, M., & Staff, A. C. (2025). Microchimerism and pregnancy complications with placental dysfunction. *Seminars in immunopathology*,
- Jeanty, C., Derderian, S. C., & MacKenzie, T. C. (2014). Maternal–fetal cellular trafficking: clinical implications and consequences. *Current opinion in pediatrics*, 26(3), 377-382.

- Kang, M., Blenkiron, C., & Chamley, L. W. (2023). The biodistribution of placental and fetal extracellular vesicles during pregnancy following placentation. *Clinical Science*, 137(5), 385-399.
- Kramer, A. C., Jansson, T., Bale, T. L., & Powell, T. L. (2023). Maternal-fetal cross-talk via the placenta: influence on offspring development and metabolism. *Development*, 150(20), dev202088.
- Martin, C., Bergamelli, M., Malnou, C. E., & D'Angelo, G. (2022). Placental extracellular vesicles in maternal-fetal communication during pregnancy. *Biochemical Society Transactions*, 50(6), 1785-1795.
- Nugent, B. M., O'Donnell, C. M., Epperson, C. N., & Bale, T. L. (2018). Placental H3K27me3 establishes female resilience to prenatal insults. *Nature communications*, 9(1), 2555.
- Paul, M., & Ain, R. (2023). Evaluation of Molecular Interactions and Cellular Dynamics at the Maternal-Fetal Interface During Placental Morphogenesis. In *Trophoblasts: Methods and Protocols* (pp. 45-76). Springer.
- Perera, T. R. W., Bromfield, E. G., Gibb, Z., Nixon, B., Sheridan, A. R., Rupasinghe, T., Skerrett-Byrne, D. A., & Swegen, A. (2024). Plasma Lipidomics Reveals Lipid Signatures of Early Pregnancy in Mares. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(20), 11073. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/20/11073>
- Rapacz-Leonard, A., Dąbrowska, M., & Janowski, T. (2014). Major histocompatibility complex I mediates immunological tolerance of the trophoblast during pregnancy and may mediate rejection during parturition. *Mediators of inflammation*, 2014(1), 579279.
- Reik, W., Constância, M., Fowden, A., Anderson, N., Dean, W., Ferguson-Smith, A., Tycko, B., & Sibley, C. (2003). Regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes. *The Journal of physiology*, 547(1), 35-44.
- Rizos, D., Maillo, V., Sánchez-Calabuig, M.-J., & Lonergan, P. (2017). The consequences of maternal-embryonic cross talk during the periconception period on subsequent embryonic development. *Periconception in Physiology and Medicine*, 69-86.
- Rudolf Vegas, A., Hamdi, M., Podico, G., Bollwein, H., Fröhlich, T., Canisso, I. F., Bauersachs, S., & Almiñana, C. (2022). Uterine extracellular vesicles as multi-signal messengers during maternal recognition of pregnancy in the mare. *Scientific reports*, 12(1), 15616.
- Sandovici, I., Hoelle, K., Angiolini, E., & Constância, M. (2012). Placental adaptations to the maternal–fetal environment: implications for fetal growth

- and developmental programming. *Reproductive biomedicine online*, 25(1), 68-89.
- Sheller-Miller, S., Lei, J., Saade, G., Salomon, C., Burd, I., & Menon, R. (2016). Feto-maternal trafficking of exosomes in murine pregnancy models. *Frontiers in pharmacology*, 7, 432.
- Smits, K., Gansemans, Y., Tilleman, L., Van Nieuwerburgh, F., Van De Velde, M., Gerits, I., Ververs, C., Roels, K., Govaere, J., & Peelman, L. (2020). Maternal recognition of pregnancy in the horse: are microRNAs the secret messengers? *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 419.
- Stanirowski, P. J., Szukiewicz, D., Pazura-Turowska, M., Sawicki, W., & Cendrowski, K. (2018). Placental expression of glucose transporter proteins in pregnancies complicated by gestational and pregestational diabetes mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*, 42(2), 209-217.
- Tisato, V., D'Aversa, E., Salvatori, F., Sbracia, M., Peluso, G., Scarpellini, F., & Gemmati, D. (2025). Epigenetic mechanisms in maternal-fetal crosstalk: inter- and trans-generational inheritance. *Epigenomics*, 17(17), 1303-1322.
- Tozuka, Y., Wada, E., & Wada, K. (2009). "Bio-communication" between mother and offspring: lessons from animals and new perspectives for brain science. *Journal of pharmacological sciences*, 110(2), 127-132.
- Van Soom, A., Wydooghe, E., Heras, S., & Vandaele, L. (2011). Alternative models for the study of embryo–maternal cross-talk and signaling molecules from fertilisation to implantation. *Reproduction, Fertility and Development*, 23(8), iii-v.
- Wegorzewska, M., Le, T., Tang, Q., & MacKenzie, T. C. (2014). Increased maternal T cell microchimerism in the allogeneic fetus during LPS-induced preterm labor in mice. *Chimerism*, 5(3-4), 68-74.
- Wolf, E., Arnold, G., Bauersachs, S., Beier, H., Blum, H., Einspanier, R., Fröhlich, T., Herrler, A., Hiendleder, S., & Kölle, S. (2003). Embryo-maternal communication in bovine—strategies for deciphering a complex cross-talk. *Reproduction in Domestic Animals*, 38(4), 276-289.
- Zhang, Y., Liu, Z., & Sun, H. (2023). Fetal-maternal interactions during pregnancy: a 'three-in-one' perspective. *Frontiers in immunology*, 14, 1198430.
- Zhao, M., Liu, T., & Pang, G. (2019). Intercellular wireless communication network between mother and fetus in rat pregnancy-a study on directed and weighted network. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 17(1), 40.

10. Bölüm

Sağlıkta Üretken Yapay Zekânın Sistem Başarısı: İletişim Kalitesi, Yapay Zeka Sağlık Okuryazarlığı ve Yönetişim Üzerine Kavramsal Bir Çerçeve

Mansur BEŞTAŞ¹, Abdurrezzak ÇELİK²

1. Giriş

Yapay zekâ uygulamalarının sağlık hizmetlerinde kullanımı, klinik karar desteğinin ötesine geçerek hasta bilgilendirme, sağlık eğitimi ve hasta ile sağlık çalışanı arasındaki iletişimi kapsayan daha geniş bir alana yayılmıştır. Üretken yapay zekâ ve büyük dil modelleri, doğal dilde sorulan sağlık sorularını yorumlayabilmeleri ve doğrudan yanıt üretebilmeleri nedeniyle bu dönüşümde ayrı bir yer edinmiştir. Hu vd. (2025), hasta mesajlarına yanıt hazırlanmasında üretken yapay zekâyı inceleyen 23 ampirik çalışmada bilgi kalitesi, iletişim kalitesi, kullanıcı deneyimi ve verimliliğin ayrı değerlendirme alanları olarak ele alındığını göstermiştir.

Yapay zekâ destekli iletişim, hastanın bir sohbet robotuna doğrudan soru sormasıyla sınırlı değildir; sistemler sağlık çalışanının hastaya vereceği yanıtın hazırlanmasına da yardımcı olabilmektedir (Hu vd., 2025). Dünya Sağlık Örgütü de büyük çok modlu modellerin kullanımını klinik bakım, hastaların doğrudan kullanımı, idari görevler, eğitim ve araştırma gibi alanlarda ele almaktadır (World Health Organization [WHO], 2024). Bu çeşitlilik, yapay zekâ destekli sağlık iletişiminin sağlık hizmetinin bilgi ve iletişim süreçlerine yerleşen bir bilişim sistemi olarak incelenmesini gerekli kılmaktadır.

Sağlık alanında bir yapay zekâ sisteminin başarısı yalnızca teknik performansla açıklanamaz. DeLone ve McLean (2003), bilgi sistemlerinin başarısını sistem kalitesi, bilgi kalitesi ve hizmet kalitesi ile bunların kullanım, kullanıcı memnuniyeti ve net fayda üzerindeki ilişkileri üzerinden ele almakta; sağlık chatbotlarına yönelik güncel çalışmalar da bu çerçeveye güveni eklemektedir (Sarhan vd., 2026). Ancak klasik ölçütler hasta ile yapay zekâ arasındaki iletişimi tek başına açıklamamaktadır: Tıbben doğru bir yanıt hastanın anlayamayacağı bir dilde sunulabilir, anlaşılır ve ikna edici bir yanıt ise eksik veya hatalı bilgi içerebilir. Hu vd. (2025), bilgi kalitesinin doğruluk ve bütünlük,

¹ Doç. Dr., Bitlis Eren Üniversitesi, İşletme, 0000-0002-8192-2044

² Bağımsız Araştırmacı, 0000-0003-1128-534X

iletişim kalitesinin ise empati, üslup, okunabilirlik ve açıklık gibi göstergelerle ayrı değerlendirildiğini belirtmektedir.

İletişimin niteliği yapay zekâ öncesindeki tıbbi iletişim çalışmalarında da temel bir sorun alanıdır (Nowina Konopka, 2023); sağlık konuşma ajanlarında dil kullanımı güven, memnuniyet ve etkileşimle ilişkilidir (Shan vd., 2022) ve iletişim yeterliliği ayrı bir değerlendirme alanı olarak incelenmektedir (Qin vd., 2025). Hastanın bilgiyi anlaması ise sağlık okuryazarlığını gündeme getirmektedir. Sørensen vd. (2012), sağlık okuryazarlığını sağlık bilgisine erişme, bilgiyi anlama, değerlendirme ve uygulama yeterlilikleri üzerinden kavramsallaştırmış; Scherenberg (2026), yapay zekâ sağlık okuryazarlığında göre ve uygunluk, kullanım bağlamı ve eleştirel doğrulanabilirliği öne çıkarmıştır. Sistemin anlaşılabilir tasarlanması da gereklidir (Ivic vd., 2026).

Sağlık bilgisinin hassas niteliği, güven ve yönetişim sorunlarını da sistem başarısının parçası hâline getirmektedir. WHO (2024), yanlış veya eksik bilgi, otomasyon yanlışlığı, mahremiyet, siber güvenlik ve eşişsizlik risklerine işaret etmektedir. Lee ve See (2004), otomasyonda güveni koşulsuz inanç değil, sistemin gerçek yetenek ve sınırlılıklarıyla uyumlu bir dayanma davranışı olarak ele almakta; bu yaklaşım, yapay zekâya ne aşırı ne de yetersiz güven duyulmasını hedefleyen kalibre edilmiş güven kavramının dayanağını oluşturmaktadır.

Mevcut literatür sağlık yapay zekâsının farklı parçalarını güçlü biçimde incelemiştir ama sistem başarısı, tıbbi iletişim, sağlık okuryazarlığı, güven ve yönetişim çoğu zaman ayrı araştırma çizgilerinde kalmıştır. DeLone ve McLean (2003) teknik ve örgütsel başarıyı, Shan vd. (2022) ile Qin vd. (2025) iletişim yeterliliğini, Scherenberg (2026) yapay zekâ sağlık okuryazarlığını, WHO (2024) ise güvenli ve sorumlu uygulamayı öne çıkartır. Bu alanların ilişkisini dikkate alan bütönlöşik bir çerçeveye ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı, sağlık hizmetlerinde kullanılan yapay zekâ destekli iletişim sistemlerinin başarısını Yönetim Bilişim Sistemleri (YBS) yaklaşımı ile tıbbi iletişim ve yapay zekâ sağlık okuryazarlığı literatürünü ilişkilendirerek kavramsal düzeyde açıklamaktır. Önerilen yaklaşım DeLone ve McLean'ın (2003) sistem kalitesi, bilgi kalitesi, hizmet kalitesi ve net fayda yapılarından hareket etmekte, bunlara tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesi ile yapay zekâ yönetişim kalitesini eklemektedir. Hasta tarafında bilginin anlaşılması ve değerlendirilmesi, etkileşim düzeyinde kalibre edilmiş güven, memnuniyet ve uygun kullanım ele alınmakta; net fayda ise hasta, sağlık çalışanı ve sağlık kurumu düzeylerinde incelenmektedir.

Bu alışma ampirik veri toplamayan, ilgili literatürleri kavramsal olarak ilişkilendiren bütönlöştirici bir incelemedir. Katılımcılara anket, görüşme ya da deney uygulanmamıştır. Önerilen ilişkiler bu yüzden doğrulanmış nedensel bulgu

sayılmaz, sonraki ampirik araştırmalarda sınanabilecek kavramsal önermeler olarak sunulur (DeLone & McLean, 2003; Lee & See, 2004; WHO, 2024).

2. Sağlık Hizmetlerinde Yapay Zekâ Destekli İletişimin Dönüşümü

Sağlık hizmetlerinde yapay zekâ destekli iletişim, kural tabanlı erken dönem konuşma ajanlarından bugünkü üretken yapay zekâ uygulamalarına uzanan bir dönüşümden geçmiştir. Laranjo vd. (2018), konuşma ajanlarının hastalık yönetimi, sağlık davranışlarının desteklenmesi ve sağlıkla ilgili bilgi sunulması gibi farklı amaçlarla kullanıldığını belirlemiştir.

2.1. Sağlıkta Yapay Zekâ ve Konuşma Ajanları

Sağlık konuşma ajanları, kullanıcıların metin veya ses yoluyla doğal dilde iletişim kurmasına imkân veren uygulamalardır. Shan vd. (2022), zamir kullanımı, yanıt biçimleri, sözcük seçimi ve konuşmanın aşamalı yapısı gibi dil özelliklerinin güven, memnuniyet ve kullanım niyetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum, konuşma ajanının yalnızca bir bilgi kaynağı değil, bilginin hangi dil ve etkileşim biçimiyle sunulacağını belirleyen bir iletişim sistemi olduğuna işaret etmektedir.

2.2. Chatbotlardan Üretken Yapay Zekâ ve Büyük Dil Modellerine Geçiş

Büyük dil modelleri, önceden tanımlanmış yanıt kümelerinin aksine kullanıcı girdisini bağlam içinde işleyerek yeni metin üretmekte; Wang vd. (2024), bu modellerin hasta eğitimi, sağlık danışmanlığı, klinik destek ve araştırmada kullanıldığını göstermiştir. Ancak dil üretme yeteneği tıbbi doğruluğu güvence altına almamakta, uydurulmuş kaynaklar ve hasta bağlamının hatalı özetlenmesi güvenlik riski oluşturmaktadır (Basu & Huynh, 2026).

2.3. Hasta ve Yapay Zekâ Arasındaki İletişimin Yeni Biçimleri

Üretken yapay zekâ sağlık hizmetlerinde üç farklı iletişim düzeneğinde kullanılabilir. İlkinde hasta doğrudan yapay zekâ sistemiyle iletişim kurar (WHO, 2024). İkincisinde yapay zekâ hasta mesajına yanıt taslağı hazırlayarak sağlık çalışanı ile hasta arasındaki iletişime aracılık eder, çalışan da metni kontrol edip düzenler ya da olduğu gibi kullanır (Hu vd., 2025). Üçüncüsünde yapay zekâ hastadan alınan bilgileri sınıflandırır ve özetleyerek sağlık çalışanına aktarır. Hasta ifadesinin yanlış yorumlanması klinik açıdan farklı anlam taşıyan özetlere yol açabilir (Basu & Huynh, 2026).

Bu üç düzenekte insan denetiminin rolü aynı değildir. Akgün ve Akgün (2026) insan denetiminin kullanımın risk düzeyiyle ilişkilendirilmesini savunur. İletişim

modu bu yüzden sistem başarısını etkileyen bağlamsal özelliklerden biridir.

2.4. Türkiye’de Sağlık Alanında Yapay Zekâ Destekli İletişim Araştırmaları

Türkiye’de sağlık alanındaki yapay zekâ araştırmaları iki ana kulvarda ilerler. Birinci kulvar kullanıcıların ve sağlık profesyonellerinin tutumlarını, e-sağlık okuryazarlığını ve kabul süreçlerini inceler. İkinci kulvar yapay zekâ çıktılarının kalitesini, okunabilirliğini ve güvenilirliğini ele alır. Altun vd. (2025) e-sağlık okuryazarlığı ile yapay zekâ ve robotik sağlık uygulamalarına yönelik tutumlar arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Arık ve Özbek Güven (2026) ise mahremiyet ve sağlık verisi paylaşımına yönelik tutumları yapay zekâ bağlamında incelemiştir.

3. Yönetim Bilişim Sistemleri Perspektifinden Yapay Zekâ Sistem Başarısı

YBS alanında bilgi sistemlerinin başarısı, teknik özellikler kadar üretilen bilginin niteliği, kullanıcı davranışı ve sistemin oluşturduğu etkiler üzerinden ele alınmaktadır. DeLone ve McLean (1992), 180 kavramsal ve ampirik araştırmayı sınıflandırarak başarıyı sistem kalitesi, bilgi kalitesi, kullanım, kullanıcı memnuniyeti, bireysel etki ve örgütsel etki boyutlarıyla açıklamıştır. DeLone ve McLean (2003) ise modele hizmet kalitesini eklemiş, bireysel ve örgütsel etkiyi net fayda yapısı altında toplamıştır.

Modelin farklı bilgi sistemlerine uzun süre uygulanması, bağlama göre uyarlanması sorununu gündeme getirmiştir. Jeyaraj (2020), 1992 ile 2019 arasında modelleri kullanan 53 ampirik çalışmanın modeli aynı biçimde uygulamadığını, bazı çalışmaların yeni yapılar eklediğini ve modelde bulunmayan ilişkileri sınadığını belirlemiştir.

3.1. Sistem Kalitesi

Sistem kalitesi, bilgi sisteminin teknik ve işlevsel özellikleriyle ilgilidir ve güncellenmiş modelde de bilgi kalitesinden ayrılarak korunmuştur (DeLone & McLean, 2003).

3.2. Bilgi Kalitesi

Bilgi kalitesi, bilgi sisteminin ürettiği çıktının niteliğini anlatır. Teknik açıdan başarılı bir sistemin bilgi açısından da başarılı olması gerekmez (DeLone & McLean, 1992, 2003). Sağlık yapay zekâsında doğruluk, güvenilirlik, güncellik, tutarlılık ve bilginin sınırlarının belirtilmesi bilgi kalitesinin göstergeleridir. Uydurulmuş kaynaklar ve yanlış tedavi ifadeleri hasta güvenliğini doğrudan

ilgilendirir (Basu & Huynh, 2026; WHO, 2024). Türkiye merkezli araştırmalar bu boyutu doğrudan inceler. Taşkın vd. (2023) ile Aksu ve Bakır (2025) sohbet robotu yanıtlarını uzman değerlendirmesine tabi tutmuş, Aydınbelge Dizdar ve Dizdar (2026) ile Yüksel ve Gürkan (2025) ise tıbbi bilgi kalitesi ile okunabilirliği ayrı göstergeler olarak ele almıştır.

3.3. Hizmet Kalitesi

Hizmet kalitesi, DeLone ve McLean'ın (2003) güncellemesiyle modele eklenmiş ve sistemin kullanıcıya sunduğu destek ile hizmet deneyimini temsil eden ayrı bir boyut olarak konumlandırılmıştır. Sağlık chatbotları hem bilgi üreten yazılımdır hem de dijital hizmet sunan sistemdir. Hizmet kalitesi tıbbi iletişim kalitesinden de ayrılmalıdır. Erişilebilir ve hızlı bir sistem bilgiyi hastanın anlayacağı dilde açıklamayabilir. Shan vd. (2022) ise dil kullanımının güven ve memnuniyetle ilişkili ayrı özellikler taşıdığını gösterir.

3.4. Kullanım ve Kullanıcı Memnuniyeti

Kullanım ve kullanıcı memnuniyeti, DeLone ve McLean (2003) modelinde kalite boyutları ile faydalar arasındaki kullanıcı düzeyindeki bağlantıyı temsil eder. Sağlıkta kullanımın anlamı bağlama göre değişir: Çalışanın kullanmak zorunda olduğu bir sistem ile hastanın kendi tercihiyle başvurduğu chatbot aynı değildir (Jeyaraj, 2020) ve yanlış bilginin tekrar tekrar kullanılması yüksek kullanım üretse de başarılı bir sonuç anlamına gelmez. Bu nedenle kullanımın yanında, kullanıcının sisteme ne aşırı ne de yetersiz güvenmesini içeren uygun kullanım ele alınmaktadır (Lee & See, 2004).

3.5. Net Fayda

DeLone ve McLean (2003), bireysel ve örgütsel etkiyi net fayda altında birleştirmiş; “net” vurgusu olumlu sonuçların zarar ve maliyetlerle birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir. Yapay zekâ destekli sağlık iletişiminde net fayda hasta, sağlık çalışanı ve sağlık kurumu düzeylerinde ayrı incelenmelidir: Hasta için bilgiye erişim ve bilginin anlaşılması, çalışan için zaman tasarrufu ve iş yükü, kurum için süreç verimliliği ve hasta güvenliği öne çıkabilir (WHO, 2024).

3.6. Sağlık Yapay Zekâsında Klasik Bilgi Sistemleri Başarı Modelinin Sınırları

DeLone ve McLean modeli sağlık bilgi sistemlerinin değerlendirilmesi için kullanılabilir bir temel sunmakla birlikte bütün başarı ve başarsızlık unsurlarını kapsamamaktadır. Van der Meijden vd. (2003), örgüt kültürü, kullanıcı katılımı ve uygulama koşulları gibi bağlamsal faktörlerin ayrıca ele alınması gerektiğini

belirlemiş; Jeyaraj (2020) ise modelin ek değişkenlerle genişletilmesinin temel mantığıyla çelişmediğini göstermiştir.

Üretken yapay zekâ üç yeni sorun doğurur. Birincisi, kullanıcının sorusuna göre yeni bir sağlık metninin üretilmesidir. Yanlış bilgi, otomasyon yanlışlığı ve halüsinasyon riskleri (WHO, 2024; Basu & Huynh, 2026) güvenlik ve yönetişimin de sistem başarısıyla ilişkilendirilmesini gerektirir. İkincisi, iletişimin sistem işlevinin merkezine yerleşmesidir. Doğru bilginin anlaşılır ve bağlama uygun sunulması ile gerektiğinde profesyonel yardıma yönlendirme, bilgi kalitesine ya da hizmet kalitesine indirgenemez (Shan vd., 2022; Qin vd., 2025). Üçüncüsü, sağlık bilgisinin doğrudan bireyin sağlığıyla ilişkili olmasıdır. Yüksek kullanım ve memnuniyet sağlıkta güvenli ve doğru kullanımla birlikte, sistemin gerçek kapasitesine göre kalibre edilmiş biçimde değerlendirilmelidir (Lee & See, 2004; WHO, 2021).

Bu çalışmada DeLone ve McLean modeli terk edilmemekte; sistem kalitesi, bilgi kalitesi, hizmet kalitesi, kullanım, kullanıcı memnuniyeti ve net fayda yapıları modelin YBS temelini oluşturmaktadır (DeLone & McLean, 2003). Doğal dil üzerinden iletişim tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesinin, hassas sağlık verileriyle çalışma ve hatalı çıktıların sonuç doğurması ise yapay zekâ yönetim kalitesinin ayrıca değerlendirilmesini gerektirmektedir.

4. Tıbbi Yapay Zekâ İletişim Kalitesi

Hasta ile doğal dil üzerinden iletişim kuran bir yapay zekâ sistemi, sağlık bilgisini seçmekte, düzenlemekte ve belirli bir anlatım biçimiyle aktarmaktadır. Tıbben doğru bir çıktı, hastanın eğitim düzeyi, okuryazarlığı veya bilgi ihtiyacı dikkate alınmadan sunulduğunda iletişim açısından yetersiz kalabileceğinden iletişim kalitesi, DeLone ve McLean'ın (2003) çıktının niteliğine odaklanan bilgi kalitesinden ayrılmaktadır. Tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesi, yapay zekânın yalnızca ne söylediğiyle değil, doğru bilgiyi nasıl aktardığıyla ilgilidir (Qin vd., 2025).

4.1. Tıbbi İletişimden Yapay Zekâ Destekli Tıbbi İletişime

Tıbbi iletişim, sağlık çalışanı ile hasta arasındaki bilgi alışverişinin ötesinde hastanın ihtiyaçlarını dikkate alan bir alan olarak gelişmiştir; bilgiyi aktaranın chatbot veya robot olması açıklık, uygun soru sorma ve hastaya duyarlılık ilkelerinin önemini ortadan kaldırmaz (Nowina Konopka, 2023). Üretken yapay zekâ, kural tabanlı sistemlerdeki önceden belirlenmiş konuşma yollarının yerine kullanıcı girdisine göre dinamik yanıtlar getirmekte (Chang vd., 2026); ancak serbest metin üretebilmek iletişim kalitesini kendiliğinden sağlamadığından tasarım ve değerlendirme gereksinimi sürmektedir (Qin vd., 2025).

4.2. Açıklık, Anlaşılabilirlik ve Okunabilirlik

Açıklık, kullanıcının sunulan bilgiyi doğru yorumlayabilmesi için temel bir özelliktir. Açıklık hem yanıtın hem de sistemin kullanıcıdan bilgi toplarken kurduğu iletişimin niteliğidir (Nowina Konopka, 2023; Shan vd., 2022). Anlaşılabilirlik teknik doğruluktan farklıdır. Sistemin dili ile kullanıcının anlama kapasitesi doğrudan karşılaşır (Sørensen vd., 2012). Okunabilirlik anlaşılabilirliğin ölçülebilir yönüdür ve tıbbi güvenilirlikten ayrı değerlendirilmelidir (Aydınbelge Dizdar & Dizdar, 2026; Yüksel & Gürkan, 2025).

4.3. Bağlama Uygunluk ve Kişiselleştirme

Kullanıcının yaşı, sağlık bilgisi, sorusunun amacı ve sağlık durumu iletişimin biçimini etkileyebileceğinden kişiselleştirme ve bağlama uygunluk iletişim yeterliliğinin araştırılan özellikleri arasındadır (Qin vd., 2025). Büyük dil modellerinin önceki konuşma girdilerini kullanabilmesi tıbbi açıdan uygun kişiselleştirmeye aynı anlama gelmez; kullanıcıya özel görünen yanlış bir yanıt otomasyon yanlışlığı riskini güçlendirebilir (WHO, 2024). Kişiselleştirme bu nedenle bilginin doğruluğuyla birlikte değerlendirilmelidir.

4.4. Algılanan Empati ve İlişkisel İletişim

Empati, yapay zekâ destekli sağlık iletişiminde en çok tartışılan özelliklerdendir (Qin vd., 2025). Gorelik vd. (2025), sağlıkta yapay zekâ etiğine ilişkin 227 çalışmayı kapsayan derlemede yapay zekânın insan sağlık çalışanıyla aynı nitelikte bir empatiye sahip olduğunun varsayamayacağını göstermektedir. Modelde bu nedenle “empati” yerine, kullanıcı tarafından algılanan iletişim niteliği olarak algılanan empati kullanılmaktadır. Sıcak ve ikna edici bir yanıt yanlış bilgi içerebileceğinden (Basu & Huynh, 2026) algılanan empati bilgi kalitesinin önüne geçmemelidir.

4.5. Soru Sorma, Diyalog Yapısı ve Etkileşim Süresi

Doğru bilginin oluşturulabilmesi için kullanıcıdan gerekli bilgilerin açık, tek anlamlı ve klinik açıdan ilgili sorularla alınması gerekir (Nowina Konopka, 2023). Büyük dil modelleri önceden tanımlanmış diyalog yollarına daha az bağımlı olsa da hangi bilginin hangi sırayla sorulacağı sorunu sürmekte, sistemin gereksiz veya klinik açıdan yetersiz sorular üretme ihtimali doğmaktadır (Shan vd., 2022). Diyalog uzunluğu ve yanıt hızı da tek başına başarı ölçütü değildir; etkileşim süresi, görevin gerektirdiği bilgi ile kullanıcı yükü arasındaki denge üzerinden değerlendirilmelidir.

4.6. Belirsizliğin İfade Edilmesi ve Profesyonel Yardıma Yönlendirme

Sağlık soruları eksik bilgi veya profesyonel değerlendirme gerektiren durumlar içerebileceğinden başarılı bir yanıtın her durumda kesin bir cevap üretmesi beklenmemelidir; büyük çok modlu modellerin gerçeğe uygun görünen ancak yanlış ifadeler üretebilmesi temel risklerdendir (WHO, 2024). Sistemin yetersiz bilgiyi tanınması bilgi üretimiyle, bu sınırı hastaya anlaşılır biçimde açıklaması ise iletişimsel bir görevle ilgilidir; sınırların görünür kılınması güvenin sistemin gerçek kapasitesiyle uyumlu hâle gelmesine katkı sağlayabilir (Lee & See, 2004). Yüksek riskte profesyonel hizmete yönlendirme başarısızlık değil, sınırları tanıyan bir iletişim davranışıdır (WHO, 2024).

4.7. Tıbbi Yapay Zeka İletişim Kalitesinin Kavramsal Sınırları

Tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesinin ayrı bir yapı olarak tanımlanması bilgi kalitesi veya hizmet kalitesinin önemini azaltmaz; doğru bilginin doğal dil etkileşiminde nasıl sorulduğu, açıklandığı, kişiselleştirildiği ve sınırlarının nasıl ifade edildiği ile ilgilidir (Shan vd., 2022; Qin vd., 2025). Temel bileşenler açıklık ve anlaşılabilirlik, okunabilirlik, bağlama uygunluk, kişiselleştirme, algılanan empati, uygun soru sorma ve diyalog yapısı, belirsizliğin ifade edilmesi ve profesyonel yardıma uygun yönlendirmedir. Tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesi bu nedenle bilgi kalitesinin kullanıcı tarafından anlaşılmasına ve uygun kullanılmasına aracılık eden ayrı bir kalite boyutu olarak önerilmektedir.

5. Sağlık Okuryazarlığından Yapay Zekâ Sağlık Okuryazarlığına

Sağlık bilgisinin sunulması, bilginin anlaşılacağı veya doğru kullanılacağı anlamına gelmez. Sørensen vd. (2012), 17 sağlık okuryazarlığı tanımı ve 12 kavramsal modeli inceleyerek sağlık okuryazarlığını bilgiye erişme, bilgiyi anlama, değerlendirme ve uygulama yeterlilikleriyle ilişkilendirmiştir; bu yaklaşım bilginin niteliği ile bireyin bilgiyi işleyebilme kapasitesini ayırmaktadır. Üretken yapay zekâ ise kullanıcıya çoğu zaman doğrudan oluşturulmuş tek bir yanıt sunarak bu ilişkiyi değiştirmektedir. Scherenberg (2026), kullanıcıların yapay zekâ içeriğinin niteliğini ve sınırlarını değerlendirecek yeni yeterliliklere ihtiyaç duyduğunu belirtmektedir.

5.1. Sağlık Okuryazarlığının Kavramsal Temeli

Sørensen vd. (2012), erişme, anlama, değerlendirme ve uygulama yeterliliklerini sağlık hizmetleri, hastalıkların önlenmesi ve sağlığın geliştirilmesi alanlarının tamamında kullanır. Bu süreç yapay zekâ destekli iletişimde kullanıcı tarafındaki bilgi işleme yapısını açıklamaya yardımcı olur ama kullanıcı burada kendi sorusuna göre anlık üretilmiş bir yanıtı değerlendirir.

5.2. E-Sağlık ve Dijital Sağlık Okuryazarlığı

Norman ve Skinner'ın (2006) Lily Model'i, e-sağlık okuryazarlığını geleneksel, medya ve bilgi okuryazarlıklarından oluşan analitik beceriler ile bilgisayar, bilim ve sağlık okuryazarlıklarından oluşan bağlama özgü yeterliliklerin kesişimi olarak ele almaktadır. Türkiye'de Altun vd. (2025), e-sağlık okuryazarlığı ile sağlıkta yapay zekâya yönelik tutumlar arasındaki ilişkiyi; Türkegün Şengül ve Karabulut (2026) ise sağlık bilimleri lisansüstü öğrencilerinde yapay zekâ kullanımı ile e-sağlık okuryazarlığını incelemiştir.

5.3. Yapay Zekâ Sağlık Okuryazarlığı

AI sağlık okuryazarlığı, sağlık okuryazarlığı ile yapay zekâ okuryazarlığının kesiştiği bir yeterlilik alanıdır. Long ve Magerko (2020), yapay zekâ okuryazarlığını bireylerin yapay zekâ teknolojilerini eleştirel değerlendirebilmesine ve onlarla etkili iletişim kurabilmesine imkân veren yeterlilikler bütünü olarak tanımlamaktadır. Scherenberg (2026) ise kullanıcının çıktının hangi görev için üretildiğini, ne ölçüde güvenilir olduğunu ve hangi koşullarda doğrulanması gerektiğini değerlendirebilmesini gerekli görmektedir. Halüsinasyon riski (Basu & Huynh, 2026) doğrulama becerisini, sistemin sağlık çalışanının eşdeğeri sanılması ise profesyonel değerlendirme gerektiren durumları ayırt edebilmeyi gerekli kılmaktadır (WHO, 2024).

5.4. Sağlık-Okuryazarı Yapay Zekâ

Yapay zeka sağlık okuryazarlığını yalnızca kullanıcı becerisi olarak ele almak, sorumluluğun büyük bölümünü bireye yükleme riski taşır. Ivic vd. (2026) sağlık-okuryazarı yapay zekâyı sorumlu yapay zekâ kullanımının temel unsurlarından biri sayar. Yazarlara göre anlaşılabilirlik, kullanıcının eylem kapasitesi, hesap verebilirlik ve orantılılık sistem tasarımına yerleştirilmelidir. Kullanıcı yeterliliği ile sistem iletişim kalitesi bu yüzden modelde ayrı değişkenler olarak yer alır.

5.5. Yapay Zekâ Sağlık Okuryazarlığının Kavramsal Modeldeki Yeri

Bu çalışmada yapay zekâ sağlık okuryazarlığı sistemin kalite boyutlarından biri olarak tanımlanmamaktadır; sistem, bilgi, hizmet, tıbbi yapay zekâ iletişim ve yapay zekâ yönetim kalitesi sisteme ilişkin özellikleri, yapay zekâ sağlık okuryazarlığı ise kullanıcının çıktıyı anlama, eleştirel değerlendirme, gerektiğinde doğrulama ve sınırları dikkate alarak kullanma kapasitesini temsil eder. Hasta bilgi işleme süreci anlama ile değerlendirme ve doğrulama aşamalarından oluşmakta (Sørensen vd., 2012; Scherenberg, 2026); yapay zekâ sağlık okuryazarlığı ise bu sürecin her kullanıcıda aynı biçimde

gerçekleşmeyeceğini açıklayan bağlamsal bir özellik olarak, düşük düzeyde akıcı yanıtların sorgulanmadan kabul edilmesi riskini artırmaktadır. Sorumluluk hastaya bırakılmadığından bu özellik, sistem tarafındaki iletişim ve yönetim kalitesiyle birlikte ele alınmaktadır (Ivic vd., 2026).

6. Sorumlu Yapay Zekâ Yönetişim Kalitesi ve Mahremiyet

Yapay zekâ kullanımı, teknik performans ve bilgi kalitesinin yanında sistemin hangi kurallar altında çalıştığı, verileri nasıl işlediği ve hatalı çıktılar karşısında sorumluluğun nasıl dağıtıldığı gibi sorunları da gündeme getirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, sağıkta yapay zekâ için insan özerkliğinin korunması, güvenlik, şeffaflık, açıklanabilirlik, sorumluluk, hesap verebilirlik, kapsayıcılık ve sürdürülebilirlik ilkelerini tanımlamış (WHO, 2021); üretken modellerle birlikte yanlış bilgi, otomasyon yanlılığı, mahremiyet ve siber güvenlik riskleri belirginleşmiştir (WHO, 2024). Yönetişim bu nedenle sistem kullanıldıktan sonra ele alınan dışsal bir konu değil, sistem başarısının oluşum koşullarından biridir.

6.1. Yapay Zekâyâ Güven ve Kalibre Edilmiş Güven

Güven, yapay zekâ destekli sağık sistemlerinde merkezi bir değişkendir; ancak yüksek güven her durumda olumlu değildir. Lee ve See (2004), temel sorunun güveni artırmak değil, güven ile sistemin gerçek kapasitesi arasında uygun ilişki kurmak olduğunu belirtmektedir; güven yetenekleri aştığında aşırı dayanma, altında kaldığında yararlı teknolojinin gereksiz reddi ortaya çıkabilir. Bu çalışmada güven, maksimize edilecek bir sonuç değil, sistemin gerçek yetenek ve sınırlılıklarıyla uyumlu olması gereken bir etkileşim özelliği olarak işlenmektedir.

6.2. Şeffaflık ve Açıklanabilirlik

Şeffaflık, kullanıcının karşısındaki sistemin yapay zekâ olduğunu, hangi amaçla kullanıldığını ve hangi sınırlara sahip olduğunu anlayabilmesine yönelik özellikleri kapsar (WHO, 2021, 2024); açıklanabilirlik ise çıktının veya sistem davranışının anlaşılmasını desteklemeye yöneliktir (Eke & Shuib, 2025). Rosenbacke vd. (2024), 778 kayıttan ölçütleri karşılayan 10 çalışmayı değerlendirdikleri derlemede açıklanabilir yapay zekânın beş çalışmada güveni artırdığını, üçünde belirgin etki göstermediğini, ikisinde ise etkinin açıklamanın niteliğine göre değiştiğini bildirmiştir. Açıklama bu nedenle güveni yükseltmeyi değil, sınırların gerçekçi değerlendirilmesini amaçlamalıdır.

6.3. Mahremiyet ve Sağlık Verilerinin Korunması

Sağlık verileri kişilerin fiziksel ve ruhsal durumları ile tedavileri hakkında hassas bilgiler içerir; kullanıcıların semptom, ilaç veya tanı bilgisini serbest metin biçiminde girebilmesi mahremiyeti doğrudan etkileşimin parçası hâline getirmektedir (WHO, 2024). Mahremiyet yalnızca teknik bir güvenlik sorunu değildir; bilgi paylaşma isteği sisteme duyulan güvenle de ilişkilidir. Arık ve Özbek Güven (2026), Türkiye'de 352 yetişkinle yürüttükleri kesitsel araştırmada radyolojik tanıda mahremiyet, sağlık verisi paylaşımı ve yapay zekâ uygulamalarına yönelik tutumları birlikte incelemiştir. Mahremiyet açıklamaları, anlamlı özerklik için anlaşılır biçimde sunulmalıdır (WHO, 2021).

6.4. Hesap Verebilirlik ve Sorumluluk

Yapay zekânın hatalı veya zararlı çıktı ürettiği durumda sorumluluk, sistemi geliştiren, sunan veya kullanan aktörlerden kalkmaz (WHO, 2021, 2024). Akgün ve Akgün (2026), sorumluluğu hata sonrası sorumlu belirleme meselesi olarak değil, epistemik otoritenin ve sorumluluğun sistem yaşam döngüsü boyunca nasıl dağıtıldığı sorunu olarak ele almaktadır. Hesap verebilirliğin kullanıcı açısından görünür yönü, sistemin sınırlarının açıkça belirtilmesidir.

6.5. İnsan Denetimi ve Klinik Risk

İnsan denetimi tek biçimli bir gereklilik değildir; genel sağlık eğitimi veren düşük riskli bir sistem ile acil semptom, ilaç kullanımı veya tedavi seçeneği hakkında bilgi veren sistemin olası hata sonuçları farklıdır (WHO, 2024; Akgün & Akgün, 2026). Bu çalışmada insan denetimi riskle orantılı insan denetimi olarak ele alınmakta; bu yaklaşım yapay zekânın her durumda sağlık çalışanının yerine geçtiği veya hiçbir durumda bağımsız kullanılmaması gerektiği şeklindeki uç yaklaşımların dışında bir değerlendirme sunmaktadır. Doğrudan etkileşimlerde risk tanıma, uyarı ve profesyonele yönlendirme mekanizmaları bir güvenlik katmanı oluşturabilir.

6.6. Halüsinasyonlar ve Hasta Güvenliği

Halüsinasyon, sistemin olgusal dayanağı bulunmayan içeriği doğruymuş gibi üretebilmesidir; uydurulmuş kaynaklar, yanlış tedavi ifadeleri ve hasta bağlamının hatalı özetlenmesi biçiminde ortaya çıkabilir ve kullanıcının yanlış karar vermesine katkıda bulunduğu ölçüde hasta güvenliği sorunu oluşturur (Basu & Huynh, 2026). Yanlış bir ifade ikna edici sunulabildiğinden bilgi ve iletişim kalitesinin yüksek görünmesi doğrulama mekanizmalarını gereksiz kılmaz (WHO, 2024). Azaltma yöntemleri model geliştirme, doğrulama ve insan denetimi aşamalarına yayıldığından güvenlik tek bir teknik önlem değil, yaşam döngüsüne yayılan bir yönetim sorunudur (Basu & Huynh, 2026; WHO, 2024).

6.7. Adalet, Eşitlik ve Kapsayıcılık

Başarı yalnızca ortalama kullanıcı için değerlendirildiğinde belirli grupların karşılaştığı farklılıklar görünmez kalabilir; eğitim verilerinde bazı nüfus gruplarının yetersiz temsili ve dijital eşitsizlikler mevcut sağlık eşitsizliklerini güçlendirebilir (WHO, 2021, 2024). Yalnızca yüksek dijital yeterliliğe sahip kullanıcıların anlayabileceği bir sistem diğer kullanıcıların faydasını da azaltır (Ivic vd., 2026); kapsayıcılık bu nedenle veri temsiline yanında farklı okuryazarlık düzeylerindeki kullanıcılarla iletişim kurabilmeyi de kapsar.

6.8. Yapay Zekâ Yönetişim Kalitesinin Kavramsal Modeldeki Yeri

DeLone ve McLean'ın (2003) sistem, bilgi ve hizmet kalitesi yapıları, bir sağlık yapay zekâ sisteminin veriyi hangi mahremiyet koşullarında işlediğini, karar süreçlerinin ne ölçüde şeffaf olduğunu, sorumluluğun nasıl düzenlendiğini veya yüksek riskte hangi insan denetimi mekanizmalarının bulunduğunu ölçmek amacıyla geliştirilmemiştir (WHO, 2021, 2024).

Bu çalışmada yapay zekâ yönetim kalitesi, sistemin güvenli ve sorumlu kullanımını destekleyen yönetim özelliklerinin niteliği olarak ele alınmakta; bileşenleri mahremiyet ve veri koruma, şeffaflık, açıklanabilirlik, hesap verebilirlik, riskle orantılı insan denetimi, güvenlik, adalet ve kapsayıcılık olarak önerilmektedir (Eke & Shuib, 2025; WHO, 2024). Yönetişim kalitesi güvenle aynı değişken değildir: Güven kullanıcının tutumunu ve etkileşim sonucunu ifade ederken yönetim kalitesi sistemin 1. Katmandaki özellikleriyle ilgilidir; güven ise özelliklerin algılanması ve bilginin işlenmesi sonrasında 3. Katmanda ortaya çıkar. Lee ve See'nin (2004) yaklaşımından hareketle modelde hedeflenen durum güvenin azamileştirilmesi değil, kalibre edilmiş güvenin oluşmasıdır.

7. Sağlıkta Yapay Zekâ Destekli İletişim İçin Bütünleşik Sistem Başarı Modeli

Sağlıkta yapay zekâ destekli iletişimin başarısı tek bir performans ölçütüyle açıklanabilecek bir yapı değildir. DeLone ve McLean (2003) başarıyı sistem kalitesi, bilgi kalitesi, hizmet kalitesi, kullanım, kullanıcı memnuniyeti ve net fayda arasındaki ilişkiler üzerinden açıklarken sağlık alanındaki çalışmalar bu yapıya tıbbi bilginin doğruluğu, hasta güvenliği, sağlık okuryazarlığı, güven, iletişim ve yönetim gereksinimlerinin eklenmesini gerektirmektedir (WHO, 2021, 2024). Önerilen model, DeLone ve McLean'ın Bilgi Sistemleri Başarı Modelini temel almakta ve kalite katmanını tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesi ile yapay zekâ yönetim kalitesi ile genişletmektedir.

Modelin temel mantığı sistem özelliklerinden kullanıcı deneyimine, oradan faydaya uzanan bir sürece dayanır. Sağlık yapay zekâsında kalite boyutları ile

kullanım arasındaki doğrudan ilişki bazı ara süreçleri görünmez bırakabilir: Sağlık bilgisinin önce anlaşılması ve değerlendirilmesi (Sørensen vd., 2012), sistemin gerçek kapasitesine uygun bir güven düzeyinin oluşması (Lee & See, 2004) ve bilginin uygun kullanılması başarı açısından önemlidir.

Önerilen model beş analitik katmana dayanır. Birinci katman yapay zekâ sistem kalite özelliklerini, ikinci katman hasta bilgi işleme ve değerlendirme sürecini, üçüncü katman kalibre edilmiş güven ile kullanıcı memnuniyetinden oluşan etkileşim sonuçlarını, dördüncü katman uygun kullanımı, beşinci katman ise net sağlık ve hizmet faydalarını kapsar. Yapay zekâ sağlık okuryazarlığı ile klinik risk düzeyi, bu ilişkilerin gerçekleşme koşullarını etkileyebilecek bağlamsal değişkenlerdir.

7.1. Birinci Katman: Yapay Zekâ Sistem Kalite Özellikleri

Modelin ilk katmanı, DeLone ve McLean'ın (2003) güncellenmiş modelinden alınan sistem kalitesi (teknik ve işlevsel performans), bilgi kalitesi (sağlık bilgisinin doğruluğu ve niteliği) ve hizmet kalitesinden (dijital hizmetin özellikleri) oluşur; bu üç yapı modelin YBS temelini korumaktadır.

Sağlıkta üretken yapay zekânın özellikleri nedeniyle bu katmana tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesi eklenmektedir. Shan vd. (2022) dil ve konuşma yapısının güven ve memnuniyetle ilişkisini, Qin vd. (2025) empatik yanıt, kişiselleştirme, açıklama ve açık uçlu soru sorma gibi özellikleri iletişim yeterliliği çerçevesinde göstermiştir. Tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesi, doğru sağlık bilgisinin hastaya açık, anlaşılır, bağlama uygun ve kullanım sınırlarını görünür kılan biçimde aktarılmasıdır.

İkinci ek yapı yapay zekâ yönetim kalitesidir. WHO (2021) şeffaflık, hesap verebilirlik, insan özerkliği, güvenlik ve kapsayıcılığı; WHO (2024) mahremiyet, yanlış bilgi, otomasyon yanlılığı ve insan denetimi sorunlarını ele almaktadır. Yapay zekâ yönetim kalitesi bu çalışmada mahremiyet ve veri koruma, şeffaflık, açıklanabilirlik, hesap verebilirlik, riskle orantılı insan denetimi, güvenlik, adalet ve kapsayıcılıktan oluşan bir sistem yönetimi yapısı olarak tanımlanmaktadır.

Kalite katmanı beş yapıdan oluşur. Sistem, bilgi ve hizmet kalitesi DeLone ve McLean'dan (2003) alınmıştır. Tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesi ile yapay zekâ yönetim kalitesi ise sağlıkta üretken yapay zekânın iletişim ve yönetim gereksinimlerinden hareketle eklenmiştir.

7.2. İkinci Katman: Hasta Bilgi İşleme ve Değerlendirme Süreci

Bölüm 5'te ayrıntılandırılan çerçeveden hareketle hastanın yapay zekâ tarafından sunulan bilgiyi anlama, değerlendirme ve doğrulama süreci modelin

ikinci katmanını oluşturmakta ve sistem tarafındaki kalite özellikleri ile kullanıcı tarafındaki güven ve kullanım davranışları arasında köprü işlevi görmektedir. Yapay zekâ destekli iletişimde bilgiye erişim büyük ölçüde diyalog üzerinden gerçekleşse de kullanıcının bir yanıt alması, yanıtı doğru anladığı veya güvenilirliğini değerlendirdiği anlamına gelmez (Sørensen vd., 2012); anlama ile değerlendirme ve doğrulama bu nedenle birbirini izleyen süreçler olarak ele alınmaktadır.

Anlama, kullanıcının sağlık bilgisinin anlamını ve kendi sorusuyla ilişkisini kavrayabilmesidir ve tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesiyle bağlantılıdır.

Değerlendirme ve doğrulama, kullanıcının çıktının güvenilirliğini, uygunluğunu ve sınırlarını sorgulamasıdır. Halüsinasyonların uydurulmuş kaynaklar ve yanlış klinik bilgiler biçiminde ortaya çıkabilmesi (Basu & Huynh, 2026) nedeniyle klinik sonuç doğurabilecek bilgilerin başka güvenilir kaynaklar veya sağlık profesyonelleri üzerinden kontrolü önemli bir aşama hâline gelmektedir.

7.3. Üçüncü Katman: Kalibre Edilmiş Güven ve Kullanıcı Memnuniyeti

Bilginin işlenmesinin ardından etkileşimin algısal ve davranışsal sonuçları ortaya çıkar. DeLone ve McLean'ın (2003) modelinde kullanıcı memnuniyeti ve kullanım temel boyutlardır. Önerilen model bu yapıları korur ama kullanımın önüne kalibre edilmiş güveni yerleştirir.

Kalibre edilmiş güven, kullanıcının güveninin sistemin gerçek yetenekleri ve sınırlılıklarıyla uyumlu olmasıdır. Lee ve See (2004), otomasyonda hedefin en yüksek güven değil uygun dayanma olduğunu belirtmektedir. Hatalı bir sisteme aşırı güven kadar güvenilir bir sistemin gereksiz reddi de uygunsuz kullanıma yol açabilir (WHO, 2024).

Kullanıcı memnuniyeti modelde ayrı bir etkileşim sonucu olarak korunmaktadır (DeLone & McLean, 2003); kullanılabilirlik, iletişim biçimi ve algılanan yarar ile ilişkili olsa da güvenlik veya tıbbi doğrulukla eş anlamlı değildir, çünkü kullanıcı yanlış fakat ikna edici bir yanıttan memnun kalabilir.

7.4. Dördüncü Katman: Uygun Kullanım

Klasik “kullanım” değişkeni modelde uygun kullanım biçiminde genişletilmektedir. Sağlık yapay zekâsında kullanım miktarı tek başına başarı göstergesi değildir; kullanıcının yapay zekâ bilgisinden hangi koşullarda yararlanabileceğini, neyi doğrulaması gerektiğini ve hangi durumda profesyonel hizmete başvurması gerektiğini ayırt edebilmesi önemlidir. Lee ve See'nin (2004) uygun dayanma yaklaşımı ile WHO'nun (2024) insan denetimi ve risk temelli kullanım ilkeleri bu kavramsallaştırmaya dayanak sağlamaktadır.

7.5. Beşinci Katman: Net Sağlık ve Hizmet Faydaları

Modelin son katmanı DeLone ve McLean'ın (2003) net fayda kavramına dayanmakta ve olumlu ile olumsuz sonuçların birlikte değerlendirilmesini sağlamaktadır. Fayda hasta, sağlık çalışanı ve sağlık hizmeti düzeylerinde ortaya çıkabilir (WHO, 2024).

Hasta düzeyinde net faydalar bilgiye ve hizmete erişimin kolaylaşması, bilginin anlaşılması ve uygun sağlık davranışının desteklenmesi gibi sonuçları içerebilir; bunların gerçekleşmesi kullanım sıklığından çok bilginin güvenli ve uygun kullanılmasına bağlıdır.

Sağlık çalışanı düzeyinde fayda iletişim desteği, hasta mesajlarının hazırlanması ve iş yükünün azaltılması üzerinden ortaya çıkabilir (Hu vd., 2025); ancak yapay zekâ çıktılarının kontrolü için gereken ek zaman veya hatalı içeriğin düzeltilmesi beklenen verimliliği azaltabilir. Kurum düzeyinde verimlilik, erişilebilirlik ve hasta güvenliği göstergeler olabilir.

7.6. Yapay zekâ Sağlık Okuryazarlığının Düzenleyici Rolü

Modelde yapay zekâ sağlık okuryazarlığı doğrudan sistem kalite boyutu ya da nihai başarı sonucu sayılmaz. Bu yapı, kullanıcının yapay zekâ tarafından üretilen sağlık bilgisini anlama, eleştirel değerlendirme, gerektiğinde doğrulama ve sistemin sınırlarını dikkate alarak kullanma yeterliliğini temsil eder (Long & Magerko, 2020; Scherenberg, 2026).

Düzenleyici rol özellikle tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesi ile hasta bilgi işleme süreci arasındaki ilişkide ortaya çıkabilir; aynı yanıt farklı okuryazarlık düzeylerindeki kullanıcılar tarafından farklı anlaşılabilir. Altun vd. (2025) ile Türkegün Şengül ve Karabulut (2026) bu yönde dolaylı kanıt sunmaktadır. Bununla birlikte düzenleyici etkinin yönü ve büyüklüğü mevcut literatürden kesin olarak çıkarılamadığından model, bunu ampirik olarak sınanabilir bir önerme olarak sunmakta ve nedensellik iddiasında bulunmamaktadır.

7.7. Klinik Risk Düzeyinin Düzenleyici Rolü

Sağlık yapay zekâsındaki her etkileşim aynı risk düzeyine sahip değildir. WHO (2024) üretken yapay zekâ yönetişiminin kullanım amacı ve olası risklere göre yapılandırılmasını önerir. Klinik risk düzeyi bu yüzden sistem başarısı ilişkilerinin bağlama göre değişmesini açıklayan ikinci düzenleyici değişkendir.

Klinik risk özellikle bilgi kalitesi, yapay zekâ yönetim kalitesi ve uygun kullanım arasındaki ilişkiler açısından önem taşır: Düşük riskli taleplerde küçük bir hata sınırlı sonuç doğururken yüksek riskli kararda aynı hata daha ciddi sonuçlar doğurabilir (Basu & Huynh, 2026). Risk sistemin kalitesini değil, aynı sistem özelliğinin farklı sağlık durumlarında farklı sonuçlar doğurabileceği

koşulu tanımladığından bağımsız bir kalite değişkeni değil, düzenleyici bağlam değişkeni olarak ele alınmaktadır.

7.8. Modelde Önerilen İlişkiler

Birinci ilişki grubu kalite özellikleri ile hasta bilgi işleme ve kullanıcı deneyimi arasındadır. Sistem ve hizmet kalitesinin memnuniyetle ilişkisi DeLone ve McLean (2003) tarafından öngörülmekte, bilgi kalitesi ise kullanıcının aldığı bilginin değerlendirilmesinin temelini oluşturmaktadır. Tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesinin anlama sürecini desteklemesi Shan vd. (2022) ve Qin vd. (2025) ile uyumlu; yapay zekâ yönetim kalitesinin kullanıcının değerlendirme koşullarını etkileyebilmesi ise WHO'nun (2021, 2024) yaklaşımından hareketle önerilmektedir.

İkinci grup hasta bilgi işleme süreci ile güven arasındadır: Yapay zekâ yanıtını anlamak, değerlendirmek ve doğrulamak sistemin yetenekleri hakkında daha gerçekçi bir değerlendirmeye katkıda bulunabilir; uygun güven, otomasyonun gerçek kapasitesi ile güven düzeyi arasındaki uyuma bağlıdır (Lee & See, 2004).

Üçüncü grup kalibre edilmiş güven, kullanıcı memnuniyeti ve uygun kullanım arasındadır. DeLone ve McLean (2003) kullanım ile memnuniyet arasında karşılıklı ilişki öngörürken sağlık yapay zekâsında bu ilişkiye sistem kapasitesiyle uyumlu güven eklenmektedir; kullanıcı memnun olup gereğinden fazla güvenerek uygunsuz kararlar verebileceğinden iki yapı, uygun kullanım üzerinde farklı etkileri olabilecek ayrı sonuçlar olarak değerlendirilmektedir.

Son grup uygun kullanım ile net fayda arasındadır. DeLone ve McLean (2003) kullanımın net faydayla ilişkili olduğunu öngörür. Sağlık yapay zekâsında ise kullanım miktarı yerine uygun kullanımın net faydayla ilişkilendirilmesi önerilir.

7.9. Araştırma Önergeleri

Modelin gelecekte ampirik olarak sınanabilmesi için aşağıdaki araştırma önermeleri geliştirilmiştir.

Aşağıdaki önermelerde kullanılan kaynakların bir bölümü ilişkileri doğrudan sağlıkta üretken yapay zekâ bağlamında sınamamıştır. Bu kaynaklar kuramsal ya da dolaylı ampirik dayanak sağlar.

Ö1. Sistem kalitesinin sağlıkta yapay zekâ sistemlerine ilişkin kullanıcı memnuniyetiyle pozitif yönde ilişkili olması beklenmektedir. Bu önerme, DeLone ve McLean'ın (2003) bilgi sistemleri başarı modelinin sağlık yapay zekâ bağlamına uyarlanmasına dayanır.

Ö2. Bilgi kalitesinin, kullanıcının yapay zekâ tarafından sunulan sağlık bilgisini değerlendirme ve doğrulama süreciyle ilişkili olması beklenmektedir. Sağlık yapay zekâ sistemlerinde yanlış veya uydurulmuş içerik üretilebilmesi, bu

ilişkinin ampirik olarak sınanmasını gerekli kılmaktadır (Basu & Huynh, 2026).

Ö3. Hizmet kalitesi, sağlıkta yapay zekâ sistemlerine ilişkin kullanıcı memnuniyetiyle pozitif yönde ilişkilidir (DeLone & McLean, 2003).

Ö4. Tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesinin, kullanıcının yapay zekâ tarafından sunulan sağlık bilgisini anlamasıyla ilişkili olması beklenmektedir. Bu önerme, sağlık konuşma ajanlarında dil ve iletişim özelliklerinin ayrı bir değerlendirme alanı olduğunu gösteren literatüre dayanır (Shan vd., 2022; Qin vd., 2025).

Ö5. Tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesinin kullanıcı değerlendirmeleriyle olumlu yönde ilişkili olması beklenmektedir. Qin vd. (2025), iletişim yeterliliğinin kullanıcıların konuşma ajanlarına ilişkin değerlendirmeleri üzerinde küçük ile orta düzey arasında olumlu bir etki gösterdiğini, ancak kullanım ve sağlık sonuçları üzerindeki etkilerin anlamlı olmadığını bildirmiştir.

Ö6. Yapay zeka yönetim kalitesi, kullanıcının yapay zekâ sistemini ve üretilen sağlık bilgisini değerlendirme koşullarıyla ilişkilidir (WHO, 2021, 2024).

Ö7. Sağlık bilgisini anlama ile değerlendirme ve doğrulama süreçlerinin kalibre edilmiş güvenin oluşumuyla ilişkili olması beklenmektedir. Lee ve See (2004) doğrudan sağlık bilgisi işleme sürecini incelememekte, güvenin sistemin gerçek kapasitesiyle uyumlu olmasına ilişkin kuramsal dayanak sağlamaktadır.

Ö8. Kalibre edilmiş güvenin yapay zekâ destekli sağlık sisteminin uygun kullanımıyla ilişkili olması beklenmektedir. Bu önerme, Lee ve See'nin (2004) otomasyona uygun dayanma yaklaşımının sağlık yapay zekâ bağlamına kavramsal uyarlamasıdır.

Ö9. Kullanıcı memnuniyeti, yapay zekâ destekli sağlık sisteminin kullanımıyla ilişkilidir (DeLone & McLean, 2003).

Ö10. Yapay zekâ destekli sağlık sisteminin uygun kullanımının net sağlık ve hizmet faydalarıyla ilişkili olması beklenmektedir. DeLone ve McLean (2003) kullanım ile net fayda arasındaki genel sistem başarısı ilişkisini, WHO (2024) ise sağlık yapay zekâ kullanımında risk ve insan gözetimi gereksinimini destekleyen çerçeveyi sunmaktadır.

Ö11. Yapay zeka sağlık okuryazarlığı, tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesi ile hasta bilgi işleme süreçleri arasındaki ilişkilerin gücünü değiştirebilir. Bu düzenleyici rol doğrudan doğrulanmış bir bulgu değil, yapay zekâ okuryazarlığı ve yapay zekâ sağlık okuryazarlığı çerçevelerinden türetilen bir araştırma beklentisidir (Long & Magerko, 2020; Scherenberg, 2026).

Ö12. Klinik risk düzeyi, bilgi kalitesi ve yapay zekâ yönetim kalitesi ile uygun kullanım arasındaki ilişkilerin gücünü değiştirebilir. Bu düzenleyici rol, WHO'nun (2024) risk temelli yaklaşımından türetilen ve ampirik olarak sınanması gereken bir önermedir.

Bu önermeler doğrulanmış nedensel ilişkiler değil, literatürden hareketle oluşturulan ve sonraki ampirik araştırmalarda sınanabilecek ilişkilerdir; düzenleyici etkilerin yönünün önceden kesinleştirilmemesi, modelin farklı kullanıcı gruplarında ve kullanım senaryolarında sınanmasına olanak tanır.

7.10. Modelin Şematik Yapısı

Önerilen modelin bütünlük yapısı ve katmanlar arası etkileşim akışı Şekil 1’de şematik diyagramda görselleştirilmiştir:



Şekil 1. Önerilen modelin şematik gösterimi

Bu temel ilişki zincirinde yapay zekâ sağlık okuryazarlığı kullanıcıya ilişkin, klinik risk düzeyi ise kullanım bağlamına ilişkin düzenleyici değişken olarak konumlandırılır. Model başarıyı teknolojik özelliklerden kullanıcının bilgiyi işlemesine, güven ve kullanım davranışına, oradan hasta, sağlık çalışanı ve sağlık kurumu düzeyindeki faydalara uzanan bütünlük bir süreç olarak açıklar.

Modelin katkısı DeLone ve McLean'ın (2003) yaklaşımına yeni değişkenler eklemekle sınırlı kalmaz. Yapı, sistem başarısı ile sağlık açısından güvenli başarı arasındaki ayrımı görünür kılar. Bu ayrımın teorik temelini Lee ve See'nin (2004) uygun dayanma yaklaşımı ile WHO'nun (2024) risk temelli yönetişimi oluşturur.

8. Tartışma ve Uygulamaya Yönelik Çıkarımlar

Sağlıkta üretken yapay zekânın yaygınlaşması, bilgi sistemi başarısının nasıl tanımlanacağına ilişkin kabullerin yeniden ele alınmasını gerektirmektedir. DeLone ve McLean'ın (2003) modeli güçlü bir çerçeve sunmakla birlikte yapay zekâ sisteminin başarılı çalışması ile sağlık açısından güvenli ve yararlı sonuç üretmesi her durumda aynı anlama gelmemektedir (WHO, 2024). Önerilen model, sağlık bilgisinin sistem tarafından üretildiğini, belirli bir iletişim biçimiyle sunulduğunu, kullanıcı tarafından işlendiğini (Sørensen vd., 2012) ve sistem

kapasitesiyle uyumlu güven ve kullanım davranışına dönüştüğünü (Lee & See, 2004) ortaya koyarak yapay zekâ destekli iletişimi tek bir teknoloji-kullanıcı ilişkisi olarak görmemektedir.

8.1. Yönetim Bilişim Sistemleri Açısından Çıkarımlar

YBS literatürü açısından ilk çıkarım, üretken yapay zekâda başarının klasik kalite boyutlarını korurken yeni özelliklere açık olması gerektiğidir (Jeyaraj, 2020). Tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesi, üretken AI'nın kullanıcının girdisine göre yeni metin üretmesine dayanır ve bilginin niteliği ile sunum biçiminin ayrılmasını gerektirir (Shan vd., 2022; Qin vd., 2025); yapay zekâ yönetim kalitesi ise sistemin kurumsal ve etik bağlamını başarı değerlendirmesine dahil eder (WHO, 2021, 2024). Kullanım değişkeni de yeniden yorumlanmalıdır: Kullanım miktarının artması tek başına olumlu değildir; uygun kullanım, niceliğinden çok sistem kapasitesi ve bağlamın riskleriyle uyuma odaklanır (Lee & See, 2004).

8.2. Sağlık İletişimi Açısından Çıkarımlar

Yapay zekâ tıbbi iletişime yeni bir aktör ekler. Kullanıcı bazen doğrudan sistemle iletişim kurar, bazen de yapay zekâ sağlık çalışanı ile hasta arasındaki mesajlaşmaya aracılık eder (WHO, 2024). Empatik görünen iletişim ile tıbbi güvenilirlik de birbirinden ayrılmalıdır. Sıcak ve ikna edici bir yanıtın güvenilir olduğu varsayılmaz (Qin vd., 2025; Basu & Huynh, 2026). Kaliteli yapay zekâ sağlık iletişimi, gerektiğinde belirsizliği ifade etme ve profesyonel hizmete yönlendirme becerisiyle de değerlendirilmelidir.

8.3. Hasta ve Kullanıcı Açısından Çıkarımlar

Kullanıcı açısından güvenli kullanım hem teknoloji sağlayıcısının performansına hem de çıktıyı anlama, değerlendirme ve doğrulama yeterliliklerine bağlıdır (Sørensen vd., 2012; Long & Magerko, 2020). Kullanıcıdan her yanıtı uzmanlık düzeyinde değerlendirmesini beklemek gerçekçi olmadığından Ivic vd. (2026) sistemlerin anlama ve uygun eylemi destekleyecek biçimde tasarlanmasını savunur. Doğrulama davranışı da risk düzeyiyle ilişkilendirilmelidir (WHO, 2024).

8.4. Sağlık Çalışanları Açısından Çıkarımlar

Üretken yapay zekâ sağlık çalışanlarının iletişimdeki rolünü ortadan kaldırmamakta; hasta mesajlarına yanıt taslağı hazırlama veya karmaşık bilgiyi sadeleştirme gibi belirli görevleri destekleyen bir bilgi sistemi olarak konumlanmaktadır (Hu vd., 2025). Çalışanın rolü yüksek riskli çıktılarda öne

çıkartıldığından (WHO, 2024) kurum politikaları hangi çıktının doğrudan kullanıcıya sunulabileceğini, hangisinin kontrolden geçmesi gerektiğini ve hangi görevlerin devredilmemesi gerektiğini belirlemelidir.

8.5. Sağlık Kurumları ve Yöneticiler Açısından Çıkarımlar

Sağlık kurumlarında yapay zekâ sistemi seçimi yalnızca teknik özellik veya maliyet üzerinden yapılmamalı; performansın yanında bilginin niteliği, kullanıcı iletişimi, veri koruma, açıklanabilirlik ve insan denetimi birlikte değerlendirilmelidir (DeLone & McLean, 2003; WHO, 2024). Sistemi genel olarak “güvenli” veya “güvensiz” saymak yerine görev bazlı kullanım politikaları geliştirmek daha uygundur. Yönetişim göstergeleri performans göstergeleriyle birlikte izlenmelidir (WHO, 2021; Akgün & Akgün, 2026).

8.6. Çalışmanın Kavramsal Katkısı

Çalışmanın ilk katkısı, sağlıkta üretken yapay zekâ başarısını YBS'deki sistem başarısı yaklaşımıyla ilişkilendirirken sağlık iletişimi ve sağlık okuryazarlığını aynı açıklama zincirine dahil etmesidir (DeLone & McLean, 2003; Sørensen vd., 2012; Lee & See, 2004). İkinci katkı, tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesinin ayrı bir kalite yapısı olarak tanımlanması (Shan vd., 2022; Qin vd., 2025; Nowina Konopka, 2023), üçüncüsü yapay zekâ yönetim kalitesinin sistem başarısının oluşum koşullarından biri olarak konumlandırılması (WHO, 2021, 2024), dördüncüsü ise kalibre edilmiş güven ile uygun kullanım ayrımıdır.

9. Araştırma Gündemi ve Disiplinler Arası Uygulama

Modelin kavramsal niteliği, önerilen ilişkilerin ampirik olarak sınanmasını gerektirir. İlk aşamada tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesi ile yapay zekâ yönetim kalitesinin içerik alanları belirlenmelidir (Shan vd., 2022; Qin vd., 2025; WHO, 2021, 2024). Ardından uzman değerlendirmesi ve psikometrik analizlerle ölçek geliştirilmeli, yeni yapıların tek boyutlu olduğu önceden varsayılmamalıdır.

Senaryo tabanlı deneylerde yanıtların doğruluk, açıklanabilirlik, empati, belirsizlik ifadesi veya profesyonel yönlendirme düzeyi sistematik biçimde değiştirilerek anlama, güven, doğrulama ve kullanım davranışları karşılaştırılabilir; Lee ve See'nin (2004) uygun dayanma yaklaşımı doğru ve hatalı çıktıların kontrollü sunulduğu tasarımlar için dayanak sağlar. Gerçek sağlık ortamlarındaki boylamsal araştırmalar ise kullanım, memnuniyet ve net fayda arasındaki karşılıklı etkileri (DeLone & McLean, 2003) ve güven kalibrasyonunun zaman içindeki değişimini incelemeye olanak tanır.

9.1. Disiplinler Arası Uygulama Gereksinimi

Sağlıkta üretken yapay zekâ sistemlerinin geliştirilmesi tek bir disiplinin bilgi alanıyla sınırlandırılmaz: Teknik geliştiriciler sistem mimarisine, sağlık profesyonelleri klinik doğruluğa, sağlık iletişimi uzmanları diyalog tasarımına (Nowina Konopka, 2023), YBS ise teknoloji, kullanıcı ve kurum ilişkilerinin değerlendirilmesine katkı sağlar; etik, hukuk ve veri yönetişimi uzmanlıkları mahremiyet, hesap verebilirlik ve eşitliğin temsili için gereklidir (WHO, 2021, 2024). Bu alanlardan birindeki yüksek performans diğerklerindeki eksikliği telafi etmemektedir.

10. Sonuç

Sağlıkta üretken yapay zekâ, bilgiye erişim ve sağlık iletişimi açısından yeni olanaklar oluştururken bilgi sistemlerinin başarısının hangi ölçütlerle değerlendirileceğİ sorusunu yeniden gündeme getirmektedir. DeLone ve McLean'ın (2003) modeli yerleşik bir kuramsal temel sunmakla birlikte üretken yapay zekânın doğal dil üzerinden sağlık bilgisi üretmesi, kullanıcıyla doğrudan iletişim kurması ve yanlış bilginin sağlık davranışına dönüşebilmesi ek değerlendirme gereksinimleri doğurmaktadır (WHO, 2024).

Bu çalışmada bütünleşik bir sistem başarı modeli geliştirilmiştir. Modelin ilk katmanında klasik sistem, bilgi ve hizmet kalitesi korunmuş, tıbbi yapay zekâ iletişim kalitesi (Shan vd., 2022; Qin vd., 2025) ve yapay zekâ yönetim kalitesi (WHO, 2021, 2024) eklenmiştir. Kaliteli bilgi üretimi başarının son noktası değildir; bilginin anlaşılması, değerlendirilmesi ve gerektiğinde doğrulanması gerekir (Sørensen vd., 2012) ve üretken yapay zekâ bu sürece doğrulama gereksinimini eklediğinden (Basu & Huynh, 2026) hasta bilgi işleme süreci ayrı bir katman olarak konumlandırılmıştır.

Çalışmanın kavramsal niteliğİ sınırlarını da belirlemektedir. Model ampirik olarak sınanmamış, yeni yapıların ölçüm geçerliliğİ ortaya konulmamıştır; alt boyutların belirlenmesi, kalibre edilmiş güven ve uygun kullanımın ölçülmesi ile düzenleyici rollerin sınanması sonraki araştırmaların konusudur. İlişkiler doğrulanmış nedensel sonuçlar değil, ampirik araştırmalara açık önermeler olarak değerlendirilmelidir.

Sağlıkta üretken yapay zekânın başarısı daha fazla kullanım, daha yüksek memnuniyet veya güven biçiminde tek bir göstergeye indirgenmemelidir. Başarı, işlevsel bir sistemin nitelikli bilgi üretmesiyle başlayan, bilginin anlaşılır ve sorumlu iletilmesiyle devam eden ve kullanıcının bilgiyi anlayıp değerlendirmesinin ardından sistem kapasitesiyle uyumlu güven ve uygun kullanıma dönüşen çok katmanlı bir süreçtir (DeLone & McLean, 2003; Lee & See, 2004; WHO, 2024).

Kaynakça

- Akgün, F. E., & Akgün, M. (2026). Governing Generative AI in Healthcare: A normative conceptual framework for epistemic authority, trust, and the architecture of responsibility. *Healthcare*, 14(8), 1098. <https://doi.org/10.3390/healthcare14081098>
- Aksu, S., & Bakır, F. A. (2025). Yapay zeka sohbet robotlarının ‘dış hekimliğinde flor’ konusu ile ilgili sorulara verdikleri yanıtların değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi Ve Folklorik Tıp Dergisi*, 15(3), 1069–1078. <https://doi.org/10.31020/mutftd.1746766>
- Altun, H., Yılmaz, S., Yağar, F., & Kurtulgan, İ. F. (2025). E-sağlık okuryazarlık düzeyinin sağlıkta yapay zekâ ve robotlara yönelik tutumlar üzerindeki etkisi. *Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 50, 593–618. <https://doi.org/10.14520/adyusbd.1689476>
- Arık, Ş. B., & Özbek Güven, G. (2026). Radyoloji tanısında mahremiyet, sağlık verisi paylaşımı ve yapay zekâ uygulamalarına yönelik tutumlar. Kesitsel bir anket çalışması. *Lokman Hekim Dergisi*, 16(2), 586–597. <https://doi.org/10.31020/mutftd.1853893>
- Aydinbelge Dizdar, N., & Dizdar, K. (2026). Yapay zekâ sohbet robotlarının çocukluk çağı kanserlerinde radyonüklid tedavileriyle ilgili yanıtları ebeveynler için güvenilir ve okunabilir kaynaklar mı? *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 59(2), 57–63. <https://doi.org/10.20492/aeahtd.1679940>
- Basu, S., & Huynh, N. Q. (2026). Mitigating hallucinations in healthcare AI. A systematic review of evidence-based strategies. *BMC Health Services Research*, 26, 1115. <https://doi.org/10.1186/s12913-026-14851-1>
- Chang, J., Peng, R., Chen, X., Zhu, Y., Miao, R., Cao, Z., & Feng, H. (2026). Applications, challenges, and future directions of large language models in health care communication. Scoping review. *Journal of Medical Internet Research*, 28, e84726. <https://doi.org/10.2196/84726>
- DeLone, W. H., & McLean, E. R. (1992). Information systems success. The quest for the dependent variable. *Information Systems Research*, 3(1), 60–95. <https://doi.org/10.1287/isre.3.1.60>
- DeLone, W. H., & McLean, E. R. (2003). The DeLone and McLean model of information systems success. A ten-year update. *Journal of Management Information Systems*, 19(4), 9–30. <https://doi.org/10.1080/07421222.2003.11045748>
- Eke, C. I., & Shuib, L. (2025). The role of explainability and transparency in fostering trust in AI healthcare systems. A systematic literature review, open issues and potential solutions. *Neural Computing and Applications*,

- 37, 1999–2034. <https://doi.org/10.1007/s00521-024-10868-x>
- Gorelik, A. J., Li, M., Hahne, J., Wang, J., Ren, Y., Yang, L., Zhang, X., Liu, X., Wang, X., Bogdan, R., & Carpenter, B. D. (2025). Ethics of AI in healthcare: A scoping review demonstrating applicability of a foundational framework. *Frontiers in Digital Health*, 7, 1662642. <https://doi.org/10.3389/fdgth.2025.1662642>
- Hu, D., Guo, Y., Zhou, Y., Flores, L., & Zheng, K. (2025). A systematic review of early evidence on generative AI for drafting responses to patient messages. *npj Health Systems*, 2, 27. <https://doi.org/10.1038/s44401-025-00032-5>
- Ivic, R., Ratzan, S. C., & Parker, R. M. (2026). Building health-literate artificial intelligence. *Nature Human Behaviour*. <https://doi.org/10.1038/s41562-026-02595-1>
- Jeyaraj, A. (2020). DeLone & McLean models of information system success. Critical meta-review and research directions. *International Journal of Information Management*, 54, 102139. <https://doi.org/10.1016/j.ijinfomgt.2020.102139>
- Laranjo, L., Dunn, A. G., Tong, H. L., Kocaballi, A. B., Chen, J., Bashir, R., Surian, D., Gallego, B., Magrabi, F., Lau, A. Y. S., & Coiera, E. (2018). Conversational agents in healthcare. A systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 25(9), 1248–1258. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocy072>
- Lee, J. D., & See, K. A. (2004). Trust in Automation: Designing for Appropriate Reliance. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, 46(1), 50-80. https://doi.org/10.1518/hfes.46.1.50_30392
- Long, D., & Magerko, B. (2020). *What is AI literacy? Competencies and design considerations*. In Proceedings of the 2020 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems (pp. 1–16). Association for Computing Machinery. <https://doi.org/10.1145/3313831.3376727>
- Norman, C. D., & Skinner, H. A. (2006). eHealth literacy. Essential skills for consumer health in a networked world. *Journal of Medical Internet Research*, 8(2), e9. <https://doi.org/10.2196/jmir.8.2.e9>
- Nowina Konopka, M. (2023). Rola ekspertów komunikacji medycznej w badaniach z zakresu human–robot interaction. In A. Doroszevska, M. Chojnacka-Kuraś, & A. K. Jankowska (Eds.), *Komunikacja medyczna – wyzwania i źródła inspiracji* (pp. 257–268). Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego. <https://ruj.uj.edu.pl/server/api/core/bitstreams/ef9158f1-9ba0-489a-a5eb-01fe91bc9cb7/content>

- Qin, J., Nan, Y., Li, Z., & Meng, J. (2025). Effectiveness of communication competence in AI conversational agents for health. Systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research*, 27, e76296. <https://doi.org/10.2196/76296>
- Rosenbacke, R., Melhus, Å., McKee, M., & Stuckler, D. (2024). How explainable artificial intelligence can increase or decrease clinicians' trust in AI applications in health care. Systematic review. *JMIR AI*, 3, e53207. <https://doi.org/10.2196/53207>
- Sarhan, A., Alarify, A., & Khojah, M. (2026). Unlocking AI chatbot potential in healthcare. Trust-enhanced DeLone & McLean IS success model. *Healthcare*, 14(10), 1324. <https://doi.org/10.3390/healthcare14101324>
- Scherenberg, V. (2026). AI health literacy. A reflective framework for LLM-based generative AI in public health education and promotion. *Frontiers in Public Health*, 14, 1891658. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2026.1891658>
- Shan, Y., Ji, M., Xie, W., Qian, X., Li, R., Zhang, X., & Hao, T. (2022). Language use in conversational agent-based health communication. Systematic review. *Journal of Medical Internet Research*, 24(7), e37403. <https://doi.org/10.2196/37403>
- Sørensen, K., Van den Broucke, S., Fullam, J., Doyle, G., Pelikan, J., Slonska, Z., & Brand, H. (2012). Health literacy and public health. A systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*, 12, 80. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-80>
- Taşkın, M., Geçgelen Cesur, M., & Uzun, O. (2023). Yapay zekâ destekli sohbet robotlarının yaygın ortodontik soruları cevaplama başarısının değerlendirilmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 30(4), 680–686. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.1369828>
- Türkegün Şengül, M., & Karabulut, M. (2026). Sağlık bilimleri lisansüstü öğrencilerinde yapay zekâ kullanımının e-sağlık okuryazarlığına etkisi. GAMLSS yaklaşımı. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 19(1), 22–35. <https://doi.org/10.26559/mersinsbd.1738912>
- Van der Meijden, M. J., Tange, H. J., Troost, J., & Hasman, A. (2003). Determinants of success of inpatient clinical information systems. A literature review. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 10(3), 235–243. <https://doi.org/10.1197/jamia.M1094>
- Wang, L., Wan, Z., Ni, C., Song, Q., Li, Y., Clayton, E., Malin, B., & Yin, Z. (2024). Applications and concerns of ChatGPT and other conversational large language models in health care. Systematic review. *Journal of Medical Internet Research*, 26, e22769. <https://doi.org/10.2196/22769>

- World Health Organization. (2021). Ethics and governance of artificial intelligence for health. WHO guidance. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029200>
- World Health Organization. (2024). Ethics and governance of artificial intelligence for health. Guidance on large multi-modal models. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240084759>
- Yüksel, G., & Gürkan, S. (2025). Evaluation of the performance of current artificial intelligence chatbots regarding patient information after coronary artery bypass surgery. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 8(5), 879–883. <https://doi.org/10.32322/jhsm.1752483>

11. Bölüm

Günöbirlik Cerrahide Sedasyon ve Ağrı Yönetimi

Mustafa İNCE*

1. GİRİŞ, GÜNÖBİRLİK CERRAHİNİN TARİHÇESİ VE TEMEL KLİNİK İLKELERİ

Günöbirlik cerrahi, hastaların hastaneye kabul edildikleri gün içerisinde cerrahi veya tanısal/girişimsel işlemin uygulandığı, postoperatif derlenme sürecinin ardından aynı gün içerisinde güvenli ve konforlu bir şekilde evlerine taburcu edildiği cerrahi organizasyon modelidir. İlk olarak 20. yüzyılın başlarında James Nicoll'un Glasgow'da binlerce çocuk hastada başarıyla uyguladığı ayaktan cerrahi modeli, 1970'lerden itibaren cerrahi tekniklerdeki (özellikle laparoskopi ve minimal invaziv cerrahi), anestezi ajanlardaki (kısa etkili sedatif ve lokal anestezi) ve sağlık ekonomisindeki gelişmelerle birlikte dünya genelinde standart bakım modeli haline gelmiştir. Ülkemizde de Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) kılavuzları ve akademik çalışmalar doğrultusunda günöbirlik anestezi uygulamaları tüm elektif vakaların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Günümüzde gelişmiş ölkelerde toplam elektif cerrahi girişimlerin %75 ila %80'i günöbirlik şartlarda gerçekleştirilmektedir(Lemos P, Jarrett P, 2006; Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği, 2024; White & Kehlet, 2010).

Günöbirlik cerrahinin bu kadar yaygınlaşmasının üç temel sebebi arkasında bulunmaktadır: klinik, psikolojik ve ekonomik etkenler. Klinik açıdan; hastaların hastanede kalış sürelerinin kısalması, nozokomiyal (hastane kaynaklı) dirençli enfeksiyon riskini, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli insidansını belirgin şekilde azaltmaktadır. Psikolojik açıdan; hastaların (özellikle pediatrik ve geriatik popölasyonun) kendi alışkın oldukları ev ortamından uzun süre ayrı kalmamaları, postoperatif konfüzyon, deliryum ve anksiyeteyi minimize etmektedir. Sağlık ekonomisi açısından ise hastane yatak doluluk oranlarının düşmesi, personel maliyetlerinin azalması ve sağlık kaynaklarının efektif kullanımı sağlanmaktadır(Chung & Mezei, 1999; Joshi & Vetter, 2024; White & Kehlet, 2010).

Ancak günöbirlik cerrahinin başarısı, fizyolojik dengeleri bozmayan, hızlı, öngörülebilir, yan etkisi minimal ve yüksek kalitede bir anestezi ve sedasyon

* Öğretim Görevlisi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, incem077@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2041-8896

yönetimini zorunlu kılar; TARD. Bu süreçte başarıyı tehdit eden en kritik iki majör komplikasyon 'Postoperatif Ağrı' ve 'Postoperatif Bulantı ve Kusma (POBK)' olarak tanımlanmaktadır Yetersiz yönetilen postoperatif ağrı; hastanın taburculuğunun gecikmesine, acil servise tekrar başvurulara, beklenmeyen hasta yatışlarına ve kronik postoperatif ağrı gelişme riskinin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca gününbirlik birimlerde sıkça başvurulanan anestezi ve analjezik ajanlara kolay ulaşılabilirlik ve ağır çalışma koşulları, sağlık çalışanları düzeyinde madde suistimali riskini artırabilmekte ve bu ilaçlara yönelik farmakolojik farkındalığın önemini ortaya koymaktadır(Dadak, 2019). Bu nedenle gününbirlik cerrahi ve sedasyon birimlerinde sedasyon protokollerinin hassas titrasyonu ve multimodal analjezi ilkelerinin titizlikle uygulanması klinik ve akademik başarının temelini oluşturmaktadır(Bailey et al., 2019; Chung & Mezei, 1999; Joshi & Vetter, 2024; White & Kehlet, 2010).

2. PREOPERATİF HASTA DEĞERLENDİRMESİ, UYGUNLUK KRİTERLERİ VE RİSK SINIFLANDIRMASI

Gününbirlik cerrahide hasta seçimi, olası intraoperatif ve postoperatif komplikasyonların önlenmesindeki en önemli aşamadır. Doğru hasta seçimi, sadece tıbbi değişkenleri değil; cerrahi işleme, anestezi risklere ve sosyal destek sistemlerine ait faktörleri de kapsayan çok yönlü bir değerlendirmeyi gerektirir(Lemos P, Jarrett P, 2006; “Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation,” 2012).

2.1. Tıbbi Kriterler ve Sistemik Hastalıkların Optimizasyonu

Geleneksel yaklaşımda gününbirlik cerrahi için ASA Physical Status I (sağlıklı) ve ASA II (hafif sistemik hastalığı olan) hastalar uygun adaylar olarak kabul edilmekteydi. Ancak güncel ulusal ve uluslararası klinik kılavuzlar, medikal tedavisi optimize edilmiş, son 3 ayda akut alevlenme yaşamamış ve günlük aktivitelerini bağımsız sürdürebilen stabil ASA III hastaların da uygun cerrahi prosedürlerde gününbirlik birimlere kabul edilebileceğini bildirmektedir(Joshi & Vetter, 2024; Lemos P, Jarrett P, 2006; Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği, 2024).

- Hipertansiyon: Kan basıncı stabil olan (tercihen < 160/100 mmHg), hedef organ hasarı bulunmayan hastalar kabul edilebilir. Antihipertansif ilaçlar (ACE inhibitörleri ve ARB'ler hariç) ameliyat sabahı az miktarda su ile alınmalıdır.
- Diabetes Mellitus: HbA1c Düzeyi < %8.5 olan, ketoasidoz veya hipoglisemi atağı öyküsü olmayan hastalar gününbirlik cerrahiye

alınabilir.İnsülin kullanan hastaların ameliyat randevuları sabahın ilk seansına planlanmalıdır. Metformin preoperatif 24 saat önce kesilmelidir.

- İskemik Kalp Hastalığı: Stabil anginası olan, son 6 ay içinde miyokard enfarktüsü (Mİ) veya koroner stent öyküsü bulunmayan hastalar değerlendirilebilir. Antikoagülan tedavi yönetimi ilgili branş konsültasyonu ile planlanmalıdır.
- Reaktif Havayolu Hastalıkları: Geri dönüştürülebilir havayolu obstrüksiyonu olan, son 1 ayda akut atak geçirmemiş astım ve KOAH hastaları, reyonel teknikler veya derin sedasyon altında ameliyat edilebilir. Bronkodilatör inhalerler ameliyat sabahı kullanılmaya devam edilmelidir.(Lemos P, Jarrett P, 2006; “Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation,” 2012; Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği, 2024).

2.2. Cerrahiye İlişkin Kriterler ve Cerrahi Süre Sınırları

Günübirlik cerrahiye uygun cerrahi işlemlerin sahip olması gereken temel özellikler şunlardır. Tahmini olarak cerrahi sürenin 60 ila 90 dakikayı (maksimum 120 dakika) geçmemesi; masif kan kaybı (örn. > 500 ml) veya belirgin sıvı replasmanı gerektirmemesi; abdominal veya torasik boşlukların geniş açılımını gerektirmemesi; postoperatif dönemde şiddetli ve kontrol edilemeyen ağrıya yol açmaması; hastanın oral beslenmesini ve mobilizasyonunu uzun süre engellememesi(Joshi & Vetter, 2024; White & Kehlet, 2010).

2.3. Sosyal, Çevresel ve Lojistik Kriterler

Hastanın medikal durumu ne kadar mükemmel olursa olsun, sosyal kriterleri karşılamayan hastalar günübirlik cerrahiye kabul edilmemelidir. Taburculuk sonrası ilk 24 saat boyunca hastanın yanında kalacak zihinsel ve fiziksel yeterliliğe sahip sorumlu bir yetişkinin (refakatçi) bulunması zorunludur. Hastanın evinde hijyenik koşulların, temiz suyun, telefon iletişiminin ve acil bir durumda sağlık kuruluşuna ulaşımı sağlayacak nakil aracının hazır bulunması gerekir. Ayrıca hastanın yaşadığı yer ile acil cerrahi müdahale yapabilecek en yakın hastane arasındaki mesafenin araçla 1 saati geçmemesi önerilmektedir(Dhir et al., 2024; Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği, 2024).

2.4. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS) ve STOP-Bang Taraması

OUAS, günübirlik cerrahide perioperatif solunum depresyonu ve airway kollapse açısından en yüksek risk gruplarından birini oluşturur. Preoperatif dönemde tüm hastalar STOP-Bang tarama anketi (Snoring, Tiredness, Observed apnea, High Blood Pressure, BMI > 35, Age > 50, Neck circumference > 40 cm,

Gender male) ile değerlendirilmelidir. STOP-Bang skoru ≥ 5 olan veya orta/ağır OUAS tanısı bulunan hastalarda; genel anesteziden ve sistemik opioidlerden kaçınılmalı, sedasyon derinliği dikkatle titre edilmeli, rejyonel anestezi ve multimodal non-opioid analjezi teknikleri tercih edilmelidir. Hastanın evde kullandığı CPAP veya BiPAP cihazını ameliyathaneye ve derlenme ünitesine yanında getirmesi istenmelidir(Chung & Mezei, 1999; Joshi & Vetter, 2024; “Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation,” 2012).

3. SEDASYON DÜZEYLERİ, FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK İLKELER

Sedasyon; santral sinir sisteminin nöronal inhibisyonu sonucu meydana gelen, doz bağımlı ve geri dönüşümlü bir depresyon durumudur. Klinik anesteziyoloji pratiğinde sedasyonun derinliği hastanın uyarılara verdiği yanıtla göre sınıflandırılır. Gününbirlik cerrahide amaç, hastayı cerrahi konforu sağlayacak en yüzeysel sedasyon düzeyinde tutarak derlenme süresini minimize etmektir(Anesthesiologists, 2019; Joshi et al., 2014).

3.1. ASA Sedasyon Derinliği Sınıflandırması

- Minimal Sedasyon (Anksiyoliz): Anksiyoliz durumudur. Hasta sözel uyarılara normal yanıt verir. Bilişsel fonksiyonlar ve koordinasyon etkilense de solunum ve kardiyovasküler fonksiyonlar tamamen korunur.
- Orta Düzey Sedasyon : Geleneksel olarak 'bilinçli sedasyon' olarak adlandırılır. Hasta sözel veya hafif taktıl uyarılara anlamlı yanıtlar verir. Havayolu açıklığı kendiliğinden korunur, spontan ventilasyon yeterlidir ve kardiyovasküler fonksiyonlar genellikle stabil kalır.
- Derin Sedasyon: Hasta tekrarlayan veya ağırlı uyarılara zorlukla veya anlamlı olmayan hareketlerle yanıt verir. Spontan ventilasyon yetersiz kalabilir, havayolu açıklığının korunması için pozisyonlandırma veya airway müdahalesi gerekebilir
- Genel Anestezi: Hastanın ağırlı uyarana dahi yanıt vermediği, spontan ventilasyonun baskılandığı, entübasyon veya LMA müdahalesinin zorunlu olduğu haldir(Anesthesiologists, 2019).

3.2. Sedasyonda Farmakokinetik Prensipler:

Gününbirlik cerrahide kullanılacak sedatif ajanın seçiminde yarılanma ömrü belirleyicidir. Bu parametre, sürekli bir IV infüzyon kesildikten sonra plazma ilaç konsantrasyonunun %50 oranında düşmesi için geçen süreyi ifade eder. İdeal gününbirlik sedatif ajanı; uzun süreli infüzyonlarda dahi dokularda birikim

yapmayan, yarılanma ömrü kısa ve inaktif metabolitlere dönüşen ajan olmalıdır(Joshi & Vetter, 2024; White & Kehlet, 2010).

3.3. Sedasyon Ajanlarının Klinik Farmakolojisi

Günübirlik cerrahi pratiğinde sık kullanılan sedatif ve analjezik ajanların etki mekanizmaları ve klinik kullanım detayları aşağıdadır.

- Propofol: GABA-A reseptör agonistidir. Hızlı etki başlangıcı (30-40 sn) ve kısa etki süresi (5-10 dk) ile günübirlik sedasyonun altın standardıdır. Antiemetik ve öforik özellikleri bulunur. Ancak doza bağımlı hipotansiyon ve apne yapıcı etkileri nedeniyle dikkatle titre edilmelidir(Dadak & Küçük, 2019).
- Midazolam: Kısa etkili benzodiazepindir. GABA-A reseptörleri üzerinden anksiyoliz, amnezi ve sedasyon sağlar. Preoperatif anksiyeteli hastalarda 0.5-1 mg IV titrasyonla tercih edilir. Yaşlılarda uzamış sedasyon ve konfüzyon yapabileceği unutulmamalıdır.
- Deksmetomidin: Santral A2-adrenerjik reseptör agonistidir. En önemli avantajı solunum depresyonu yapmadan 'koopere sedasyon' (hastanın kolayca uyandırılabilir olması) ve analjezi sağlamasıdır. Yan etki olarak bradikardi ve hipotansiyon yapılabilir.
- Remimazolam: A2-agonist ile benzodiazepin türevi yapıyı birleştiren ultra kısa etkili yeni nesil sedatifdir. Organ bağımsız doku esterazları tarafından hızla metabolize edilir; böbrek ve karaciğer yetmezliğinde güvenle kullanılır.
- Ketamin: NMDA reseptör antagonisti ve disosiyatif anesteziyektir. Düşük dozlarda (0.15-0.25 mg/kg IV) kullanıldığında solunum korunarak hastada analjezi ve sedasyon sağlar(Joshi et al., 2014; Lee et al., 2018; White & Kehlet, 2010).

4. MULTİMODAL ANALJEZİ İLKELERİ VE FARMAKOLOJİK BİLEŞENLER

Postoperatif ağrı yönetiminde devrim yaratan 'Multimodal Analjezi' (dengeli analjezi) konsepti, ilk olarak Henrik Kehlet ve Jørgen Dahl tarafından ortaya konmuştur. Bu konsept, nosiseptif iletimin farklı seviyelerinde (periferik nosiseptörler, arka boynuz nöronları, spinotalamik yolak ve korteks) etkili olan farklı farmakolojik mekanizmaların ve analjezik tekniklerin bir arada kullanılması esasına dayanır. Multimodal analjezinin ana hedefleri: daha güçlü ve aditif analjezik etki elde etmek, her bir ajanın dozunu düşürmek ve opioid bağımlı yan etkileri (solunum depresyonu, sedasyon, bulantı, kusma,

konstipasyon, paralit k ileus, idrar retansiyonu) minimize etmektir (Joshi et al., 2014; Lee et al., 2018).

4.1. Parasetamol (Asetaminofen) ve İ traven z Formülasyonları

Parasetamol, santral sinir sisteminde üzerinden prostaglandin sentezini baskılayan ve desendan serotoninerjik inhibitör yolları aktive eden taban analjeziktir. G n birlik cerrahide preoperatif dönemde (1000 mg IV veya oral) ba lanmalı ve postoperatif dönemde 6 saatte bir (maksimum 4 gr/gün) devam ettirilmelidir. Tek başına hafif-orta şiddetteki a rılarda etkilidir; multimodal kombinasyonlarda ise opioid tüketimini %20 ila %30 oranında azaltmaktadır(Bailey et al., 2019; Lee et al., 2018).

4.2. Non-Steroid Antiinflatuar İ a lar (NSA ) ve Selektif COX-2 İnhibitörleri

Cerrahi travma sonucu dokularda sentezlenen ar idonik asit metabolitlerinin (prostaglandinler) nosiseptörleri duyarlıla tırmasını engeller. Periferik inflamasyon ve ödemi azaltmaları nedeniyle g n birlik cerrahi ağrısında altın standart bileşendir. İbuprofen, Deksketoprofen, Ketorolak ve Selekoksisib sıklıkla tercih edilir. NSA  kullanımı postoperatif opioid gereksinimini %30-50 oranında d    r r ve POBK insidansını anlamlı seviyede azaltır. Mide  lseri, renal yetmezlik ve kanama riski olan hastalarda selektif COX-2 inhibitörleri tercih edilmelidir (White & Kehlet, 2010).

4.3. Gabapentinoidler (Pregabalin ve Gabapentin)

Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının A2-D alt birimine ba lanarak nosiseptif nöronlardan eksitatör nörotransmitter (glutamat, P maddesi) salınımını engeller. Preoperatif dönemde tek doz Pregabalin (75-150 mg p.o.) veya Gabapentin (300-600 mg p.o.) uygulaması, santral sensitizasyonu (rüzgar gibi artma - wind-up fenomenini)  nler, postoperatif ağrı skorlarını d    r r ve opioid tüketimini azaltır. Ancak doz bağımlı sedasyon ve ba  dönmesi yapabilecekleri için g n birlik hastalarda d    k dozlar tercih edilmelidir(Joshi & Vetter, 2024).

4.4. D    k Doz Ketamin ve İ traven z Lidokain İnf zyonları

Sub-anestezik dozda Ketamin (0.15-0.25 mg/kg IV bolus), spinal kord arka boynuzundaki NMDA reseptörlerini bloklayarak opioid toleransını ve hiperaljeziyi engeller [White & Kehlet, 2010]. İ traven z Lidokain infüzyonu (1.5 mg/kg yükleme, 1.5-2 mg/kg/saat sürdürüm) ise sistemik anti-inflatuar, analjezik ve bağırsak motilitesini düzenleyici etkilere sahiptir. Özellikle

laparoskopik cerrahilerde viseral ağrıyı azaltmada son derece etkilidir(Bailey et al., 2019).

4.5. Deksametazon'un Analjezik ve Antiemetik İkili Etkisi

Preoperatif indüksiyonda uygulanan 4-8 mg IV Deksametazon, güçlü anti-inflamatuar etkisiyle doku ödemi ve inflammatuar medyatör salınımını azaltarak postoperatif analjeziye katkı sağlar. Aynı zamanda alanin mekanizmaları üzerinden güçlü bir anti-emetiktir ve gününbirlik cerrahinin vazgeçilmez bileşenidir(Bailey et al., 2019)

KAYNAKLAR

- Anesthesiologists, A. S. of. (2019). *Continuum of Depth of Sedation: Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia*.
- Bailey, C. R., Ahuja, M., Bartholomew, K., Bew, S., Forbes, L., Lipp, A., Montgomery, J., Russon, K., Potparic, O., & Stocker, M. (2019). Guidelines for day-case surgery 2019. *Anaesthesia*, 74(6), 778–792. <https://doi.org/10.1111/anae.14639>
- Chung, F., & Mezei, G. (1999). Adverse outcomes in ambulatory anesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia* 1999 46:5, 46(5), R18–R34. <https://doi.org/10.1007/BF03013179>
- Dadak, A. (2019). Anesteziyolojide Kullanılan Bağımlılık Yapan İlaçlara Karşı Farkındalık. *International Journal of Social Humanities Sciences Research (JSHSR)*, 6(46), 3879–3885. <https://doi.org/10.26450/jshsr.1616>
- Dadak, A., & Küçük, İ. (2019). İntravenöz Anestezik İlaçlar. In L. Albayrak, Ö. Açıkgöz, & E. Gökçen (Eds.), *Sağlık Bilimleri Alanında Yeni Ufuklar* (pp. 237–247). Gece Yayınevi.
- Dhir, A., Bhasin, D., Bhasin-Chhabra, B., & Koratala, A. (2024). Point-of-Care Ultrasound: A Vital Tool for Anesthesiologists in the Perioperative and Critical Care Settings. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.66908>
- Joshi, G. P., Schug, S. A., & Kehlet, H. (2014). Procedure-specific pain management and outcome strategies. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 28(2), 191–201. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2014.03.005>
- Joshi, G. P., & Vetter, T. R. (2024). Ambulatory Anesthesia: Current State and Future Considerations. *Anesthesia & Analgesia*, 139(3), 453–457. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000007127>
- Lee, B., Schug, S. A., Joshi, G. P., Kehlet, H., Beloeil, H., Bonnet, F., Lavand'Homme, P., Lirk, P., Pogatzki-Zahn, E., Raeder, J., Rawal, N., & van der Velde, M. (2018). Procedure-Specific Pain Management (PROSPECT) – An update. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 32(2), 101–111. <https://doi.org/10.1016/J.BPA.2018.06.012>
- Lemos P, Jarrett P, P. B. (2006). *Day Surgery. Development and Practice. International Association for Ambulatory Surgery*.
- Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation. (2012). *Anesthesiology*, 116(3), 522–538. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823c1067>
- Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği. (2024). *Perioperatif Hedefe Yönelik Tedavi (PGDT) Kılavuzu*. <https://www.tard.org.tr/assets/kilavuz/8.pdf>
- White, P. F., & Kehlet, H. (2010). Improving Postoperative Pain Management. *Anesthesiology*, 112(1), 220–225. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c6316e>

12. Bölüm

Meningomyelose ve Meningoensefaloselde Anestezi Yönetimi

Neslihan ALTUNKAYA YAĞCI¹

Özet

Oksipital nöral tüp defektleri — meningoel, meningomyelose ve meningoensefalose — anestezi uzmanı açısından kendine özgü bir zorluklar bütünü oluşturan nadir konjenital malformasyonlardır. Anestezi planını belirleyen, tek bir eşlik eden hastalık değil, defektin kendisidir: boyutu ve yerleşimi maske ventilasyonu ve laringoskopi için klasik pozisyonlamayı zorlaştırır; içeriği (beyin omurilik sıvısı, displastik nöral doku ve zaman zaman büyük damarlar) kesenin manipölasyon sırasında rüptüre olmasını kolaylaştırır; sıklıkla eşlik eden hidrosefali, beyin sapı disfonksiyonu veya kardiyorespiratuvar instabilite ise riski daha da artırır. Bu bölüm, bu hastalarla ilgili embriyolojik arka planı, preoperatif değerlendirmeyi, hava yolu stratejilerini, intraoperatif yönetim ilkelerini ve postoperatif değerlendirmeleri gözden geçirmekte; yayımlanmış olgu literatüründen yararlanarak bireyselleştirilmiş planlamanın güvenli sonuçlara nasıl dönüştüğünü göstermektedir. Bölüm, aynı temel durumun yaşam boyu iki farklı uzantısıyla sona ermektedir: doğumdan önce açık fetal meningomyelose onarımında anestezi ve tokoliz yönetimi, ve lumbosakral meningomyelosein erişkin hayatta kalanlarında görülen uzun dönem kas-iskelet, solunumsal ve nörolojik sekellerin anesteziik yansımaları.

Anahtar Kelimeler: oksipital ensefalose, meningomyelose, pediatrik hava yolu yönetimi, neonatal anestezi, zor hava yolu, nöral tüp defekti

¹Dr. Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye. ORCID: 0000-0002-1004-4889

1. Giriş

Nöral tüp defektleri, gestasyonun üçüncü ve dördüncü haftaları arasında nöral tüpün tam kapanmamasından kaynaklanır ve bu bölümün sırayla ele alacağı, anatomik olarak birbirinden farklı iki büyük gruba ayrılır. Kranial (kafatası) nöral tüp defektleri, kafatasında — en sık oksipital kemikte, daha az sıklıkla parietal, fronto-etmoidal, sinsipital veya bazal bölgelerde — bir kemik açıklığı bulunduğu ortaya çıkar; bu açıklıktan yalnızca meninkslerin herniasyonu meningesel, meninkslerle birlikte displastik beyin dokusunun herniasyonu ise meningoensefalosel olarak adlandırılır. Spinal (omurga) nöral tüp defektleri ise bunun aksine, omurgada — en sık lumbosakral (bel-sakral) bölgede — bir açıklık bulunduğu ortaya çıkar ve buradan meninkslerle birlikte açıkta kalan bir omurilik segmenti herniye olur; klasik olarak "meningomyelosel" terimiyle kastedilen ve "açık spina bifida" ile eş anlamlı olan durum tam olarak bu spinal biçimdir. Bazı eski literatürde "meningomyelosel" terimi, içinde nöral doku bulunan kranial keseler için de gevşek biçimde kullanılmıştır; ancak bu kullanım tutarsızdır ve spinal durumla kolayca karıştırılabilir. Bu karışıklığı önlemek için, bu bölümde "meningomyelosel" terimini yalnızca spinal/lumbosakral biçim için, "meningoensefalosel" terimini ise kafatasındaki yerleşiminden bağımsız olarak beyin dokusu içeren her kranial kese için kullanıyoruz.

Anestezi uzmanı açısından kranial bir olguyu tanımlayan temel özellik, kesenin kendisinin güvenli hava yolu yönetiminin önündeki başlıca anatomik engel haline gelmesidir. Yenidoğan başına göre büyük olan bir kese, başın ameliyat masasına düz biçimde yaslanmasını engeller, direkt laringoskopide kullanılan normal eksen bozar ve orta düzeyde bir dış basınçla dahi rüptüre olabilir — bu durumda enfeksiyon, beyin omurilik sıvısı kaybı, kanama ve akut nörolojik kötüleşme riski doğar. Bu nedenle anestezi planlaması, tek tip standart bir protokolü izlemek yerine defektin boyutuna, kıvamına ve konumuna göre bireyselleştirilmelidir.

Bu bölümde ele alınan iki durumdan spinal/lumbosakral meningomyelosel biçimi çok daha sık görüldüğünden ve neonatal onarım ile şant yönetimindeki gelişmeler sayesinde bu tanıyla doğan çocukların büyük çoğunluğu artık erişkinliğe ulaşabildiğinden, anestezi uzmanları bu hastalarla ileriki yaşamlarında, tamamen farklı cerrahi sorunlar nedeniyle giderek daha sık karşılaşmaktadır. Bu nedenle bölüm, neonatal kranial defektin perioperatif yönetimine odaklanan ana bölümüne ek olarak, seçilmiş merkezlerde artık postnatal yönetimin önüne geçen bir maternal-fetal cerrahi seçenek olan açık fetal meningomyelosel onarımında anestezi ile erişkin hayatta kalanlarda görülen uzun dönem meningomyelosel sekellerinin anestezik yansımalarına ayrılmış özel bir tartışmayla sona ermektedir.

2. Embriyoloji, Sınıflama ve Klinik Görünüm

Kraniyal uçta nöral tüp kapanmasının başarısız olması, içeriğe göre (meningosel, meningoensefalosel, ventriküler sistemin bir kısmının da dahil olduğu meningoensefalosistose) ve anatomik yerleşime göre (oksipital, parietal, fronto-etmoidal, sinsipital, bazal) sınıflandırılan bir defekt yelpazesi ortaya çıkarır. Oksipital lezyonlar, torkular Herophili ile ilişkilerine göre supratorküler veya infratorküler olarak da tanımlanabilir; bu ayrım cerrahi açıdan önemlidir çünkü infratorküler lezyonlar kritik venöz yapılar içermesi olasılığı daha yüksektir.

Klinik olarak etkilenen bebekler, doğumda yumuşak, flüktüasyon veren, orta hatta yerleşik bir şişlikle başvurur; şişlik yalnızca beyin omurilik sıvısı ve meninks içeriyorsa transillüminasyon gösterir, nöral doku varlığında ise daha solid görünür. Eşlik eden anomaliler sık görülür ve cerrahi öncesi aktif olarak araştırılmalıdır: hidrosefali (aküaduktal stenoz veya Chiari malformasyonuna bağlı), mikrosefali, diğer orta hat defektleri ve zaman zaman kardiyak veya renal malformasyonlar. Mevcut olduğunda antenatal ultrasonla tanı, doğumun pediatrik nöroşirürji ve anestezi deneyimine sahip bir merkezde planlanmasını sağlayarak doğum ve transport sırasında kesenin plansız travmaya uğrama sıklığını anlamlı ölçüde azaltır.

Nöral tüp defektlerinin bildirilen insidansı coğrafyaya ve periconceptional folat desteğinin yeterliliğine göre önemli ölçüde değişir; oksipital lezyonlar özellikle çoğu yayımlanmış seride kraniyal defektlerin çoğunluğunu oluşturur, geri kalanı ise parietal, fronto-etmoidal, sinsipital ve bazal yerleşimler arasında dağılır. Etiyoloji multifaktöriyel kabul edilir; genetik yatkınlık, maternal folat eksikliği, belirli antikonvülzan maruziyeti, maternal diyabet ve erken gebelikte hipertermi gibi çevresel etkenlerle birleşir. Kraniyal ve spinal nöral tüp defektleri arasındaki kesin embriyolojik mekanizma farklı olsa da, her ikisinin de nöral kıvrımların üzerlerindeki ektodermden normal biçimde ayrılıp kaynaşmamasını yansıttığı düşünülür; bu durum, alttaki kemiğin kapanamaması sonucu meninkslerin, beyin omurilik sıvısının ve daha ağır olgularda nöral dokunun herniye olabileceği kalıcı bir bağlantı bırakır.

Basit bir meningosel ile meningoensefalosel arasındaki ayrım yalnızca akademik değildir; doğrudan anestezi ve cerrahi sonuçları vardır. Yalnızca beyin omurilik sıvısı ve meninks örtüsü içeren, nöral doku içermeyen meningosel genellikle daha küçük, daha az vasküler olup eksizyon sonrası belirgin biçimde daha iyi nörogelişimsel prognoz taşır. Buna karşılık meningoensefalosel, displastik ama potansiyel olarak işlevsel beyin dokusu içerir, çoğunlukla daha büyük ve daha vaskülerdir; postoperatif nörolojik defisit, beyin omurilik sıvısı kaçağı ve hidrosefali riski daha yüksektir. Bu nedenle preoperatif görüntüleme her zaman yalnızca dış şişliğin boyutunu değil, iç içeriğini de karakterize etmeye

çalışmalıdır; zira büyük ama basit kistik bir meningoel, aslında daha küçük ama solid bir meningoensefaloselden çok daha sorunsuz bir anestezi ve cerrahi seyir gösterebilir.

3. Preoperatif Değerlendirme ve Multidisipliner Planlama

Preoperatif değerlendirme, standart neonatal değerlendirmeyi defektin kendisine özgü ayrıntılarla birleştirmelidir: üç boyutlu büyüklüğü, kıvamı (kistik veya solid), pulsatil olup olmadığı veya öksürükle artan bir impuls gösterip göstermediği (intrakraniyal alanla geniş boyunlu bir bağlantıyı düşündürür) ve üzerindeki derinin intakt mı, incelmış mi yoksa zaten beyin omurilik sıvısı sızdırıyor mu olduğu. Kesitsel görüntüleme (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme), kemik defektini, kese içeriğini ve kritik olarak büyük venöz sinüslerin lezyon boynuyla ilişkisini tanımlar — bu bilgi hem cerrahi yaklaşımı hem de anestezi pozisyonlama planını şekillendirir.

İndüksiyon öncesi tam kan sayımı, koagülasyon profili ve çapraz karşılaştırmalı kan grubu tayini hazır bulunmalıdır; çünkü özellikle vasküler bileşeni olan oksipital lezyonlar eksizyon sırasında belirgin kanayabilir. Bazal vücut ısı, kan şekeri ve elektrolitler kaydedilmelidir; geniş açık yüzey alanına sahip ve uzun süre aç bırakılan yenidoğanlar, cerrahi başlamadan önce dahi hipotermi ve hipoglisemiye yatkındır. Pozisyonlamanın beklenen güçlüğü, videolaringoskop bulunabilirliği ve indüksiyon anına ilişkin ortak bir plan konusunda nöroşirürji ekibiyle yapılacak açık bir görüşme, sonrasında verilecek herhangi bir tek farmakolojik karardan muhtemelen daha önemlidir.

Bu bebeklerde açlık kılavuzları pragmatik bir denge gerektirir: uzamış açlık, sınırlı fizyolojik rezervi olan bir yenidoğanda hipoglisemi ve dehidratasyon riskini artırırken, gereksiz derecede kısa açlık aralığı, hava yolunun zaten hızla güvence altına alınmasının zor olabileceği bir hastada aspirasyon riskini artırır. Bu nedenle birçok merkez, oral alım durdurulur durdurulmaz idame intravenöz infüzyon başlatarak açlık aralığının kendisinin ek bir metabolik stres kaynağı olmasını önler. Mevcut kan ürünlerinin, başın planlanan konumuna göre yerleştirilmiş çalışır durumdaki bir aspirasyon kaynağının, baş ucunda hazır laringoskop bled ve endotrakeal tüp boyut aralığının ve isimlendirilmiş bir yedek hava yolu planının teyit edildiği özel bir preoperatif kontrol listesi, ameliyathane ekibinin indüksiyon anında ekipman seçimlerini doğaçlama yapmamasını sağlar.

3.1 Multidisipliner Ekibin Rolü

Bu popülasyonda sonuçlar tek bir teknik kadar koordinasyona da bağlı olduğundan, yayımlanmış serilerin çoğu anestezi uzmanı, ameliyatı yapan

nöroşirürji uzmanı ve bebeği postoperatif dönemde devralacak neonatal veya pediatrik yoğun bakım uzmanını içeren resmi bir preoperatif toplantıyı vurgular. Bu görüşmede, her transfer ve pozisyon değişikliği sırasında — servis küveziden transport küvezine, küvezden ameliyat masasına, supin veya lateral indüksiyon pozisyonundan nihai pron cerrahi pozisyona kadar — kesenin desteklenmesinden kimin sorumlu olacağı açıkça belirlenmelidir; çünkü kesenin istemsiz baskıya maruz kalması, anestezinin stabil evrelerinde değil, tam olarak bu geçiş noktalarında gerçekleşme olasılığı en yüksek durumdur.

3.2 Lateks Duyarlılığı ve Alerjisi

Meningomyelose tanılı hastalar, genel nüfusla karşılaştırıldığında lateks duyarlılığı bakımından çok daha yüksek bir olasılıkla karşı karşıyadır; yayımlanan rakamlar genel toplumdaki yaklaşık %1'lik orana kıyasla %11 ile %70 arasında seyretmektedir. Bu farkın nedeni genellikle, yenidoğan döneminde başlayıp bir ömür boyu süren işlemler boyunca devam eden, lateks içeren malzemelerle (mesane kateterleri, cerrahi eldivenler, ventriküloperitoneal şant donanımı) erken yaşta kurulan, sık tekrarlanan mukozal ve parenteral temasa bağlanır. Birden fazla ameliyat geçirmiş 69 meningomyelose hastasını kapsayan retrospektif bir dosya incelemesinde, klinik lateks duyarlılığı belirtisi görülme sıklığı %23'ün hemen üzerinde kaydedilmiş; belirti gösteren hastalar, göstermeyenlere kıyasla ortalamada belirgin biçimde daha fazla anestezi işlemi geçirmiştir (yedi karşı dört) — bu örüntü, riskin doğuştan gelen sabit bir özellikten çok kümülatif maruziyetten kaynaklandığına işaret etmektedir.[1]

Klinik açıdan reaksiyonlar bir yelpazeye yayılır: bir uçta gecikmiş, T hücreli kaynaklı kontakt dermatit (Tip IV aşırı duyarlılık, reaksiyonların yaklaşık %84'ünden sorumlu, tipik olarak temastan 48-72 saat sonra ortaya çıkar) yer alırken, diğer uçta çok daha fazla morbidite taşıyan ve dakikalar içinde gelişebilen IgE aracılı, potansiyel olarak anafilaktik bir reaksiyon (Tip I aşırı duyarlılık) bulunur. Bu ikinci, çok daha tehlikeli örüntü, konjenital meningomyoseli olan ve yedi önceki ameliyatı sorunsuz atlatan, ancak sekizinci ürolojik girişimi için indüksiyondan kısa süre sonra hipoksi ve kardiyopulmoner arreste ilerleyen şiddetli bronkospazm geliştiren bir erkek çocuk olgusuyla iyi bir şekilde örneklenmektedir; sonraki testler güçlü pozitif lateks-spesifik IgE (RAST derece IV) doğrulamış, bir lateks-kaçınma protokolü devreye sokulduktan sonra ise sonraki hiçbir işlemi aynı şekilde komplike olmamıştır.[1] Buradaki ders sudur: art arda gelen sorunsuz ameliyatlara, gelecekteki bir maruziyette ortaya çıkabilecek ilk klinik olarak belirgin reaksiyona karşı hiçbir güvence sunmaz; çünkü duyarlılaşma, herhangi bir semptom belirmeden çok önce her temasla sessizce birikir.

Bir Tip I reaksiyonun ne denli ani ve tehlikeli seyredebileceği, buna karşılık kaçınmanın ne kadar basit olduğu düşünüldüğünde, yayımlanmış kılavuzlar tutarlı biçimde şunu önermektedir: meningomyelosel veya spina bifidalı her hasta, belgelenmiş bir reaksiyon ya da pozitif bir test beklenmeden, sağlık sistemiyle ilk karşılaşmadan itibaren varsayılan olarak lateks-duyarlı kabul edilip lateksten arındırılmış eldiven, kateter, turnike ve anestezi devresi bileşenleriyle yönetilmelidir. Doğumdan itibaren uygulanan kaçınma, bu grupta en etkili koruyucu önlem olarak geniş çapta kabul görmektedir.[1] Tamamen lateksten arındırılmış bir ortam garanti edilemediğinde, anestezi uzmanı doğrudan balon, eldiven, kateter veya belirli tropikal meyvelere (muz, avokado, kivi ve kestane, çapraz reaktif "lateks-meyve sendromu"nda klasik olarak sorumlu tutulan meyvelerdir) karşı reaksiyon öyküsünü sormalıdır; çünkü pozitif bir meyve alerjisi öyküsü lateks duyarlılığının bilinen bir belirtecidir ve doğrudan bir lateks reaksiyonu öyküsüyle tamamen aynı önlemleri gerektirir.

4. Hava Yolu Zorluğu: Mekanizmalar ve Pozisyonlama Stratejileri

4.1 Hava Yolu Neden Zordur

Standart supin pozisyonda, büyük bir oksipital kitle yenidoğan boynunu kaldırıp fleksiyona zorlar, çeneyi göğse doğru iter ve larinksi öne ve sefalik yöne kaydırır — laringoskopiye kolaylaştıran "koklama pozisyonu"nın tam tersidir. Kitle ayrıca oksiputun masayla temasını engeller, bu nedenle aktif olarak desteklenmediği sürece baş enstrümantasyon sırasında yuvarlanma veya kayma eğilimindedir. Torba-maske ventilasyonu da eşit derecede zor olabilir; çünkü standart bir yüz maskesi deforme olmuş bir oksiput ve boyuna düzgün oturamaz ve gerektiğinde krikoid bası güvenilir biçimde uygulanamaz. Bu nedenle pozisyonlama, tüm doğrudan basıncı keseden uzak tutarken normal koklama hizalanmasına yakın bir düzen sağlamalıdır.

4.2 Pozisyonlama Teknikleri

Literatürde standart pozisyonlamanın çeşitli modifikasyonları tanımlanmış olup, defektin boyutuna ve yerleşimine göre seçilebilir:

- Lateral pozisyonlama: Bebek kitleden uzak tarafa çevrilir ve kitlenin masa yüzeyinden serbestçe sarkmasına izin verilir; laringoskopist ayakta veya diz çökerek lateral eksenle hizalanacak şekilde laringoskopi yapar. Bu yöntem keseye baskıyı tamamen önler ancak standart supin yaklaşıma göre daha alışılmadık ve zaman zaman daha zor bir laringoskopik görüntü verebilir.
- Baş sarkıtma / platform ("masa kenarı") yöntemi: Yenidoğanın gövdesi sağlam bir yüzeyde desteklenirken, baş ve kitlenin bir asistan desteğiyle

masa kenarının ötesine uzanmasına izin verilir. Bu yöntem, kese havada masadan uzakta asılı kalırken laringoskopist için daha geleneksel bir koklama pozisyonu sağlar.

- Simit veya at nalı desteği: Rulo havlu, gazlı bez veya özel yapım köpük halkadan improvize edilen halka biçimli bir yastık, kesenin tabanı etrafına yerleştirilir; böylece çevredeki saçlı deri ve omuzlar bebeğin ağırlığını taşıırken kitlenin kendisi halkanın desteksiz merkezinde kalır.
- Yükseltilmiş battaniye platformu: Gövde ve omuzların altına katlanmış battaniye veya örtülerden oluşan bir yığın inşa edilir; böylece baş ve beraberindeki kitle, kese hiçbir sert yüzeye değmeden neredeyse nötr veya hafif ekstansiyon pozisyonunda kalabilir.

Hangi teknik seçilirse seçilsin, yalnızca baş ve kitleyi desteklemekle görevli — krikoid bası uygulayan veya ekipman uzatan asistandan ayrı — bir asistan bulundurulması, laringoskopi sırasında ani hareket riskini azaltır. Kas gevşeticiler geleneksel olarak yeterli maske ventilasyonu teyit edilene kadar geciktirilir; mevcut olduğunda bir videolaringoskop, oral, faringeal ve laringeal eksenlerin doğrudan hizalanması gereksinimini azaltarak ilk denemede başarı oranını artırır. Aynı koruyucu ilke, kraniyal değil de onarılmamış lumbosakral bir kesenin, ilgisiz bir işlem için supin pozisyonda entübe edilmesi gerektiğinde de geçerlidir — örneğin dekompanse hidrosefali nedeniyle acil ventriküloperitoneal şant gerektiren büyük bir lumbal meningomyeloseli olan bir bebekte: omuzların ve pelvisin altına yerleştirilen bir baş halkası ve pedleme, posterior kesenin masadan serbestçe sarkmasına izin veren desteklenmiş bir boşluk oluşturarak, defekte hiçbir baskı uygulamadan geleneksel supin laringoskopiye imkân tanır.[2]

4.3 Yedek Plan Hazırlığı

Bu bebeklerin bir kısmında entübasyon gerçekten zor olacağından, indüksiyon öncesinde bir yedek strateji üzerinde anlaşılmalıdır: uygun boyutta bir supraglottik hava yolu aracı, boyut ve bulunabilirlik uygun olduğunda bir fiberoptik skop ve acil iğne krikotirotomisi veya trakeostomi yapabilecek personel. Yenidoğanlarda uyanık entübasyon nadiren pratiktir ancak ekstrem olgularda zaman zaman bildirilmiştir. Kesenin boyutunu küçültmek için iğneyle dekompresyonu son çare olarak tanımlanmıştır ancak enfeksiyon bulaştırma, hemodinamik instabiliteyi tetikleme veya intrakraniyal içeriğin herniasyonunu hızlandırma riski nedeniyle genellikle kaçınılır ve rutin bir manevra olarak değerlendirilmemelidir.

4.4 Laringoskopi Cihazı Seçimi

Düz (Miller tipi) bleydle direkt laringoskopi, orantılı olarak büyük olan dili ve epiglotu daha etkili biçimde yer değiştirdiği için yenidoğanlarda yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir; ancak net bir görüş hattına bağımlılığı, onu oksipital kitlenin yarattığı eksen bozulmasına özellikle duyarlı kılar. Pediatrik boyutta bir cihazın bulunduğu durumlarda videolaringoskopinin, kamera görüntüsünün direkt laringoskopideki gibi oral, faringeal ve laringeal eksenlerin mükemmel hizalanmasına bağımlı olmaması nedeniyle bu popülasyonda ilk deneme başarısını artırdığı giderek daha fazla bildirilmektedir; bu bölümde ileride tartışılan olgu sunumlarının birçoğu, aksi halde zor olan bir görüntüyü yönetilebilir hale getirmede videolaringoskopa özellikle atıfta bulunmaktadır. Örneğin dekompanse hidrosefali ile başvuran bir meningomyelosele bebeğinde olduğu gibi, zaten artmış kafa içi basıncı (KİB) mevcutken videolaringoskopinin ayrı, kendine özgü bir avantajı daha vardır: baş nötral konumda tutularak yeterli glottik görüntü elde edilmesine imkân tanır ve direkt laringoskopinin sıklıkla gerektirdiği, KİB'i geçici olarak kötüleştirebilecek fleksiyon veya ekstansiyondan kaçınılır. Bu durumda, yeterli maske ventilasyonu teyit edildikten sonra, paralize edilmemiş bir inhalasyon tekniği yerine genellikle nöromusküler blokaj ile kontrollü bir indüksiyon tercih edilir; çünkü hafif bir anestezi düzeyine karşı zorlanma veya öksürme, KİB için başlı başına ek bir uyarandır.[2] Yalnızca direkt laringoskopinin bulunduğu durumlarda, seçilen modifiye pozisyonda başın sıkı ama sıkıştırıcı olmayan desteğiyle birleştirilen, asistan tarafından uygulanan hafif geriye-yukarı-sağa laringeal bası, supraglottik bir kurtarma cihazına geçmeden önce makul bir ilk adım olarak kalır.

Pediatrik Miller tipi bleyd takılı bir C-MAC videolaringoskop, tam olarak bu tür beklenen zor hava yolu olgularında ilk tercih edilen cihaz olarak bildirilmiştir; kordlar görüldükten saniyeler içinde ve kafa içi basınçta herhangi bir artış olmadan trakeanın güvence altına alınmasını sağlamıştır.[2] Hangi cihaz seçilirse seçilsin, laringoskopinin kendisi rutin bir eğitim fırsatı olarak devredilmek yerine, mevcut en deneyimli anestezi uzmanı tarafından yapılmalı veya en azından doğrudan onun gözetiminde gerçekleştirilmelidir; çünkü bu popülasyonda tekrarlanan laringoskopi denemeleri nötr bir yedek seçenek değildir: her ek deneme kümülatif hava yolu travmasını artırır, sınırlı pulmoner rezervi olan bir hastada güvenilir ventilasyonsuz geçen süreyi uzatır ve hipoksi, kanama, laringospazm ile kafa içi basınçta ek bir artış tetikleyebilir. Neonatal resüsitasyon kılavuzları bu nedenle tek bir entübasyon denemesini yaklaşık 30 saniyeyle sınırlandırır; bu da bu yaş grubunda desatürasyonun ne kadar hızlı geliştiğini yansıtır. Toplanan olgu deneyiminden çıkan pratik kural da nettir: entübasyondaki en iyi deneme ilk denemedir ve bunu mevcut en yetkin operatör gerçekleştirmelidir.[2]

Olgu düzeyindeki bu izlenim, artık güçlü havuzlanmış kanıtlarla desteklenmektedir. 2025 yılında yayımlanan, 1918 yenidoğan ve infantı kapsayan 17 randomize kontrollü çalışmanın sistematik derleme ve meta-analizinde, videolaringoskopinin genel olarak direkt laringoskopiye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bir ilk deneme başarı oranına sahip olduğu bulunmuştur (%87,5'e karşı %78; olasılık oranı 2,13; $p<0,001$); bu avantaj yenidoğan alt grubunda da tutarlı biçimde korunmuştur (%77,6'ya karşı %63; olasılık oranı 2,12; $p=0,027$). Videolaringoskopi ayrıca daha iyi glottik görüntüleme (daha yüksek POGO skorları) ve en iyi görüntüye daha hızlı ulaşma sağlamış; travma, kanama ve yumuşak doku hasarı gibi komplikasyonlarla daha az ilişkilendirilmiştir (%2,77'ye karşı %8,44; olasılık oranı 0,33; $p=0,022$). Dikkat çekici biçimde, bu fayda toplam entübasyon süresinde bir kısalmaya dönüşmemiştir; çünkü dolaylı bir video görüntüsünü başarılı tüp geçişine çevirmek, geleneksel laringoskopinin doğrudan hizalanmış görüşü altında tüpü ilerletmek kadar zaman alabilmektedir. Buradaki pratik mesaj, videolaringoskopinin avantajını ham hızdan değil, daha az başarısız deneme ve deneme başına daha az travmadan kazandığıdır; belirli cihazla operatör deneyimi de bu faydanın önemli bir belirleyicisi olmaya devam etmektedir.[3]

4.5 Endotrakeal Tüp Fiksasyonu ve Transfer Sırasında Kese Koruması

Trakea entübe edildikten sonra, tüp, sonrasında pron pozisyona geçişte kıvrılma, kazara ekstübasyon veya endobronşiyal migrasyon olmadan dayanacak şekilde sabitlenmelidir — bu, kısa trakeaları tüp hareketi için az pay bırakan yenidoğanlarda özellikle bir risktir. Pron pozisyonlamanın kendisi kıvrılmaya yol açması beklenen başlıca manevra olduğundan, birçok uygulayıcı pron pozisyon öngörüldüğünde standart tüp yerine spiralli (tel takviyeli, "armürlü") bir endotrakeal tüpü tercih eder; bu tüpün sarmal iç takviyesi, pron bir olgunun tipik olarak gerektirdiği boyun fleksiyonu, baş döndürme ve yüz pedlemesinden kaynaklanan tıkanmaya karşı direnç gösterir. Bildirilen pron pozisyonlu pediatrik nöroşirürji olgularında, tam da bu nedenle kafalı spiralli bir tüp kullanılmıştır.[4] Kesenin korunması için gereken boyun fleksiyonu veya ekstansiyonu, entübasyon anında teyit edilen tüp konumunu değiştirebileceğinden, fiksasyon nihai pron pozisyonlama sağlandıktan hemen sonra tekrar kontrol edilmelidir. Bebek pron pozisyona geldiğinde yüzü desteklemek ve gözleri korumak için yerleştirilen katlanmış gazlı bez rulosu veya özel yapım baş halkası, aynı anda göğsü sıkıştırmayacak veya diyafragma hareketini kısıtlamayacak şekilde düzenlenmelidir.

5. İntraoperatif Anestezi Yönetimi

5.1 İndüksiyon ve İdame

İndüksiyon tekniği, lezyonun kendine özgü herhangi bir farmakolojik gereksiniminden çok, beklenen hava yolu güçlüğüne göre belirlenir. Sevofluran ile inhalasyon indüksiyonu sıklıkla tercih edilir; çünkü spontan ventilasyon korunurken — ve dolayısıyla kas gevşetici verilmeden önce yeterli maske ventilasyonunu teyit etme olanağı sağlanırken — anestezi derinliğinin titre edilmesine izin verir. İntravenöz erişimin önce sağlandığı durumlarda, propofol veya fentanil ile düşük doz bir indüksiyon ajanının kombinasyonu ile titre edilen bir indüksiyon kullanılabilir; yine hava yolunun yönetilebilir olduğu teyit edilene kadar nöromusküler blokaj geciktirilir. İdame genellikle bir opioidle desteklenen uçucu bir ajanla sağlanır ve sıklıkla preterm veya düşük doğum ağırlıklı olan hastanın hemodinamik toleransına göre ayarlanır.

5.2 Isı Regülasyonu

Büyük bir oksipital lezyonun eksizyonundan geçen yenidoğanlar, intraoperatif hipotermi açısından yüksek risk taşır: cerrahi pozisyon sıklıkla zorlamalı hava ısıtma battaniesinin kaplayabileceği alanı sınırlar, açıkta kalan kesenin kendisi evaporatif ve radyan ısı kaybı için geniş bir yüzey oluşturur ve cerrahi irrigasyon ek konvektif kayıp ekler. Aktif ısıtma (zorlamalı hava ısıtıcısı, ısıtılmış intravenöz sıvılar, ortam ameliyathane sıcaklığının artırılması) indüksiyondan önce başlatılmalı ve boyunca sürdürülmelidir; sürekli merkezi ısı takibi, hipotermi koagülasyon ve kardiyak performansı zaten etkilemişken fark edilmek yerine sapmanın hızla düzeltilmesini sağlar.

5.3 Sıvı ve Kan Yönetimi

İdame sıvıları, genellikle dengeli izotonik bir kristaloidle, yenidoğan ağırlık bazlı bir rejime göre hesaplanmalı; sınırlı glikojen rezervine sahip düşük doğum ağırlıklı bebeklerde glukoz desteğine dikkat edilmelidir. Vasküler veya geniş boyunlu bir lezyonun eksizyonu sırasındaki kan kaybı hızlı ve bebeğin küçük dolaşım hacmiyle orantısız olabilir; bu nedenle kan ürünleri, kanama başladıktan sonra istenmek yerine çapraz karşılaştırılmış ve ameliyathanede derhal hazır bulundurulmalıdır. Tahmini kan kaybı, hastanın ağırlığına göre hesaplanan izin verilen maksimum kan kaybına karşı sürekli izlenmeli; bir yenidoğanın ne kadar hızlı dekompanse olabileceği göz önünde bulundurularak erken transfüzyon için düşük bir eşik belirlenmelidir.

5.4 Hemodinamik Monitörizasyon ve Otonomik Değerlendirmeler

Standart monitörizasyon (puls oksimetri, EKG, non-invaziv kan basıncı, kapnografi, ısı), lezyon büyük olduğunda veya vasküler bir bağlantıdan

şüphelenildiğinde invaziv arteriyel basınç monitörizasyonu ile desteklenmelidir; bu, pozisyon değişiklikleri ve dural veya venöz sinüs manipülasyonu sırasında atım-atıma geri bildirim sağlar. Büyük oksipital lezyonu olan bazı bebekler, beyin sapı veya üst servikal tutulumla bağlı olduğu düşünülen, cerrahi uyarılarla orantısız kalp hızı veya kan basıncı dalgalanması şeklinde kendini gösteren otonomik instabilite sergiler; gerçek hemodinamik olayların basit bir anestezi derinliği sorunuyla karıştırılmaması için bu olasılık önceden öngörülmelidir.

5.5 Cerrahi İçin Pozisyonlama

Hava yolu güvence altına alındıktan sonra, keseye, endotrakeal tüpe veya gözlere baskı yapılmamasına ve defekti korumak için kullanılan pedlemenin göğüs hareketini kısıtlamamasına özen gösterilerek dikkatli ve koordineli biçimde pron pozisyona geçilmelidir. Venöz dönüş ve ventilasyon, döndürme işleminden hemen sonra yeniden değerlendirilmelidir; çünkü lateral veya masa kenarı pozisyonundan tekrar pron pozisyona geçiş, indüksiyon sırasında belirgin olmayan sorunları ortaya çıkarabilir.

5.6 Nöromonitörizasyon ve Anestezi Derinliği

Kesede işlevsel nöral doku bulunduğunda, bazı merkezler cerrahi ekibin canlı dokuyu herhangi bir şeyi kesmeden önce tanıyabilmesi için intraoperatif nörofizyolojik izlem — motor veya somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller ya da EMG — kullanır. Uçucu ajanlar, nitroz oksit ve nöromüsküler blokajın hepsi uyarılmış potansiyel amplitüdünü doza bağlı şekilde köreltebildiğinden, çoğu protokol bir opioid infüzyonu etrafında kurulu total intravenöz bir yaklaşımı tercih eder; nöromüsküler blokaj yalnızca entübasyon anında kullanılır ve diseksiyonun izlem açısından kritik aşamasına gelinmeden önce spontan veya asgari düzeyde bloke fonksiyonun geri dönmesine izin verilir. Yenidoğan ve infant meningomyelosel onarımını konu alan karşılaştırmalı bir olgu serisinde, tüp yerleştirildikten sonra kas gevşeticilerden kaçınılan ketamin-remifentanil temelli bir rejimin güvenilir motor uyarılmış potansiyeller ürettiği, buna karşın düşük doz uçucu anestezi ile propofölü eşleştiren bir rejimin, aksi halde dikkat çekici bir sorun yaşanmayan bir olguya rağmen kullanılabilir hiçbir sinyal üretmediği görülmüştür — bu, ketaminin uyarılmış potansiyeller üzerindeki bildirilen güçlendirici etkisiyle ve herhangi bir inhalasyon ajanının katkıda bulunduğu ek, doza bağlı baskılanmayla örtüşen bir örüntüdür.[4]

Kortikospinal trakt yaklaşık 11-13 yaşına kadar tam miyelinize olmadığından, infantlar ölçülebilir bir yanıt üretmek için tipik olarak daha büyük çocuklara göre daha kuvvetli bir uyarım gerektirir; salt yetersiz güçte bir uyarı gerçekten yok olan bir sinyalden ayırt etmek de güç olabilir. Mevcut olduğunda pediatrik eşiklere hâkim

bir nörofizyoloji uzmanının sürece katılması bu belirsizliği gidermeye yardımcı olur. Transkraniyal uyarım başlamadan önce mutlaka bir ısırma bloğu yerleştirilmeli, cerrahi ekip de her uyarıdan önce bilgilendirilmelidir; aksi takdirde geçici hareket veya tansiyon düşüşü bir komplikasyonla karıştırılabilir.[4] Nöromonitörizasyon kullanılmadığında veya endike olmadığında geleneksel dengeli teknik yerinde bir seçimdir.

5.7 Kese Rüptürünü Öngörme ve Yönetme

Dikkatli pozisyonlamaya rağmen, özellikle ince veya önceden ülser olmuş üzerindeki deri ile, kesenin istemsiz kısmı rüptürü veya sızıntısı meydana gelebilir. Bu durum indüksiyondan önce gerçekleşirse, beyin omurilik sıvısı kaybı süresini ve buna bağlı menenjit riskini en aza indirmek için acil cerrahi düzenlenmeli ve geniş spektrumlu antibiyotik kapsamı cerrahi ekiple görüşülmelidir. Sızıntı intraoperatif olarak pozisyonlama veya manipülasyon sırasında meydana gelirse, cerrahi ekip kesin kontrolü sağlarken öncelik hemodinamik stabiliteyi korumaktır; çünkü rüptüre bir keseden devam eden beyin omurilik sıvısı veya kan kaybının yalnızca görsel muayeneyle miktarını belirlemek zor olabilir ve bu durum daha yakın hemodinamik monitörizasyonu ve volüm veya kan ürünü replasmanı için daha düşük bir eşiği gerektirir.

6. Yayımlanmış Literatürden Örnek Olgular

Yukarıdaki stratejiler, anestezi literatüründe birikmiş olgu deneyimi aralığı üzerinden en iyi şekilde anlaşılır. İbrahim ve arkadaşları, kaynakların kısıtlı olduğu bir Etiyopya ortamında, dev bir oksipital meningoensefaloseli olan 16 günlük bir yenidoğanın yönetimini tanımlamıştır; hemodinamik instabilite ve kısıtlı boyun hareketi başlıca zorluklar olmuş, improvize edilmiş bir simit biçimli destek ve dikkatli sıvı/hemodinami titrasyonu ile yönetilmiş ve sorunsuz iyileşme sağlanmıştır.[5] Goel ve arkadaşları, benzer bir dev oksipital ensefalosel olgusunda, lateral pozisyonda ilk laringoskopi denemesinin yalnızca epiglotun kısmi görünümünü verdiğini, entübasyonun ancak bebeğin başı asistan desteğiyle masa kenarının ötesine uzatıldıktan sonra sağlanabildiğini bildirmiştir — bu, aynı olgu içinde tek bir tekniğin terk edilip diğerinin lehine geçilmesi gerekebileceğinin pratik bir gösterebilir.[6] Yıldırım ve arkadaşları, oksipital ensefaloseli olan on yedi yenidoğanı gözden geçirerek, daha büyük lezyonlar için platform (masa kenarı) yönteminin en güvenilir yaklaşımları olduğunu bulmuş; bu da lezyon boyutunun, herhangi bir sabit departman protokolünden çok, o gün seçilecek pozisyonlama stratejisini belirlemesi gerektiğini pekiştirmektedir.[7]

Trivedi ve arkadaşlarının yakın zamanda yayımlanan bir raporu, ikisi de büyük oksipital meningomyeloseli bulunan iki pediatrik hastayı — bir yenidoğan ve bir

infant — konu almaktadır; her iki hastada da lezyonun aşırı boyutu ve anatomik kısıtlamalar, hava yolu stratejisinin kişiye özel kurgulanmasını zorunlu kılmıştır.[8] Her iki hastada da hava yoluna erişim, laringoskopi sırasında şişliğe binen baskıyı önlemek amacıyla seçilen modifiye pozisyonlama — lateral pozisyonlama ve baş sarkıtma tekniği dahil — yoluyla sağlanmıştır. Anestezi yönetimi her iki hastada da birbirine bağlı üç hedefe odaklanmıştır: vücut ısısını sabit tutmak, sıvı dengesini korumak ve uzun süren eksizyon boyunca dolaşımı istikrarlı kılmak; her iki bebek de yeni bir nörolojik defisit olmaksızın solunum desteğinden ayrılmıştır. Rapor, bu bölümde ortaya konan ilkelerin güncel ve somut bir yansımaları sunar: tek bir pozisyonlama tekniği her lezyona uymaz, ısı düzenlemesi ve sıvı dengesi hava yolunun kendisiyle eşit düzeyde aktif ilgi hak eder, cerrahi ve anestezi ekipleri arasındaki sürekli, an be an iletişim ise teorik olarak zor bir hava yolunu nihai olarak güvenli kılan unsurdur.[8] Başka yazarlar da lezyonun vasküler ve hidrosefaliyle ilişkili varyantlarında aynı noktalara değinmiş, kan kaybı ile yükselmiş intrakraniyal dinamiklerin hava yolunun kendisiyle eşdeğer bir tetikte olma hali gerektirdiğinin altını çizmiştir.[9,10,11,12,13]

7. Postoperatif Bakım ve Komplikasyonlar

Normotermi sağlandıktan, nöromüsküler blokaj geri döndürüldükten ve uzamış pron pozisyonundan kaynaklanan hava yolu veya yüz ödemiyle ilgili devam eden bir endişe olmadıktan sonra çoğu bebek ameliyat sonunda ekstübe edilebilir. Gecikmiş beyin omurilik sıvısı kaçağı, yara ile ilişkili enfeksiyon, şant gerektiren hidrosefali ve daha az sıklıkla beyin sapı disfonksiyonuna bağlı apne riski göz önünde bulundurularak postoperatif monitörizasyon bir neonatal veya pediatrik yoğun bakım ortamında sürdürülmelidir. Analjezi genellikle parasetamol ve titre edilmiş opioidlerle sağlanır; apne riski zaten yüksek olan bu popülasyonda opioidlerin solunum depresan potansiyeline dikkat edilmelidir. Kase içinde bulunan nöral dokunun miktarına ve işlevine büyük ölçüde bağlı olan nörolojik prognoz konusunda aile ile iletişim, postoperatif görüntüleme ve klinik değerlendirme mevcut olduğunda yeniden ele alınmalıdır.

Ameliyat sonunda hemen ekstübasyon mu yoksa bir stabilizasyon dönemi için mekanik ventilasyona devam mı edileceği kararı; cerrahinin süresi ve karmaşıklığı, intraoperatif kan kaybı ve sıvı kaymasının derecesi, uzamış pron pozisyona bağlı yüz ve hava yolu ödemi ile preoperatif veya olgu sırasında saptanan beyin sapı veya solunum merkezi tutulumuna ilişkin herhangi bir kanıt göz önünde bulundurularak verilmelidir. İndüksiyonda zor veya uzamış entübasyon gerektiren bebeklerde, planlı postoperatif ventilasyon için daha düşük bir eşik makuldür; çünkü zor bir hava yolu ekstübasyon anında daha kolay hale gelmez ve erken postoperatif dönemde yeniden entübasyon en az orijinal indüksiyon kadar risk taşır.

Erken postoperatif dönemde yara bakımı, cerrahi alana doğrudan basınç uygulayan pozisyonlardan kaçınmalı; bu bebekler aksi halde rutin olarak supin pozisyonda bakılabildiğinden hemşirelik personeli pozisyonlama kısıtlamaları konusunda özellikle bilgilendirilmelidir. Baş çevresi, ön fontanel gerginliği ve bilinç düzeyi, hidrosefalinin erken belirtilerini saptamak için seri olarak izlenmelidir; bu belirtiler, kitle eksize edildikten sonra beyin omurilik sıvısı dinamikleri değiştiğinde ancak klinik olarak belirgin hale gelebilir.

8. Açık Fetal Meningomyelosel Onarımında Anestezi

Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, Polonya, Brezilya ve son dönemde Japonya'daki bir avuç merkezde, lumbosakral meningomyelosel artık doğumu beklemeden, doğumdan önce düzeltilebilmektedir.[14] Bu yaklaşımın mantığı "iki vuruş" hasar modelinden gelir: nöral tüp defektinin kendisi ilk darbeyi oluştururken, açıkta kalan nöral plakodun rahim içinde amniyotik sıvıya ve mekanik travmaya sürekli maruz kalması önlenemez ikinci bir darbe teşkil eder; lezyonun doğumdan önce cerrahi olarak kapatılması bu ikinci darbeyi hafifletmeyi hedefler. Prenatal onarımı postnatal onarımla kıyaslayan randomize bir çalışma olan Meningomyelosel Yönetimi Çalışması (MOMS), doğum öncesi ameliyatın sonraki ventriküloperitoneal şant ihtiyacını azalttığını, hindbrain herniasyonunun ağırlığını hafiflettiğini ve desteksiz yürüme olasılığını yükselttiğini ortaya koymuştur — ancak bu kazanımlar, başta erken doğum olmak üzere belirgin biçimde artmış obstetrik komplikasyon riskiyle birlikte değerlendirilmelidir.[15]

Açık fetal meningomyelosel onarımında anestezi, bu bölümde işlenen diğer anestezi problemlerden kökten ayrılır; çünkü anestezi uzmanı bir yandan anneye cerrahi anestezi sağlarken diğer yandan cerrahi ekibin uterusu açmasına, fetal lezyonu ortaya çıkarıp onarmasına ve doğum eylemini tetiklemeden yeniden kapatmasına olanak tanıyan koşulları — özellikle derin uterus gevşemesini — aynı anda oluşturmak zorundadır.[16] Japonya'daki bir fetal cerrahi merkezinden yakın zamanda yayımlanan retrospektif bir kohort, bu birbiriyle yarışan hedeflerin güncel uygulamada nasıl dengelendiğine ilişkin ayrıntılı, uygulamaya dönük bir tablo sunmaktadır.[14]

Söz konusu protokolde anneye, mide dolu kabul edilerek hızlı ardışık indüksiyon (propofol, rokuronyum, remifentanil) uygulanır; ardından trakea entübe edilir ve hatlar yerleştirilirken uçucu ajan 1,0 minimum alveolar konsantrasyonun (MAK) altında tutulur. Histerotomiden hemen önce, derin uterus gevşemesi elde etmek amacıyla uçucu ajan bilinçli olarak 2,0-3,0 MAK'a çıkarılır; bu, cerrahın uterusu elle yoklamasıyla ameliyat sırasında doğrulanır. Yalnızca uçucu anestezi yeterli gevşemeyi sağlayamazsa, bolus veya infüzyon şeklinde intravenöz nitrogliserin yedek bir seçenek olarak hazırda bekletilir.[14] Bu düzeyde bir gevşemenin bir bedeli

vardır: yüksek konsantrasyonlu uçucu anestezi doza bağlı maternal tansiyon düşüşüne yol açar ve uteroplasental kan akımını azaltabilir; bu yüzden sistolik basıncı 100 mmHg'nin üzerinde, ortalama arter basıncını ise bazal değerin yaklaşık %10'u dahilinde tutabilmek için histerotomi süresince sürekli fenilefrin ve/veya norepinefrin infüzyonları titre edilir.[14]

Bu ortamda sıvı yönetimi bilinçli olarak cömert değil, tutumlu tutulur. Gebeliğin kendisi zaten dolaşımdaki plazma hacmini artırıp kolloid ozmotik basıncı düşürür; uterus kapatıldıktan sonra devreye giren tokolitik ilaçlar bu riski daha da büyütür. Bu yüzden bildirilen protokolda toplam ameliyat içi kristaloid yaklaşık 500 mL (yaklaşık 7-8 mL/kg) ile sınırlı tutulur; bu sınırlamanın, seride hiç pulmoner ödem görülmemesinde payı olduğu düşünülmektedir.[14] Uterus açılıp lezyon ortaya konduktan sonra, nöroşirürji ekibi nöral plakodu ve fetal deriyi kapatmadan önce, fetusun kendisine analjezi ve hareketsizlik sağlamak amacıyla doğrudan görüş altında kas içine fentanil ve roküronyum verilir; fetal bradikardi ihtimaline karşı resüsitasyon ilaçları (atropin, epinefrin) steril alanda hazır bekletilir ve fetal kalp atım hızı histerotomi boyunca aralıksız ultrason ile izlenir.[14]

Uterus kapatılmaya başlanmasıyla birlikte, anestezi odak gevşemeden tokolize kayar: yaklaşık 20 dakikaya yayılan bir intravenöz magnezyum sülfat yükleme dozunun ardından sürekli infüzyona geçilir, uçucu ajan giderek azaltılır ve kesiden önce yerleştirilmiş olan epidural analjezi hem postoperatif maternal ağrı kontrolü hem de uterus irritabilitesini yatıştıracak ek bir araç olarak devreye alınır. Tokoliz amacıyla hedeflenen serum magnezyum aralığı, toksik etkilere (solunum depresyonu, derin tendon reflekslerinin kaybolması) yol açan konsantrasyona oldukça yakın olduğundan, düzeylerin postoperatif dönemde sıkı takibi gerekir; kırılma tarzı uterus kasılmaları için gerektiğinde indometazin, nikardipin veya ritodrin eklenir.[14] Bu kohorttan çıkan pratik açıdan değerli bir ders, tokolitik ve anestezi dozların standart bir şablon yerine maternal vücut yapısına göre ayarlanması gerektiğidir: gecikmiş uyanma ile seyreden hipermağnezemi ve fetal böbrek işlev bozukluğu görülen erken olguların ardından, raporu hazırlayan merkez magnezyum sülfat yükleme dozunu 6 g'dan 4 g'a, indometazin dozunu ise 50 mg'dan 25 mg'a deneyerek düşürmüştü; bu değişiklik, kendi popülasyonlarındaki ortalama maternal vücut kitle indeksinin yayımlanmış Batılı kohortlara kıyasla daha düşük olmasını yansıtmaktadır.[14]

İşlemin doğasında var olan obstetrik riske karşın, bu yapılandırılmış yaklaşım orijinal MOMS çalışmasında bildirilen %79'un altında, %50'lik bir erken doğum oranıyla sonuçlanmış; seride hiç pulmoner ödem görülmemiş, yalnızca bir kez geçici fetal bradikardi kaydedilmiştir.[14,15] Klinik tablo tamamen farklı olsa da anestezi uzmanı için çıkarılacak genel ders bu bölümün geri kalanıyla örtüşmektedir: nadir görülen, yüksek riskli bir işleme protokole dayalı, multidisipliner bir yaklaşımla

yönelmek — dozlamayı başka bir yerden olduğu gibi almak yerine hedef hasta grubuna göre uyarlamak — teorik olarak tehlikeli bir girişimi tutarlı biçimde güvenli hale getiren şeydir.[14]

9. Neonatal Dönemin Ötesinde Meningomyelosel: Erişkin Hayatta Kalanlarda Anestezik Yansımalar

Lumbosakral meningomyelosel, gestasyonun dördüncü haftasında nöral tüp kapanmasının başarısız olmasından kaynaklanır ve meninkslerin ile açıkta kalan bir omurilik segmentinin posterior bir vertebral defekt yoluyla dışarı çıkmasına yol açar; açık nöral tüp defektinin en sık görülen ve en iyi tanınan biçimidir ve yukarıda tartışılan oksipital kraniyal varyantlardan belirgin ölçüde daha sık görülür.[17,18] Neonatal cerrahi onarım, hidrosefali yönetimi ve uzun dönem multidisipliner takipteki ilerlemelerle, lumbosakral meningomyoselle doğan çocukların önemli bir çoğunluğu — yaklaşık dörtte üçü — artık erken erişkinliğe kadar hayatta kalabilmektedir.[17,19] Bunun sonucunda anestezi uzmanları bu hastalarla, orijinal defektin onarımı için değil, ileriki yaşamlarında ortaya çıkan tamamen ilgisiz cerrahi sorunlar nedeniyle giderek daha sık karşılaşmaktadır; bu durum, neonatal dönemde lumbal meningomyelosel onarımı ve şantlanmış hidrosefali öyküsü olan, femur cisim kırığının fiksasyonu için anestezi gerektiren 23 yaşında paraplejik bir erkek hastaya ilişkin yakın zamanda yayımlanan bir raporla örneklendirilmektedir.[20]

Bu grupta anestezi planını asıl belirleyen, orijinal spinal defektin kendisi değil, meningomyeloselin zaman içinde biriken uzun dönem sonuçlarıdır. Sıkça karşılaşılan sorunlar arasında bilişsel/öğrenme güçlüğü, beraberinde ventriküloperitoneal şant ve Arnold-Chiari Tip II malformasyonu bulunan hidrosefali, lezyon düzeyi altında his kaybıyla giden parapleji, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonuyla seyreden nörojenik mesane/bağırsak işlev bozukluğu, duyu kaybına bağlı bası yaraları ve ilerleyici skolyoz, eklem kontraktürleri ile kalça çıkığı içeren ortopedik bulgular sayılabilir.[20,21,22] Bu sorunlardan herhangi bir bileşim aynı erişkin hastada bir arada görülebilir ve her biri kendine has bir anestezik sonuç doğurur — bulbar veya bağırsak işlev bozukluğuna bağlı aspirasyon riskinden, duyusu olmayan deriye bağlı pozisyon yaralanmasına kadar. Nörojenik mesane genellikle Mitrofanoff appendikovezikostomi veya Yang-Monti ileovezikostomi gibi kateterize edilebilen kontinent bir kanalla cerrahi olarak çözülür; ne var ki bu kanallar yapıldıktan yıllar sonra kendiliğinden tıkanabilir, bükülebilir veya darlaşabilir; bu durum ağır karın ağrısı, idrar tutulması ve fark edilmezse ürosepsis ya da böbrek fonksiyon kaybıyla aniden ortaya çıkabilir. Dolayısıyla geçmişte üriner rekonstrüksiyon geçirmiş olmak, başvuru nedeni tamamen alakasız görünse dahi, tıkanma belirtileri yönünden özel olarak sorgulanmayı ve böbrek fonksiyonlarının kontrol edilmesini gerektirir.[23]

Hava yolu açısından özellikle dikkat çeken bir nokta, ileri düzeydeki kronik skolyozun servikal omurgayı zamanla sabitleyip boyunun etkin uzunluğunu azaltabilmesi, ağız açıklığı ile boyun hareketini de herhangi bir yüz-kafatası anomalisinden bağımsız olarak gerçek bir zor hava yoluna yol açacak kadar sınırlayabilmesidir — çenenin göğüs çukuruna yaklaştığı kısa ve hareketsiz bir boyun, yüksek Mallampati skoru ve pozitif üst dudak ısırma testi bu bağlamda tarif edilmiştir.[20] Aynı torakolumbar skolyoz genellikle klinik açıdan önemli bir restriktif akciğer tablosuna da yol açar; bu durum, ister sedasyon ister genel anestezi olsun solunum dürtüsünü baskılayan her türlü tekniğin güvenlik payını daraltır ve deformite belirgin olduğunda preoperatif solunum fonksiyon testi ile arteriyel kan gazı bakılmasını gerektirir.[20]

Yalnız başına veya skolyoza eşlik ederek görülen kifoz, uzun süredir paralizant seyreden meningo-myeloselelin bir diğer yapısal omurga sonucudur; bu hastaların yaklaşık %12-20'sinde bildirilmiştir ve kolaylıkla atlanabilecek özgün bir hava yolu tuzağı kurabilir. Uzun süredir lumbosakral meningo-myoseleli bulunan ve giderek artan torasik kifoz gelişen bir adolesan hastada, oturur pozisyonda yapılan standart yatak başı muayene (Mallampati sınıf I, normal tiromental mesafe, tam boyun hareketi) hiç endişe vermemiş; buna karşın hasta entübasyon anında gerçekten güç bir hava yoluyla karşımıza çıkmıştır — çünkü kifozu sırtüstü yatmasını fiilen olanaksız kılmış, dolayısıyla oral, faringeal ve laringeal eksenler alışılabilir pozisyonlamayla hiçbir zaman aynı doğrultuya getirilememiştir. Hava yolu sonunda, hasta yarı-oturur konumunda desteklenerek yapılan fiberoptik rehberliğinde entübasyonla sağlanmış; işlem sırasında yerçekiminin diline geriye doğru çekmesi ek bir güçlük yaratmış ve bir asistanın dili elle öne çekmesi gerekmiştir.[23] Buradan çıkarılacak genel ders şudur: omurga deformitesi sırtüstü yatmayı engelleyen bir hastada oturarak yapılan hava yolu muayenesi yanıltıcı biçimde rahatlatıcı görünebilir; yüz-kafatası özelliklerinden çok, tam olarak bu senaryonun kendisi, uzun süreli kifoskolyotik meningo-myoseleli olan hastalarda bir zor hava yolu planını devreye sokması gereken işarettir.

Aynı olgu, bu grupta postoperatif solunum yetmezliğini önceden kestirmek için kullanılabilecek işe yarar bir sayısal sınır da sunmaktadır: preoperatif FEV1 veya vital kapasitenin beklenen değerin %40'ının altında kalması, planlı postoperatif ventilasyon açısından bağımsız bir uyarı işareti olarak öne sürülmüştür. Söz konusu hastada — FEV1 %45, vital kapasite beklenenin %48'i iken — postoperatif hipoventilasyon, hiperkarbi ve solunumsal asidoz nedeniyle yoğun bakımda üç gün süren kademeli ventilatör ayırma süreci gerekmiş; bu süreç opioid kullanımını sınırlayan analjezi (parasetamol, fentanil), teşvikli spirometri ve yoğun göğüs fizyoterapisiyle yürütülmüştür.[23] Bu nedenle mümkün olan her yerde, görünür kifoskolyozu bulunan erişkin veya adolesan meningo-myoseleli hastalarında —

planlanan işlem ne olursa olsun — preoperatif spirometri, deformitenin derecesi pulmoner hipertansiyon şüphesi uyandırıyorsa ekokardiyografi de rutin sayılmalıdır.

Orijinal lezyon seviyesinin altında hiç hissi kalmamış bir hastada ilk bakışta cazip görünebilecek santral nöraksiyel yöntemler, uygulamada çoğunlukla vertebral deformitenin kendisi ile önceki onarımdan kalan skar dokusu ve değişmiş anatomi nedeniyle mümkün olmaz; lezyon altındaki his kaybı, genel anestezi riskin daha düşük olacağı anlamına gelmemelidir — çünkü hava yolu güçlüğü ile restriktif solunum sorunu duyuşal düzeyden bağımsızdır ve aslında asıl tehlike bunlar olabilir.[20] Planlanan işlemin niteliğı genel anesteziyi zorunlu kılmıyorsa, uyanık bir hava yolu değerlendirmesi — örneğın Thaware ve arkadaşlarının tarif ettiğı gibi, olgudan önce topikal anestezi altında yapılan kısa bir fleksibl fiberoptik "ön kontrol" — hava yolunun yönetilebilir olduğunu göstererek ekibin, hastayı doğrudan genel anesteziye ve buna eşlik eden solunumsal/weaning risklerine bağlamak yerine, hava yolu ekipmanı hazır tutulmuş şekilde monitörize anestezi bakımı ve titre edilmiş bir sedatif infüzyonuyla (bu amaçla deksmedetomidin kullanılmıştır) devam etmesine olanak sağlayabilir.[20]

Akut beyin sapı semptomları olmasa dahi, Chiari II malformasyonu ve ventriküloperitoneal şant öyküsü, preoperatif şant fonksiyonu değerlendirmesini ve postoperatif nörolojik gözlem planını gerektirir; çünkü şant disfonksiyonu sinisi seyredebilir ve zaten iletişim güçlüğü olabilecek bir hastada gözden kaçtığında daha ciddi sonuçlar doğurabilir.[24] Son olarak, uzun süreli meningomyelosele sıklıkla eşlik eden gelişimsel ve bilişsel bozukluk, preanesteziik danışmanlık ve onam sürecinin çoğunlukla hastanın kronolojik yaşından çok işlevsel yaşına uyarlanması ve aile üyeleriyle birlikte yürütölmesi gerektiğı anlamına gelir; bu süreç, planlanan işlemin gerçek dünyadaki faydasını — örneğın, zaten paraplejik ve duyuşuz bir ekstremitedeki kırığın fiksasyonunun işlevsel sonucu değiştirip değiştirmeyeceğini — yukarıda tanımlanan birikmiş perioperatif risklere karşı açıkça tartmalıdır.[19,20] Anestezi, cerrahi ve ilgili olduğunda rehabilitasyon ve aile hizmetlerini içeren multidisipliner bir yaklaşım, bu bölümde daha önce tartışılan neonatal kraniyal defektlerde olduğı gibi, bu popölasyonla ilgili bildirilen deneyimde tutarlı bir tema olmaya devam etmektedir.[19]

10. Sonuç

Oksipital meningomyelosele ve meningoensefaloseller, tek tek ele alındığında, çoğı anestezi uzmanının kariyeri boyunca yalnızca birkaç olguyla karşılaşacağı kadar nadirdir — yine de yayımlanmış deneyim genelinde temel ilkeler tutarlıdır: hava yolu planı sabit bir protokol yerine kitlenin boyutu ve konumu etrafında kurulmalıdır, her pozisyon değişikliği boyunca keseyi korumaktan sorumlu en az bir görevli asistan bulunmalıdır, kas gevşemesi maske ventilasyonu teyit edilene kadar

geciktirilmelidir ve ısı regülasyonu, sıvı dengesi ile hemodinamik stabilite, hava yoluna ikincil olarak değil sürekli ve aktif bir ilgiyi hak etmektedir. Bebeğin ameliyathaneye alınmasından önce anestezi uzmanı, nöroşirürji uzmanı ve neonatal ekibin bir plan — ve bir yedek plan — üzerinde anlaşması şeklindeki multidisipliner hazırlık, toplanmış olgu literatürünün güvenli bir sonuç ile önlenebilir bir komplikasyon arasındaki farkı belirleyen unsur olarak tutarlı biçimde tanımladığı şeydir.

Açık fetal onarım ve uzun dönem erişkin sekelleri tartışmasıyla birlikte ele alındığında, bu bölüm, meningo-myelose ve kranial karışıklıklarının anestezi uzmanına yaşamın her evresinde gerçekten farklı bir klinik sorun sunduğunu göstermektedir — doğumdan önce maternal-fetal fizyoloji ve tokoliz, primer onarım sırasında pozisyonlama ve hava yolu ağırlıklı bir neonatal sorun ve on yıllar sonra erişkin hayatta kalanda birikmiş kas-iskelet, solunumsal ve nörolojik sekeller. Her üç ortamda da değişmeyen şey, herhangi bir tek sabit teknik yerine bireyselleştirilmiş, protokol odaklı, multidisipliner bir yaklaşımın değeridir; bu bölümün açıkça ortaya koymaya çalıştığı ortak iplik de budur.

Kaynaklar

1. Yeh WSC, Kiohara PR, Soares ISC, Carmona MJC, Rocha FT, Galvão CES. Prevalence of sensitivity signals to latex in meningomyelocele patients undergoing multiple surgical procedures. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(1):56-62.
2. Baxi V, Shah M. Video-laryngoscope for difficult paediatric airway management in a case of meningomyelocele for emergency ventriculo-peritoneal shunt surgery. *J Anaesth Crit Care Case Rep.* 2024;10(2):19-21.
3. Salha I, Łajczak P, Picanco Silva Y, Ahmed S, Joseph T, Sahin OK, Silva R, Machado Filardi R. Video laryngoscopy vs. direct laryngoscopy in infants and neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2025;107:112024.
4. Gisi G, Boran OF. Anesthesia management during meningomyelocele repair alongside motor-evoked potentials in a newborn and a small infant. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(12):3053-3057.
5. Ibrahim AF, Ayen B, Belayneh T, Dereje T. Anaesthetic managements of 16 days' neonate with large occipital meningoencephalocele in a resource-limited setting, Ethiopia: a clinical case report and review of literature. *Ann Med Surg (Lond).* 2024;86(3):1720-1723.
6. Goel V, Dogra N, Khandelwal M, Chaudhri RS. Management of neonatal giant occipital encephalocele: anaesthetic challenge. *Indian J Anaesth.* 2010;54(5):477-478.
7. Yildirim ZB, Avci E, Torun F, Cengiz M, Cigdem A, Karabağ H, Karaman H. Airway management for occipital encephalocele in neonatal patients: a review of 17 cases. *J Neurosci Rural Pract.* 2011;2(2):159-161.
8. Trivedi S, Ankita, Thaware P, Lakra AP, Kushwaha J, Yunus M. Perioperative airway management of a neonate and an infant for surgical repair of large occipital meningomyeloceles. *BMJ Case Rep.* 2026;19(4):e269644.
9. Mahajan C, Rath GP, Dash HH, Bithal PK. Perioperative management of children with encephalocele: an institutional experience. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2011;23(4):352-356.
10. Mowafi HA, Sheikh BY, Al-Ghamdi AA. Positioning for anesthetic induction of neonates with encephalocele. *Internet J Anesthesiol.* 2001;5(3).
11. Kalbande JV, Deotale KD, Singha SK, Karim HMR, Dubey R. A rare case of giant occipital encephalocele with thoracic myelomeningocele: an anesthetic conundrum. *Cureus.* 2022;14(9):e29602.
12. Neupane D, Dahal A, Lageju N, Jaiswal LS, Bhusal P, Gurung A, Aryal K, Panthi S. Giant occipital encephalocele complicated with obstructive hydrocephalus: a case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;80:104176.

13. Barzegar H, Davoodi M, Pourarian S, Reihani H. Operation of a giant occipital encephalocele in an infant: a surgical case report. *Int J Surg Case Rep.* 2024;119:109681.
14. Nagata S, Matsumoto Y, Iura A, Yoshida T. Anesthetic management and obstetric outcome for open fetal myelomeningocele repair at a Japanese center: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2026;26:552.
15. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Sutton LN, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993-1004.
16. Ferschl M, Ball R, Lee H, Rollins MD. Anesthesia for in utero repair of myelomeningocele. *Anesthesiology.* 2013;118(5):1211-1223.
17. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15007.
18. Liptak GS, Dosa NP. Myelomeningocele. *Pediatr Rev.* 2010;31(11):443-450.
19. Beuriat PA, Poirot I, Hameury F, et al. Postnatal management of myelomeningocele: outcome with a multidisciplinary team experience. *World Neurosurg.* 2018;110:e24-e31.
20. Thaware P, Ankita, Lakra AP, Kushwaha J, Yunus M. Overcoming airway hurdles: a case report of anesthetic challenges in meningomyelocele complications. *Cureus.* 2024;16(4):e59192.
21. Rehman L, Shiekh M, Afzal A, Rizvi R. Risk factors, presentation and outcome of meningomyelocele repair. *Pak J Med Sci.* 2020;36(3):422-425.
22. Mummareddy N, Dewan MC, Mercier MR, Naftel RP, Wellons JC 3rd, Bonfield CM. Scoliosis in myelomeningocele: epidemiology, management, and functional outcome. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;20(2):99-108.
23. Sardar A, Khanna P, Singh A, Sharma A. Long-standing meningomyelocele can be a predictor of difficult airway and postoperative hypoventilation: challenge to the anaesthesiologist. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016214456.
24. Messing-Jünger M, Röhrig A. Primary and secondary management of the Chiari II malformation in children with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(9):1553-1562.

13. Bölüm

Cerrahi Ekstrüzyon, Kasıtlı Replantasyon ve Diş Ototransplantasyonu Tedavilerinde Klinik Teknikler ve Güncel Kullanılan Materyaller

Neslihan YILMAZ ÇIRAKOĞLU¹, Oğuzhan ÜNAL²

Özet

Cerrahi ekstrüzyon, kasıtlı replantasyon ve diş ototransplantasyon prosedürleri, klinisyenlerin rutin klinik uygulamalarında gerçekleştirebilecekleri önemli tedavi seçenekleridir. Titanyum implant rehabilitasyonunun ortaya çıkışı, bu tedavilerin günlük klinik uygulamada kullanımını azaltsa da; doğal sağlam dokuları korumaya yönelik yeniden ortaya çıkan eğilim, bu tedavilerin tekrar keşfedilmesine yol açmıştır. Her üç farklı cerrahi yöntem birbiriyle yakından ilişkilidir; çünkü endodonti, periodontoloji ve restoratif diş hekimliğindeki diğer daha geleneksel prosedürler kullanılarak tedavi edilemeyeceği düşünülen dişlerde etkilidirler. Ayrıca bu prosedürler aynı tedavi yaklaşımını paylaşır ve dişin atravmatik çekimini, dişin/kökün görsel muayenesini ve ardından replantasyonunu içerir. Cerrahi ekstrüzyon, kasıtlı replantasyon ve diş ototransplantasyonu tedavisine yönelik klinik prosedürler son yıllarda birçok değişikliğe uğramıştır ve şu anda net bir klinik tedavi protokolü/kılavuzu bulunmamaktadır. Ayrıca klinisyenler bu tedavilerin sonuçları ile ilgili de bilgi sahibi olmalıdır. Bu nedenle, bu bölümün amacı; cerrahi ekstrüzyon, kasıtlı replantasyon ve ototransplantasyon tedavilerinin arka planını, klinik prosedürlerini ve sonuçlarını anlatmaktır.

Tedavi Öncesi Değerlendirmeler

Operasyon öncesi görüntüleme

Özellikle çok köklü dişlerde, kök anatomisinin atravmatik çekimle uyumluluğunun üç boyutlu olarak doğrulanmasını sağlamak için operasyon öncesi konik ışımlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) endike olabilir. Diş ototransplantasyon vakalarında, klinisyen donör dişin 3 boyutlu bir diş replikasının (Lee vd., 2001) ve/veya 3 boyutlu yazdırılmış kılavuz şablonlarının

¹ Doç. Dr.; Karabük Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, neslihan.yilmazcirakoglu@karabuk.edu.tr ORCID No: 0000-0002-8316-3133

² Dr. Öğr. Üyesi; Karabük Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti Anabilim Dalı, oguzhanunal@karabuk.edu.tr ORCID No: 0000-0001-6709-7837

(Strbac vd., 2016, Anssari Moin vd., 2017) yapımını gerekli görürse yine operasyon öncesi CBCT gerekecektir.

Proflaktik Uygulamalar

Literatürde bazı çalışmalarda diş replantasyonu öncesinde antibiyotik kullanılmıştır (Gault ve Warocquier-Clerout., 2002; Mejare vd., 2004; Isa-Kara vd., 2011). Ayrıca bazı çalışmalarda sistemik olarak uygulanan antibiyotik profilaksisinin (örn. amoksisilin/klavulanik asit) kök oluşumu tamamlanmış dişlerde ototransplantasyon sonrası başarısızlık oranını azalttığı görülmektedir (Chung vd., 2014) ve genel sağlık durumu bozulmuş hastalarda da diğer cerrahi prosedürlerde olduğu gibi kullanımı önerilebilir (Nosonowitz 1972).

Ancak, sistematik bir inceleme, kök oluşumu tamamlanmamış dişlerin ototransplantasyonu öncesinde profilaktik antibiyotik kullanımının gerekliliği konusunda tam bir fikir birliğine varamamıştır (Rohof ve ark. 2018). Avülse dişlerin replantasyonu için, özellikle tetrasiklinler olmak üzere antibiyotiklerin sistemik uygulanması, periodontal iyileşme üzerindeki etkisi kesin olmamakla birlikte, kılavuzların bir parçasıdır (Hinckfuss ve Messer., 2009). Özellikle doksisisiklin uygun bir antibiyotik olarak düşünülebilir (Fouad vd., 2020). Ayrıca, sistemik antibiyotik kullanımının diş ototransplantasyonunda enfeksiyonla ilişkili kök rezorpsiyonunu azaltabildiği görülmektedir (Hammarstrom vd. 1986, Andreasen vd. 1990c). Ancak klinisyenler genç hastalara tetrasiklin reçete etmeden önce kalıcı dişlerin renk değiştirme riskini göz önünde bulundurmalıdır. Genel olarak, tetrasiklin veya doksisisiklin 12 yaşın altındaki hastalara önerilmez (Fouad vd., 2020). Operasyon öncesinde plak ve diş taşının lokal debridmanı için profesyonel bir ağız hijyeni tedavisi önerilir. Ayrıca tedavi sırasında steril bir alan sağlanması gerektiğinden cerrahi alanlar dezenfekte edilmelidir (Becker 2018). Dezenfeksiyon için genellikle klorheksidin önerilir (Becker 2018).

Lokal anestezi

Cerrahi ekstrüzyon ve kasıtlı replantasyon operasyonlarında hedef bölgeyi anestezi altına almak için standart lokal anestezik solüsyonu ve teknikleri takip edilebilir. Ototransplantasyon prosedürlerinde, donör diş alanı ve alıcı alan aynı anda anestezi altına alınır.

Tedavi sonrası değerlendirmeler

Transplantasyon sonrası dişin soketteki pozisyonunu doğrulamak için splintlemeden önce periapikal radyografi çekilebilir. Ancak klinik olarak makul derecede iyi bir uyum belirginse, bu adım atlanabilir. Cerrahi ekstrüzyon, kasıtlı replantasyon ve diş ototransplantasyonundan sonra dişleri splintlemek için

kullanılan teknikler arasında; dikiş splintleri, cerrahi pansumanlar, hem dikiş splint hem de cerrahi pansuman, tel-kompozit rezin splint, kompozit rezin splint, fiberle güçlendirilmiş splint ve ligatür teli bulunur. Genel olarak, splintleme süresi 7 ile 21 gün arasında değişmektedir (Elkhadem ve ark. 2014). Yeterli stabilite durumunda, postoperatif fiksasyon, rezin kompozit kullanılarak veya kullanılmadan oklüzal yüzeyin üzerinde asılı çapraz bir sütürle gerçekleştirilebilir. Yetersiz stabilite durumunda, ankiloz riskini azaltmak için 2 hafta boyunca fizyolojik diş hareketliliğine izin veren 0,3-0,4 mm'den büyük olmayan çelik telli esnek bir splint uygulanır (Kahler vd. 2016). Soket ile ekstrüze edilen, yeniden yerleştirilen veya transplante edilen diş arasındaki uyumsuzluktan dolayı önemli bir mobilite varsa, splintleme süresi 6 haftaya kadar uzatılabilir (Kelly vd. 2016). Ne yazık ki, primer stabilitenin olmamasının iyileşme sırasında daha fazla sayıda komplikasyona neden olabileceği bildirilmiştir (Bauss vd. 2002).

Ayrıca oklüzal temaslardan kurtulmak için oklüzal kontrol şarttır (Asgary vd., 2014; Choi vd., 2014; Jang vd., 2016b; Becker 2018). Bazı araştırmacılar yara iyileşmesinin ilk 2-3 günü boyunca transplantasyon alanını enfeksiyona ve mekanik travmaya karşı korumak için cerrahi pansuman veya periodontal tampon kullanılmasını önermiştir (Tsukiboshi, 2002). Transplante edilen olgunlaşmamış dişlerde pulpa iyileşmesi beklenir ve bu durum çoğunlukla endodontik tedaviyi gereksiz kılar. Böyle vakalarda köklerin gelişmesi ve apeks kapanması devam etmelidir. Ayrıca pulpa duyarlılığı testlerine pozitif yanıt beklenir, ancak bunlar prosedürden sonraki ilk birkaç ayda tutarlı veya güvenilir değildir. Hastada pulpa patolojisinin (geri dönüşümsüz pulpitis veya inflamatuvar kök rezorpsiyonu) herhangi bir semptomu olması durumunda, kanal tedavisine hemen başlanmalıdır.

Olgun dişlerin ototransplantasyonunda; donör diş erişilebilir konumdaysa, endodontik tedavi ameliyattan önce tamamlanabilir. Kök kanal tedavisi; cerrahi ekstrüzyon, kasıtlı replantasyon veya diş ototransplantasyonu öncesinde veya sırasında gerçekleştirilemediğinde, enfeksiyonla ilişkili kök rezorpsiyonunu önlemek için bu işlemlerden sonraki ilk 2 hafta içinde ortograd endodontik tedaviye başlanmalıdır (Andersson vd. 1989). Son yıllarda yayımlanan bir vaka raporu, ekstraoral kök ucu rezeksiyonu ve dolgusunun herhangi bir geleneksel ortograd tedavi olmaksızın gerçekleştirildiği bir ototransplante diş için 5 yıllık başarılı bir prognoz rapor etmiş olsa bile (Boschini vd., 2020); cerrahi işlemlerden sonra erken yapılan bir kök kanal tedavisi kasıtlı olarak replante edilen dişlerin başarı oranını artırabilmektedir (Chung vd., 2014). Bu prosedürlerin tamamlanmasından sonra, hastaya bu dişlerin diğer doğal dişlerle

aynı risklere tabi olduğunu bildirmek önemlidir. Bu nedenle tedavi sonuçlarını değerlendirmek için düzenli takip ziyaretleri gereklidir.

Splint çıkarıldıktan sonra, dişin doğal olarak yeni pozisyonuna yerleşmesine izin verilmelidir; ancak yeni oluşan herhangi bir oklüzal çatışmanın da çözülmesi önerilir. Her vakada dişin estetiğine ve işlevine bağlı olarak, restoratif bir tedavi yapılmasının gerekliliği değerlendirilmelidir. Restoratif tedavi genellikle cerrahi müdahaleden 6 ila 8 hafta sonra yapılır. İşlemler ön grup dişleri içeriyorsa, estetik değişiklikler mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Genel olarak, periodontal ligament (PDL) yaralanması olan herhangi bir travmatize dişin travmadan sonra en az 6 ay boyunca ortodontik olarak hareket ettirilmemesi gerektiği kabul edilir. Transplante edilen, reimplante edilen veya ekstrüze edilen dişler de bu kategoride değerlendirildiğinden, planlanan herhangi bir ortodontik hareket operasyondan en az 6 ay sonrasına ertelenmelidir (Kindelan vd., 2008; Day vd., 2008).

Topikal antibiyotik uygulaması, cerrahi ekstrüzyon, kasıtlı replantasyon ve diş ototransplantasyonu prosedürlerinden sonra iyileşme sürecine katkıda bulunması nedeniyle önerilebilir. Çalışmalarda topikal antibiyotik kullanımının avülsiyon vakalarında sistemik antibiyotiklere kıyasla daha faydalı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Segura-Egea vd., 2017).

Cerrahi Ekstrüzyon Uygulamaları

Cerrahi ekstrüzyon, hastanın yaşından bağımsız olarak, kemik seviyesine yakın bir konumda kron kırığı veya çürüğü olan tek köklü kalıcı dişlerde endikedir. İdeal olarak, ekstrüzyondan sonra kök, yeterli alveolar destek ve uygun bir kron-kök oranı sağlayacak kadar uzun olmalıdır (Penny ve Kraal., 1979). Ancak özel durumlarda (örn; geçici olarak dişin korunması, implant tedavisini yetişkinliğe kadar ertelemeye yardımcı olma vb.) kısa köklerin ekstrüzyonu bile bir başarı olarak kabul edilebilir. Tedaviden önce hastaya veya yasal vasisine klinik prosedür ve tedavi alternatifleri hakkında bilgiler mutlaka verilmelidir.

Prosedür sırasında öncelikle kalan diş yapısını değerlendirmek ve amaçlanan ekstrüzyon miktarını belirlemek için çürük dentin tamamen kaldırılmalıdır. Lokal anesteziyenin ardından, dişeti lif ataşmanı bir bistüri kullanılarak kesilmelidir. Kökün mobilizasyonu sırasında, kök yüzeyinde geniş mekanik hasar oluşmasını önlemek için azami özen gösterilmelidir. Özellikle, elevatörler hafif bir basınçla kullanılmalıdır. Dişin servikal kısmı, rotasyon hareketiyle bir forseps yardımıyla kavranmalıdır. Kök ile çevreleyen kemik arasında konik uçlu bir elmas döner aletle çevresel bir oluğun hazırlanması, forsepslerin kök üzerinde sıkıca tutunmasını sağlamak için düşünülebilir (Angerame vd., 2021). Zor vakalarda, kökün atravmatik olarak çıkarılması için dikey bir çekim cihazı önerilebilir (Dietrich vd., 2019). Bu cihazın kullanımı; köpek dişleri gibi uzun köklerin

ekstrüze edilmesi gerektiğinde ve tamamen harap koronal dış yapısı nedeniyle elevatör ve forseps kullanımının mümkün olmadığı durumlarda gerekli olabilir. Ayrıca, yaşlı hastalarda çekim, alveolar kemiğin daha yoğun olması ve yaşla birlikte PDL boşluğunun azalması nedeniyle çocuklara ve ergenlere göre daha zorlayıcı olabilmektedir (Van der Velden 1984).

Benex dikey çıkarma sisteminin (Benex; Helmut Zepf Medizintechnik GmbH) klinik uygulaması literatürde yakın zamanda ayrıntılı olarak açıklanmıştır (Dietrich vd., 2019). Kısaca anlatacak olursak; kök kanalı ağzında elmas kaplı bir frezle bir vida deliği açılır. Hazırlanan kök kanalıyla uyumlu ve kendinden kılavuzlu bir vida boşluğa yerleştirilir ve esnek bir çekme ipiyle ekstraktöre bağlanır. Ekstraksiyon kuvveti, dento-alveolar liflerin kopması tipik olarak sulkustan hafif kanama ve çekme ipindeki gerginlikteki düşüşle görülene kadar ekstraktörün sapının saat yönünde yavaşça çevrilmesiyle artırılır. Kök istenen koronal pozisyonuna ulaştığında vida çıkarılır. Oluşabilecek ek kırıkları tespit etmek için açığa çıkan kökün dikkatli bir şekilde görsel olarak incelenmesi gerekmektedir (Plotino vd., 2022). Benex çıkarma sistemiyle cerrahi ekstrüzyon, ilerleyici kök rezorpsiyonunu ve ankilozu tamamen önüyor gibi görünse de, vida deliğinin hazırlanması sırasında sağlam sert dokulara Zarar verilmesi ve perforasyon riski; tamamen göz ardı edilemeyecek olası dezavantajlar olarak kabul edilir (Krug vd., 2018a). Ayrıca, vidanın yerleştirilmesi dentin çatlaklarına neden olabilir ve bu durum dişin uzun vadeli prognozunu sıkıntıya sokabilir.

Cerrahi ekstrüzyon için tipik bir endikasyon, kron-kök kırıkları olan dişlerin yönetimidir. Maksiller ön dişlerde, kron-kök kırıkları tipik bir kırık hattına sahiptir; labial tarafta kırık paragingival veya supragingival olarak lokalize olurken, palatal tarafta genellikle infraosseöz kök bölgesine kadar uzanır. Buna karşılık, üst ön bölgedeki alveolar çıkıntının kemik seviyesi labial tarafa kıyasla palatal tarafta daha koronaldedir. Bu nedenle, replantasyondan önce kökün 180 derece döndürülmesi, aynı anda hem ekstrüzyon mesafesini en aza indirmek hem de defekt sınırını her iki yönde de açığa çıkarmak için idealdir (Krastl vd., 2011). Cerrahi olarak ekstrüde edilmiş maksiller premolarlarda ise, dişin 180° döndürülmesinin klinik sonucu etkilemediği görülmektedir (Choi ve Lee., 2019).

Cerrahi ekstrüzyon vakalarında ankiloz riskini azaltmak için fizyolojik diş hareketliliğine izin veren esnek bir splint uygulanır (Kahler vd., 2016). Soket ile ekstrüze kök arasındaki uyumsuzluk nedeniyle splintleme süresi, avülse dişlerin replantasyonundan daha uzun olabilir ve özellikle ekstrüze kökün hareketliliğinin yüksek olduğu vakalarda 6 haftaya kadar uzatılabilir (Kelly vd., 2016; Mohamed vd., 2021). Endodontik tedavi, enfeksiyonla ilişkili kök rezorpsiyonunu önlemek için replantasyondan sonraki ilk 2 hafta içinde avülse dişlerde uygulanan protokole uygun olarak başlatılmalıdır (Fouad vd., 2020; Krastl vd., 2021b).

Replantasyondan hemen sonra yerleştirildiğinde periodontal iyileşme üzerindeki olası olumsuz etkileri nedeniyle ilk hafta içerisinde kalsiyum hidroksit kanal içi pansuman olarak kullanılmamalıdır (Lengheden 1994; Lengheden ve Jansson., 1995). Odontopaste (Australian Dental Manufacturing) gibi bir antibiyotik-kortikosteroid patı, replantasyondan sonra yerleştirilebildiği ve ayrıca anti-inflamatuar ve anti-klastik kanal içi ilaç görevi gördüğü için iyi bir alternatiftir (Krastl vd., 2021a). Daha yaygın olarak bulunan Ledermix (Riemser), dişlerin renk değiştirmesine ve olumsuz estetik etkilere neden olabilir. Genellikle kuru koşullar altında manipülasyonun PDL hücre canlılığını etkilemesi ve kök rezorpsiyonu riskini artırması nedeniyle ekstraoral kök kanal tedavisi önerilmez (Andreasen 1981). Ancak, kök kanal dolgulu dişlerin cerrahi olarak ekstrüzyonu durumunda, kök kanalının retrograd olarak kapatılmasıyla birlikte apikoektomi düşünülebilir.

Restoratif tedavi genellikle cerrahi ekstrüzyondan 6 ila 8 hafta sonra yapılır. Kron yerleştirme endike ise, literatürde yakın zamanda tanımlanan biyolojik olarak yönlendirilmiş bir preparasyon tekniği, daha iyi bir dişeti mimarisi ve daha uzun vadeli yumuşak doku stabilitesi elde etmek için yardımcı olabilir (Llaquet vd., 2021). Cerrahi ekstrüzyonla ilgili bazı klinik raporlarda sistemik antibiyotikler reçete edilmiş olsa da, bunların kullanımını desteklemek veya reddetmek için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Kasıtlı Reimplantasyon Uygulamaları

Kasıtlı reimplantasyon uygulamalarında ameliyat öncesi CBCT, kök anatomisini değerlendirmede yardımcı olabilir (Akhlef vd., 2018; Shahbazian vd., 2010; Verweij vd., 2017). Gerekliğinde kasıtlı replantasyon prosedürlerine başlamadan önce ortograd endodontik tedavinin yapılması önerilir. Bu uygulama; kasıtlı replantasyon prosedürü gerçekleştirilirken cerrahi olarak kabul edilebilir bir sızdırmazlık elde etmeye yardımcı olacaktır. Sistemik bir inceleme, sistemik antibiyotik profilaksisinin (örn. amoksisilin/klavulanik asit) kasıtlı replantasyondan sonrası başarısızlık oranını azaltabileceğini bildirmiştir (Chung vd., 2014).

Cerrahi tedaviden önce plak ve diş taşının lokal debridmanının yapılması önerilir (Becker 2018). Lokal anesteziden sonra, atravmatik bir çekim yapılmalı, böylece kök yüzeyinin koronal kısmında bulunan PDL hücrelerine zarar verilmesi önlenmelidir (Krug vd., 2019). Atravmatik çekim yapılmasının geniş servikal kök rezorpsiyonlu dişlerde kasıtlı replantasyonun sonucunu iyileştirdiği bildirilmiştir. Dişeti liflerine zarar vermemek için, çekim forsepslerinin gagalarının altına gelecek şekilde dişin üzerine steril bir gazlı bez yerleştirilebilir. Forseps sapındaki bir lastik bant bu adımı güvence altına almaya yardımcı olabilir

(Kratchman 1997). Ağız dışı prosedürler uygulanırken, bölgedeki kontaminasyonu azaltmak için kanla dolu soketin steril gazlı bezlerle korunması önerilir (Cho vd., 2016). Çekilen dişte ağız dışı prosedürlere başlamadan önce, anatomik varyasyonların, aksesuar kanalların veya çatlakların varlığını tespit etmek için mikroskop altında görsel bir inceleme yapılması önerilir (Choi vd., Jang vd., 2016a; Kratchman 1997; Jang vd., 2016b; Niemczyk 2001). Anatomik varyasyonlarla ilgili herhangi bir şüphe durumunda metilen mavisi boyası da kullanılabilir. Tüm ekstra oral prosedürler boyunca, kök yüzeyi steril salin solüsyonu veya Hank'in dengeli tuz solüsyonu (HBSS) (Niemczyk 2001) kullanılarak ıslak tutulmalıdır. Toplam ekstra oral manipülasyon süresi, PDL'ye olan zararı, kök rezorpsiyonu ve ankiloz insidansını azaltması açısından tedavinin uzun vadeli prognozu için önemli bir parametredir (Hupp vd., 1998). Ekstra oral süre 15 dakikadan fazla olduğunda daha düşük başarı oranları gözlemlenmiştir (Jang vd., 2016a, Jang vd., 2016b).

Kasıtlı replantasyon prosedürü, cerrahi olmayan kök kanal tedavisi başarısızlıkla sonuçlanan dişleri kurtarmak için gerçekleştirilebilir (Türker vd., 202). Prosedür, kök kanalının ekstra oral olarak retrograd doldurulmasını içerir. Bu prosedürde, kökün apikal üçte biri (2–3 mm) kesilmelidir. Ekstra oral ortograd kök kanal tedavisi, kök kanal dolgusunun teknik kalitesini artırır. Ancak, bu uygulama ekstra oral zamanı uzatabileceği ve kök yüzeyini, irrigasyon solüsyonunun kullanımı nedeniyle kimyasal zarara maruz bırakabileceği için sadece seçilmiş belirli vakalar için önerilir (Plotino vd., 2022).

Apikal kök rezeksiyonundan sonra, sıkı apikal sızdırmazlık sağlamak için kök ucu preparasyonu yapılmalıdır (Jang vd., 2016b). Kök ucu preparasyonu, ince (0,5 mm uçlu) silindirik, kesik uçlu, elmas kaplı veya karbid yüksek hızlı bir frez kullanılarak yapılmalıdır (Deeb 1971; Fegan ve Steiman., 1991). Kök aşırı inseyse, sonik veya ultrasonik uçların kullanılması da önerilir (Cho vd., 2016). Retrograd kavite preparasyonu, steril salinle bol irrigasyon altında yapılmalı ve 3 mm derinliğe kadar uzatılmalıdır (Becker 2018).

Retrograd dolgu malzemesi olarak geçmişten günümüze amalgam, gutta-perka, çinko oksit esaslı malzemeler ve Mineral Trioksit Agregat (MTA) kullanılmıştır (Choi vd., 2014). Farklı kıvam ve fiziksel özelliklere sahip modern kalsiyum silikat esaslı malzemeler son yıllarda güncel olarak tercih edilen malzemeler olarak sayılabilir (Giacomino vd., 2019; Leal vd., 2013). Malzemenin radyoopasitesi ve sertleşme süresi, malzemeyi seçerken dikkate alınması gereken özelliklerdir (Khalil vd., 2016). Soket küretajı bazı araştırmacılar tarafından önerilmemektedir (Kratchman 1997; Cho vd., 2016; Asgary vd., 2014). Ancak, periapikal granülom olduğunda veya taşkın dolgu maddesi çıkarılması gerektiğinde küretaj nazikçe yapılabilir. Kan pıhtısı

temizlendikten sonra, diş dijital basınçla sokete yeniden yerleştirilmeli ve oklüzyon dikkatlice kontrol edilmelidir (Becker 2018). Reimplante edilen diş, en az 2 hafta boyunca esnek bir splint kullanılarak sabitlenmelidir. Alternatif olarak, arka dişlerde, dikişi diş yüzeyine sabitlemek için reçine kompozit kullanılarak veya kullanılmadan oklüzal yüzeyin üzerine çapraz bir sütur atılabilir. Oklüzyon, oklüzal temaslardan kurtarılmalıdır (Choi vd., 2014; Becker 2018; Jang vd., 2016b; Asgary vd., 2014).

Yukarıda açıklandığı gibi, replantasyondan önce kök kanal tedavisi yapılmadığında, replantasyondan sonraki 14 gün içinde ortograd endodontik tedaviye başlamak çok önemlidir; apikoektomi ve retrograd dolgu ağız dışında yapılsa bile, cerrahi prosedürlerden sonra erken yapılan kök kanal tedavisi, kasıtlı olarak replante edilen dişlerin başarı oranını artırmıştır (Chung vd., 2014). Replante edilen dişin içindeki nekrotik pulpa dokusu, endodontik kökenli periapikal bir lezyona veya enfeksiyonla ilişkili bir kök rezorpsiyonuna neden olabilir (Tsukiboshi 2002; Bae vd., 2010).

Kasıtlı replantasyon, erişilemeyen servikal rezorpsiyonlu dişler için de uygun bir tedavi seçeneği sunar. Bu prosedür sırasında, nüksü önlemek için defekt içindeki granülasyon dokusu kürete edilir. Rezorpsiyonun alveolar kret ile konumunun nasıl olduğuna bağlı olarak, cam iyonomer simanlar, kompozitler veya hızlı sertleşen kalsiyum silikat bazlı malzemeler, rezorpsiyon kavitesini restore etmek için tercih edilen malzemelerdir (Choi vd., 2014).

Dikey kök kırıkları olan dişler rutinde tedavi edilemez olarak kabul edilir. Ancak, bu tür dişleri ağızda tutmak için 4-metakriloksietil trimelitat anhidrit/metakrilat-tri-n-bütıl boran (4-META/MMA-TBB) rezin siman kullanılarak ekstraoral fragman bonding (bağlama) ile kasıtlı replantasyon tedavisi önerilmiştir (Rosen vd., 2018). Bu konuda literatürde bulunan iki vaka serisi, kısa vadeli umut verici; ancak uzun vadeli olumsuz sonuçlar sunmuştur (Hayashi vd., 2002; Hayashi vd., 2004; Nizam vd., 2016). Bu nedenle, dikey kök kırıkları olan dişlerin tedavisi hala başarısı şüpheli yaklaşımlar olarak kabul edilmektedir.

Diş Ototransplantasyon Uygulamaları

Kanıt eksikliğine rağmen, klinisyen ağız dışı ve ağız içi kaynaklı bakteriyel enfeksiyonun önlenmesi için işlemten birkaç saat önce oral sistemik antibiyotik reçete etmeyi düşünmelidir. Transplantasyonun genel anestezi altında yapıldığı çocuklarda, anesteziist tarafından genel anestezinin indüksiyonundan sonra çocuğun ağırlığına göre ayarlanmış tek doz antibiyotik intravenöz olarak uygulanabilir. Dişler ameliyattan önce temizlenmeli ve cerrahi bölgeler dezenfekte edilmelidir. Donör diş ve alıcı bölge aynı anda anestezi altına

alınmalıdır. Kök ucu kapanmamış donör dişlerde, transplantasyondan sonra revaskülarizasyon beklenebilir, bu nedenle vazokonstriktör içermeyen lokal anestezi solüsyon tercih edilmelidir.

Yer değiştirilecek dişin çekimi sırasında, diş hekimi, dişi çevreleyen bukkal veya lingual/palatal kortikal kemiğe zarar vermemeye dikkat etmelidir. Özellikle kök gelişimi tamamlanmamış immatür dişleri olan çocuklar, kök kırığı açısından nispeten daha az risklidir. Bu nedenle, çekilecek donör dişte, çekim forsepslerinin gagalarının altına steril bir gazlı bez yerleştirilmesi, dişin boynu etrafındaki dişeti liflerine gelebilecek hasarı en aza indirebilir.

Doğuştan eksik dişler veya erken diş kaybı gibi özel durumları olan hastalarda ototransplantasyon için alıcı bölge cerrahi olarak oluşturulmalıdır (Yu vd., 2017). İmplantların yerleştirilmesi için kullanılan modern aletlerle bu prosedür nispeten kolay bir işlemdir. Anssari Moin ve ark. (2017) soket hazırlama için alternatif ve daha hassas bir yöntem sunabilecek özel 3D tasarımı/baskılı cerrahi aletlerle bilgisayar destekli şablon rehberliğinde ototransplantasyon yöntemini tanımlamışlardır (Anssari Moin vd., 2017).

Donör dişin aşırı basınçla yerleştirilmediğinden emin olmak için, alıcı bölge, diş replikasının 3D boyutlarından daha büyük olmalıdır. Diş replikası, dijital olarak planlandığı gibi alıcı bölgede en uygun şekilde konumlandırılmalıdır. Donör diş travmatik olmayan bir şekilde çekilmeli ve daha sonra şekil ve boyut açısından diş replikasıyla karşılaştırılmalıdır. Mümkün olduğunca fazla oranda PDL'yi korumak için lüksasyondan önce bir oluk içi kesi yapılması tercih edilir. Mümkün olan en kısa sürede donör diş, oklüzal ve eklem kuvvetlerinden serbestleştirilmiş olarak alıcı bölgeye hafif infrapozisyonda yerleştirilir.

Yeterli transplantasyon stabilitesi durumunda, postoperatif fiksasyon oklüzal yüzeyi çaprazlayan bir dikişle gerçekleştirilir ve bölge 7 gün iyileşmeye bırakılır. Yetersiz stabilite durumunda, çocuklarda ve ergenlerde, transplantasyonun fizyolojik mobilitesini korumak için 4 hafta boyunca bukkal kompozit ve esnek tel splinti uygulanır. Splint yerleştirildikten sonra oklüzal düzenleme tekrarlanabilir. Donör dişin etrafında sıkı bir uyum elde etmek için, donör dişi sokete yerleştirmeden önce flebin kesilmesi ve tekrar dikilmesi önerilir. Tsukiboshi gibi bazı araştırmacılar, iyileşmenin ilk 2-3 günü boyunca enfeksiyondan korunmak için cerrahi pansuman yapılmasını önerirken (Tsukiboshi 2002) diğer araştırmacılar ise etkili plak temizliği için bölgeye erişimi engelleyebileceği ve böylece dişeti liflerinin iyileşmesini tehlikeye atabileceği için bu uygulamayı önermemektedir (Plotino vd., 2022).

Alıcı soketindeki donör dişin pozisyonunu doğrulamak için splintlemeden önce bir radyografi alınabilir, ancak bu genellikle gerekli değildir. Pozisyonun uygun olduğunu gözlemledikten sonra, klinisyen gerekirse splinti yerleştirebilir.

Diş transplantasyonundan sonra, donör diş olgunlaşmamış ise (eksik kök gelişimi varsa) kök apeksinin kapanması; dolayısıyla elektrikli pulpa testlerine pozitif yanıt vermesi ve revaskülarizasyonun gerçekleşmesi beklenir. Ancak, bunlar işlemiden sonraki ilk birkaç ayda mümkün olmayabilir. Geri dönüşümsüz pulpitis veya inflamatuvar kök rezorpsiyonu gibi pulpa patolojilerinin görülmesi durumunda, klinisyen derhal kanal tedavisine başlamalıdır.

Kök gelişimini tamamlamış matür dişlerde, donör dişe ulaşılabiliriyorsa, kök kanal tedavisi operasyondan önce tamamlanabilir. Ancak, donör diş gömülüysen veya endodontik erişimi zorlaştıran bir pozisyonda çıktıysa, kök kanal tedavisi, operasyondan 2 hafta sonra splintin çıkarılmasından önce başlatılmalıdır. Klinisyen, endodontik tedaviyi tek seansta tamamlamayı veya kök kanal sistemine geçici bir kalsiyum hidroksit pansumanı yapmayı seçebilir. Alternatif bir diğer seçenek, kök kanal tedavisini transplantasyon sırasında ağız dışında yapmaktır; ancak, bu PDL'ye zarar verme riski ve ağız dışı süreyi uzatma açısından önerilmez.

Splint çıkarıldıktan sonra, transplante edilen dişin doğal olarak yeni pozisyonuna yerleşmesine izin verilmelidir; ancak, oklüzyonun periyodik olarak kontrol edilmesi önerilir. Dişin estetiğine ve işlevine göre, restoratif tedavi yapılabilir. Birçok durumda, özellikle büyüme çağındaki hastalarda, diş ototransplantasyonu ortodontik tedavinin bir parçası olabilir. Ancak, ortodontik kuvvetlerin ototransplante edilen dişlerin başarısını ve/veya sağkalım oranını etkileyip etkilemediğine dair herhangi bir çalışma henüz yapılmamıştır (Rohof vd., 2018). Transplante edilen dişler, PDL yaralanması olan herhangi bir travmatize diş olarak kabul edildiğinden, bu dişlerin ortodontik hareketi ameliyattan en az 6 ay sonraya ertelenmelidir (Day vd., 2008; Kindelan vd., 2008). Transplante edilen dişler, diğer doğal dişler gibi periyodik aralıklarla değerlendirilmelidir. Hastaya, transplante edilen dişin, diğer doğal dişlerle aynı risklere sahip olduğu bilgisinin verilmesi önemlidir.

GELECEKTEKİ BEKLENTİLER

Açıklanan bu tedavi yöntemleri, cerrahi ekstrüzyon, kasıtlı replantasyon ve ototransplantasyon, onlarca yıldır klinik olarak kullanılsa da, başarıları hakkında sınırlı miktara kanıt bulunmaktadır. Restore edilemeyen dişler için kasıtlı ekstrüzyon açısından, hem ortodontik hem de cerrahi ekstrüzyonu ele alan karşılaştırmalı veriler oldukça kabul edilebilir bulunmuştur. Şimdiye kadar literatürde, ekstrüzyon çeşidinden bağımsız olarak işlevsel bir periodontal bağın restore edildiğini gösteren yalnızca bir hayvan çalışması mevcuttur (Kim vd., 2009). Ancak hangi yaklaşımın etkilenen dişlerin hem uzun vadeli sağkalımını

hem de estetik sonucunu en üst düzeye çıkarabileceği konusunda kanıt üretmek için karşılaştırmalı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genel olarak, klinik çalışmalar yeterli örneklem büyüklüğü, uzun vadeli takipler ve bu prosedürlerin sonucunu etkileyen olası faktörlerle ilişkili çalışma tasarımına daha fazla odaklanmalıdır. Çok merkezli klinik çalışmalar araştırmacıların daha yüksek örneklem büyüklüklerine ulaşmalarına yardımcı olabilir, çünkü birçok çalışmada önemli bir dezavantaj küçük örneklemidir. Ayrıca bu üç prosedürün yaşam kalitesi ve maliyet etkinliği üzerine çalışmalara da ihtiyaç vardır. Genel memnuniyet, profesyoneller tarafından yapılan değerlendirmeye karşılaştırılmalıdır, çünkü profesyoneller ototransplante edilen dişlerin estetik yönlerinin değerlendirilmesi konusunda hastalardan daha doğru eleştirilerde bulunabilir.

Ortodontik kuvvetlerin ekstrüde edilmiş veya yeniden yerleştirilmiş dişlerin başarısını veya sağkalımını etkileyip etkilemediğini ve CBCT planlamasının ve 3D diş replikalarının kullanımının rolünü araştırmak için gelecekte daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, tüm bu prosedürlerde ortodontik kuvvetin önceden uygulanmasının çekim aşaması için faydalı olup olmadığı daha fazla araştırmayla doğrulanmalıdır; çünkü bu uygulama, diş mobilitesini sağlayan PDL genişliğini artırabilir, travmatik olmayan çekime ve PDL iyileşmesine yardımcı olabilir (Choi vd., 2014; Suzaki vd., 2008).

Donör dişin çekilmesinden hemen sonra diş ototransplantasyonu veya replantasyonu, alveolar kemikte veya daha önce çekilmiş bir donör dişte ciddi hasar olması nedeniyle gerçekleştirilemiyorsa, kriyoprezervasyon (dondurarak soğutma) sistemleri; donör dişleri uzun süre saklamak için kullanılabilir (Kaku vd., 2015). Ortodontik nedenlerle çekilen dişler veya gömülü üçüncü azı dişleri kriyoprezervasyon ve gelecekteki nakil için en uygun adaylardır (Osathanon 2010). Kriyoprezervasyon yapılmış dişin çatlak gibi mekanik özellikleri ototransplantasyondan sonra önemlidir, bu nedenle kriyoprezervasyon yapılmış ve transplante edilen dişlerin çiğneme fonksiyonu ve periodontal iyileşmesi hakkında daha fazla kanıt elde etmek için randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (Kaku vd., 2010).

Trombositten zengin plazmanın sağladığı büyüme faktörlerinin kullanımı, transplante edilen dişlerin canlılığını korumaya, kök oluşumunu ve nörosensöryel gelişimi desteklemeye yardımcı olabilir. Araştırmacılar, bu tür farklı plazma ve/veya büyüme faktörlerinin rolünü araştırmak için çok merkezli randomize klinik çalışmalar yürütmeye teşvik edilmelidir. Diş ototransplantasyonu sırasında, alıcı soket; donör dişi barındırmak için yeterli alveolar destekleyici bukkal ve palatal/lingual plakalara sahip olmalı ve klinisyen servikal bölgedeki

flebin sıkıca yeniden konumlandırıldığından emin olmalıdır (Imazato ve Fukunishi., 2004).

Olgun dişlerin revaskülarizasyon oranları önemli ölçüde düşük olduğundan, endodontik tedavi pulpa nekrozunu, buna bağlı periapikal inflamasyonu ve inflamatuvar kök rezorpsiyonunu önlemek için standart prosedürdür (Tsukiboshi, 2002; Bae vd., 2010; Lundberg ve Isaksson., 1996; Schwartz vd., 1985). Ancak bazı çalışmalar (Skoglund ve Tronstad., 1981; Skoglund vd., 1978) ve yayımlanmış klinik vakalar (Gaviño Orduña vd., 2020; Jakse vd., 2018) ekstraoral apikoektominin transplante edilen dişin foramenini genişletebileceğini ve daha yüksek revaskülarizasyon oranlarına ulaşabileceğini göstermiştir. Başarılı bir revaskülarizasyon için transplante edilen dişin apikal forameninin kritik çapının 1 mm olduğu düşünülmektedir (Andreasen vd., 1990). Raabe ve ark; olgun transplante dişlerde yapılan ekstra oral kök ucu rezeksiyonunun, kök ucu modifiye edilmemiş olgun transplante vakalarda bildirilenlerden daha yüksek revaskülarizasyon ve postoperatif pulpa kanalı obliterasyonu oranlarına yol açabileceği sonucuna varmıştır (Raabe vd., 2021). Ancak, bu sonuçları doğrulamak için ekstra oral apikoektomi üzerine prospektif kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü şu andaki mevcut kanıtlar ışığında PDL'ye zarar verme riski nedeniyle bu uygulama önerilen bir klinik uygulama değildir (Plotino vd., 2022).

Sonuç

Cerrahi ekstrüzyon, kasıtlı replantasyon ve diş ototransplantasyonu tedavileri; artık umutsuz olarak değerlendirilen ve çekim düşünülen dişler için son tedavi seçeneğidir. Ancak bu tedavilere yönelik klinik prosedürler son yıllarda birçok değişikliğe uğramıştır ve şu anda net bir klinik tedavi protokolü/kılavuzu bulunmamaktadır. Uzun vadede olumlu prognoz gösteren vakalar ortaya koymak için bu konuda daha fazla randomize klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

REFERANSLAR

- Akhlef, Y., Schwartz, O., Andreasen, J.O. & Jensen, S.S. (2018) Autotransplantation of teeth to the anterior maxilla: a systematic review of survival and success, aesthetic presentation and patient-reported outcome. *Dental Traumatology*, 34, 20–27.
- Andreasen, J.O., Paulsen, H.U., Yu, Z., Ahlquist, R., Bayer, T. & Schwartz, O. (1990) A long-term study of 370 autotransplanted premolars. Part I. Surgical procedures and standardized techniques for monitoring healing. *European Journal of Orthodontics*, 12, 3–13
- Andreasen, J.O. (1981) The effect of pulp extirpation or root canal treatment on periodontal healing after replantation of permanent incisors in monkeys. *Journal of Endodontics*, 7, 245–252.
- Andersson, L., Bodin, I. & Sorensen, S. (1989) Progression of root resorption following replantation of human teeth after extended extraoral storage. *Endodontics and Dental Traumatology*, 5, 38–47.
- Andreasen JO, Paulsen HU, Yu Z, Schwartz O (1990c) A long-term study of 370 autotransplanted premolars. Part III. Periodontal healing subsequent to transplantation. *The European Journal of Orthodontics* 12, 25–37.
- Angerame, D., De Biasi, M., Kalaj, B. & Maglione, M. (2021) Surgical extrusion: a dental technique. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 125, 23–28.
- Anssari Moin, D., Verweij, J.P., Waars, H., van Merkesteyn, R. & Wismeijer, D. (2017) Accuracy of computed-assisted template guided autotransplantation of teeth with custom three-dimensional designed/printed surgical tooling: a cadaveric study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75, e1–e7.
- Asgary S, Alim Marvasti L, Kolahdouzan A (2014) Indications and case series of intentional replantation of teeth. *Iranian Endodontic Journal* 9, 71–8.
- Bae, J.H., Choi, Y.H., Cho, B.H., Kim, Y.G. & Kim, S.G. (2010) Autotransplantation of teeth with complete root formation: a case series. *Journal of Endodontics*, 36, 1422–1426.
- Baass O, Schilke R, Fenske C, Engelke W, Kiliaridis S (2002) Autotransplantation of immature third molars: influence of different splinting methods and fixation periods. *Dental Traumatology* 18, 322–8.
- Becker BD. Intentional replantation techniques: a critical review. *Journal of Endodontics*. 2018;44:14–21.
- Boschini L, Plotino G, Melillo M, Staffoli S, Grande NM (2020) Endodontic management of an autotransplanted mandibular third molar: a simplified approach. *Journal of American Dental Association* 151, 197–202.

- Cho, S.Y., Lee, Y., Shin, S.J., Kim, E., Jung, I.Y., Friedman, S. et al. (2016) Retention and healing outcomes after intentional replantation. *Journal of Endodontics*, 42, 909–915.
- Choi, Y.H., Bae, J.H., Kim, Y.K., Kim, H.Y., Kim, S.K. & Cho, B.H. (2014) Clinical outcome of intentional replantation with preoperative orthodontic extrusion: a retrospective study. *International Endodontic Journal*, 47, 1168–1176.
- Choi, Y.H. & Lee, H.J. (2019) Surgical extrusion of a maxillary premolar after orthodontic extrusion: a retrospective study. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 45, 254–259.
- Chung, W.C., Tu, Y.K., Lin, Y.H. & Lu, H.K. (2014) Outcomes of autotransplanted teeth with complete root formation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 41, 412–423.
- Day, P.F., Kindelan, S.A., Spencer, J.R., Kindelan, J.D. & Duggal, M.S. (2008) Dental trauma: part 2. Managing poor prognosis anterior teeth—treatment options for the subsequent space in a growing patient. *Journal of Orthodontics*, 35, 143–155.
- Deeb, E. (1971) Replantation of teeth—a recommended procedure. *Journal of South California Dental Association*, 39, 24–29.
- Dietrich, T., Krug, R., Krastl, G. & Tomson, P.L. (2019) Restoring the unrestorable! Developing coronal tooth tissue with a minimally invasive surgical extrusion technique. *British Dental Journal*, 226, 789–793.
- Elkhadem, A., Mickan, S. & Richards, D. (2014) Adverse events of surgical extrusion in treatment for crown-root and cervical root fractures: a systematic review of case series/reports. *Dental Traumatology*, 30, 1–14.
- Fegan, S. & Steiman, H.R. (1991) Intentional replantation. *Journal of Michigan Dental Association*, 73, 22–24.
- Fouad, A.F., Abbott, P.V., Tsilingaridis, G., Cohenca, N., Lauridsen, E., Bourguignon, C. et al. (2020) International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. *Dental Traumatology*, 36(4), 331–242.
- Gault PC, Warocquier-Clerout R (2002) Tooth auto-transplantation with double periodontal ligament stimulation to replace periodontally compromised teeth. *Journal of Periodontology* 73, 575–83.
- Gaviño Orduña, J.F., García García, M., Dominguez, P., Caviedes Bucheli, J., Martín Biedma, B., Abella Sans, F. et al. (2020) Successful pulp revascularization of an autotransplanted mature premolar with fragile fracture apicoectomy and plasma rich in growth factors: a 3-year follow-up. *International Endodontic Journal*, 53, 421–433.

- Giacomino, C.M., Wealleans, J.A., Kuhn, N. & Diogenes, A. (2019) Comparative biocompatibility and osteogenic potential of two bioceramic sealers. *Journal of Endodontics*, 45, 51–56.
- Hammarstrom L, Blomlof L, Feiglin B, Andersson L, Lindskog S (1986) Replantation of teeth and antibiotic treatment. *Dental Traumatology* 2, 51–7.
- Hayashi, M., Kinomoto, Y., Miura, M., Sato, I., Takeshige, F. & Ebisu, S. (2002) Short-term evaluation of intentional replantation of vertically fractured roots reconstructed with dentin-bonded resin. *Journal of Endodontics*, 28, 120–124.
- Hayashi, M., Kinomoto, Y., Takeshige, F. & Ebisu, S. (2004) Prognosis of intentional replantation of vertically fractured roots reconstructed with dentin-bonded resin. *Journal of Endodontics*, 30, 145–148.
- Hinckfuss SE, Messer LB (2009) An evidence-based assessment of the clinical guidelines for replanted avulsed teeth. Part II: prescription of systemic antibiotics. *Dental Traumatology* 25, 158–64.
- Hupp, J.G., Mesaros, S.V., Aukhil, I. & Trope, M. (1998) Periodontal ligament vitality and histologic healing of teeth stored for extended periods before transplantation. *Endodontics and Dental Traumatology*, 14, 79–83.
- Imazato, S. & Fukunishi, K. (2004) Potential efficacy of GTR and autogenous bone graft for autotransplantation to recipient sites with osseous defects: evaluation by re-entry procedure. *Dental Traumatology*, 20, 42–47.
- Isa-Kara M, Sari F, Emre-Coskun M et al. (2011) Stabilization of autotransplanted teeth using thermoplastic retainers. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* 16, e369–75.
- Jakse, N., Ruckstuhl, M., Rugani, P., Kirnbauer, B., Sokolowski, A. & Ebeleseder, K. (2018) Influence of extraoral apicoectomy on revascularization of an autotransplanted tooth: a case report. *Journal of Endodontics*, 44, 1298–1302.
- Jang, Y., Choi, Y.J., Lee, S.J., Roh, B.D., Park, S.H. & Kim, E. (2016a) Prognostic factors for clinical outcomes in autotransplantation of teeth with complete root formation: survival analysis for up to 12 years. *Journal of Endodontics*, 42, 198–205.
- Jang, Y., Lee, S.J., Yoon, T.C., Roh, B.D. & Kim, E. (2016b) Survival rate of teeth with a C-shaped canal after intentional replantation: a study of 41 cases for up to 11 years. *Journal of Endodontics*, 42, 1320–1325.
- Kahler, B., Hu, J.Y., Marriot-Smith, C.S. & Heithersay, G.S. (2016). Splinting of teeth following trauma: a review and a new splinting recommendation. *Australian Dental Journal*, 61(Suppl 1), 59–73.
- Kaku, M., Kamada, H., Kawata, T., Koseki, H., Abedini, S., Kojima, S. et al. (2010) Cryopreservation of periodontal ligament cells with magnetic field for tooth banking. *Cryobiology*, 61, 73–78.

- Kaku, M., Shimasue, H., Ohtani, J., Kojima, S., Sumi, H., Shikata, H. et al. (2015) A case of tooth autotransplantation after long-term cryopreservation using a programmed freezer with a magnetic field. *The Angle Orthodontist*, 85, 518–524.
- Kelly RD, Addison O, Tomson PL, et al. (2016) Atraumatic surgical extrusion to improve tooth restorability: a clinical report. *Journal of Prosthetics Dentistry*, 115, 649–653.
- Khalil, I., Naaman, A. & Camilleri, J. (2016) Properties of tricalcium silicate sealers. *Journal of Endodontics*, 42, 1529–1535.
- Kim, S.H., Tramontina, V.A., Ramos, C.M., Prado, A.M., Passanezi, E. & Gregghi, S.L. (2009) Experimental surgical and orthodontic extrusion of teeth in dogs. *International Journal of Periodontics Restorative Dentistry*, 29, 435–443.
- Kindelan, S.A., Day, P.F., Kindelan, J.D., Spencer, J.R. & Duggal, M.S. (2008) Dental trauma: an overview of its influence on the management of orthodontic treatment. Part 1. *Journal of Orthodontics*, 35, 68–78.
- Krastl G., Weiger, R., Filippi, A., Van Waes, H., Ebeleseder, K., Ree, M. et al. (2021a) Endodontic management of traumatized permanent teeth: a comprehensive review. *International Endodontic Journal*, 54, 1221–1245.
- Krastl, G., Weiger, R., Filippi, A., Van Waes, H., Ebeleseder, K., Ree, M. et al. (2021b) European Society of Endodontology position statement: endodontic management of traumatized permanent teeth. *International Endodontic Journal*, 54, 1473–1481.
- Krastl, G., Filippi, A., Zitzmann, N.U., Walter, C. & Weiger, R. (2011) Current aspects of restoring traumatically fractured teeth. *The European Journal of Esthetic Dentistry*, 6, 124–141.
- Kratchman, S. (1997) Intentional replantation. *Dental Clinics of North America*, 41, 603–617.
- Krug, R., Soliman, S. & Krastl, G. (2019) Intentional replantation with an atraumatic extraction system in teeth with extensive cervical resorption. *Journal of Endodontics*, 45, 1390–1396.
- Leal, F., De-Deus, G., Brandao, C., Luna, A., Souza, E. & Fidel, S. (2013) Similar sealability between bioceramic putty ready-to-use repair cement and white MTA. *Brazilian Dental Journal*, 24, 362–366.
- Lee, S.J., Jung, I.Y., Lee, C.Y., Choi, S.Y. & Kum, K.Y. (2001) Clinical application of computer-aided rapid prototyping for tooth transplantation. *Dental Traumatology*, 17, 114–119.
- Lengheden, A. (1994). Influence of pH and calcium on growth and attachment of human fibroblasts in vitro. *European Journal of Oral Sciences*, 102(2), 130-136.

- Lengheden, A., & Jansson, L. (1995). pH effects on experimental wound healing of human fibroblasts in vitro. *European journal of oral sciences*, 103(3), 148-155.
- Llaquet Pujol, M., Pascual La Rocca, A., Casaponsa Parerols, J. & Abella Sans, F. (2021) Biologically oriented preparation technique for surgically extruded teeth: a clinical report. *Journal of Prosthetics Dentistry*, 126, 2–7.
- Lundberg, T. & Isaksson, S. (1996) A clinical follow-up study of 278 autotransplanted teeth. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34, 181–185.
- Mejare B, Wannfors K, Jansson L (2004) A prospective study on transplantation of third molars with complete root formation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 97, 231–8.
- Mohamed, M., Moheb, D., Waly, N., Abdalsamad, A. & Elkhadem, A. (2021) Effects of different splinting times on surgically extruded teeth with a crown-root fracture: a randomized controlled trial. *Dental Traumatology*, 37, 264–274.
- Niemczyk, S.P. (2001) Re-inventing intentional replantation: a modification of the technique. *Practical Procedures Aesthetic Dentistry*, 13, 433–439.
- Nizam, N., Kaval, M.E., Gurlek, O., Atila, A. & Caliskan, M.K. (2016). Intentional replantation of adhesively reattached vertically fractured maxillary single-rooted teeth. *International Endodontic Journal*, 49, 227–236.
- Nosonowitz DM (1972) On intentional replantation. *New York Journal of Dentistry* 42, 44–7.
- Osathanon, T. (2010) Transplantation of cryopreserved teeth: a systematic review. *International Journal of Oral Science*, 2, 59–65.
- Penny, R.E. & Kraal, J.H. (1979) Crown-to- root ratio: its significance in restorative dentistry. *Journal of Prosthetics Dentistry*, 42,34–38.
- Plotino, G., Abella Sans, F., Duggal, M.S., Grande, N.M., Krastl, G., Nagendrababu, V. & et al. (2022) Present status and future directions: Surgical extrusion, intentional replantation and tooth autotransplantation. *International Endodontic Journal*,55(Suppl. 3), 827–842.
- Raabe, C., Bornstein, M.M., Ducommun, J., Sendi, P., von Arx, T. & Janner, S.F.M. (2021) A retrospective analysis of autotransplanted teeth including an evaluation of a novel surgical technique. *Clinical Oral Investigation*, 25, 3513–3525.
- Rohof, E.C.M., Kerdijk, W., Jansma, J., Livas, C. & Ren, Y. (2018) Autotransplantation of teeth with incomplete root formation: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigation*,22, 1613–1624.
- Rosen, E., Beitlitum, I. & Tsesis, I. (2018) The preservation of teeth with root-originated fractures. *Evidence-Based Endodontics*, 3,2–8.

- Schwartz, O., Bergmann, P. & Klausen, B. (1985) Autotransplantation of human teeth. A life-table analysis of prognostic factors. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 14, 245–258.
- Segura-Egea JJ, Gould K, S_ en BH (2017) Antibiotics in Endodontics: a review. *International Endodontic Journal* 50, 1169–84.
- Shahbazian, M., Jacobs, R., Wyatt, J., Willems, G., Pattijn, V., Dhoore, E. et al.(2010) Accuracy and surgical feasibility of a CBCT-based stereolithographic surgical guide aiding autotransplantation of teeth: in vitro validation. *Journal of Oral Rehabilitation*, 37, 854–859.
- Skoglund, A. & Tronstad, L. (1981) Pulpal changes in replanted and autotransplanted immature teeth of dogs. *Journal of Endodontics*, 7, 309–316.
- Skoglund, A., Tronstad, L. & Wallenius, K. (1978) A microangiographic study of vascular changes in replanted and autotransplanted teeth of young dogs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology*, 45, 17–28.
- Strbac, G.D., Schnappauf, A., Giannis, K., Bertl, M.H., Moritz, A. & Ulm, C. (2016) Guided autotransplantation of teeth: a novel method using virtually planned 3-dimensional templates. *Journal of Endodontics*, 42, 1844–1850.
- Suzaki, Y., Matsumoto, Y., Kanno, Z. & Soma, K. (2008) Preapplication of orthodontic forces to the donor teeth affects periodontal healing of transplanted teeth. *The Angle Orthodontist*, 78, 495–501.
- Tsukiboshi, M. (2002) Autotransplantation of teeth: requirements for predictable success. *Dental Traumatology*, 18, 157–180.
- Türker SA, Uzunoğlu ÖE, Kaşıkçı S, et al. (2021). Filling quality of several obturation techniques in the presence of apically separated instruments: A Micro-CT study. *Microscopy research and technique*, 84, 1265-1271.
- Verweij, J.P., Jongkees, F.A., Anssari Moin, D., Wismeijer, D. & van Merkesteyn, J.P.R. (2017) Autotransplantation of teeth using computer-aided rapid prototyping of a three-dimensional replica of the donor tooth: a systematic literature review. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 46, 1466–1474.
- Yu, H.J., Jia, P., Lv, Z. & Qiu, L.X. (2017) Autotransplantation of third molars with completely formed roots into surgically created sockets and fresh extraction sockets: a 10-year comparative study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46, 531–538.

14. Bölüm

Engellilik, Yaşlı Bireyler ve Spor

Taner AKARSU¹

GİRİŞ

Dünya nüfusu hızla artış göstermekte ve küresel nüfus yaşlanmaktadır. Yaşlanma genellikle sağlıkta bir düşüşle ilişkilendirildiğinden koruyucu sağlık hizmetlerinin daha fazla geliştirilmesine ihtiyaç vardır (Jenkin ve diğerleri, 2017). Sporun sağlığa yönelik yararlarına rağmen spora katılanların oranı yaşla birlikte azalmaktadır (Jenkin ve diğerleri, 2018). Her üç yaşlı yetişkinden birinin engeli vardır. Cinsiyete göre farklılıklara bakıldığında kadınlarda engellilik yaygınlığı erkeklere göre daha yüksektir. Tahminler erkek nüfusunun %14,2'sinin, kadın nüfusunun ise %18'inin engelli olduğunu göstermektedir (WHO, 2022). Fiziksel aktivite ve toplumsal katılım sağlıklı yaşlanma için hayati öneme sahiptir. Çevre yaşlı yetişkinler için fiziksel aktivite ve toplumsal katılımı kolaylaştırıcı veya engelleyici bir rol oynayabilir (Gough ve diğerleri, 2021).

Spora katılımın başlıca nedeni fiziksel ve zihinsel sağlığa fayda sağlamasıdır. Spor sayesinde sosyal bakımdan destekleyici bir toplulukta yer almak ve bir takımın parçası olmak oldukça önemlidir. Spor yapmak yaşlı yetişkinlerin başarılı yaşlanma deneyimine katkı sağlar. Sporun sağlık ve refaha yönelik olumlu katkısının bilinmesine rağmen spora katılımın yaşlılıkla birlikte azalış gösterebilmektedir. Spor yaşlı yetişkinler için yaşlılıkta önemli bir rol oynamaya devam eden önemli bir süreçtir. Yaşlı bireyler başarılı yaşlanmanın sürdürülmesine katkı sağlaması amacıyla olabildiğince spor yapmaya devam ederler (Stenner, Buckley ve Mosewich, 2020). Yaşlı yetişkinlerin topluluk sporlarına katılımıyla ilgili faydaları ve önündeki engellerinin belirlenmesi amacıyla yapılan araştırmada sosyal sağlığa fayda sağlayabilecek aktivitelere erişimin sağlanmasının yaşlı yetişkinler için önemli olduğu ifade edilmiştir. Sporun kuşaklar arası katılım fırsatları sağlıyor olabilmesi durumu yaşlı yetişkinler için ideal bir fiziksel aktivite seçeneği sunabilir (Jenkin ve diğerleri, 2018).

Engellilik temelli ayrımcılık, ırkçılık ve cinsiyetçiliğe benzer bir kavram olarak, engelli kişilere engelleri nedeniyle yapılan ayrımcılıktır. Bu durum, küçük

¹ Dr. Öğretim Üyesi Çankırı Karatekin Üniversitesi Çerkeş Meslek Yüksekokulu Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Çankırı/Türkiye, tanerakarsu@karatekin.edu.tr
ORCID:0000-0002-1337-3178

çaplı mikro saldırılardan ve rahatsız edici klişelerden sistemik engelliliğe kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. Birçok engelli karşıtı klişe ve inanç, toplumda derinden kökleşmiş ve bilinçaltında içselleştirilmiştir (The Washington Group on Disability, 2026). Engellilik bireyi maddi ve manevi bakımdan uzun süreli etkisi altına alan önemli bir süreçtir. Kronik hastalığı veya engeli olan kişilerin yoksul olma ve yoksulluk riski altında olma olasılığı iki katından fazladır. Kronik hastalığı veya engeli olan kişilerin ayrıca bir kulüp veya derneğe üye olma, komşularıyla, arkadaşlarıyla veya akrabalarıyla her gün konuşma veya sosyal bir ortamda vakit geçirme olasılıkları daha düşüktür (Chumo, Kabaria ve Mberu, 2023).

Spor, yetişkinlerde kısa ve uzun vadeli fiziksel ve zihinsel sağlık ile sosyal sonuçlar açısından özellikle faydalı olabilen fiziksel aktivitenin bir alt kümesidir (Eather ve diğerleri, 2023). Spor, genellikle çeşitli sosyal politika sonuçlarına ulaşılabilen bir araç olarak tanıtılır; bunlardan en yaygın olanı marjinalleştirilmiş genç nüfus için sosyal içermeye fırsatlarının artırılmasıdır (Morgan ve Parker, 2022). Spor hoşgörü, başkalarına saygı, iş birliği, sadakat ve dostluğu teşvik etmesi nedeniyle önemli etik ilkeleri olan ve adil oyunla ilişkili değerleri destekleyerek sosyal içermeyi artıran bir sosyal yapılanma olarak kendini gösterir (Karstensen ve diğerleri, 2024). Erken yaşta rekabetçi sporlara katılımın büyüme ve gelişme üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu ve yaşam boyu sağlıklı yaşam tarzlarını teşvik ettiği uzun zamandır vurgulanmaktadır. Aktif bir yaşam tarzı sadece fiziksel uygunluğu değil aynı zamanda aidiyet duygusunun geliştirilmesini ve öz saygının artmasına olumlu katkı sağlar. Uzun yıllar boyunca teknolojiye gelişim ve toplumsal tutumlardaki değişimin engelli bireyler için spora ve sporun faydalarına erişimi büyük ölçüde geliştirerek iyileştirdiği ifade edilmiştir (Wilson ve Clayton, 2010).

Spor engelli bireyler için oldukça önemlidir. Spor aktivitelerine katılım sağlayan engelli bireyler sadece fiziksel olarak değil aynı zamanda psikolojik ve sosyal olarak da fayda sağlarlar. Spor sayesinde engelli bireylerin yaşam kaliteleri artar ve topluma daha kolay entegre olurlar. Sporun yaralanma riski ve engelli bireylere özgü endişeler gibi bazı dezavantajları olsa da bunlar onların katılımını engellememelidir (Vanderstraeten ve Oomen, 2010). Ebeveynler engelli çocuklarının spor faaliyetlerine katılımından ve sporla sosyalleşmelerinden memnun olduklarını ifade etmişlerdir (Akyol ve İlkım, 2018). Sporun sosyal içermeyi teşvik etme potansiyeli konusunda toplum genelinde geniş bir fikir birliği vardır (Karstensen ve diğerleri, 2024).

1.ENGELLİLİK

Avrupa Sağlık ve Sosyal Entegrasyon Araştırması'nda engelli bireyler; uzun süreli sağlık sorunları, hastalıkları, rahatsızlıkları veya temel faaliyetlerde (görme, duyma, konsantre olma, hareket etme gibi) uzun süreli zorlukları nedeniyle en az bir yaşam alanına katılamayan kişiler" olarak ifade edilmiştir.

Engellilik deneyimi;

Engelli bireylerin çoğumuzun doğal kabul ettiği yerlerden ve etkinliklerden dışlanmaları, altyapı ve sistemlerin farklı yetenek ve ihtiyaçları karşılayamaması ve insanların tutumları engelli bireylerin topluma beklenen düzeyde katılım sağlamalarını engeller.

Engelli bireylere toplum tarafından yeterince dikkate alınan bir ortam sağlanmadığı takdirde engelli birey olarak kabul görmeye devam ederler. Sonuç olarak engelli bireyler kendilerinin topluma katılımlarını engelleyen engellerle karşılaşmaya devam ederler. Engelli topluluğu, engelli sektörünün bir alt kümesidir. Engelli bireyleri, eşlerini, arkadaşlarını, ailelerini, akrabalarını, gönüllü bakıcılarını ve engelli bireylerin belirlediği şekilde gayri resmi destekle doğrudan ilgili diğer kişileri içerir. Buna engelli bireylerden oluşan ve onları temsil eden savunuculuk/tüketici örgütleri de dahil olabilir (The Washington Group on Disability, 2026).

Engelli bireyler engel türüne ve kendi demografik özelliklerine göre toplum içinde birtakım problemler yaşayabilirler. Zihinsel engelli bireylerde engellilik bakımından yüksek bir sosyal dışlanma riski taşırlar. Zihinsel engelli bireyler sosyal faaliyetlere daha az katılmaları nedeniyle sosyal içirme düzeyleri düşüktür (Bigby, 2012). Engeli olan kişilerin eğitim seviyeleri diğerlerinden daha düşüktür ve sadece az bir kısmı işgücünde çalışabilmektedir. Engelli bireylerin işgücü piyasasına dahil edilmesi, insanların değer gördüğü ve katkılarının yargılanmadan takdir edildiği destekleyici bir iş yeri yaratmakla ilişkilidir. Özellikle herkes için iş imkanlarının yeterli olmaması ve nüfusun her kesiminde yüksek işsizlik oranları göz önüne alındığında engelli bireylerin yetkinlikleri konusunda işverenler ve yatırımcılar arasında farkındalık yaratılması, harekete geçirilmesi ve duyarlılık kazandırılması, engelli bireylerin toplumda sosyalleşmelerine önemli bir katkı sağlar (Chumo, Kabaria ve Mberu, 2023).

Engelli çocukların sosyal içirme sürecinde yer almalarına ilişkin faktörleri belirlemek amacıyla yapılan araştırmada çocuğa özgü değişkenler ve çevresel etkilerin sosyal içermeyi teşvik eden ya da engelleyen faktörler olduğu tespit edilmiştir (Koller, Le Pouesard ve Rummens, 2018). Engelli bir bireyin engeli sadece fiziksel değil, aynı zamanda içsel, kültürel ve sosyalde olabilir (Kastenholz, Eusébio ve Figueiredo, 2015). Engelli çocuklar için yapılan araştırmalar çocukların sosyal yaşamlarında yalnızlık, zorbalık ve dışlanma

yaşadıklarını belgelemektedir (Koller, Le Pouesard ve Rummens, 2018). Engelli bireyler düzenli fiziksel aktiviteye katılmada hem çevresel hem de sistemik ve bürokratik engellerle karşılaşabilmektedirler. Engelli bireyin ailesi çeşitli engellere rağmen çocuklarını aktivitelere götürmeye devam etmek zorundadırlar. Bu süreçte çevresel faktörler, şehir trafiği, topluma ilişkin farklı bakış açıları ve ailenin ekonomik yapısı engelli bireylerin aktivitelere katılımını etkileyen önemli değişkenlerdir (Akyol ve İlkim, 2018).

Dezavantajlı bireylerde kapsayıcı spor programlarına erişimi artırmanın ve katılım önündeki engelleri ortadan kaldırmanın bu faydaları daha da artırabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca gelecekteki çalışmalar yaralanma riski, rekabet stresi etkisi ve spor ortamlarında dışlanma potansiyeli gibi spor katılımının potansiyel olumsuz yönlerini de dikkate alınmalıdır. Bu zorlukları anlamak ve bunları hafifletmek için stratejiler geliştirmek ve spora katılımın tüm bireyler için faydalarını en üst düzeye çıkarmak oldukça önemlidir (Karstensen ve diğerleri, 2024).

2. YAŞLI BİREYLER VE SPOR

Yaşlı yetişkinlerde fiziksel aktivite ve sağlık arasındaki ilişkiye dair yapılan araştırmalar genelde fiziksel aktiviteye odaklanmış ancak egzersiz türlerine odaklanmamıştır. Spor sosyal doğası nedeniyle yaşlı yetişkinlerin fiziksel, zihinsel ve sosyal sağlıklarını iyileştirmeye yardımcı olabilir. Spor, yaşlı yetişkinler için bir fiziksel aktivite fırsatı olarak yeterince araştırılmamıştır (Jenkin ve diğerleri, 2017).

Nüfusun yaşlanması bağlamında, yaşlı bireylerin kültürel ve sportif faaliyetlere katılımının incelenmesine yönelik yapılan çalışmalarda artan bir ilginin var olduğu ifade edilmiştir. Yaşlı yetişkinler arasında kültürel ve sportif faaliyetlere katılım oranını ve bu katılım oranıyla ilişkili sosyodemografik/davranışsal değişkenleri belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, hem kültürel hem de sportif faaliyetlere katılımın düşük olduğu belirtilmiştir. Cinsiyet, ikamet yeri, eğitim, gelir, hareketlilik derecesi, internet bağlantısı ve finansal kaynakların mevcudiyeti, yaşlı bireylerin kültürel ve sportif faaliyetlere katılımıyla ilişkili önemli değişkenlerdir (Ghenta ve diğerleri, 2022). Yaşlı yetişkinlerin heterojen bir yaş grubu olmaları nedeniyle spora başarılı bir şekilde katılabilmeleri için diğer yaş gruplarından farklı stratejilere ihtiyaç duyabilirler. Yaşlı yetişkinler için yaşa uygun spor fırsatları geliştirmeye yönelik özel stratejilere dahil edilmesi ve böylece sporun bu yaş grubu için geçerli bir fiziksel aktivite seçeneği olarak sunulmasının önemli olduğu ifade edilmiştir (Jenkin ve diğerleri, 2017).

Spora katılım nedenleri ile ilgili yapılan literatür tarama çalışmasında katılımcıların spora katılım nedenleri; sağlığı korumak, bir topluluğun parçası olmak, iyi ilişkiler geliştirmek için fırsatlardan yararlanmak, rekabet etmek, başarı duygusu elde etmek, seyahat fırsatlarından yararlanmak ve bir takımın parçası olmak yer alır. Yaşlı bireylerin spora katılımını artırmaya yönelik hazırlanan stratejilerde bu yönlerin dikkate alınması büyük önem arz eder (Stenner, Buckley ve Mosewich, 2020).

Kanıtlar spora katılımın iyileştirilmiş psikolojik iyilik hali (örneğin, daha yüksek öz saygı ve yaşam memnuniyeti) ve daha düşük psikolojik rahatsızlık (örneğin, azalmış depresyon, kaygı ve stres düzeyleri) ve iyileştirilmiş sosyal sonuçlar (örneğin, iyileştirilmiş öz kontrol, sosyal davranış, kişilerarası iletişim ve aidiyet duygusunun geliştirilmesi) dahil olmak üzere daha iyi ruh sağlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Eather ve diğerleri, 2023). Müdahaleler, yaşlılarda fiziksel aktivite ve toplumsal katılımı en üst düzeye çıkarmak için kolaylaştırıcıları (hava koşulları, güvenlik, tesis erişimi ve sosyal bileşenler) hedeflemelidir. Müdahaleler, yaşlı yetişkinlerin topluluklarına aktif olarak katılmalarını engelleyen engelleri (hava koşulları, güvenlik, düşük gelir ve motorlu taşıt bağımlılığı) azaltacak şekilde tasarlanmalıdır (Gough ve diğerleri, 2021).

Fiziksel aktivite düzeyinin artmasının geniş kapsamlı sağlık yararları sağlayabileceğine dair artık ikna edici bilimsel kanıtlar bulunmaktadır. Bu faydalar fiziksel sağlığın ötesine geçerek zihinsel sağlık ve kişisel gelişimle ilgili diğer olumlu etkileri de içerebilir. Spor ve rekreasyon sektörü, fiziksel aktivite oranlarını artırmak için öncelikli bir alan olarak görülmektedir. Katılım oranlarının kadınlarda daha düşük olduğu yaşla birlikte azaldığı ve düşük sosyoekonomik ve azınlık gruplarında azaldığını göstermektedir. Spor kuruluşlarının katılımı artırmak için kullanabileceği en etkili müdahaleleri belirlemek bu süreçte oldukça önemlidir (Jackson ve diğerleri, 2005). Spor kuruluşları tarafından spora katılımı artırmak amacıyla tasarlanan ve uygulanan müdahaleleri destekleyecek yüksek kaliteli kanıtlar yetersizdir. Bu alanda finanse edilen ve yürütülen müdahaleler genel etkinliği, katılımdaki sosyodemografik farklılıkları ve bu stratejilerin maliyet etkinliğini incelemek için titiz bir değerlendirme stratejisine bağlanmalıdır (Jackson ve diğerleri, 2005). Spora katılımda önemli bir engel ise spor politikasının genellikle daha genç yaş gruplarının katılımına öncelik vermesidir. Politika yapımcıların bu süreçte yaşlı yetişkinlere yönelik politikalara daha fazla odaklanmalarının gerekli olduğu belirtilmiştir (Jenkin ve diğerleri, 2018).

3. ENGELLİK VE SPOR

Dezavantajlı topluluklarda spora katılım sosyal ağları ve topluluk uyumunu önemli ölçüde geliştirir. Katılım sosyal engelleri ortadan kaldırarak aidiyet ve güçlenme duygusunu teşvik eder. Fiziksel sağlık faydaları arasında iyileştirilmiş kondisyon ve kronik hastalıkların azalması yer alırken, zihinsel sağlık iyileştirmeleri stres azaltma, kaygı azaltma ve ruh halinin iyileştirilmesini kapsar. Spor, liderlik becerilerini, takım çalışmasını geliştirerek eğitim ve kariyer fırsatları sağlayarak kişisel gelişimi de kolaylaştırır (Karstensen ve diğerleri, 2024).

Spor engelli bireylerin giyimlerinde, yürüyüşlerinde ve konuşmalarında olumlu değişiklikler ortaya çıkarır (Akyol ve Ilkım, 2018). Spor, dezavantajlı topluluklarda sosyal içermeyi ve sağlığı teşvik etmede çok önemli bir rol oynamaktadır. Sporun gelişmiş sosyal bağlantılar, iyileştirilmiş fiziksel ve zihinsel sağlık ve kişisel güçlenme üzerine çok yönlü fayda sağladığı ifade edilmiştir (Karstensen ve diğerleri, 2024).

Topluluk temelli spor programları, geçmişleri veya yetenekleri ne olursa olsun tüm bireyleri kapsayıcı ve misafirperver bir şekilde karşılamaya yönelik olarak tasarlanmalıdır. Bu spor takımlarında çeşitliliği teşvik ederek, antrenörlere kapsayıcı uygulamalar konusunda eğitim vererek ve bireylerin kendilerini değerli ve saygın hissettikleri güvenli alanlar oluşturarak başarılabılır. Spor programları ayrıca, fiziksel zindeliğin ötesinde, spor katılımının daha geniş faydalarına da odaklanmalıdır. Bu, spor programlarına zihinsel sağlık desteği, eğitim fırsatları ve kariyer gelişimini dahil etmeyi içerir. Örneğin, stres yönetimi, beslenme ve liderlik becerileri üzerine atölye çalışmaları sunmak, spor katılımının bireylerin yaşamları üzerindeki genel etkisini artırabilir (Karstensen ve diğerleri, 2024). Yapılan bir araştırmada sosyal açıdan dezavantajlı grupların (11-19 yaş arası gençlerin ve 60 yaş altı engelli kişilerin) kamuya açık spor ve aktivite tesislerini ne ölçüde kullandığının tespit edilmesi amacıyla yapılan çalışmada 11-19 yaş arası genç bireylerin ve 60 yaş altı engelli bireylerin katılımında önemli ve doğrusal düşüşler gözlemlenmiştir. Yetersiz temsilin ve performans düşüşünün kısıtlamalardan mı yoksa tercihlerden mi kaynaklandığını araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir (Liu, 2009).

Spor kuruluşları, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve topluluk grupları arasındaki iş birliği, marjinalleştirilmiş bireylerin çeşitli ihtiyaçlarını karşılayabilecek destekleyici bir ağ oluşturmak için oldukça önemlidir. Bu kuruluşlar birlikte çalışarak, spor yoluyla fiziksel ve zihinsel sağlığı, sosyal içermeyi ve kişisel gelişimi destekleyen kapsamlı programlar geliştirebilirler. Sonuç olarak spor, marjinalleştirilmiş topluluklarda sosyal içirme ve sağlığın geliştirilmesinde hayati bir rol oynamaktadır. Mevcut araştırmaların sınırlılıklarını ele alarak ve pratik öneriler uygulayarak, sporun olumlu etkisi artırabilir. Sporun faydalarının,

geçmişleri veya koşulları ne olursa olsun tüm bireyler için erişilebilir olması bu şekilde sağlanabilir. Sporun sosyal değişim ve bireysel refah için bir araç olarak önemini vurgulayan ve gelecekteki araştırma ve uygulamalar için güçlü bir temel sağlayan bu yönü sporun öneminin ortaya çıkarılması bakımından oldukça değerlidir (Karstensen ve diğerleri, 2024).

Spora katılım oranları özellikle kız çocuklarında, geç ergenlik döneminde keskin bir şekilde düşmektedir ve bu durum, diğer fiziksel aktivite biçimlerine geçiş yaptıkları sürece genel sağlık açısından endişe verici olmasa da, spor sektörü için kesinlikle bir endişe kaynağıdır. Spor politikasının taban düzeyindeki katılıma daha fazla öncelik vermesi ve spor kuruluşlarının, özellikle kız çocuklarında ergenlik döneminde ortaya çıkan devamlılık sorunlarına öncelik vermeleri için desteklenmesi önerilmektedir. Bu sayede sporun nüfusun refahına olumlu katkısını sürdürme potansiyeli en üst düzeye çıkarılabilir (Eime ve diğerleri, 2016). Marjinalleştirilmiş topluluklarda sosyal içermeye ve sağlığı teşvik etmede sporun rolünü artırmak için çeşitli pratik önerilerde bulunulabilir. İlk olarak, spor tesislerine ve programlarına erişimi artırmak şarttır. Bu, katılım ücretlerini karşılayamayacak bireylere mali destek sağlamayı ve spor tesislerinin engelli bireyler için erişilebilir olmasını sağlamayı içermelidir (Karstensen ve diğerleri, 2024).

Sağlıklı her bir bireyin engelli adayı olabilmesi ihtimali göz önüne alındığında günümüzde engelli bireylerinde spor faaliyetlerine katılımlarının en üst düzeyde tutulması oldukça önemlidir. Artan yaşın getirdiği yüklerle birlikte ortaya çıkan çeşitli sorunlara ek olarak ortaya çıkabilecek engel durumunda yaşlı bireylerin kendi fiziksel, ruhsal ve sosyal beden bütünlüklerine yönelik spor faaliyetlerinde yer almaları sağlanmalıdır. Bu süreç engelli ve yaşlı bireylerin toplumda sosyal içermeye düzeylerine olumlu katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Akyol, B., Ilkım, M. (2018). Socialization of disabled people with sports activities and their problem encountered in participating in sports activities. *Turkish Journal of Sport and Exercise*, 20(2):100-104. doi:10.15314/tsed.452256
- Bigby, C. (2012). Social inclusion and people with intellectual disability and challenging behaviour: A systematic review. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 37(4):360-374. <https://doi.org/10.3109/13668250.2012.721878>
- Chumo, I., Kabaria. C., Mberu, B. (2023) Social inclusion of persons with disability in employment: what would it take to socially support employed persons with disability in the labor market? *Front. Rehabil. Sci.* 4:1125129. doi: 10.3389/fresc.2023.1125129
- Eather, N., Wade, L., Pankowiak, A., Eime, R. (2023). The impact of sports participation on mental health and social outcomes in adults: a systematic review and the ‘Mental Health through Sport’ conceptual model. *BMC. Systematic Reviews*, 12 (102): 1-27. <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02264-8>
- Eime, R.M., Harvey, J.T., Charity, M.J., Payne, W.R. (2016). Population levels of sport participation: implications for sport policy. *BMC Public Health*, 16(752): 1-8. doi: 10.1186/s12889-016-3463-5.
- Ghenta, M., Matei, A., Macovei, L.M., Bobarnat, E.S. (2022). Factors Associated with the Participation of Older Adults in Cultural and Sports Activities. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 19(10), 6244. <https://doi.org/10.3390/ijerph19106244>
- Gough, C., Weber, H., George, S., Maeder, A., Lewis, L. (2021). Location monitoring of physical activity and participation in community dwelling older people: a scoping review. *Disability and Rehabilitation*, 43(2): 270-283. doi:10.1080/09638288.2019.1618928
- Jackson, N.W., Howes, F.S., Gupta, S., Doyle, J., Waters, E. (2005). Interventions implemented through sporting organisations for increasing participation in sport. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(CD004812). doi: 10.1002/14651858.CD004812.pub2.
- Jenkin, C.R., Eime, R.M., Westerbeek, H., Q’Sullivan, G., Van Uffelen, J. G.Z. (2017). Sport and ageing: a systematic review of the determinants and trends of participation in sport for older adults. *BMC Public Health*, 17(1):976. doi: 10.1186/s12889-017-4970-8.

- Jenkin, C.R., Eime, R.M., Westerbeek, H., Van Uffelen, J. G.Z. (2018). Sport for Adults Aged 50+ Years: Participation Benefits and Barriers. *Journal of Aging and Physical Activity*, 26(3):363-371. doi: 10.1123/japa.2017-0092.
- Karstensen, V., Piskorz-Ryń, O., Karna, W., Lee, A., Neo, X.S., Gottschlich, D. (2024). The Role of Sports in Promoting Social Inclusion and Health in Marginalized Communities. *International Journal of Sport Studies for Health*, 7(3), 41-48. doi:10.61838/kman.intjssh.7.3.6
- Kastenholz, E., Eusébio, C., Figueiredo, E. (2015). Contributions of tourism to social inclusion of persons with disability. *Disability & Society*, 30(8):1259-1281. <https://doi.org/10.1080/09687599.2015.1075868>
- Koller, D., Le Pouesard, M., Rummens, J.A. (2018). Defining Social Inclusion for Children with Disabilities: A Critical Literature Review. *Children & Society*, 32(1):1-13. <https://doi.org/10.1111/chso.12223>
- Liu, Y.D. (2009). Sport and Social Inclusion: Evidence from the Performance of Public Leisure Facilities. *Soc Indic Res*, 90:325–337 doi:10.1007/s11205-008-9261-4
- Morgan, H., Parker, A. (2022). Sport- based interventions and social inclusion. *Handbook of Social Inclusion*.1739-1755. Erişim adresi: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-3-030-89594-5_99. Erişim tarihi: 29.08.2026
- Stenner, B.J., Buckley, J.D., Mosewich, A.D. (2020). Reasons why older adults play sport: A systematic review. *Journal of Sport and Health Science*, 9(6): 530-541. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.11.003> The Washington Group on Disability. (2026). Definition of Disability Erişim adresi: <https://www.washingtongroup-disability.com/about/definition-of-disability/> Erişim tarihi: 27.08.2026
- Vanderstraeten, G.G., Oomen, A.G.M. (2010). Sports for disabled people: a general Outlook. *International Journal of Rehabilitation Research*, 33:283–284. doi: 10.1097/MRR.0b013e32834012b1
- Wilson, P.E., Clayton, G.H. (2010). Sports and Disability. Focused Review. *The American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2(3-1):46-54. doi:10.1016/j.pmrj.2010.02.002
- World Health Organization (2022). Global report on health equity for persons with disabilities. Erişim adresi: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/sensory-functions-disability-and-rehabilitation/global-report-on-health-equity-for-persons-with-disabilities> Erişim tarihi: 20.08.2026

Engelli Bireyler Spor ve Sosyal İçerme

Taner AKARSU¹

GİRİŞ

Dünya nüfusunun %16'sını oluşturan yaklaşık 1,3 milyar insan önemli bir engellilik durumuna sahiptir. Bu kişilerin yaklaşık 142 milyonu ağır düzeyde engelliliğe sahiptir. Küresel çapta 1,3 milyar engelli kişinin yaklaşık %80'i dünyanın düşük ve orta gelirli ülkelerinde geriye kalan %20'lik kesim ise yüksek gelirli ülkelerde yaşamaktadırlar. Engellilik prevalansı yüksek gelirli ülkelerde (%21,2) düşük gelirli ülkelerde ise (%12,8) oranında görülmektedir. Gelir düzeyine göre ortaya çıkan oransal farklılığın nedeni kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları veya nörolojik rahatsızlıklar gibi çok yaygın bazı sağlık sorunlarının düşük gelirli ülkelere göre ziyade yüksek gelirli ülkelere daha yaygın görülmesidir. Engellilik oranı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bölgeleri arasında farklılık gösterir. Avrupa Bölgesi en yüksek orana (%20) sahipken, Afrika Bölgesi ise %12,8 ile en düşük engellilik oranına sahiptir. Küresel engellilik yaygınlığı yaşla birlikte artış gösterir. Oran 0-14 yaş arası çocuk ve ergenlerde %5,8, 60 yaş üstü yetişkinlerde ise %34,4'e doğru bir yükseliş gösterir.

Engelli bireylerin engeli olmayanlar gibi en yüksek sağlık standardına sahip olma hakları vardır. DSÖ engelli bireyler için sağlık eşitliğine ilişkin hazırladığı küresel raporda dünyanın birçok yerinde engelli bireyin bu hakkını gerçekleştirmekten çok uzak olduğunu, bu kişilerin daha erken öldüğünü, daha kötü sağlık durumuna sahip olduğunu ve günlük işlevlerinde diğerlerinden daha fazla kısıtlama yaşadığı belirtilmiştir. Bunun temel nedeninin kötü sağlık sonuçları ve engelli bireylerin sağlık sistemi de dahil olmak üzere yaşamın her alanında karşılaştığı adaletsiz koşullar olarak ifade edilmiştir (WHO 2022).

1. Engellilik

Birleşmiş Milletler Engelli Hakları Sözleşmesine göre engellilik; çeşitli engellerle etkileşim halinde engelli kişilerin toplumda diğerleriyle eşit şartlarda tam ve etkili katılımını engelleyebilecek uzun süreli fiziksel, zihinsel, entelektüel veya duyuşsal bozukluk olarak tanımlanır. Engellilik psikiyatrik, zihinsel, fiziksel, nörolojik veya duyuşsal olabilir. Engellilik geçici, aralıklı/sürekli olabilir. Kişiler bir kaza veya hastalık sonucu engellilik kazanabilir ve/veya bir kişi engelli olarak doğabilir. Özellikle yaş ilerledikçe birden fazla engellilik ortaya çıkabilir.

Engellilik deneyimi, kişinin engelliliğinin niteliğinden etkilenebilir. Yaş, cinsiyet, etnik köken ve kültür gibi birtakım demografik ve sosyal değişimler bireyin engellilik deneyimi üzerinde derin ve bazen de birleştirici bir etkiye sahip olabilir (**The Washington Group on Disability, 2026**).

İnsan onuru sürekli değişen bir sosyal olgudur. Özü teorik olarak ancak gelişen, dönüşen ve birbirinin yerini alan kavramlarla ifade edilebilir. İnsan onuru temel bir sosyal değerdir. İnsan özerkliğine dayanır. Özerklik, kişinin kendi değerlerini ve kendi değer sistemini izleyerek, olası eylemlerin, genel olarak yaşam tarzının rasyonel seçimine dayalı bir kişiliğin oluşmasının temelidir. Kişi kendini yaratır, yaşamından ve kendi takdirine göre her şeyi yapabilme yeteneğinden sorumlu olduğunu fark eder. Açıkça tanımlanmış bir bireyselliğe, net bir yaşam planına, şekillenmiş dünya görüşlerine, kendi değer sistemine sahip düşünülmüş bağımsız bir seçim yapan özerk bir kişi onurun taşıyıcısıdır. Bununla bağlantılı olarak insan onuru fikrinin pozitif hukukta düzenlenmesi ve korunmasına yönelik etkili mekanizmaların kurulması büyük önem taşımaktadır. İnsan onurunun ve insan haklarının dokunulmazlığı, eşitliği ve doğuştan gelen doğası fikri insanlığın yüzyıllardır süregelen her türlü şiddet ve baskıyı ortadan kaldırma, adalet, demokrasi ve hümanizm ilkeleri temelinde bir arada yaşama çabasını yansıtmaktadır (**Hryshchuk, 2018**).

Birleşmiş Milletler tarafından hazırlanan “İnsan Hakları ve Engellilik” kitabında belirtildiği gibi “insan onuru, insan haklarının temel normudur. Her birey paha biçilmez bir değere sahip olarak kabul edilir. Hiçbir birey önemsiz değildir. İnsanlar sadece ekonomik veya başka şekillerde faydalı oldukları için değil, doğuştan gelen öz değerleri nedeniyle de değerlidirler. Onur, özerklik, eşitlik ve dayanışmanın hem genel anlamda hem de engellilik bağlamında özel bir öneme sahip değerlerdir. İnsan onurunun değerinin tanınması, engelli bireylerin toplumda bir paya ve hakka sahip olduklarını ve bunun sosyal veya ekonomik fayda düşüncelerinden bağımsız olarak onurlandırılması gerektiğini güçlü bir şekilde hatırlatır. Onlar kendi başarılarına birer amaçtır, başkalarının amaçlarına ulaşmak için birer araç değildirler. Bu görüş insanları faydalılıklarına göre sıralama ve önemli farklılıkları olanları dışlama yönündeki karşıt sosyal dürtüye şiddetle karşı çıkar. Engelliliğe insan hakları perspektifinden geçişte onur bir değer olarak çok önemli bir faktör olmuştur. Toplum genelinde göreceli olarak görünmez olmaları nedeniyle engelli bireyler geçmişte genellikle korunması veya acınması gereken bireyler olarak değerlendirilmişlerdir. Günümüzde engelliliğe yönelik kritik değişim, engelli bireylerin kendilerini nesne değil özne olarak gördüklerinde gerçekleşmiştir (**Quinn ve diğerleri, 2002**).

1.1. Engellilik Modelleri

Engellilik engeli olan veya olmayan kişiler için anlaşılması oldukça zordur. Engelliliği tanımlamak için farklı kavramsal modeller geliştirilmiştir. Bu modellerin bazıları; tıbbi model, yardımseverlik modeli, insan hakları modeli ve sosyal yapı modelidir (**Quinn ve diğerleri, 2002; Goodley 2016; Cobley 2018**).

1.1.1. Tıbbi Model

Tıbbi model kişilerin tıbbi özelliklerine odaklanır. Biçimsel eşitliğe karşılık gelir. Tıbbi modele göre engellilik; engelli kişileri tedavi edilmesi gereken fiziksel sorunları olan kişiler olarak değerlendirir. Engellilik bir hastalık, yaralanma veya diğer sağlık sorunlarından kaynaklanan ve bireye özgü kabul edilen bir durum olarak tanımlanır. Bu modelde engelliliğin ele alınması tıbbi tedavi ve rehabilitasyon gerektirir. Modelde herhangi bir rahatsızlığı olan bir kişi rahatsızlık nedeniyle yaşam aktivitelerinde kısıtlamalar yaşasa da yaşamasa da engelli olarak kabul edilir. Bu engellilik “sorununu” kişinin içinde konumlandırma etkisine sahiptir. Tıbbi model, daha geniş ve derin bir sosyal tutumu – kişiyi sorunlaştırma ve onu klinik müdahale nesnesi olarak görme eğilimini kapsar. Modele göre engelliliğin bireyle ilgili olduğunu ve engelli kişinin çevreye ve topluma uyum sağlaması veya iyileştirilmesi gerektiğini savunulur. Bu model Sanayi Devrimi'nden bu yana batı toplumunda hâkim model olmuştur. Modelin etkisi günümüzde de devam etmektedir (**Quinn ve diğerleri, 2002; Degener, 2016; Goodley 2016; Cobley 2018**).

1.1.2. Yardımseverlik Modeli

Yardımseverlik modelinde engellilik; engelli kişileri engellerinin kurbanı olarak görür. İlahi adalet ve insan iyiliği fikirlerine dayanır. Bu model, engelli olmayan kişileri engelli insanlara yardım ederek "iyi bir şey yapan" kişiler olarak merkeze alır. Engellilikle gurur duymak, kim olduğunuzla gurur duymak ve engelli kimliğinizi benimsemek anlamına gelebilir. Ayrıca özgüvenli hissetmek ve engelliliğimizi saklamamak anlamına da gelebilir. Daha modern modeller ise engelli bireylerin bağımsız olmalarını ve makul düzenlemelere veya uyarlamalara erişmelerini sağlamaya odaklanmaktadır. Engelli bireylerin yaşamlarında ve nasıl algılandıklarında söz sahibi olmalarını veya özerklik sahibi olmalarını sağlamaya çalışırlar. Modern modeller toplumdaki eşitsizlikleri kabul eder ve bu eşitsizlikleri ortadan kaldırmak için çalışırken engelli gençleri destekler. Bu model genellikle tek destek kaynağının yardım kuruluşları olduğu eski toplumsal engellilik anlayışına dayanmaktadır (**Griffo, 2016; Youth Disability Advocacy Service, 2025**).

1.1.3. İnsan Hakları Modeli

İnsan hakları modeli dönüştürücü eşitlikle ilişkilendirilebilir. İnsan hakları modeli insanın doğuştan gelen onuruna ve yalnızca gerekliyse, kişinin tıbbi özelliklerine odaklanır. Bireyi, onu etkileyen tüm kararlarda merkeze yerleştirir ve en önemlisi, ana sorunu kişinin dışında ve toplumda konumlandırır. Bu modelde engellilik sorunu, devletin ve sivil toplumun engelliliğin temsil ettiği farklılığa karşı duyarsızlığından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle devletin, tüm kişilerin onuruna ve eşit haklarına tam saygı gösterilmesini sağlamak için sosyal olarak yaratılan engelleri ele alma sorumluluğu vardır (Quinn ve diğerleri, 2002; Degener, 2016; Goodley 2016; Cobley 2018).

1.1.4. Sosyal Yapı Modeli

Sosyal model özsel eşitliğe karşılık gelir. Sosyal Modele göre engellilik; engelliliği toplumun örgütlenme biçiminin bir sonucu olarak görür. Engellilik, sosyal bir yapı olarak anlaşılır. Engellilik bireyin bir özelliği olmayıp, sosyal çevre tarafından yaratılır ve bununla başa çıkmak sosyal değişim gerektirir. Örneğin fiziksel engeli olan bir kişi iş yerlerinde rampa ve asansör bulunmaması ve erişilemez olması nedeniyle işyerinde çalışamayabilir. BM Engelli Hakları Sözleşmesi'ne sosyal engellilik modeli; 1970'ler ve 1980'lerde yaygın tıbbi modele karşı bir tepki ve direniş olarak ortaya çıkan engelli hakları hareketinden doğmuştur. Model bireylerin engelleri olduğunu ancak engelin kişiyi engelli hale getirmediğini, erişilemez bir toplumun yarattığı engellerin engellilik olduğunu ifade eder.

Sosyal yapı modelinin ilk öncülü insan farklılığının doğuştan değil, “engelli” gibi etiketler aracılığıyla sosyal olarak inşa edilmiş ve uygulanmış olduğudur. Öncülün temeli toplumda kişiler belirtilmemiş bir norma göre etiketlenirler. İkinci öncül, kişinin değerlendirildiği ve etiketlendiği normun (erkeklik, beyazlık, sağlıklı olmak) genellikle tarafsız veya çıkarsız bir süreçle seçilmediğidir. Modelinin üçüncü ve en önemli öncülü; engelliliğin sosyal yapısı sadece insanları birbirinden ayırmak için değil, aynı zamanda insanları birbirinden uzak tutmak için de kullanılmasıdır. Günlük yaşamın yapılarının eğitim dünyası, iş hayatı, aile veya sosyal etkileşim dünyası tüm erişim noktaları büyük ölçüde engelsiz bedene sahip olanlar referans alınarak oluşturulur. Keyfi olarak seçilen normdan sapmalar veya farklılıklar genellikle dikkate alınmadığı için, farklılık ince bir dışlama zemini oluşturabilir. Engelliliğin “sosyal yapı” modeli ile engelliliğe insan hakları perspektifi arasında güçlü bir bağlantı kurulabilir. Toplum, ana akıma giriş ve katılım koşullarını düzenlerken engellilik farklılığını görmezden gelinmesi nedeniyle herhangi bir nüfusun %10'unu denk

gelen kısmının resmi veya fiilen dışlanmasına neden olmuştur (**Quinn ve diğerleri, 2002; Degener, 2016; Goodley 2016; Cobley 2018**).

2. SOSYAL İÇERME

Sosyal içerme uluslararası engellilik politikalarının merkezinde yer almaktadır (**Bigby, 2012**). Sosyal içerme karmaşık ve sıklıkla yanlış anlaşılan bir kavramdır (**Koller, Le Pouesard ve Rummens, 2018**). Birden fazla tanımı mevcuttur ve genellikle tam içerme için tam katılımın gerekli olduğu varsayılır. Bu varsayımı sorgulayan kavram ise bireyin topluma fiziksel katılımından bağımsız olarak sosyal olarak dahil olduğunu hissettiği kişisel olarak tanımlanmış bir konum olan 'orta yol'dur (**Le Boutillier ve Croucher, 2010**). Sosyal içerme çok boyutlu olduğundan birey ile içinde bulunduğu ilişkisel çevre (topluluk) arasındaki ilişkiyi karakterize eden karşılıklılığı analiz etmek önemlidir (**Corvino, D'Angelo ve Gozzoli, 2023**). Sosyal içerme bireylerin ve grupların topluma katılım koşullarını iyileştirme sürecidir. Dezavantajlı durumda olanların yeteneklerini, fırsatlarını ve saygınlıklarını artırmayı amaçlar.

Son yıllarda sosyal içerme gelişimine ilişkin olarak marjinalleştirilmiş gençleri hedeflemek için bir mekanizma olarak spor temelli müdahaleler uygulanmaya başlanmıştır (**Morgan ve Parker, 2016**). Gençlerin spora katılımıyla ilgili olumlu istatistiksel sonuçlar, sporun özellikle sosyal içerme ile ilgili sosyal politika hedeflerini destekleme potansiyeline sahip olduğu iddialarını destekler (**Persson ve Eriksen, 2025**). Spor yoluyla sosyal içermenin sağlanmasına ilişkin değerlendirmeler bugüne kadar sınırlıdır (**Liu, 2009**). Sosyal içerme, yaşam kalitesinde hayati bir alandır ve çeşitli programları aracılığıyla geliştirilir (**Merrells, Buchanan ve Waters, 2017**).

3. SPOR VE SOSYAL İÇERME

Spor hiyerarşinin ve toplumsal tabakalaşmanın yeniden üretildiği bir alandır. Kendine özgü değerleri, kuralları ve kurumlarla olan etkileşimleri sayesinde mevcut toplumsal yapıları yeniden üretir. Toplumda her yaştan bireyin etkisi altına alan bir süreçtir. Spor toplumda diğer faaliyetlerde harcanabilecek boş zamanın spor aktivitelerinde harcamaya teşvik eden sosyal bir hareketlilik sağlar. Bu hareketlilik toplumun korunmasına olumlu yönde katkı sağlar. Sosyal yapının anlam bulmasına ve sosyal eşitsizliğin giderilmesini sağlar (**Spaaij, Farguharson ve Marjoribanks, 2015**).

Sporun en temel unsuru insanların bir araya gelip oynamasıdır. Spor, engelleri ortadan kaldırır. Sınırların var olduğu yerlerde köprüler kurar. Spor kültürler, diller ve dinler arasında anlaşılabilir evrensel devam eden bir süreçtir Spor yaş, cinsel yönelim, cinsiyet, engelli veya engelsiz olma durumu, dininiz, etnik

kökeniniz veya sosyo-ekonomik durumunuz ne olursa olsun toplumda bir kapsayıcılık ve bütünlük duygusu yaratır. Sporun sosyal içermeye üzerindeki etkisinde bilimsel analiz süreçlerinin, kurum ve kuruluşların yapı ve işleyişine odaklanılmasının önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu vurgunun daha sosyal açıdan kapsayıcı bir topluma doğru yapısal dönüşüme ne ölçüde katkıda bulunabileceğini anlamayı kolaylaştıracaktır. Spor yoluyla sosyal içermenin genel düzeyde sadece mikro süreçlere değil mezo ve makro düzeylerde önem verilmesi gerektiğini ifade eder (**Suzuki, 2017**).

Spor ve rekreasyon toplulukların sosyal içermeyi geliştirmesine ve çeşitliliği kutlamasına yardımcı olabilir. Spor ve rekreasyon aktiviteleri sosyal ve kültürel normlara uyumu gerektirirken aynı zamanda farklılıkları bastırma, eşitsizliği ve dışlanmayı pekiştirme riskini de taşır (**Cortis, 2016**). Sosyal içermeyi teşvik etme çabalarında spor tesislerinin ve ilgili spor fırsatlarının rolü önemlidir. Toplum içerisinde dışlanmış gruplara sosyal içermeye sayesinde sunulan katılım fırsatlarının artırılmasının katılımın önündeki çok yönlü engelleri ele almaya yönelik stratejilerle de desteklenmesinin gerekli olduğunu öne sürmektedir. Sosyal içermeye temel meselenin sporun rolünden ziyade sosyal içermenin ne anlama geldiğine dair daha net bir anlayışın ortaya konulmasının önemli olduğu ifade edilmiştir (**Waring ve Mason, 2010**). Toplumda engelliliğin yaygınlaşmasıyla birlikte, sosyal içermenin birçok yönü üzerindeki sonuçlarını anlamaya yönelik ihtiyaç da artmaktadır. Engelli bireylerin sosyal içermeye yönelik toplumsal katılım düzeyleri istenilen düzeyde değildir. Bu süreçte mevcut politikaların engelliliğe giriş süreçlerine ve engellilik süreçlerine bağlı olarak engelli kişilerin heterojenliğine odaklanması gerekmektedir (**Gannon ve Nolan, 2006**). Sosyal içermeye sosyal dışlanmanın çok boyutlu dezavantajdan kaynaklanabilir. Çağdaş politikalarda, sosyal dışlanma anlayışı ve dolayısıyla sosyal içermenin teşvik edilme biçimleri, genellikle devlet ile bireysel aktörler arasında, bireysel eyleme ve insanların önlerindeki fırsatları değerlendirme taahhüdüne bağlı bir ortaklık yaklaşımına dayanmaktadır (**Waring ve Mason, 2010**).

Spor ve sosyal içermeye yetenek kavramı oldukça önemlidir. Yetenek kavramının analitik ve normatif sonuçları vardır. Başarısız sosyal ilişkilerden kaynaklanabilecek yetenek yoksunluğunu çözme veya hafifletme süreci olarak, sporun kolaylaştırabileceği sosyal içermeye yönelik kişisel ve yapısal değişikliklere yönelik sağlam bir analitik temel sağlar. Bir kişinin yetenekleri hem kişisel becerilerine hem de sosyal yapının açıklığına bağlıdır, ancak sosyal yapı aynı zamanda bir kişinin yeteneklerini ne ölçüde geliştirebileceğini de belirler. Spor temelli sosyal ilişkiler, değişen derecelerde destekleyici orta yapılar olarak işlev görebilir. Sosyal ilişkilerin kalitesi örgütsel öğrenme ve çevreyle

müzakere edilerek kazanılır. Nüfusun büyümesi, bu özel uygulama türünün kurumsallaşması ve dolayısıyla sosyal yapıda önemli bir değişiklik anlamına gelir. Spor temelli sosyal içermeye programlarının sayısının artış gösterdiği ve meşruiyet kazandığı ifade edilmiştir. Ortaya çıkabilecek olası risk ise spor temelli sosyal içermeye programlarının kalitesini ve miktarıdır. Yeterlilik yaklaşımı, özsel özgürlüğe normatif bir vurgu yapar. Spor temelli sosyal ilişkilerin değeri, "sosyal olarak dışlanmış" kişiler için benzer işlevler sağlayan diğer eşdeğer sosyal ilişkilere göre belirlenir. "Belirli bir spor türünü oynamanın" herkesin refahının evrensel bir parçası olmadığı göz önüne alındığında, spor sosyal içermenin tek yolu ise sosyal dışlanma devam eder. Belirli bir spor türü, belirli bağlamlarda meşruiyet kazanmada yararlı olabilir. Ancak, çıkar temelli sosyal ilişkilerin de sosyal bölünmeye neden olabileceği unutulmamalıdır. Spor aynı zamanda dışlayıcı bir sosyal kurumun taşıyıcısı olarak da işlev görebilir. Sporun toplumsal içermeye ve dışlama konusundaki bu ikircikli rollerinin farkında olmak, onun topluma gerçek değerini anlaşılması için oldukça önemlidir (**Suzuki, 2017**).

Sporun 'sosyal içermeye' stratejilerine katkıda bulunabileceği fikrine uluslararası düzeyde büyük bir ilginin var olduğu bildirilmiştir (**Kelly, 2011**). Sporun sosyal içermeye sürecindeki rolüne yönelik olarak yerel ve merkezi kuruluşların çeşitli girişimlerde bulunmaları gerekir. Spor kuruluşları ve hükümetler, entegrasyonu kolaylaştırıcı bir unsur olarak spora odaklanan yerleşim programlarını artırabilirler. Spor yeni gelenlerin yeni evlerinde kök salmalarına yardımcı olarak, bir takımda arkadaş edinme ve bağlantılar kurma konusunda büyük bir fırsat sunabilir. Spor ve fiziksel aktivite programlarının/ortaklıklarının yeni gelenlerin yeni hayatlarına entegre olmalarına yardımcı olur. Spor ve fiziksel aktivite programlarını politika haline getirmek, gençlerin kendilerini güvenli bir şekilde ifade edebilecekleri ve önemli yaşam becerileri öğrenebilecekleri yapılandırılmış programlarda kalmalarını sağlayacaktır. Bu tür politikalar, dezavantajlı topluluklardaki bireylerin sosyal entegrasyonuna yardımcı olacak ve şehirlerimizdeki ve kasabalarımızdaki marjinalleştirilmiş gruplara destek verecektir. Sportif faaliyetler gençlerde vatandaşlık duygusunun gelişmesine olumlu katkı sağlar (**Parker ve diğerleri, 2019**).

Sonuç olarak; sağlıklı bireyler başta olmak üzere engelli bireylerde de spor oldukça önemli bir faaliyettir. Sporun fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden birey üzerindeki etkisini ölçmede sosyal içermeye önemli bir süreçtir. Sosyal içermeye ve spor iç içe geçmiş süreçlerdir. Her bir süreç birbirini tamamlar. Yaşam boyunca spor faaliyetlerine katılımın sürdürülmesinin sağlanmasında engelli bireylerin sosyal içermeye alanlarına yönelik ilgilerinin artırılmasının önemli bir alandır. Sosyal içermeyi sağlamış bireyler zamanla spor faaliyetlerinde olumlu kazanımlar elde edebileceklerdir.

KAYNAKLAR

- Bigby, C. (2012). Social inclusion and people with intellectual disability and challenging behaviour: A systematic review. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 37(4): 360-374. <https://doi.org/10.3109/13668250.2012.721878>
- Cobley, D. (2018). *Disability and International Development: a Guide for Students and Practitioners*. Routledge: London.
- Cortis, N. (2016). Social Inclusion and Sport: Culturally diverse women's perspectives. *Australian Journal of Social Issues*, 44(1):91-106. <https://doi.org/10.1002/j.1839-4655.2009.tb00132.x>
- Corvino, C., D'Angelo, C., Gozzoli, C. (2023). Social work and social inclusion in sports-based programs: A qualitative study. *Journal of Social Work*, 23(6):1-19. <https://doi.org/10.1177/14680173231197933>
- Degener, T. (2016). Disability in a Human Rights Context. *Laws* 2016, 5(3), 35; <https://doi.org/10.3390/laws5030035>
- Gannon, B., Nolan, B. (2006). The impact of disability transitions on social inclusion. *Social Science & Medicine*, 64(7):1425-1437. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0277953606006034?via%3Dihub> Erişim tarihi: 16.08.2026
- Goodley, D. (2016). *Disability Studies: an Interdisciplinary Introduction*. London: Sage, 2nd edition.
- Griffo, G. (2016). Models of disability, ideas of justice, and the challenge of full participation. *Modern Italy*, 9(2):147-159. <https://doi.org/10.1080/13532944.2014.910502>
- Hryshchuk, O. (2018). Human Dignity as the Basis of Fundamental Human Rights in the Context of European Integration. *Teka Kom. Praw. – OL PAN*, t. XI, (2018), 2:131–139
- Kelly, L. (2011). 'Social inclusion' through sports-based interventions? *Critical Social Policy*, 31(1): 126-150. <https://doi.org/10.1177/0261018310385442>
- Koller, D., Le Pouesard, M., Rummens, J.A. (2018). Defining Social Inclusion for Children with Disabilities: A Critical Literature Review. *Children & Society*, 32(1):1-13. <https://doi.org/10.1111/chso.12223>
- Le Boutillier, C., Croucher, A. (2010). Social Inclusion and Mental Health. *British Journal of Occupational Therapy*. 73(3):136-139. <https://doi.org/10.4276/030802210X12682330090578>
- Liu, Y. D. (2009). Sport and Social Inclusion: Evidence from the Performance of Public Leisure Facilities. *Soc Indic Res* (2009) 90:325–337 [doi:10.1007/s11205-008-9261-4](https://doi.org/10.1007/s11205-008-9261-4)

- Merrells, J., Buchanan, A., Waters, R. (2017). The experience of social inclusion for people with intellectual disability within community recreational programs: A systematic review. *Journal of Intellectual & Developmental Disability*, 43(4):381-391.
<https://doi.org/10.3109/13668250.2017.1283684>
- Morgan, H., Parker, A. (2016). Generating recognition, acceptance and social inclusion in marginalised youth populations: the potential of sports-based interventions. *Journal of Youth Studies*, 20(8): 1028-1043.
<https://doi.org/10.1080/13676261.2017.1305100>
- Parker, A., Morgan, H., Farooq, S., Moreland, B., Pitchford, A. (2019). Sporting intervention and social change: football, marginalised youth and citizenship development. *Sport, Education and Society*, 24(3): 298-310.
<https://doi.org/10.1080/13573322.2017.1353493>
- Persson, M.F., Eriksen, I.M. (2025). Sports participation as a reflection of social inclusion in youth: a holistic exploration of sport within young people's lives. *Sport, Education and Society*, 1-12.
<https://doi.org/10.1080/13573322.2025.2451354>
- Quinn, G., Degener, T., Bruce, A., Burke, C., Castellino, J., Kenna, P., Kilkelly, U., Quinlivan, S. (2002). Human Rights and Disability. The current use and future potential of United Nations human rights instruments in the context of disability. United Nations New York and Geneva, 2002
- Spaaij, R., Farguharson, K., Marjoribanks, T. (2015). Sport and Social Inequalities. *Sociology Compass*, 9(5):400-411. <https://doi.org/10.1111/soc4.12254>
- Suzuki, N. (2017). A Capability Approach to Understanding Sport for Social Inclusion: Agency, Structure and Organisations. *Social Inclusion*, 5(2): 150–158. doi: 10.17645/si.v5i2.905
- Waring, A., Mason, C. (2010). Opening doors: promoting social inclusion through increased sports opportunities. *Sport in Society*, 13(3): 517-529.
<https://doi.org/10.1080/17430431003588192>
- Washington Group on Disability (2026). Definition of Disability
 Erişim adresi: <https://www.washingtongroup-disability.com/about/definition-of-disability/> Erişim tarihi: 19.08.2026
- World Health Organization (2022). Global report on health equity for persons with disabilities. Erişim adresi: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/sensory-functions-disability-and-rehabilitation/global-report-on-health-equity-for-persons-with-disabilities> Erişim tarihi: 20.08.2026
- Youth Disability Advocacy Service. (2025). Four models of disability. Erişim adresi: <https://ydas.org.au/workers/resources/together-building-an-inclusive-youth-sector/four-models-of-disability/> Erişim tarihi. 17.08.2026