

SAĞLIK BİLİMLERİNDE KURAM VE UYGULAMALI ÇALIŞMALAR

Editörler

Doç. Dr. Melike ERTEM
Dr. Öğr. Üyesi Ömer GÖÇ



**SAĞLIK BİLİMLERİNDE
KURAM VE UYGULAMALI
ÇALIŞMALAR**

Editörler

Doç. Dr. Melike ERTEM

Dr. Öğr. Üyesi Ömer GÖÇ



Sağlık Bilimlerinde Kuram ve Uygulamalı Çalışmalar 2

Editörler: Doç. Dr. Melike ERTEM

Dr. Öğr. Üyesi Ömer GÖÇ

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Ekim 2025

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-8734-17-1

© 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

Cerrahi Simülasyon Modellerinin Ürolojide Kullanımı

Ali AKKOÇ

2. Bölüm.....25

Moleküler İzlerin Peşinde: Sağlık Bilimlerinde
FTIR Spektroskopisinin Tanısal ve Deneysel Gücü

Ayşe Suna DAI, Nazlı EZER ÖZER

3. Bölüm.....45

Organoid Teknolojisi: İnsan Hastalık Modelleri ve
Klinik Uygulamalarda Yeni Yaklaşımlar

Semin GEDİKLİ, Deniz TEKİNER

4. Bölüm.....68

Vital Pulpa Tedavilerinde Biyoseramikler
Emine Zehra AYDIN ÇETİN, Aysun AVŞAR

5. Bölüm.....78

Biyokimyada Homosistein Metabolizmasının Klinik Önemi

Hilal AVAN ÇELEBİ

6. Bölüm.....96

Geriatrik Kedi ve Köpeklerde Analjezi
Muharrem EROL, Oğuz Kaan GÜRAL

7. Bölüm.....110

Toz Maruziyeti ve Pnömokonyozun İş Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Berkay AKYAZI, Aslı Ece ACAR FİLİZCİ, Dilek ÖZTAŞ,

Gerçek BUDAK, Ergün ERASLAN

8. Bölüm.....122

İş Yerlerinde Gıda Hijyenini Sağlamanın Yolları

Ömer ERİLİ, Aslı Ece ACAR FİLİZCİ, Dilek ÖZTAŞ, Ergün ERASLAN

9. Bölüm.....135

Akut Tıp A Aort Diseksiyonunda Malperfüzyon

Yönetim Stratejileri

Şenol YAVUZ

1. Bölüm

Cerrahi Simülasyon Modellerinin Ürolojide Kullanımı

Ali AKKOÇ¹

1. GİRİŞ

Cerrahi eğitim, tıp biliminin en karmaşık ve çok katmanlı alanlarından biridir. Tarihsel olarak usta-çırak ilişkisine dayanan bu süreç, yüzyıllar boyunca “gör, yap, öğret” şeklinde özetlenebilecek klasik bir pedagojik yaklaşımla yürütülmüştür. Bu geleneksel model, cerrah adaylarının deneyimli hocaların yanında ameliyat gözlemleyerek beceri kazanmasını, ardından gözetim altında uygulama yapmasını ve zamanla kendi öğrencilerine öğretmesini temel alır. Ancak bu model, teknolojik gelişmelerin, hasta güvenliği kültürünün ve etik standartların ön plana çıktığı günümüzde artık tek başına yeterli görülmemektedir (1).

Modern tıp pratiğinde cerrahi eğitim, sadece teknik becerilerin değil; aynı zamanda bilişsel karar verme süreçlerinin, takım çalışmasının, iletişimin ve kriz yönetimi becerilerinin de kazandırılmasını hedeflemelidir. Günümüzde cerrahi hata toleransı azalmış, hastalar ve toplum sağlık hizmetlerinde maksimum güvenlik ve öngörülebilirlik talep etmeye başlamıştır. Bu durum, öğrenme sürecinde gerçek hasta üzerinde yapılan uygulamaların etik sınırlarını daraltmıştır. Ayrıca hasta haklarının güçlenmesi, tıbbi malpraktis davalarının artması, cerrahi sürelerin kısalması ve çalışma saatlerine getirilen yasal sınırlamalar, klasik eğitim modelinin etkinliğini azaltan diğer faktörlerdir.

Bu bağlamda, simülasyon temelli cerrahi eğitim, cerrahi yetkinlik kazandırma sürecinde devrim niteliğinde bir paradigma değişimi yaratmıştır. Simülasyon, gerçek klinik ortamı taklit eden, öğrenenin belirli becerileri güvenli bir ortamda, tekrarlanabilir şekilde uygulamasına olanak sağlayan yapay öğrenme ortamları olarak tanımlanır. Bu yöntem sayesinde, öğrenciler risk taşımadan karmaşık işlemleri öğrenebilmekte, kendi hatalarını analiz edebilmekte ve becerilerini sistematik biçimde geliştirebilmektedir (2).

Simülasyon kavramı aslında havacılık, nükleer enerji, denizcilik ve savunma sanayi gibi yüksek riskli sektörlerde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Cerrahi

¹ Doç. Dr., Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji AD, ORCID: 0000-0002-4325-1075

eğitim alanına uyarlanması ise 20. yüzyılın son çeyreğinde, özellikle laparoskopik cerrahinin yükselişiyle hız kazanmıştır. Laparoskopi, robotik cerrahi ve endoskopik işlemlerin karmaşık motor beceriler gerektirmesi, bu tekniklerin güvenli biçimde öğretilmesi için simülasyonun zorunlu hale gelmesine yol açmıştır (3).

Üroloji, cerrahi branşlar içinde simülasyon teknolojilerinin en hızlı benimsendiği alanlardan biridir. Bunun başlıca nedeni, ürolojik girişimlerin büyük bölümünün minimal invaziv, endoskopik veya robotik teknikler içermesidir. Örneğin transüretal rezeksiyon, perkütan nefrolitotomi, üreterorenoskopi, laparoskopik nefrektomi ve robot yardımlı prostatektomi gibi işlemler, ileri düzey el-göz koordinasyonu ve üç boyutlu algı gerektirir. Bu becerilerin yalnızca klasik gözlem-yapım yöntemiyle edinilmesi hem zaman alıcıdır hem de hasta güvenliği açısından risklidir. Dolayısıyla, üroloji eğitiminin modernizasyonunda simülasyonun merkezi bir rol üstlenmesi kaçınılmaz olmuştur (4).

Simülasyon tabanlı eğitim, yalnızca teknik becerilerin değil, aynı zamanda bilişsel ve davranışsal yetkinliklerin de geliştirilmesine olanak sağlar. Örneğin, bir cerrahi simülasyon senaryosu, komplikasyon gelişimi, beklenmedik kanama, cihaz arızası veya anatomik varyasyon gibi durumları içerebilir. Bu sayede cerrah adayı yalnızca teknik hareketleri değil, aynı zamanda karar verme, stres yönetimi ve ekip koordinasyonu gibi kritik davranışsal becerileri de geliştirir. Simülasyonun bir diğer avantajı, öğrenme sürecini kişiselleştirmesidir. Her öğrenci, hatalarını gerçek zamanlı olarak görüp düzeltme imkânına sahip olur. Eğitimci, objektif performans ölçütleri üzerinden öğrenciye geribildirim verebilir. Bu özellik, eğitimde standardizasyonu ve ölçülebilirliği sağlar (5).

Netice olarak, cerrahi eğitimde simülasyonun kullanımı, yalnızca pedagojik bir yenilik değil, aynı zamanda hasta güvenliği, eğitim verimliliği ve mesleki yeterliliğin sürdürülebilirliği açısından zorunlu hale gelmiştir. Ürolojide ise bu dönüşüm çok daha belirgin olup, teknolojik gelişmelerle birlikte her geçen yıl daha karmaşık ve gerçekçi simülasyon sistemleri ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle simülasyon, günümüzde ürolojik cerrahi eğitiminin vazgeçilmez bir bileşeni olarak kabul edilmekte, gelecekte de standart eğitim müfredatlarının ayrılmaz bir parçası haline gelmektedir.

2. SİMÜLASYON MODELLERİNİN TEMEL KRİTERLERİ VE VALİDASYON KAVRAMLARI

Simülasyon eğitimi, yalnızca gerçekçi görünümlü bir modelin varlığıyla anlam kazanmaz; eğitimin bilimsel temellere dayalı, ölçülebilir ve güvenilir olması da aynı derecede önemlidir. Bu nedenle cerrahi eğitimde kullanılacak her

simülasyon aracının öncelikle validasyon (geçerlilik) ve reliabilite (güvenilirlik) açısından değerlendirilmesi gerekir. Bu kavramlar, simülasyonun eğitimde ne ölçüde “gerçek” beceriyi temsil ettiğini ve tekrarlandığında benzer sonuçlar verip vermediğini belirler (6).

2.1. Validasyon Kavramı

Validasyon, bir simülatörün tasarlandığı beceriyi gerçekten ölçüp ölçmediğini gösteren bilimsel süreçtir. Bu değerlendirme, simülasyonun sadece “görünüşte gerçekçi” olmasının ötesinde, öğrenme sürecine katkısının objektif biçimde kanıtlanması anlamına gelir. Tıp eğitimi literatüründe simülasyon modellerinin geçerliliği genellikle beş düzeyde incelenir: yüzey, içerik, kurgusal, eş zamanlı ve öngörücü geçerlilik.

Yüzey geçerliliği (Face validity): Simülatörün kullanıcı tarafından gerçek bir klinik duruma ne kadar benzediği ile ilgilidir. Örneğin bir üreterorenoskopi modelinde kamera açısı, doku direnci ve anatomik yapıların gerçekçiliği, yüzey geçerliliğini belirler. Bu düzeyde değerlendirme genellikle öznel olup, deneyimli cerrahların algısına dayanır (7).

İçerik geçerliliği (Content validity): Uzmanlar tarafından simülasyonun, öğretilmek istenen becerileri kapsayıp kapsamadığının değerlendirilmesidir. Ürolojide örneğin bir TURP simülatörünün doğru şekilde mesane boynu rezeksiyonu, hemostaz sağlama ve görüş alanı kontrolü gibi basamakları içermesi içerik geçerliliğinin göstergesidir (7).

Kurgusal geçerlilik (Construct validity): Deneyimli ve acemi kullanıcılar arasında performans farkı oluşturma yeteneğini ifade eder. Eğer bir simülatör, uzman cerrahların daha kısa sürede ve daha az hata ile işlemi tamamladığını gösterebiliyorsa, kurgusal geçerliliği yüksektir. Bu düzey, simülasyonun eğitimde gerçekten “beceri ayırt etme” gücüne sahip olup olmadığını ortaya koyar (7).

Eş zamanlı geçerlilik (Concurrent validity): Simülatörün sonuçlarının, aynı beceriyi ölçen başka bir güvenilir testle benzer sonuçlar verip vermediğini değerlendirir. Örneğin laparoskopi simülatöründeki görev puanlarının, objektif yapılandırılmış beceri değerlendirme (OSATS) skorlarıyla paralel çıkması bu tür geçerliliğe işaret eder (6).

Öngörücü geçerlilik (Predictive validity): Simülasyon performansının gerçek ameliyathane performansını öngörme gücünü tanımlar. Bu düzey, cerrahi eğitimde en değerli ancak ölçülmesi en zor geçerlilik tipidir. Çünkü gerçek cerrahi koşullarda elde edilen sonuçlarla simülasyon verilerini ilişkilendirmek uzun süreli takip ve objektif ölçütler gerektirir (7).

Bu geçerlilik türlerinin her biri, simülasyonun eğitimdeki rolünü farklı açılardan değerlendirir. Ancak ideal bir simülasyon aracının tüm bu düzeylerde

kabul görmesi her zaman mümkün değildir. Çoğu model, yüzey ve içerik düzeyinde güçlüdür fakat öngörücü geçerlilik düzeyinde sınırlı kalır. Bunun temel nedeni, simülasyonun gerçek klinik ortamdaki karmaşık değişkenleri tam olarak yansıtamamasıdır (7).

2.2. Güvenilirlik (Reliabilite) Kavramı

Güvenilirlik, simülasyonun tekrarlandığında benzer sonuçlar üretme kapasitesidir. Başka bir ifadeyle, aynı kullanıcı aynı görevi farklı zamanlarda veya farklı değerlendiriciler tarafından tekrarladığında benzer skorlar alıyorsa simülasyonun güvenilirliği yüksektir. Cerrahi eğitimde bu kavram, özellikle değerlendirme sürecinin standardizasyonu açısından önemlidir. Eğer bir simülasyon testinin sonuçları değerlendiricinin kişisel yorumuna çok bağlıysa, eğitimin nesnelliği azalır. Bu nedenle, günümüzde performans ölçümünde otomatik skorlayıcı yazılımlar ve objektif metrikler kullanılmaya başlanmıştır (7).

2.3. Ürolojide Validasyon Uygulamaları

Ürolojik cerrahi simülatörleri, özellikle laparoskopik ve endoürolojik eğitimde bu validasyon sürecinden geçmiştir. Laparoskopi eğitimi için kullanılan box-trainer modelleri, kurgusal geçerlilik açısından yeterli bulunmuş; deneyimli cerrahların daha hızlı ve hatasız görev tamamladıkları gösterilmiştir. Sanal gerçeklik tabanlı sistemlerde ise performans skorlarının gerçek ameliyathane becerileriyle korelasyon gösterdiği bazı çalışmalar mevcuttur. Ancak bu sonuçlar tüm modellerde tutarlı değildir ve bu alanda standardizasyon hâlâ gelişim aşamasındadır.

Sonuç olarak, simülasyonun cerrahi eğitimde kalıcı bir yer edinmesi, yalnızca görsel veya teknik olarak etkileyici olmasına değil; aynı zamanda bilimsel olarak geçerliliğinin ve güvenilirliğinin kanıtlanmasına bağlıdır. Ürolojide kullanılacak her model, eğitim hedefi, kullanıcı seviyesi ve ölçülmek istenen beceri doğrultusunda bu kriterler ışığında seçilmelidir.

3. SİMÜLASYON TÜRLERİ VE ÜROLOJİDE KULLANIMLARI

Cerrahi eğitimde kullanılan simülasyon modelleri, teknoloji düzeyi, uygulama alanı, maliyet ve gerçeklik derecesine göre çeşitli sınıflara ayrılır. Üroloji, bu teknolojik çeşitliliğin en yoğun yaşandığı branşlardan biridir. Çünkü ürolojik girişimlerin büyük bölümü, doğal anatomik boşluklardan veya minimal invaziv yollarla yapılır. Bu da görsel, dokunsal ve motor koordinasyon gerektiren tekniklerin güvenli biçimde öğretilmesi için farklı simülasyon araçlarının geliştirilmesini zorunlu kılmıştır.

3.1. Düşük ve Orta Doğruluklu (Bench-top) Modeller

Bu modeller, genellikle plastik, silikon veya 3D baskı materyallerinden üretilmiş, anatomik olarak belirli bölgeleri temsil eden cihazlardır. “Dry-lab” veya “wet-lab” olarak da adlandırılan bu simülatörler, temel motor becerilerin ve el-göz koordinasyonunun geliştirilmesinde kullanılır.

Düşük doğruluklu modeller, karmaşık elektronik sistemler içermedikleri için hem maliyet açısından erişilebilir hem de bakım gereksinimi azdır. Ürolojide en sık kullanılan örnekler arasında laparoskopik sütür atma kutuları, üreterorenoskopi kılavuzluk sistemleri ve transüretral rezeksiyon maketleri yer alır. Bu modellerin amacı, öğrencinin el hareketlerini, alet kontrolünü ve doku manipülasyonunu öğrenmesini sağlamaktır.

Eğitim açısından en önemli avantajları tekrarlanabilirlik ve kolay erişimdir. Özellikle eğitim hastanelerinde ve rezidans programlarında, bu modeller sayesinde asistanlar operasyon öncesinde defalarca pratik yapabilir. Ancak bu modellerde doku dokusunun gerçekçiliği sınırlıdır; örneğin silikon bir dokunun direnç hissi veya kanama tepkisi gerçek insan dokusundan oldukça farklıdır. Bu nedenle bu simülasyonlar, temel beceri düzeyinde etkilidir fakat ileri cerrahi senaryoları taklit etmekte yetersiz kalabilir (8).

3.2. Yüksek Doğruluklu Simülasyonlar: Sanal Gerçeklik (VR) ve Artırılmış Gerçeklik (AR)

Sanal gerçeklik (Virtual Reality, VR) sistemleri, bilgisayar tabanlı bir ortamda cerrahi girişimlerin üç boyutlu olarak yeniden canlandırılmasına dayanır. Kullanıcı, özel el kontrol cihazları ve ekranlar aracılığıyla simülasyon ortamında işlem yapar. Bu sistemlerde görsel ve işitsel geribildirim gerçek zamanlı olarak sağlanır; bazı gelişmiş modellerde sınırlı düzeyde dokunsal (haptik) geribildirim de bulunur.

Ürolojide VR tabanlı sistemler özellikle laparoskopik ve endoürolojik işlemlerde yaygındır. Laparoskopik cerrahi için tasarlanan sanal platformlar, doku diseksiyonu, kliplleme, hemostaz sağlama ve sütür atma gibi görevleri içerir. Endoürolojik simülatörlerde ise üreterorenoskopi, fleksibl sistoskopi, taş çıkarma veya lazer uygulamaları gibi senaryolar çalışılır.

VR modellerin en büyük avantajı, kullanıcıya anlık performans geri bildirimi sunabilmesidir. Sistem, işlem süresini, yapılan hata sayısını, alet hareketlerinin doğruluğunu ve işlem etkinliğini kaydederek eğitim sürecini nesnel hale getirir. Bu yönüyle VR, yalnızca beceri kazandırma aracı değil, aynı zamanda bir değerlendirme platformudur.

Artırılmış gerçeklik (Augmented Reality, AR) sistemleri ise gerçek çevre görüntüsünün üzerine sanal öğeler bindirerek eğitim sağlar. Örneğin gerçek bir

kadavra veya maket üzerine sanal damar yapılarının veya tümör konturlarının yansıtılması, cerrahi oryantasyonu güçlendirir. Bu sistemler, özellikle anatomik farkındalığın artırılması ve navigasyon becerilerinin geliştirilmesi açısından değer taşır.

VR ve AR teknolojilerinin dezavantajları arasında yüksek maliyet, karmaşık donanım gereksinimi ve haptik geribildirim hâlen tam olarak gerçek dokulara benzememesi sayılabilir. Ayrıca bu sistemlerin sürekli yazılım güncellemesi ve teknik destek ihtiyacı vardır (9).

3.3. Hayvan ve Kadavra Modelleri

Kadavra modelleri, insan anatomisinin doğal yapısını ve dokusal hissini en iyi yansıtan eğitim araçlarıdır. Ürolojide özellikle açık cerrahi tekniklerin ve diseksiyon becerilerinin öğretiminde kullanılırlar. Gerçek doku yapısı, cerrah adayına dokusal geri bildirim sağlar ve komplikasyon yönetimi senaryolarının gerçekliğini artırır. Ancak etik izin gereksinimleri, yüksek maliyet, saklama koşulları ve temin zorlukları nedeniyle yaygın kullanım sınırlıdır.

Hayvan modelleri ise genellikle domuz veya koyun gibi türlerden elde edilir. Bu modellerde organ boyutları ve damar yapıları insan anatomisine kısmen benzerdir. Örneğin domuz böbreği veya mesanesi, perkütan nefrolitotomi veya sistotomi eğitimi için kullanılabilir. Bununla birlikte, tür farklılıkları nedeniyle bazı cerrahi manevralar gerçeğe tam olarak uymayabilir. Ayrıca canlı hayvan deneylerinde etik kısıtlamalar, araştırmacılar için önemli bir sınır oluşturmaktadır (8).

3.4. Hibrit Modeller

Hibrit modeller, fiziksel maketlerin sanal ortamla birleştirildiği ileri düzey eğitim araçlarıdır. Bu sistemlerde hem dokusal hem de görsel geribildirim aynı anda sağlanır. Örneğin bir manken üzerinde çalışırken cerrahi alanın üç boyutlu görüntüsü sanal ortamda yansıtılabilir ve kullanıcı gerçek bir alet hissiyle işlem yaparken sanal anatomiye görebilir.

Ürolojide hibrit modeller özellikle robotik cerrahi eğitiminde kullanılmaktadır. Da Vinci Skills Simulator gibi sistemler, gerçek cerrahi konsolun sanal ortama entegre edilmiş versiyonlarıdır. Bu sayede cerrah adayı, ameliyathane koşullarını birebir taklit eden bir ortamda karmaşık görevleri güvenli şekilde öğrenebilir. Ayrıca 3D baskı teknolojileri sayesinde hasta spesifik anatomiler oluşturularak kişiselleştirilmiş eğitim materyalleri üretilebilmektedir.

Hibrit modellerin avantajı, hem gerçekçi doku hissi hem de dijital performans analizi sağlayabilmesidir. Ancak bu sistemlerin kurulumu ve işletimi oldukça

maliyetlidir. Ayrıca teknik bakım ve yazılım uyumluluğu gerektirdiğinden, sürekli yatırım ve güncelleme planlaması yapılmalıdır (1, 9).

3.5. Eğitim Düzeyine Göre Uygun Model Seçimi

Simülasyon türünün seçimi, eğitim hedefi ve öğrenen düzeyine göre belirlenmelidir. Temel düzeydeki öğrenciler için düşük doğruluklu ve tekrarlanabilir modeller yeterliyken, ileri düzey cerrah adaylarında VR veya hibrit modeller daha uygundur. Amaç, beceri gelişimini aşamalı olarak desteklemek ve gerçek ameliyat ortamına geçişte güvenliği maksimize etmektir.

Sonuç olarak, simülasyon modellerinin çeşitliliği ürolojik cerrahi eğitiminin farklı aşamalarına hizmet eder. Hiçbir model tek başına tüm eğitim gereksinimlerini karşılayamaz; ancak farklı simülasyonların entegre edildiği çok katmanlı bir eğitim yaklaşımı, hem teknik hem bilişsel becerilerin gelişimi için en etkili yöntemidir.

4. ÜROLOJİDE SİMÜLASYONUN UYGULAMA ALANLARI

Üroloji, cerrahi branşlar içerisinde simülasyon eğitiminden en fazla yarar sağlayan alanlardan biridir. Bunun nedeni, ürolojik işlemlerin büyük kısmının minimal invaziv, endoskopik veya robotik teknikler gerektirmesidir. Bu teknikler yüksek düzeyde el-göz koordinasyonu, derinlik algısı, görsel hâkimiyet ve hassas motor kontrol gerektirir. Ayrıca komplikasyon toleransının düşük olduğu işlemler oldukları için, gerçek hasta üzerinde deneyim kazanmak yerine simülasyon ortamında pratik yapılması hem güvenlik hem de eğitim verimliliği açısından son derece önemlidir.

Simülasyonun ürolojideki uygulama alanları genel olarak endoürolojik işlemler, laparoskopik ve robotik cerrahi, rekonstrüktif cerrahi ve görüntü rehberli tanısal girişimler başlıkları altında incelenebilir.

4.1. Endoürolojik İşlemlerde Simülasyon

Endoüroloji, simülasyon eğitiminin en yaygın uygulandığı alanlardan biridir. Üreterorenoskopi (URS), fleksibl üreterorenoskopi (fURS), perkütan nefrolitotomi (PCNL) ve transüretral rezeksiyon (TURP/TURBT) gibi işlemler, doğal anatomik kanallardan ilerleyen, hassas yönlendirme ve sürekli görsel kontrol gerektiren operasyonlardır.

Üreterorenoskopi ve fleksibl URS simülasyonları, özellikle taş çıkarma, lazer uygulama ve kılavuz tel yönetimi gibi teknik becerileri geliştirmeye yöneliktir. Bu eğitimlerde hem “dry-lab” hem de VR modeller kullanılmaktadır. Fiziksel maketlerde üreterin yönlenmesi, kaliks yapısı ve taş lokalizasyonu simüle edilirken; VR sistemlerde ise kamera hareketi, görüntü optimizasyonu ve enerji

kullanımı değerlendirilebilir. Bu sayede cerrah adayı, gerçek hastada karşılaşacağı anatomik varyasyonlara hazırlık yapabilir (10, 11).

Perkütan nefrolitotomi (PCNL) için geliştirilen modeller, hem iğne girişi hem de taş fragmentasyon basamaklarını içerecek şekilde tasarlanmıştır. Bu işlemlerde doğru kaliks seçimi, giriş açısı ve floroskopi koordinasyonu hayati önem taşır. Simülasyonla eğitilmiş cerrahların, gerçek ameliyatlarda taşsızlık oranlarının daha yüksek, komplikasyon oranlarının ise daha düşük olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (12).

Transüretral cerrahilerde (TURP, TURBT) kullanılan modeller genellikle silikon veya lateks materyalden üretilmiş mesane ve prostat maketleridir. Bu simülasyonlar rezeksiyon tekniğini, kanama kontrolünü ve doku reseksiyon hızını öğretir. Aynı zamanda elektrokoter enerji ayarları ve irrigasyon yönetimi gibi güvenlik unsurlarının da öğrenilmesini sağlar (10).

Endoürolojik simülasyonların genel avantajı, operasyonel reflekslerin tekrarla geliştirilmesine olanak tanımasıdır. Bu sayede asistanlar, öğrenme eğrilerini hızlandırır ve ameliyathane süresini kısaltabilirler.

4.2. Laparoskopik Cerrahide Simülasyon

Laparoskopi, ürolojik cerrahide büyük bir devrim yaratmış ancak öğrenme süreci açısından ciddi zorluklar getirmiştir. Sınırlı görüş alanı, iki boyutlu görüntüyle çalışmak zorunda olmak, derinlik algısının zayıflığı ve alet manipülasyonunda ters yön hareketleri gibi teknik zorluklar, bu yöntemin klasik cerrahiye göre çok daha uzun bir öğrenme eğrisi gerektirmesine neden olmuştur.

Laparoskopi simülasyonları, bu öğrenme eğrisini güvenli şekilde kısaltmak amacıyla geliştirilmiştir. Başlangıç düzeyinde temel dikiş atma, düğüm bağlama, cisim taşıma ve kliplleme görevleri öğretilirken; ileri düzeyde tam prosedürler (örneğin nefrektomi, pyeloplasti, adenalektomi) sanal veya hibrit platformlarda çalışılabilir (8).

Laparoskopik eğitimde simülasyonun bir diğer önemi, ekip çalışması ve ergonomi farkındalığını artırmasıdır. Gerçek ameliyathane koşullarına benzer bir düzen içerisinde çalışan ekip, alet pozisyonu, kamera kontrolü ve iletişim koordinasyonunu geliştirebilir. Bu da operasyon süresinin ve yorgunluk kaynaklı hata oranlarının azalmasını sağlar.

4.3. Robotik Cerrahide Simülasyon

Robotik cerrahi, ürolojik operasyonlarda son yıllarda giderek artan oranda tercih edilmektedir. Robotik sistemlerin getirdiği üç boyutlu görüntü, hareket özgürlüğü ve titreme filtrasyonu, cerraha büyük avantaj sağlar. Ancak bu sistemlerin öğrenimi, klasik laparoskopiden farklı bir beceri seti gerektirir.

Robotik cerrahi simülasyonları, genellikle cerrahi konsol ile entegre sanal platformlar şeklinde tasarlanır. Bu sistemlerde cerrah adayı, gerçek bir robot koluyla aynı ergonomide, kamera kontrolü, doku manipülasyonu, sütür atma ve damar kliplleme gibi görevleri yerine getirir. Bazı modellerde ameliyat prosedürleri (örneğin robot yardımlı prostatektomi) adım adım senaryolaştırılmıştır.

Simülasyon ortamında robotik cerrahiye başlangıç yapmak, hem cihaz güvenliği hem de maliyet açısından son derece faydalıdır. Robotik sistemlerin saatlik kullanım maliyetlerinin yüksekliği göz önüne alındığında, eğitim aşamasında simülasyonla yapılan pratikler büyük ekonomik avantaj sağlar. Ayrıca bu modeller sayesinde cerrahlar, gerçek ameliyata geçmeden önce sistem arızaları veya komplikasyon senaryolarında nasıl davranacaklarını öğrenirler (2).

4.4. Rekonstrüktif Cerrahide Simülasyon

Rekonstrüktif ürolojik cerrahi, anatomik bilgi, doku diseksiyonu ve mikrocerrahi becerilerinin birleşimini gerektirir. Ancak bu alanda simülasyon modelleri, laparoskopi veya endoürolojiye kıyasla daha az gelişmiştir. Çünkü bu tür işlemler çoğunlukla açık cerrahi teknikler ve hassas doku manipülasyonları içerir.

Buna rağmen, son yıllarda 3D baskı teknolojileri kullanılarak üretilen doku benzetimli modeller bu açığı kapatmaya başlamıştır. Üretra rekonstrüksiyonu, mesane augmentasyonu veya anastomoz çalışmaları için esnek silikon materyallerle hazırlanan modeller, dikiş atma ve doku adaptasyonu becerilerini geliştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca kadavra çalışmaları, rekonstrüktif cerrahi eğitimi için hâlen altın standart olma özelliğini korumaktadır (13, 14).

4.5. Prostat Biyopsi ve Görüntü Rehberli Girişimlerde Simülasyon

Ürolojide tanısal ve terapötik girişimlerin bir kısmı ultrason, floroskopi veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılır. Bu işlemler arasında en sık uygulananlardan biri transrektal ultrason rehberli prostat biyopsisidir. Transrektal ultrason (TRUS) rehberli prostat biyopsi simülatörleri, biyopsi iğnesi yönlendirme becerileri kazandırmak amacıyla geliştirilmiştir. Örneğin, Biopsym adlı VR ortamı, 3D US verilerini kullanarak biyopsi pratiği sunar. Bu işlem, hem doğru anatomik yönlendirme hem de hastada minimal rahatsızlık yaratma açısından deneyim gerektirir. Simülasyon modelleri, biyopsi iğnesinin doğru açılarda ilerletilmesini, örnekleme bölgelerinin tanımlanmasını ve komplikasyon riskinin azaltılmasını öğretir. Ayrıca biyopsi esnasında kullanılan ultrason görüntülerinin yorumlanması da bu eğitimlerin önemli bir parçasıdır (15, 16).

Bunun dışında, perkütan drenaj, böbrek biyopsisi veya ablasyon işlemleri için geliştirilen sanal rehberli simülasyon sistemleri de son yıllarda yaygınlaşmıştır. Bu sistemler, görüntüleme cihazı ile alet koordinasyonunu geliştirmek amacıyla kullanılmakta, böylece radyasyon maruziyetini azaltan güvenli bir öğrenme ortamı sunmaktadır.

5. SİMÜLASYONUN AVANTAJLARI VE KISITLILIKLARI

Cerrahi eğitimin temel amacı, bilgi, beceri ve profesyonel tutumun birleştiği bir yeterlilik düzeyine ulaşmaktır. Bu süreçte simülasyon eğitimi, geleneksel yöntemlerin sınırlılıklarını aşarak eğitim kalitesini yükselten, aynı zamanda hasta güvenliğini önceleyen bir yaklaşım sunar. Ancak her eğitim aracında olduğu gibi simülasyonun da avantajları kadar bazı yapısal ve uygulamaya bağlı kısıtlılıkları bulunmaktadır.

5.1. Simülasyonun Avantajları

a) Hasta Güvenliğini Artırması

Cerrahi becerilerin öğrenilmesi genellikle hata yapma süreciyle ilerler. Ancak gerçek hastalar üzerinde yapılan hatalar, geri dönüşü olmayan sonuçlar doğurabilir. Simülasyon, bu riski ortadan kaldırarak, öğrencilerin hatalarından öğrenmesini sağlar. Ürolojide, özellikle kanama veya perforasyon gibi komplikasyonların sık görülebildiği endoürolojik işlemlerde, simülasyon sayesinde riskli manevralar güvenli ortamda çalışılabilir. Bu yaklaşım, hem hasta güvenliğini hem de etik standartları korur (2).

b) Öğrenme Eğrisini Kısaltması

Her cerrahi becerinin bir öğrenme eğrisi vardır. Simülasyon, bu eğrinin hasta başında değil, eğitim laboratuvarında tamamlanmasını sağlar. Örneğin üreterorenoskopi ya da laparoskopi gibi yüksek teknik yeterlilik gerektiren işlemlerde, simülasyon eğitimi almış cerrahların operasyon sürelerinin daha kısa, hata oranlarının ise daha düşük olduğu gösterilmiştir. Böylece hem ameliyathane verimliliği artar hem de eğitim süresi daha etkin kullanılır (14).

c) Tekrarlanabilir ve Standardize Edilebilir Eğitim

Simülasyon eğitimi, aynı senaryonun defalarca, aynı koşullarda tekrarlanabilmesine olanak tanır. Gerçek klinik ortamda aynı vaka senaryosunu birebir tekrarlamak mümkün değildir. Ancak simülasyon, bu imkânı sunar. Bu sayede öğrenciler eksik oldukları adımları hedefli biçimde çalışabilir. Aynı zamanda eğiticiler, performansı objektif ölçütlerle karşılaştırarak değerlendirme yapabilir (1).

d) Nesnel Performans Değerlendirmesi

Klasik cerrahi eğitimde değerlendirme çoğu zaman gözleme ve subjektif izlenime dayanır. Oysa sanal veya hibrit simülatörler, işlem süresi, doku hasarı, kamera hareketleri ve hata sayısı gibi parametreleri otomatik olarak kaydeder. Bu da eğitimin ölçülebilir ve denetlenebilir hale gelmesini sağlar. Bu özellik, eğitim kurumları arasında standartların oluşturulmasına katkıda bulunur (1).

e) Etik ve Psikolojik Güvenlik

Simülasyon ortamı, öğrencinin hata yapmaktan çekinmediği bir öğrenme alanı sunar. Gerçek bir hasta üzerinde hata yapma endişesi olmadan uygulama yapabilmek, özellikle cerrahi eğitimin erken dönemlerinde özgüveni artırır. Bu durum, öğrenme sürecinin daha aktif ve verimli ilerlemesini sağlar. Ayrıca etik açıdan, öğrencilerin becerilerini geliştirmeden gerçek hastaya müdahale etmesinin doğurabileceği sorunlar da ortadan kalkar (2).

f) Maliyet ve Zaman Verimliliği

İlk bakışta simülasyon sistemleri yüksek yatırım gerektiriyor gibi görünse de, uzun vadede ekonomik avantaj sağlar. Gerçek ameliyat ortamında yapılan her eğitim, malzeme israfı, ameliyathane süresi kaybı ve komplikasyon riskine bağlı ek maliyetler doğurur. Simülasyon laboratuvarlarında eğitim almak ise bu maliyetleri önemli ölçüde azaltır. Ayrıca eğitimin zamanlaması daha esnektir; öğrenciler ameliyathane programına bağlı kalmadan beceri çalışması yapabilir (17).

g) Eğitimde Eşit Fırsat Sağlaması

Ülke genelinde tüm eğitim kurumlarının vaka çeşitliliği aynı değildir. Simülasyon teknolojisi, düşük vaka sayısına sahip merkezlerdeki asistanlara da eşit eğitim imkânı sağlar. Böylece coğrafi ve kurumsal farklılıklar azaltılır, ulusal düzeyde homojen bir eğitim standardı oluşturulabilir (10).

h) Multidisipliner ve Takım Becerilerini Geliştirmesi

Simülasyon sadece bireysel beceriler için değil, ekip çalışması ve kriz yönetimi için de kullanılabilir. Örneğin ameliyat sırasında beklenmedik bir kanama, ekip koordinasyonu gerektiren bir acil durum veya cihaz arızası gibi senaryolar simülasyonla çalışılabilir. Bu tür uygulamalar, iletişim, liderlik ve stres yönetimi becerilerini güçlendirir.

5.2. Simülasyonun Kısıtlılıkları

a) Yüksek Başlangıç Maliyeti

Gelişmiş VR veya hibrit sistemlerin temini, bakım ve lisans giderleri oldukça yüksektir. Özellikle sınırlı bütçeye sahip eğitim kurumları için bu, yaygın uygulamanın önünde önemli bir engel teşkil eder. Ayrıca donanımın zamanla

eskimesi, sürekli teknik destek ihtiyacı ve yazılım güncellemeleri ek maliyet oluşturur (9).

b) Gerçek Doku Hissinin Eksikliği

Her ne kadar haptik teknolojiler gelişmiş olsa da, gerçek doku direncini ve anatomik varyasyonları birebir yansıtmak hâlâ zordur. Özellikle kanama, doku elastikiyeti ve anatomik değişkenlik gibi unsurlar çoğu simülasyonda sınırlı düzeyde temsil edilir. Bu nedenle, gerçek ameliyathane deneyimi ile simülasyon arasında hâlâ bir geçiş farkı bulunmaktadır (9).

c) Validasyon Düzeyinin Sınırlılığı

Piyasada bulunan birçok simülatör, sadece yüzey veya içerik geçerliliği düzeyinde test edilmiştir. Oysa eğitimde en değerli olan öngörücü geçerlilik düzeyi, yani simülasyon performansının gerçek ameliyat başarısını ne ölçüde yansıttığı, çoğu modelde tam olarak kanıtlanamamıştır. Bu durum, simülasyonun bazı çevrelerde hâlâ “yardımcı araç” olarak görülmesine neden olur (16).

d) Eğitim Desteği Gereksinimi

Simülasyonun kendi başına etkili olabilmesi için yapılandırılmış bir müfredat ve deneyimli eğitimci desteği gerekir. Deneyimsiz kullanıcılar, doğru geribildirim almadan yanlış teknikleri tekrarlayabilir. Bu nedenle, simülasyon eğitiminin etkili olabilmesi için aktif mentorluk ve periyodik değerlendirme süreçlerinin dâhil edilmesi zorunludur (8).

e) Teknolojik Bağımlılık ve Güncellik Sorunu

Simülasyon sistemleri, hızla gelişen yazılım ve donanım teknolojilerine bağlıdır. Bu da bir modelin kısa sürede güncelliğini yitirmesine neden olabilir. Ayrıca teknik arızalar, donanım uyumsuzlukları ve veri kayıpları eğitim sürecini sekteye uğratabilir (1).

f) Öğrenci Motivasyonu ve Gerçeklik Algısı

Bazı öğrenciler, simülasyon ortamında yeterince “stres” veya “sorumluluk hissi” yaşamadıkları için gerçek ameliyatlardaki dikkat düzeyine ulaşamayabilir. Bu durum, motivasyon ve gerçeklik algısında farklılıklar yaratabilir. Bu nedenle simülasyon eğitiminde, gerçek cerrahi atmosferi taklit eden unsurların (örneğin zaman baskısı, ekip iletişimi veya komplikasyon senaryoları) eklenmesi önerilir (8).

g) Standardizasyon Eksikliği

Simülasyonun eğitim müfredatına entegrasyonu her kurumda farklı düzeydedir. Bazı ülkelerde zorunlu modül olarak yer alırken, bazılarında hâlâ opsiyonel düzeydedir. Bu da eğitim kalitesinde heterojenliğe yol açar. Ulusal düzeyde ortak standartların ve akreditasyon kriterlerinin belirlenmesi gereklidir (8).

6. SİMÜLASYONUN CERRAHİ PERFORMANS ÜZERİNE ETKİSİ

Simülasyon temelli eğitimin cerrahi performans üzerindeki etkisi, son yirmi yılda yapılan bilimsel araştırmaların en yoğunlaştığı konulardan biridir. Cerrahi eğitimde temel amaç, bilgi ve becerinin güvenli biçimde gerçek klinik ortama aktarılmasıdır. Bu aktarım, literatürde “beceri transferi” (skill transfer) olarak adlandırılır ve simülasyonun etkinliğini değerlendirmede en önemli göstergedir (18).

Simülasyonun etkinliğini ortaya koyan çalışmalar üç düzeyde toplanabilir:

- (1) becerinin simülasyon ortamında kazanılması,
- (2) kazanılan becerinin klinik ortama aktarılması,
- (3) bu aktarımın hasta sonuçlarına yansması.

6.1. Simülasyon Ortamında Beceri Kazanımı

Birçok randomize ve prospektif çalışma, simülasyon eğitimi alan cerrah adaylarının belirli teknik görevleri daha kısa sürede ve daha az hata ile tamamladığını göstermiştir. Örneğin laparoskopik sütür atma, doku diseksiyonu veya kliplleme görevlerinde, simülasyon eğitimi alan grupların işlem süreleri anlamlı şekilde daha kısadır. Bu bulgu, simülasyonun öğrenme eğrisini kısaltıcı etkisini açıkça göstermektedir.

Üroloji özelinde, perkütan nefrolitotomi (PCNL) ve üreterorenoskopi (URS) gibi işlemlerde simülasyon eğitimi alan cerrahların, ameliyat öncesi hazırlık sürecinde daha az hata yaptığı, cihaz manipülasyonuna daha hakim olduğu ve anatomik oryantasyonu daha kolay sağladığı rapor edilmiştir. Ayrıca laparoskopi simülasyonlarıyla yapılan çalışmalar, temel dikiş ve düğüm tekniklerinin öğrenilme süresini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (8, 10, 11).

Bu sonuçlar, simülasyonun yalnızca teknik beceriyi öğretmekle kalmayıp, aynı zamanda bilişsel farkındalığı da artırdığını düşündürmektedir. Katılımcılar, işlem sırasındaki adımların mantıksal sıralamasını ve olası komplikasyonlara karşı hazırlıklı olma stratejilerini simülasyon sayesinde daha erken öğrenmektedirler.

6.2. Simülasyondan Gerçek Cerrahiye

Simülasyonun asıl başarısı, laboratuvarında kazanılan becerilerin gerçek ameliyat ortamına aktarılabilmesiyle ölçülür. Bu süreçte transfer etkinliği, simülasyon eğitiminde kullanılan görevlerin gerçek operasyonlardaki performans göstergeleriyle ne kadar ilişkili olduğuna dayanır.

Beceri transferine dair kanıtlar özellikle laparoskopi ve endoüroloji alanlarında güçlüdür. Simülasyon eğitimi almış cerrahların ameliyat süreleri daha kısalmış, hata oranları düşmüş ve komplikasyon sıklığı azalmıştır. Bununla

birlikte robotik cerrahide de benzer sonuçlar elde edilmiştir; robotik simülasyonla eğitilmiş cerrahlar, konsolda hareket koordinasyonunu daha hızlı kazanmakta ve cerrahi konsantrasyon süresini uzatabilmektedir (10, 11).

Ürolojide yapılan bazı çok merkezli çalışmalar, simülasyonla eğitilen asistanların ilk 20 vakalılık ameliyat deneyiminde daha güvenli ve öngörülebilir sonuçlar elde ettiğini göstermiştir. Bu bulgu, simülasyonun yalnızca “hazırlık aracı” değil, aynı zamanda klinik güvenlik unsuru olduğunu da ortaya koymaktadır (18).

Simülasyonun transfer etkisini ölçmek için kullanılan parametreler arasında işlem süresi, hata sayısı, doku hasarı, kanama miktarı, komplikasyon oranı ve hasta memnuniyeti gibi göstergeler yer alır. Bu parametrelerin çoğu, simülasyon eğitimi alan gruplarda olumlu yönde farklılık göstermektedir.

6.3. Performansın Objektif Değerlendirilmesi

Simülasyonun cerrahi performansa etkisini ortaya koyan bir diğer önemli gelişme, objektif değerlendirme sistemlerinin uygulanmasıdır. Geleneksel eğitimde değerlendirme çoğunlukla eğiticinin sübjektif gözlemine dayanırken, modern simülasyon platformları performansı sayısal verilerle ölçebilmektedir.

Bu kapsamda Objective Structured Assessment of Technical Skills (OSATS) gibi ölçekler kullanılmış; aynı zamanda VR simülatörlerde işlem süresi, kamera hareketleri, hata düzeltme sayısı ve alet isabet oranı gibi otomatik parametreler kaydedilmiştir. Bu sayede hem eğitici hem de öğrenci, gelişim sürecini somut olarak takip edebilmiştir (20, 21).

Ürolojide özellikle laparoskopik ve endoürolojik eğitimlerde, simülasyon skorları ile gerçek ameliyat performansı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu durum, simülasyonun yalnızca eğitim değil, aynı zamanda değerlendirme aracı olarak da kullanılabileceğini göstermektedir.

6.4. Hasta Sonuçlarına Etkisi

Simülasyonun cerrahi performansı geliştirdiği yönünde güçlü kanıtlar bulunmasına karşın, bu iyileşmenin doğrudan hasta sonuçlarına ne ölçüde yansıdığı hâlen araştırılmaktadır. Çünkü hasta sonuçları yalnızca teknik beceriye değil, aynı zamanda ekip çalışması, hasta seçimi, anestezi yönetimi ve ameliyat sonrası bakım gibi çok sayıda değişkene bağlıdır.

Yine de mevcut veriler, simülasyonla eğitilen cerrahların komplikasyon oranlarını düşürdüğünü, ameliyat sürelerini kısalttığını ve cerrahi stres düzeyini azalttığını göstermektedir. Bu bulgular, dolaylı yoldan hasta güvenliği ve memnuniyetinde iyileşme olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca eğitim sırasında

yapılan hataların gerçek hasta yerine simülasyon ortamında kalması, klinik riskleri minimize eder.

6.5. Kanıtların Sınırlılıkları ve Gelecekteki Gereksinimler

Simülasyonun performansa etkisi konusunda genel fikir birliği olumlu yönde olsa da, literatürde bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Öncelikle çalışmalar arasında metodolojik farklılıklar oldukça fazladır. Kullanılan simülasyon türleri, eğitim süresi, katılımcı düzeyi ve değerlendirme kriterleri değişkenlik göstermektedir. Bu durum, sonuçların genellenebilirliğini azaltır.

Ayrıca uzun dönem takip verileri sınırlıdır. Çoğu çalışma, kısa vadeli performans gelişimini değerlendirirken, bu gelişimin yıllar içinde sürüp sürmediği yeterince araştırılmamıştır. Simülasyonun sürdürülebilir beceri kazanımına etkisini gösterecek prospektif uzun süreli araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bir diğer sınırlılık, farklı ülkelerdeki eğitim sistemlerinin heterojenliğidir. Simülasyonun etkinliği, müfredata entegrasyon düzeyi ve eğitmen desteğine göre değişebilir. Bu nedenle gelecekte, uluslararası düzeyde standardize edilmiş eğitim protokolleri ve çok merkezli randomize çalışmalar yapılmalıdır.

7. TÜRKİYE’DE DURUM VE UYGULAMA POTANSİYELİ

Türkiye’de tıp eğitimi, köklü geçmişi ve geniş kurumsal ağıyla bölgesel bir model oluşturmakla birlikte, cerrahi eğitimde son on yılda önemli bir dönüşüm sürecine girmiştir. Bu dönüşümün merkezinde simülasyon temelli öğrenme yaklaşımları yer almaktadır. Geleneksel olarak cerrahi becerilerin kazanımı “usta-çırak” ilişkisine dayansa da, sağlıkta kalite standartlarının yükselmesi, hasta güvenliği odaklı düzenlemelerin artması ve uluslararası akreditasyon baskıları, Türkiye’deki tıp fakülteleri ve eğitim hastanelerini yeni eğitim teknolojilerini benimsemeye yöneltmiştir.

7.1. Türkiye’de Cerrahi Eğitim Sisteminin Genel Görünümü

Türkiye’de tıp eğitimi iki aşamalı bir sistem üzerine kuruludur: lisans düzeyinde temel tıp eğitimi ve mezuniyet sonrası uzmanlık eğitimi. Uzmanlık süreci Sağlık Bakanlığı, Yükseköğretim Kurulu (YÖK) tarafından belirlenen çerçeve müfredatlar doğrultusunda yürütülmektedir. Ancak cerrahi branşlarda öğrenme süreci hâlen büyük ölçüde ameliyathane deneyimine ve vaka çeşitliliğine dayanmaktadır.

Bu durum, hem asistan eğitiminin standardizasyonunu zorlaştırmakta hem de hasta güvenliği açısından risk oluşturmaktadır. Özellikle düşük hacimli merkezlerde görev yapan asistanların belirli cerrahi işlemlere yeterli sıklıkta katılamamaları, eğitimde eşitsizlik yaratmaktadır. Bu nedenle simülasyon tabanlı

eğitim, Türkiye’deki cerrahi müfredatın tamamlayıcı bir bileşeni olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

7.2. Simülasyon Altyapısının Gelişimi

Türkiye’deki ilk kapsamlı simülasyon laboratuvarları 2010’lu yılların başında bazı üniversitelerde ve eğitim araştırma hastanelerinde kurulmuştur. Başlangıçta bu merkezler, temel yaşam desteği, acil müdahale ve anestezi gibi alanlarda eğitim vermekteydi. Ancak son yıllarda cerrahi branşlara yönelik özel altyapılar da geliştirilmeye başlanmıştır.

Bugün birçok üniversitede “Tıp Eğitimi Simülasyon Merkezi”, “Klinik Beceri Laboratuvarı” veya “Cerrahi Simülasyon Merkezi” adıyla faaliyet gösteren birimler bulunmaktadır. Bu merkezlerde laparoskopi kutuları, sanal gerçeklik tabanlı endoskopi sistemleri, kadavra ve 3D baskı modelleri gibi çeşitli simülasyon araçları kullanılmaktadır.

Üroloji alanında ise özellikle üniversite hastaneleri ve eğitim araştırma kurumlarında endoürolojik ve laparoskopik simülasyonlar giderek yaygınlaşmaktadır. Bazı merkezlerde robotik cerrahi eğitimi için uluslararası akredite sistemler kurulmuş, asistanlara sanal platformlar üzerinden temel robotik beceri eğitimi verilmeğe başlanmıştır.

Bu gelişmelere rağmen, simülasyon altyapısının ülke genelinde homojen dağılmadığı görülmektedir. Büyükşehirlerdeki üniversitelerde modern sistemler bulunurken, bazı bölgesel hastanelerde simülasyon imkânları sınırlıdır. Ayrıca simülasyon kullanımının müfredata entegrasyonu kurumsal inisiyatife bırakılmıştır; ulusal düzeyde zorunlu bir standardizasyon henüz oluşturulamamıştır.

7.3. Ürolojide Simülasyon Uygulamaları ve Eğitim Deneyimi

Üroloji, Türkiye’de simülasyonun en aktif olarak uygulandığı cerrahi branşlardan biridir. Bunun temel nedeni, endoskopik ve minimal invaziv işlemlerin branşta önemli bir yer tutmasıdır.

Birçok eğitim kurumunda asistanlar, üreterorenoskopi, transüretral rezeksiyon ve laparoskopi gibi işlemleri önce laboratuvar ortamında, ardından hastada uygulamaktadır. Bu yöntem, hem öğrenme eğrisini kısaltmakta hem de hasta güvenliğini sağlamaktadır. Ayrıca bazı üroloji kliniklerinde, 3D baskı teknolojisiyle hazırlanan anatomik modeller üzerinde eğitim yapılmakta, spesifik olgular simüle edilerek kişiselleştirilmiş senaryolar oluşturulmaktadır.

Robotik cerrahi eğitimi de giderek yaygınlaşmaktadır. Özellikle İstanbul, Ankara, İzmir ve Antalya gibi merkezlerde kurulu robotik sistemlerin yanında, sanal simülatörlerin yer aldığı robotik beceri laboratuvarları da faaliyete

geçmiştir. Bu merkezlerde asistanlar, ameliyathane dışı ortamlarda konsol kontrolü, doku manipülasyonu ve sütür teknikleri konusunda eğitim almaktadır.

Türkiye Üroloji Derneği (TÜD) ve Ürolojik Cerrahi Derneği (ÜCD) gibi ana dernekler ve daha spesifik alt dernekler, son yıllarda simülasyon tabanlı kurslara özel önem vermektedir. Ulusal kongrelerde düzenlenen “hands-on” eğitim atölyeleri, genç ürologların simülasyon sistemlerine erişimini artırmaktadır. Bu tür kurslar, genellikle laparoskopi, endoüroloji, robotik cerrahi ve taş cerrahisi eğitimine odaklanmakta; her yıl artan katılımcı sayısı, bu eğitimin klinik uygulamalara olan ilgiyi artırdığını göstermektedir.

7.4. Karşılaşılan Sorunlar ve Gelişim Alanları

Türkiye’de simülasyon eğitime olan ilgi giderek artsa da, bazı yapısal sorunlar devam etmektedir. Öncelikle, finansal kaynak eksikliği ve yüksek donanım maliyetleri, merkezlerin sürdürülebilirliğini zorlaştırmaktadır. Ayrıca eğitmenlerin simülasyon teknolojileri konusunda yeterli eğitim almamış olması, sistemlerin potansiyelinin tam olarak kullanılmasını engellemektedir.

Bunun yanında, simülasyon eğitiminin resmi olarak uzmanlık müfredatına dahil edilmemesi, katılımın gönüllülük esasına dayanmasına neden olmaktadır. Bu durum, eğitim programlarının sürekliliğini olumsuz etkilemektedir. Ayrıca kurumlar arasında ölçme ve değerlendirme yöntemlerinin standardize edilmemiş olması, eğitim sonuçlarının karşılaştırılabilirliğini azaltmaktadır.

7.5. Geleceğe Yönelik Potansiyel ve Ulusal Standart Önerileri

Türkiye’nin genç nüfusu, gelişmiş sağlık altyapısı ve güçlü akademik kadroları, simülasyon temelli eğitimin yaygınlaştırılması için büyük bir potansiyel oluşturmaktadır. Önümüzdeki dönemde atılması gereken adımlar şu şekilde özetlenebilir:

Ulusal Simülasyon Strateji Belgesi: Sağlık Bakanlığı ve YÖK iş birliğiyle, simülasyonun tüm tıp fakültelerinde standart müfredat unsuru haline getirilmesi.

Akreditasyon ve Sertifikasyon: Simülasyon merkezlerinin belirli kalite standartlarına göre akredite edilmesi ve eğitici sertifikasyon programlarının başlatılması.

Yerli Simülasyon Teknolojileri: 3D baskı, yazılım ve haptik sistemlerde yerli üretimin teşvik edilmesi; böylece maliyetlerin düşürülmesi.

Veri Tabanı ve Ölçme-Değerlendirme Sistemi: Tüm simülasyon eğitimlerinin kayıt altına alınacağı ulusal bir performans izleme sistemi oluşturulması.

Ürolojiye Özel Modüller: Transüretral cerrahi, taş cerrahisi ve robotik cerrahiye özgü Türkçe içerikli eğitim modüllerinin geliştirilmesi.

Bu adımlar, ülke genelinde cerrahi eğitim kalitesinin eşitlenmesine ve uluslararası standartlara uyumun sağlanmasına katkıda bulunacaktır.

8. GELECEĞE YÖNELİK PERSPEKTİFLER

Cerrahi eğitimde simülasyon teknolojilerinin gelişimi, tıp eğitiminin geleceğini yeniden şekillendirmektedir. Günümüzde simülasyon sadece bir eğitim aracı değil, aynı zamanda veri odaklı bir öğrenme platformu haline gelmiştir. Teknolojik ilerlemeler, yapay zekâ destekli analizler, üç boyutlu baskı teknikleri, metaverse tabanlı etkileşimli ortamlar ve uzaktan erişimli eğitim sistemleri sayesinde cerrahi beceri öğretimi yeni bir döneme girmektedir. Üroloji gibi yüksek teknolojiyle iç içe geçmiş bir branşta, bu gelişmelerin önümüzdeki yıllarda eğitim yapısını kökten dönüştürmesi beklenmektedir.

8.1. Yapay Zekâ (AI) Entegrasyonu

Yapay zekâ, cerrahi simülasyonun geleceğinde en belirleyici bileşenlerden biridir. AI destekli sistemler, kullanıcının performansını gerçek zamanlı analiz ederek kişiye özel geribildirim sunma kapasitesine sahiptir. Bu sistemler, öğrencinin el hareketleri, işlem süresi, hata noktaları ve öğrenme eğrisini izleyerek bir “performans profili” oluşturabilir.

AI tabanlı simülasyonlar, öğrenme sürecini yalnızca ölçmekle kalmaz, aynı zamanda yönlendirebilir. Örneğin bir kullanıcı belirli bir görevde sürekli aynı hatayı yapıyorsa, sistem bu hatayı tanır ve hedefe yönelik ek egzersizler önerir. Bu yaklaşım, eğitimi dinamik, özelleştirilmiş ve adaptif hale getirir.

Ürolojik eğitimde AI’nin bir diğer potansiyel kullanım alanı, cerrahi görüntü tanıma ve hata öngörüsü sistemleridir. Robotik cerrahi sırasında yapay zekâ algoritmaları, cerrahın hareket paternlerini analiz ederek olası doku hasarlarını veya yanlış manevraları önceden tespit edebilir. Gelecekte bu sistemlerin simülasyon eğitimine entegre edilmesi, kullanıcıya sadece teknik değil, bilişsel beceriler açısından da rehberlik sağlayacaktır (21).

8.2. Metaverse ve Uzaktan Simülasyon Ortamları

Son yıllarda “metaverse” kavramı, tıp eğitimi literatürüne hızlı bir giriş yapmıştır. Metaverse, sanal gerçeklik (VR) ve artırılmış gerçeklik (AR) teknolojilerinin birleştiği, çok kullanıcı etkileşimli bir dijital evrendir. Bu ortamda farklı lokasyonlardaki öğrenciler ve eğitmenler aynı sanal ameliyathanede bir araya gelerek ortak cerrahi senaryoları çalışabilir (23).

Metaverse tabanlı eğitim, özellikle coğrafi sınırların ortadan kaldırılması açısından büyük bir potansiyel taşır. Türkiye’de veya dünyanın farklı bölgelerinde bulunan cerrahlar, aynı anda aynı hastanın sanal anatomisi üzerinde

işlem yapabilir; böylece uluslararası iş birliği ve ortak öğrenme kültürü güçlenir. Ayrıca, metaverse ortamında her kullanıcının performans verisi kaydedilerek ilerleme grafikleri oluşturulabilir.

Gelecekte metaverse platformları, yalnızca eğitim değil; aynı zamanda sertifikasyon, sınav ve akreditasyon süreçlerinde de kullanılabilir. Böylece simülasyon temelli eğitimin küresel düzeyde standardizasyonu sağlanabilir.

8.3. Üç Boyutlu (3D) Baskı ve Biyoprinting Teknolojileri

Üç boyutlu baskı teknolojisi, cerrahi simülasyonun en somut ilerleme alanlarından biridir. Bu teknolojiyle hasta spesifik anatomiler, görüntüleme verilerinden (BT, MR) elde edilip fiziksel modellere dönüştürülebilir. Özellikle ürolojide böbrek, mesane, prostat ve üreter modelleri gerçek doku elastikiyetine benzer materyaller kullanılarak üretilmektedir.

3D baskılı modeller, yalnızca genel anatomi eğitimi değil, aynı zamanda kişiselleştirilmiş cerrahi planlama için de kullanılabilir. Örneğin büyük bir renal tümör vakası öncesinde, cerrah operasyonu aynı model üzerinde defalarca simüle ederek en uygun cerrahi rotayı belirleyebilir. Bu durum, hem cerrahi başarı oranını artırır hem de komplikasyon riskini azaltır.

Bir adım ötesinde, biyobaskı (bioprinting) teknolojisiyle canlı hücrelerden oluşturulan doku benzetimleri, gelecekte “canlı simülasyon modelleri”nin önünü açacaktır. Bu gelişme, eğitimde gerçekçiliği maksimum düzeye çıkarma potansiyeline sahiptir (9, 24).

8.4. Gelişmiş Haptik Sistemler ve Gerçeklik Algısı

Simülasyonun başarısında en önemli faktörlerden biri, dokunsal geribildirim (haptik feedback) düzeyidir. Günümüzdeki VR sistemleri görsel olarak yüksek çözünürlük sunsa da, doku hissini tam olarak taklit etmekte yetersizdir. Yeni nesil haptik sistemler, dokuların sertlik, direnç ve titreşim özelliklerini gerçek zamanlı olarak taklit edebilmektedir.

Bu sistemlerin ürolojideki potansiyeli oldukça geniştir. Örneğin bir PCNL simülatöründe taşın delinme hissi, bir TURP modelinde kanama direnci veya bir laparoskopik modelde damar kesilme direnci, haptik teknolojilerle daha gerçekçi hale getirilebilir. Bu gelişme, öğrenme sürecinde “gerçek ameliyat deneyimine en yakın koşulları” yaratmayı mümkün kılacaktır (8, 10-12).

8.5. Uzaktan ve Bulut Tabanlı Eğitim Sistemleri

Pandemi dönemiyle birlikte tıp eğitimi dijitalleşme yönünde hızlı bir evrim geçirmiştir. Bu süreç, simülasyon sistemlerinin de bulut tabanlı hale gelmesine zemin hazırlamıştır. Artık kullanıcılar, kendi bilgisayarları veya VR gözlükleri

üzerinden bulut sunucularına bağlanarak uzaktan simülasyon çalışmaları yapabilmektedir (21).

Bu yöntem, özellikle coğrafi olarak dezavantajlı bölgelerdeki cerrah adaylarına büyük kolaylık sağlar. Eğitici, öğrencinin sanal ortamda yaptığı işlemi eş zamanlı olarak izleyebilir, hata noktalarını işaretleyebilir ve geribildirim verebilir. Böylece yüz yüze eğitimle eşdeğer etkileşimli bir öğrenme ortamı sağlanır.

8.6. Akreditasyon, Etik Standartlar ve Sürdürülebilirlik

Teknolojinin hızla gelişmesi, etik ve hukuki açıdan da yeni düzenlemeleri zorunlu kılmaktadır. Simülasyon eğitiminde kullanılan verilerin gizliliği, kullanıcı performans kayıtlarının korunması ve yapay zekâ algoritmalarının şeffaflığı, gelecekteki temel tartışma alanları olacaktır.

Ayrıca simülasyon merkezlerinin akreditasyonu, eğitim kalitesinin sürdürülebilirliği açısından kritik öneme sahiptir. Uluslararası platformlarda kullanılan kalite kriterlerinin Türkiye’deki kurumlara uyarlanması, standart bir ulusal sistemin temelini oluşturabilir.

Finansal sürdürülebilirlik de göz ardı edilmemelidir. Simülasyon merkezlerinin uzun ömürlü olabilmesi için kamu-özel iş birlikleri, endüstri desteği ve ulusal fonlama mekanizmalarının etkin şekilde işletilmesi gereklidir.

8.7. Geleceğin Vizyonu: Entegre, Kişiselleştirilmiş, Akıllı Eğitim

Tüm bu gelişmeler, gelecekte cerrahi eğitimin “entegre ve akıllı bir ekosistem” haline geleceğini göstermektedir. Bu ekosistemde öğrenci, yapay zekâ destekli simülasyon sisteminde kendi eksik alanlarını tespit edecek; bulut tabanlı platformlardan erişim sağlayacak; 3D baskılı model üzerinde uygulama yapacak ve performans verileri merkezi bir akreditasyon sistemine kaydedilecektir.

Ürolojide bu vizyon, sadece teknik becerilerin değil, aynı zamanda bilişsel karar verme, takım iletişimi ve komplikasyon yönetimi gibi üst düzey yetkinliklerin de simülasyon aracılığıyla öğretilbildiği bir geleceği işaret etmektedir.

9. SONUÇ

Simülasyon temelli cerrahi eğitim, çağdaş tıp eğitiminin en dönüştürücü yeniliklerinden biri haline gelmiştir. Geleneksel usta-çırak yaklaşımının etik, hukuki ve pratik sınırlarını aşarak, güvenli ve standardize bir öğrenme alanı oluşturmuştur. Ürolojide, özellikle minimal invaziv, endoskopik ve robotik tekniklerin artmasıyla simülasyon, eğitim sürecinin vazgeçilmez bir parçası

haline gelmiştir. Bu yöntem, yalnızca teknik becerilerin kazandırılmasını değil, bilişsel karar verme, stres yönetimi ve ekip koordinasyonu gibi davranışsal yeterliliklerin de geliştirilmesini sağlar. Bilimsel kanıtlar, simülasyon eğitiminin cerrahi performansı artırdığını, öğrenme eğrisini kısalttığını ve komplikasyon oranlarını azalttığını göstermektedir. Türkiye’de hızla gelişen altyapı ve artan farkındalık, bu alanda ulusal standardizasyon ve akreditasyon ihtiyacını daha görünür kılmaktadır. Yapay zekâ, metaverse ve 3D baskı gibi yeni teknolojilerin entegrasyonu, gelecekte eğitimi daha kişiselleştirilmiş ve ölçülebilir hale getirecektir. Simülasyonun etik, bilimsel ve teknolojik boyutlarının güçlendirilmesi, cerrahi mükemmeliyetin sürdürülebilirliğini garanti altına alacaktır. Sonuç olarak, simülasyon artık yalnızca yardımcı bir araç değil, ürolojik cerrahi eğitiminin temel taşı ve modern tıbbın güvenli gelecek vizyonunun ayrılmaz bir bileşenidir.

KAYNAKLAR

1. Canalichio KL, Berrondo C, Lendvay TS. Simulation Training in Urology: State of the Art and Future Directions. *Adv Med Educ Pract.* 2020;11:391-6.
2. Ritchie A, Pacilli M, Nataraja RM. Simulation-based education in urology - an update. *Ther Adv Urol.* 2023;15:17562872231189924.
3. Agha RA, Fowler AJ. The role and validity of surgical simulation. *Int Surg.* 2015;100(2):350-7.
4. Holst D, Kowalewski TM, White LW, Brand TC, Harper JD, Sorenson MD, Kirsch S, Lendvay TS. Crowd-sourced assessment of technical skills: an adjunct to urology resident surgical simulation training. *J Endourol.* 2015;29(5):604-9.
5. Goh AC, Goldfarb DW, Sander JC, Miles BJ, Dunkin BJ. Global evaluative assessment of robotic skills: validation of a clinical assessment tool to measure robotic surgical skills. *J Urol.* 2012;187(1):247-52.
6. McDougall EM. Validation of surgical simulators. *J Endourol.* 2007;21(3):244-7.
7. Fiard G, Descotes JL, Troccaz J. Formation par la simulation : de quels outils disposons-nous en urologie ? Revue systématique de la littérature [Simulation-based training in urology: A systematic literature review]. *Prog Urol.* 2019;29(6):295-311.
8. Beverini M, Caviglia A, Paraboschi I, Terrone C, Mantica G. A review on training models in urology. *AME Med J.* 2022;7:17.
9. Chahal, Baldeva; Aydin, Abdullatifa,b; Ahmed, Kamrana,c,d. Virtual reality vs. physical models in surgical skills training. An update of the evidence. *Current Opinion in Urology*;2024;34(1):p 32-36.
10. Knudsen JE, Ma R, Hung AJ. Simulation training in urology. *Curr Opin Urol.* 2024;34(1):37-42.
11. Aydin A, Ahmed K, Van Hemelrijck M, Ahmed HU, Khan MS, Dasgupta P; SIMULATE Trial Group. Simulation in Urological Training and Education (SIMULATE): Protocol and curriculum development of the first multicentre international randomized controlled trial assessing the transferability of simulation-based surgical training. *BJU Int.* 2020;126(1):202-211.
12. Aydin A, Shafi AMA, Shamim Khan M, Dasgupta P, Ahmed K. Current Status of Simulation and Training Models in Urological Surgery: A Systematic Review. *Journal of Urology.* 2016;196(2):312–320.
13. Sighinolfi MC, Menezes AD, Patel V, Moschovas M, Assumma S, Calcagnile T, Panio E, Sangalli M, Turri F, Sarchi L, Micali S, Varca V,

- Annino F, Leonardo C, Bozzini G, Cacciamani G, Gregori A, Morini E, Terzoni S, Eissa A, Rocco B. Three-Dimensional Customized Imaging Reconstruction for Urological Surgery: Diffusion and Role in Real-Life Practice from an International Survey. *J Pers Med*. 2023;13(10):1435.
14. Kozan AA, Chan LH, Biyani CS. Current Status of Simulation Training in Urology: A Non-Systematic Review. *Res Rep Urol*. 2020;12:111-128.
 15. Janssoone T, Chevreau G, Vadcard L, Mozer P, Troccaz J. Biopsym: a learning environment for trans-rectal ultrasound guided prostate biopsies. *Stud Health Technol Inform*. 2011;163:242-246.
 16. Fiard G, Selmi SY, Promayon E, Vadcard L, Descotes JL, Troccaz J. Initial validation of a virtual-reality learning environment for prostate biopsies: realism matters! *J Endourol*. 2014;28(4):453-458.
 17. Kamel, M., Eltahawy, E. A., Warford, R., Thrush, C. R., & Noureldin, Y. A. Simulation-based training in urology residency programmes in the USA: Results of a nationwide survey. *Arab Journal of Urology*. 2018;16(4):446–452.
 18. Aydın A, Ahmed K, Abe T, Raison N, Van Hemelrijck M, Garmo H, Ahmed HU, Mukhtar F, Al-Jabir A, Brunckhorst O, Shinohara N, Zhu W, Zeng G, Sfakianos JP, Gupta M, Tewari A, Gözen AS, Rassweiler J, Skolarikos A, Kunit T, Knoll T, Moltzahn F, Thalmann GN, Lantz Powers AG, Chew BH, Sarica K, Shamim Khan M, Dasgupta P; SIMULATE Trial Group. Effect of Simulation-based Training on Surgical Proficiency and Patient Outcomes: A Randomised Controlled Clinical and Educational Trial. *Eur Urol*. 2022;81(4):385-393
 19. Lopez-Beauchamp C, Singh GA, Shin SY, Magone MT. Surgical simulator training reduces operative times in resident surgeons learning phacoemulsification cataract surgery. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2019;17:100576.
 20. Niitsu H, Hirabayashi N, Yoshimitsu M, Mimura T, Taomoto J, Sugiyama Y, Murakami S, Saeki S, Mukaida H, Takiyama W. Using the Objective Structured Assessment of Technical Skills (OSATS) global rating scale to evaluate the skills of surgical trainees in the operating room. *Surg Today*. 2013;43(3):271-275.
 21. Gallagher AG, Ritter EM, Champion H, Higgins G, Fried MP, Moses G, Smith CD, Satava RM. Virtual reality simulation for the operating room: proficiency-based training as a paradigm shift in surgical skills training. *Ann Surg*. 2005;241(2):364-372.
 22. Murad L, Bouhadana D, Hamouda A, Arezki A, Layne E, Ganjavi C, Cacciamani GE, Glaser AP, Helfand BT, Zorn KC. Artificial Intelligence

- in Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2025;52(4):509-522.
23. Wang Y, Zhu M, Chen X, Liu R, Ge J, Song Y, Yu G. The application of metaverse in healthcare. *Front Public Health.* 2024;12:1420367.
24. Sousa AC, Alvites R, Lopes B, Sousa P, Moreira A, Coelho A, Santos JD, Atayde L, Alves N, Maurício AC. Three-Dimensional Printing/Bioprinting and Cellular Therapies for Regenerative Medicine: Current Advances. *Journal of Functional Biomaterials.* 2025; 16(1):28.

2. Bölüm

Moleküler İzlerin Peşinde: Sağlık Bilimlerinde FTIR Spektroskopisinin Tanısal ve Deneysel Gücü

Ayşe Suna DAI¹, Nazlı EZER ÖZER²

Özet

Sağlık bilimlerinde kullanılan modern analitik yöntemler, biyolojik yapılara ilişkin bilgimizi moleküler düzeye taşımaktadır. Bu yöntemler arasında Fourier Dönüşümlü Kızılötesi (FTIR) spektroskopisi, biyomoleküllerin titreşimsel özelliklerini kaydederek kendilerine özgü moleküler imzalar elde etmeyi mümkün kılar ve böylece canlı sistemlerde meydana gelen yapısal değişiklikler hızlı, doğrudan ve etiket gerektirmeden değerlendirilebilir. FTIR, klinik uygulamalarda kanser, nörodejeneratif ve metabolik hastalıkların incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Deneysel çalışmalarda ise model membranlar üzerinden lipid faz geçişleri, membran akışkanlığı ve ilaç-lipit etkileşimleri gibi biyofiziksel süreçler araştırılmaktadır. Bu yaygın kullanım, yöntemin hem kuramsal bilgi üretiminde hem de sağlık alanında pratik uygulamalara ışık tutmasında önemli önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu bölümde FTIR spektroskopisinin tanısal ve deneysel katkıları ele alınacak, sağlık bilimlerinde disiplinler arası entegrasyondaki yeri tartışılacak ve gelecekteki potansiyel kullanım alanları değerlendirilecektir.

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye. ORCID: 0009-0003-7690-8322

² Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye. ORCID: 0000-0002-2313-4218

1. Giriş

Biyolojik sistemlerde meydana gelen moleküler değişimlerin anlaşılması ve bu değişimlerin tanı ile tedavi süreçlerine aktarılması büyük önem taşımaktadır. Hastalıkların tanısı, tedaviye verilen yanıtın izlenmesi ve moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik yaklaşımların temelinde, biyolojik yapıları hızlı, doğru ve güvenilir biçimde çözümleyebilmek yer alır (Mitrea ve ark., 2020). Bu bağlamda spektroskopi teknikleri, biyomoleküllerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini doğrudan inceleme kapasiteleri sayesinde öne çıkmaktadır (Ahn ve ark., 2018; Wan ve ark., 2017; Zhang ve ark., 2023).

Spektroskopi yöntemleri arasında önemli bir yer tutan FTIR spektroskopisi, biyolojik örneklerde moleküler bağların titreşim modlarını inceleyerek karakteristik spektral parmak izlerinin elde edilmesine olanak tanır (Al-Kelani ve Buthelezi, 2024). Lipitler, proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlar gibi biyomoleküllerin her biri, özgün bant yapıları sayesinde FTIR spektrumlarında ayırt edilebilir (Stuart, 2006). Bu nedenle FTIR, karmaşık biyolojik sistemlerdeki moleküler bileşenlerin bütüncül analizinde etkili ve güvenilir bir araç olarak değerlendirilmektedir (Magalhães ve ark., 2021; Kassem ve ark., 2023).

FTIR'nin en önemli avantajlarından biri, etiket gerektirmeyen, hızlı ve non-invaziv bir yöntem olmasıdır (Fadlelmoula ve ark., 2022). Bu özellik hem klinik örneklerde hem de deneysel model sistemlerde etkin bir şekilde kullanılabilmesine olanak tanımaktadır (Neves ve ark., 2024). Böylece FTIR, yalnızca temel biyofiziksel araştırmalarda değil, aynı zamanda tanısal uygulamalarda da giderek artan bir şekilde tercih edilmektedir (Workman Jr, 2024).

Son yıllarda FTIR spektroskopisi, kanser biyobelirteçlerinin tanımlanması (Anagaw ve ark., 2025), nörodejeneratif hastalıklarda protein konformasyonlarının incelenmesi (Miller ve ark., 2013) ve metabolik bozuklukların takibi (Tkachenko ve ark., 2022) gibi farklı sağlık alanlarında uygulanarak önemli bulgular ortaya koymuştur. Bununla birlikte, model membran çalışmaları aracılığıyla ilaç-lipit etkileşimleri, membran akışkanlığı ve faz geçişleri gibi biyofiziksel süreçler de FTIR yardımıyla detaylı şekilde aydınlatılabilmektedir (Lewis ve McElhaney, 2013).

Bu bölümde, FTIR spektroskopisinin sağlık bilimlerindeki tanısal ve deneysel gücü iki ana eksenle ele alınacaktır. İlk olarak, FTIR'nin fiziksel temelleri ve biyomoleküller üzerindeki karakteristik spektral izleri özetlenecek, ardından tanısal uygulamalara ilişkin güncel örnekler tartışılacaktır. İkinci kısımda ise biyofiziksel çalışmalar aracılığıyla yöntemin deneysel potansiyeli ortaya konacaktır. Son bölümde ise FTIR'nin gelecekteki potansiyeli ve sağlık bilimlerinde disiplinler arası entegrasyonu değerlendirilecektir.

2. FTIR Spektroskopisinin Fiziksel Temelleri ve Biyomoleküller Üzerindeki İzleri

FTIR spektroskopisi, moleküllerin titreşim modlarını inceleyerek yapısal bilgilerin elde edilmesini sağlayan güçlü bir analitik tekniktir (Beć ve ark., 2020). Atomlar arasındaki kovalent bağlar belirli frekanslarda titreşir; bu titreşimler bağın kütlesine, uzunluğuna ve bağlanma enerjisine bağlı olarak değişiklik gösterir. Kızılötesi ışık, bu titreşim modlarıyla rezonansa girdiğinde absorpsiyon meydana gelir. Böylece her fonksiyonel grup (örneğin $-\text{CH}_2$, $-\text{C}=\text{O}$, $-\text{PO}_2^-$) belirli dalga sayılarında karakteristik pikler oluşturur. Moleküllerdeki fonksiyonel grupların farklı frekanslarda titreşmesi, ortaya çıkan spektrumun incelenen molekül için benzersiz bir parmak izi oluşturmasını sağlar. Bu prensip, biyomoleküllerin FTIR spektrumları aracılığıyla birbirinden ayırt edilmesini mümkün kılar (Stuart, 2006; Smith, 2011).

FTIR ölçümleri, genellikle Michelson interferometresi temelli cihazlarla gerçekleştirilir. Bu sistemde kızılötesi ışık bir ışık demeti ayırıcısıyla ikiye bölünür, farklı yollar üzerinden yansıtılır ve yeniden birleştirilerek girişim desenleri oluşturulur. Zaman alanında elde edilen interferogram, Fourier dönüşümü ile dalga sayısı alanına çevrilir ve sonuç olarak örneğe özgü absorpsiyon spektrumu elde edilir (Griffiths ve Haseth, 2007).

Biyolojik uygulamalarda FTIR genellikle orta kızılötesi bölgeyi hedef alır ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$). Bu aralık biyomoleküllerdeki fonksiyonel grupların büyük kısmını kapsar ve özellikle parmak izi bölgesi ($1500\text{-}500\text{ cm}^{-1}$) sayesinde her molekülün kendine özgü spektral imzası tanımlanabilir. Biyolojik sistemlerde FTIR ile en sık analiz edilen molekül sınıfları lipitler, proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlardır. Lipitlerde metilen zincirlerinin asimetrik ve simetrik gerilme titreşimleri ($\sim 2850\text{-}2920\text{ cm}^{-1}$) membran akışkanlığı ve faz geçişleri hakkında bilgi verirken, $\text{C}=\text{O}$ ester gerilme bandı ($\sim 1735\text{ cm}^{-1}$) fosfolipitlerin polar baş grupları ve oksidatif değişiklikler hakkında bilgi sunar (Lewis ve McElhaney, 2013). Proteinlerde amid I bandı ($\sim 1650\text{ cm}^{-1}$) ikincil yapının (α -heliks, β -tabaka) belirlenmesinde kullanılırken, amid II bandı ($\sim 1540\text{ cm}^{-1}$) ise peptit bağındaki N-H bükülmeleriyle ilişkilidir (Barth, 2007). Nükleik asitlerde fosfat gruplarına ait PO_2^- asimetrik ve simetrik titreşimleri ($\sim 1230\text{-}1080\text{ cm}^{-1}$) DNA ve RNA konformasyonel değişimlerini gösterir (Banyay ve ark., 2003). Karbonhidratlarda ise C-O ve C-C gerilme titreşimleri ($\sim 1200\text{-}900\text{ cm}^{-1}$), polisakkaritlerin ve glikozidik bağların karakterizasyonunda kullanılır (Kacuráková ve Mathlouthi, 1996). Bu spektral bantların her biri, biyomoleküllerin yapısal bütünlüğü ve işlevsel durumları hakkında ayrıntılı bilgi sağlar.

FTIR, biyolojik sistemlerin moleküler mimarisini çözümlemede etiket gerektirmeyen, hızlı ve güvenilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Yöntemin en önemli avantajlarından biri örnek hazırlama sürecinin minimal olmasıdır. Katı, sıvı ya da jel formda çok çeşitli biyolojik materyaller doğrudan analiz edilebilir. Küçük miktarda örneklerle çalışılabilmesi ve ölçümlerin hızlı bir şekilde tamamlanabilmesi yöntemin biyomedikal uygulamalarda tercih edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca Zayıflatılmış Toplam Yansıma (ATR) gibi farklı ölçüm modları ve FTIR mikrospektroskopi gibi gelişmiş uygulamalar, hücresel düzeyde yüksek çözünürlüklü analizlerin yapılmasına olanak tanımakta ve yöntemin klinik araştırmalara entegrasyonunu kolaylaştırmaktadır (Baker ve ark., 2016; Tiernan ve ark., 2020).

3. FTIR Spektroskopisinin Sağlık Bilimlerinde Tanısal Uygulamaları

FTIR spektroskopisi, biyolojik örneklerin moleküler yapısını hızlı ve non-invaziv biçimde analiz etme yeteneği sayesinde, birçok hastalığın erken tanısında umut vadeden bir yöntem olarak sağlık bilimlerinde önemli bir yer edinmiştir (Naumann, 2001). Her biyomolekül, kendine özgü titreşim modlarına bağlı olarak kızılötesi bölgede farklı dalga sayılarında karakteristik absorpsiyon bantları sergiler. Bu özellik, patolojik süreçlere bağlı biyokimyasal değişimleri doğrudan yansıtarak tanı süreçlerinde önemli bir potansiyel taşımaktadır (Valente ve ark., 2025; Cameron ve ark., 2022). Özellikle spektrumların parmak izi bölgesi, dokular, hücreler veya biyolojik sıvılar gibi çok bileşenli örneklerde bile moleküler yapıların özgün titreşim imzalarını ayırt etmeye olanak tanır. Böylece FTIR, klinik biyopsilerden veya laboratuvar ortamında elde edilen hücre modellerinden alınan örneklerde biyokimyasal profilleri karşılaştırarak erken tanı, hastalık sınıflandırması ve biyobelirteç keşfi için güçlü bir araç haline gelmiştir (Su ve Lee, 2020).

3.1 Onkolojik Hastalıklarda FTIR Uygulamaları

FTIR spektroskopisi, kanser tanı ve sınıflandırmasında en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Kanser hücreleri, normal dokulara kıyasla biyokimyasal içerik ve yapısal organizasyon açısından belirgin farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar, proteinlerin ikincil yapı düzenlerinde, lipid doygunluk oranlarında ve nükleik asit miktarlarında meydana gelen değişimlerle ilişkilidir (Bellisola ve Sorio, 2011). Bu değişimler kızılötesi bölgede karakteristik absorpsiyon bantları olarak yansır ve böylece FTIR, malign transformasyona eşlik eden moleküler yeniden yapılanmayı doğrudan gözleme olanağı sunar (Mamede ve ark., 2021).

Yapılan çok sayıda çalışma, FTIR spektroskopisinin solid tümörlerde tanısal doğruluğunu ortaya koymuştur. Meme kanseri örneklerinde gerçekleştirilen

ATR-FTIR analizleri, benign ve malign dokuların %95'in üzerinde doğrulukla ayrılabilirdiğini göstermiştir (Adeleke ve ark., 2025). Bu ayırım gücü özellikle 1700-1500 cm⁻¹ aralığındaki amid I ve II bantlarında gözlenen konformasyonel değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Benzer biçimde, akciğer kanseri hastalarının serum örneklerinde yapılan bir çalışmada, ATR-FTIR verilerinin çok değişkenli istatistiksel analizlerle değerlendirilmesi sonucu yüksek özgüllük ve duyarlılık elde edilmiştir (Yang ve ark., 2021). Bu sonuçlar, FTIR spektrumlarının yalnızca dokularda değil, dolaşımdaki biyokimyasal profillerde de malign transformasyonun izlerini yakalayabildiğini göstermektedir.

Kolorektal kanser tanısında da FTIR temelli sıvı biyopsi yaklaşımları son yıllarda dikkat çekmektedir. Magno ve arkadaşlarının (2024) yayımladığı bir çalışmada, plazma örneklerinden elde edilen FTIR spektrumlarıyla kolorektal kanserli hastaların sağlıklı bireylerden yüksek doğrulukla ayırt edilebildiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, meme kanseri serum örneklerinde yapılan ATR-FTIR çalışmaları istatistiksel sınıflandırma algoritmaları ile kullanıldığında, malign ve sağlıklı dokuların belirgin biçimde ayrılabilirdiği ve yöntemin yüksek tanısal doğruluk sergilediği rapor edilmiştir (Sitnikova ve ark., 2020). Bu bulgular, FTIR analizlerinin klasik biyopsi uygulamalarını tamamlayıcı nitelikte olabileceğini ve erken tanı ile hasta takibi süreçlerinde klinik karar destek sistemlerine entegre edilebileceğini düşündürmektedir.

3.2 Enfeksiyon Hastalıklarında FTIR Uygulamaları

FTIR spektroskopisi (özellikle ATR-FTIR), enfeksiyon hastalıklarının tanısal analizlerinde etiketsiz moleküler parmak izi avantajı ile öne çıkmaktadır. Hızlı ölçüm süresi, minimal örnek hazırlama gereksinimi ve düşük maliyeti sayesinde; serum, plazma veya biyofilm gibi klinik materyallerdeki protein, lipid ve nükleik asit bileşenlerinde enfeksiyonlarla ilişkili değişimlerin yakalanmasına imkân tanır (Neves ve ark., 2024). Bu yöntemle elde edilen özgün spektral profiller, örneğin SARS-CoV-2 enfeksiyonu taşıyan hasta serumlarının sağlıklı bireylerden ayırımında başarıyla kullanılabilmış, böylece FTIR'nin enfeksiyon tanısında pratik ve uygulanabilir bir alternatif olabileceği gösterilmiştir (López-Mendoza ve ark., 2024).

Viral tanıda saha koşullarına uyumlu yaklaşımlar hızla gelişmektedir. Mikro-elektromekanik sistem (MEMS) tabanlı minyatürize FTIR spektrometreler kullanılarak, viral taşıma ortamındaki nazofaringeal sürüntülerden COVID-19'un reaktif gerektirmeden ve makine öğrenmesiyle sınıflandırıldığı çalışmalar, yüzlerce örnek üzerinde yöntemin uygulanabilirliğini ve hız avantajını ortaya koymuştur (Abdelkhalik ve ark., 2025). Benzer biçimde, liyofilize nazal sürüntüler üzerinde ATR-FTIR ile COVID-19 ayırımı, örnek hazırlama

standardizasyonunun doğruluk üzerindeki belirleyici rolünü vurgulamaktadır (Shahid ve ark., 2025). Dengue enfeksiyonunda da ATR-FTIR ile sağlıklı ve enfekte serumların ayırt edilmesi, metodun farklı viral patojenlerde genellenebilirliğini desteklemektedir (Zambrano ve ark., 2025).

Bakteriyal enfeksiyonlarda FTIR, tür/soy ayrımı ve antimikrobiyal direnç fenotiplerinin hızla öngörülmesi açısından güçlü bir adaydır. Klinik izolatlarda ATR-FTIR temelli Doğrudan Optik Nanoteknoloji Değerlendirmesi Sisteminin (I-dOne) bakteri tanımlamada Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon-Uçuş Süresi Kütle Spektrometrisi (MALDI-TOF) ile %90'a yakın uyum göstermesi, rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarıyla entegrasyon potansiyelini işaret eder (Tuon ve ark., 2025). Ayrıca FTIR spektrumlarından Aşırı Gradyan Artırma (Extreme Gradient Boosting, XGBoost) gibi algoritmalarla *Klebsiella pneumoniae* direnç durumunun ~40 dakikada öngörülebilmesi, klasik duyarlılık test sürelerini dramatik biçimde kısaltabilecek bir yol haritası sunar (Abu-Aqil ve ark., 2024). Ulusal düzeyde oluşturulan FTIR veri tabanları, yeni suş tiplerinin ve direnç mekanizmalarının yayılımını izlemeyi mümkün kılarak halk sağlığına yönelik erken uyarı kapasitesi sağlamaktadır (Lurie-Weinberger ve ark., 2025).

Mikobakteriyel ve paraziter hastalıklarda da klinik kanıtlar birikmektedir. Plazma örneklerinin FTIR ve makine öğrenmesi ile analiz edildiği çalışmalar, tüberküloz hastalarının hızlı taranabildiğini göstermekte ve kana dayalı balgam gerektirmeyen (non-sputum) yaklaşımların sahada uygulanabilirliğini ortaya koymaktadır (Lin ve ark., 2025). Sıtma için, kurutulmuş kan damlalarından elde edilen kızılötesi spektrumlarının yapay zekâ ile işlenmesi farklı parazitemi düzeylerinde enfeksiyonu doğru biçimde saptamış; ayrıca, *Plasmodium falciparum* sporozoitlerini taşıyan *Anopheles* sivrisineklerinin reaktifsiz Orta Kızılötesi Makine Öğrenmesi (MIR-ML) ile sahada tespiti, vektör kontrolünde FTIR'ın yenilikçi kullanımına örnek olmuştur (Mshani ve ark., 2024; Mwangi ve ark., 2024).

Bu bilgiler FTIR'nin enfeksiyonlarda hızlı ilk tarama, direnç fenotiplerinin erken öngörüsü ve epidemiyolojik gözetim alanlarında somut kanıtlar sunabileceğini gösterir. FTIR tabanlı biyospektroskopi enfeksiyon hastalıklarında hız-maliyet-erişilebilirlik üçlüsünde bir denge sunmakta; 2024-2025 dönemindeki çalışmalar, viral, bakteriyel ve paraziter hedeflerde tanı doğruluğunu ve saha uygulanabilirliğini artıran kanıtları kayda değer ölçüde genişletmektedir.

3.3 Nörolojik Hastalıklarda FTIR Uygulamaları

Nörolojik hastalıklarda FTIR temelli yaklaşımlar, dokularda, biyolojik sıvılarda ve hücrel örneklerde moleküler değişimleri ortaya koyarak tanı,

progresyon izleme ve patogenezi çalışmaları için umut vaat etmektedir (Lovergne ve ark., 2021). Örneğin, Multipl skleroz (MS) hastalarında yapılan son çalışmalarda, ATR-FTIR spektroskopisiyle elde edilen plazma spektrumlarının, sağlıklı bireylerden belirgin farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Bu farklılıklar özellikle lipid ve protein bantlarındaki oran değişimlerinden kaynaklanmakta, böylece inflamatuvar süreçlerin biyokimyasal izleri spektral düzeyde yakalanabilmektedir. Makine öğrenmesi modelleriyle desteklenen analizlerde, bu spektral imzalar hastaları yüksek duyarlılık ve özgüllükle sınıflandırabilmiştir (Crocco ve ark., 2023).

Bazı çalışmalarda retina üzerinden Alzheimer patolojilerini izlemek adına FTIR spektroskopisi kullanılmıştır. Gaber ve arkadaşlarının (2023) retina dokusu üzerinde yaptığı çalışmada, Alzheimer modelinde FTIR analizi, hidrojen bağlarının oluşumu veya kırılması, lipid zincir uzunluğu ve dallanmasında değişiklikler, ayrıca retina dokusunda lipid içeriğinde azalma ve karbonlaşma eğilimi gibi moleküler dönüşümleri ortaya koymuştur. Ayrıca Paraskevaidi ve arkadaşları (2023), oral bukkal hücrelerinden elde edilen spektrumlarda amid I, amid II ve fosfat bölgelerindeki değişimlerin Alzheimer hastalarında belirgin şekilde farklı olduğunu göstermiştir. Bu sonuç periferik hücrelerde bile hastalığa özgü biyokimyasal izlerin yakalanabileceğini ve FTIR'ın erken tanı potansiyelini göstermektedir.

İnme örneklerinde FTIR görüntüleme teknikleri, etkilenen beyin bölgelerinde biyokimyasal dağılım farklılıklarını haritalayabilmektedir. Özellikle lipid ve protein yoğunluklarının azaldığı, lipid peroksidasyonunun arttığı ve amid I bölgesinde proteinin β -tabaka formuna yöneldiği öne çıkan bulgulardır. Böylece etkilenen ve sağlam doku arasındaki moleküler ayrım görsel ve sayısal olarak yapılabilir (Boseley ve ark., 2024).

3.4 Kardiyovasküler Hastalıklarda FTIR Uygulamaları

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenleri arasında yer almakta ve özellikle ateroskleroz, miyokard enfarktüsü, kalp kapak hastalıkları ve kalp yetmezliği gibi tabloları içermektedir (WHO, 2025). Bu hastalıklarda temel patolojik süreç, hücre ve doku düzeyinde lipid oksidasyonu, protein denatürasyonu, kalsifikasyon ve inflamasyon gibi biyokimyasal değişimlerle karakterizedir (Vekic ve ark. 2023; Nicoll ve ark., 2015; Kim ve Jang, 2024). Bu nedenle FTIR spektroskopisi, bu değişimlerin erken dönemde saptanmasında ve tanısal biyobelirteçlerin belirlenmesinde umut vadeden bir araç olarak görülmektedir (Pioppi ve ark., 2023; Mamarelis ve ark., 2010).

Ateroskleroz, damar duvarında lipit birikimi, kolajen yeniden yapılanması ve fibröz plak oluşumu ile seyreden kronik bir inflamatuvar süreçtir (Libby ve ark., 2019). FTIR spektroskopisi, bu sürecin temel biyokimyasal bileşenlerini analiz ederek damar duvarındaki biyomoleküllerin nicel bileşimlerini göstermede güçlü bir araçtır (Manoharan ve ark., 1993). Özellikle ATR-FTIR ve mikrospektroskopi yaklaşımları, aterosklerotik plakların histokimyasal dağılımını yüksek uzaysal çözünürlükle haritalandırabilmekte ve spektral profillerin histopatolojik evrelerle uyumlu olduğunu göstermektedir (Anastassopoulou ve ark., 2021). Yakın dönemde yapılan başka bir çalışmada FTIR-ATR, kemometrik ve makine öğrenmesi yöntemleriyle birlikte kullanılarak karotis arter stenozuna özgü spektral belirteçler tanımlanmış, bu bulguların aterosklerotik sürecin evresini belirlemede yüksek doğruluk sağladığı bildirilmiştir (Kemiş ve ark., 2024). Bu tür analizler, biyopsi veya otopsi örneklerinde aterosklerotik progresyonun moleküler düzeyde izlenmesine olanak sağlayarak FTIR'ın kardiyovasküler patolojideki translasyonel potansiyelini ortaya koymaktadır.

Klinik tanıda en erişilebilir örneklerden biri olan serum, FTIR temelli analizlerde kardiyovasküler hastalıkların metabolik izlerinin değerlendirilmesinde önemli bir biyolojik materyal olarak öne çıkmaktadır. Örneğin Khanmohammadi ve arkadaşları (2015), 82 bireyden elde edilen serum örneklerini ATR-FTIR spektroskopisiyle analiz etmiş ve kolin düzeylerine dayalı kardiyovasküler biyotanımlama yaklaşımını geliştirmiştir. Çalışmada elde edilen FTIR spektrumları, sağlıklı ve kalp hastalığı olan bireyleri ayırt etmede yüksek doğruluk göstermiştir.

Kardiyak cerrahide kullanılan biyoprotez ve valvüler materyallerin uzun dönem stabilitesi, oksidatif hasar, kalsifikasyon ve kolajen yapısının korunmasıyla doğrudan ilişkilidir (Kostyunin ve ark., 2020). Bu bağlamda FTIR spektroskopisi, biyomateryallerin moleküler bütünlüğünü değerlendirmek için hem tanısal hem de kalite kontrol aracı olarak kullanılmaktadır. Bu analizler, biyoprotezlerin yaşlanma sürecinde yapısal bütünlüklerinin korunup korunmadığını belirlemeye ve implant ömrünün öngörülmesine olanak tanımaktadır (Welzel ve ark., 2022; Liu ve ark., 2021).

3.5. Metabolik Hastalıklarda FTIR Uygulamaları

Diabet, metabolik sendrom (MetS), obezite ve dislipidemi, lipit-protein-karbonhidrat metabolizmasında özgün kimyasal değişikliklere yol açar ve bu değişimler FTIR spektrumlarına yansır (Cameron ve ark., 2022). ATR-FTIR ile serum örnekleri kullanılarak kemometrik modelleme eşliğinde yapılan bir çalışmada pre-diyabet/diyabet ayrımı klinik açıdan anlamlı doğruluklara ulaşmış, ayrımın özellikle amid I/II ile karbonhidrat bantlarındaki farklılıklara dayandığı

gösterilmiştir (Pang ve ark., 2024). Protein glikasyonunun titreşimsel imzaları da deneysel modellerle doğrulanmıştır: FTIR-ATR ve raman, glikozla inkübe edilen albümin/lizozim örneklerini glikasyona uğramamış olmayanlardan güvenle ayırabilmiştir; bu bulgu diyabetik ortamdaki glikasyonun FTIR ile doğrudan izlenebilirliğini destekler (McAven ve ark., 2020). Diyabetin non-invaziv tanısında vücut sıvılarına (kan, idrar, tükürük) yönelik güncel kapsamlı derlemeler de FTIR'ın erken saptama ve izlemdeki potansiyelini özetlemektedir (Yin ve ark., 2024).

Metabolik sendromda görülen dislipidemi ve sistemik inflamasyon, organizmada belirgin biyokimyasal yeniden yapılanmalara yol açmaktadır (Athysos ve ark., 2011). Bu bağlamda, ATR-FTIR ile elde edilen spektrumlarda özellikle lipit bantları ile protein bölgesindeki yapısal farklılıklar MetS'li ve sağlıklı bireyler arasında hızlı biçimde sınıflandırma sağlamıştır. Örneğin yapılan bir çalışmada, 74 bireyden alınan plazma örnekleri ATR-FTIR ve kemometri metodlarıyla incelenmiş; kontrol ve MetS grupları %100 duyarlılık ve özgüllükle ayırt edilmiştir (de Souza ve ark., 2023).

Obezite ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklar da serum/plazma FTIR spektrumlarında lipit modifikasyonlarını ve protein ikincil yapı değişimlerini yansıtmaktadır. Çocukluk çağı obezitesi üzerine yapılan bir FTIR çalışmasında, glukoz, lipit ve protein bölgelerinde saptanan değişimlerin biyokimyasal parametrelerle (trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, glukoz ve insülin düzeyleri) güçlü korelasyonlar gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgular, spektral değişimlerin obeziteye bağlı metabolik yeniden yapılanmayı doğrudan yansıttığını göstermektedir (Guleken ve ark., 2024). Benzer biçimde dislipidemi alt tiplerinin örneğin hipertrigliseridemi ve hiperkolesteroleminin ayırt edilmesinde de ATR-FTIR dikkat çekici bir araç olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntemde elde edilen spektrumlar, çok değişkenli istatistiksel analiz yaklaşımları ile değerlendirildiğinde, plazma lipit profillerine özgü moleküler imzaların ayırt edilmesini mümkün kılmaktadır. Özellikle kemometrik modeller, spektral verilerden klinik sınıflandırmaya yüksek doğrulukla ulaşılmasını sağlamaktadır (de Souza ve ark., 2023).

4. FTIR Spektroskopisinin Biyofiziksel Uygulamaları

Model membran sistemleri, biyolojik membranların karmaşık yapısını sadeleştirerek lipit-lipit, lipit-protein veya lipit-ilaç etkileşimlerinin moleküler düzeyde izlenmesine olanak sağlar. Bu sistemler, farklı lipit bileşimleri ve fiziksel koşullar altında membran yapısındaki düzenlilik, akışkanlık, faz davranışı ve baş grup etkileşimlerinin ayrıntılı biçimde incelenmesini mümkün kılar (Chen ve ark., 2024).

Model membranlarda en sık incelenen özelliklerden biri, lipitlerin sıcaklığa bağlı faz geçişleridir. Lipit zincirlerinin düzenlenme derecesi, FTIR spektrumlarında özellikle CH₂ asimetrik ve simetrik gerilme bantlarındaki dalga sayısı kaymaları ile takip edilir. Jel fazdan sıvı kristal faza geçişte bu bantlar genellikle daha yüksek dalga sayılarına kayar; bu da zincirlerin daha düzensiz hale geldiğini gösterir; buna karşın düşük sıcaklıklarda gözlenen sıkı paketlenme, bantların düşük dalga sayısına kaymasıyla ifade edilir. Bu yaklaşım, lipit faz geçişlerinin entalpik doğasını ve kooperatif karakterini yalnızca termodinamik değil, moleküler düzeyde de tanımlamaya olanak verir (Lewis ve McElhaney, 1993). Mantsch ve arkadaşları (1981), fosfatidiletanolamin esaslı model membran sistemlerinde bu yaklaşımı kullanarak zincir erime davranışlarını ve kooperatif geçişleri tanımlamıştır.

Farklı lipit bileşenlerinin karıştırılmasıyla elde edilen model membranlar, FTIR açısından daha zengin bir spektral profil sunar. Özellikle doymuş ve doymamış zincirli fosfolipitlerin bir arada bulunduğu karışımlarda, CH₂ bantlarının çift fazlı davranış göstermesi mikroskobik domainlerin varlığına işaret eder. Bu durum, karışık sistemlerde termodinamik geçişlerin tek bir ana faz geçiş sıcaklığı (T_m) değeriyle tanımlanamayacağını, aksine mikro düzeyde ayrışmaların bulunduğunu ortaya koyar (Chia ve Mendelsohn, 1996; Klaiss-Luna ve Manrique-Moreno, 2022). Fidorra ve arkadaşları (2009), FTIR verilerini diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC) ve Monte Carlo simülasyonlarıyla birleştirerek iki-lipitli sistemlerdeki mikroskobik faz ayrışmasını ayrıntılı biçimde göstermiştir.

FTIR yalnızca zincir konformasyonlarını değil, lipit baş grubunun su ve iyonlarla kurduğu etkileşimleri de yüksek hassasiyetle izleyebilir. Ester karbonil (C=O) ve fosfat (PO₂⁻) bantları, membranın arayüz bölgesindeki hidrasyon durumunu ve hidrojen bağlanma ağını yansıtır. Hidrasyonun artması genellikle fosfat bandında düşük dalga sayısına kaymaya neden olur; bu da baş grup çevresinde daha yoğun su etkileşimi anlamına gelir. Bu değişimlerin hassas biçimde ölçülmesi, membran yüzeyinin polaritesinin ve yük yoğunluğunun bileşime veya çevresel koşullara bağlı nasıl değiştiğini anlamada son derece değerlidir (Binder ve Zschörnig, 2002).

İlaç-model membran etkileşimleri, ilaçların biyoyararlanımı ve hücre geçirgenliği açısından kritik bir konudur; FTIR spektroskopisi bu etkileşimleri doğrudan gözlemleyebilme yeteneğiyle sıkça tercih edilir (Le-Deygen ve ark., 2022). Örneğin, ibuprofenin dimiristoilfosfatidilkolin (DMPC) membranlarına polar/apolar arayüzde bağlanarak ön faz geçişini baskıladığı, baş grup hidrasyonunu artırdığı ve ATR-FTIR ile bu değişimlerin izlendiği gösterilmiştir (Aloi ve ar., 2018). İbuprofen, naproksen ve diklofenak gibi steroid olmayan anti-

inflatuar ilaçların (NSAID) DMPC lipozomlarıyla etkileşiminin ATR-FTIR ile incelendiği bir çalışmada, bu ilaçların öncelikle fosfat baş grup bölgesine bağlandığı ve bu etkileşimin hidrokarbon zincirlerinin düzenini azaltarak membran akışkanlığını artırdığı gösterilmiştir (Moreno ve ark., 2009). Doksorubisinin DPPC model membranlarında oluşturduğu fiziksel etkilerin FTIR ve DSC teknikleriyle incelendiği bir çalışmada, ilacın fosfatidil baş gruplarına bağlanmasının PO_2^- bandında daha yüksek dalga sayılarına kaymaya yol açarken, bu etkileşim lipit zincirlerinin erime sürecindeki kooperatifliği azaltarak faz geçişinin daha heterojen bir karakter kazanmasına neden olmuştur (Mady ve ark., 2012). Amfoterisin B'nin DPPC membranlarıyla etkileşimi incelendiğinde, FTIR verileri bu molekülün sterol içeriğine duyarlı özgül bir yerleşim gösterdiğini ortaya koymuştur. Kolesterol ve ergosterol varlığında gözlenen karakteristik bant değişimleri, ilacın sterolle kompleks oluşturarak lipit düzenini yeniden şekillendirdiğini doğrulamaktadır (Gagoş ve Arczewska, 2012). Pirfenidonun, DPPC ve kolesterol içeren lipozomlarla etkileşimini inceleyen ATR-FTIR analizleri, molekülün öncelikli olarak karbonil grubuna bağlandığını ve bu etkileşimin daha az hidratlanmış $C=O$ alt popülasyonlarının oranını artırdığını ortaya koymuştur. Kolesterolün varlığı ise karbonil bölgesindeki hidratasyon düzenini belirgin biçimde değiştirmiştir (Le-Deygen ve ark., 2022).

5. Gelecek Perspektifler ve Disiplinler Arası Entegrasyon

FTIR spektroskopisi, teknolojik yenilikler ve disiplinler arası iş birliklerinin artmasıyla birlikte, yakın gelecekte biyomedikal araştırmaların vazgeçilmez bileşenlerinden biri haline gelmektedir. Tıp, biyofizik, farmasötik ve klinik biyoloji başta olmak üzere çok sayıda disiplinle bütünleşmiş biçimde kullanılan FTIR, moleküler biyobelirteçlerin hızlı, düşük maliyetli ve bütüncül değerlendirmesini mümkün kılmaktadır (Valente ve ark., 2025). Bununla birlikte, klinik geçerlilik testlerinin tamamlanması, veri standardizasyonu ve düzenleyici onay süreçlerinin netleştirilmesi, yöntemin translasyonel aşamaya taşınmasında kritik öneme sahiptir (Cameron ve ark., 2022).

Kanser araştırmalarında titreşim spektroskopinin rolü giderek genişlemekte; FTIR, erken tanı, tedaviye yanıt izleme ve cerrahi yönlendirme süreçlerinde potansiyel bir tamamlayıcı teknoloji olarak öne çıkmaktadır (Mamede ve ark., 2021). Özellikle meme tümörlerinin ATR-FTIR temelli sınıflandırmasında doğruluk oranlarının artırılması ve yöntemin klinik protokollere entegrasyonu, gelecekteki öncelikli hedefler arasında yer almaktadır (Adeleke ve ark., 2025). Klinik laboratuvarlarda FTIR tabanlı platformların rutin kullanıma girmesi, biyobelirteç temelli tanının hızlanmasına ve tanısal süreçlerin standartlaşmasına katkı sağlayacaktır (De Bruyne ve ark., 2018).

Ağız kanserleri ve potansiyel malign lezyonlarda yapılan FTIR tabanlı meta-analizler, yöntemin rutin tarama aracı olarak uygulanabilirliğini güçlü biçimde desteklemektedir (Shrivastava ve ark., 2023). Sıvı biyopsilerdeki son gelişmeler ise FTIR'nin, non-invaziv kanser tanısında yaygın bir çözüm haline gelebileceğini göstermektedir (Delrue ve ark., 2025). Ayrıca, viral enfeksiyonların (özellikle COVID-19) hızlı saptanmasında taşınabilir FTIR cihazlarının kullanımı, pandemi yönetimi ve acil tanı uygulamaları için stratejik bir açılım sunmaktadır (Zhang ve ark., 2023).

FTIR'nin klinik ortama entegrasyonu, yalnızca donanım gelişimiyle değil, aynı zamanda yapay zekâ destekli veri analizi ve biyoinformatik altyapıların olgunlaşmasıyla da hız kazanmaktadır (Finlayson ve ark., 2019). Mikrobiyolojide FTIR temelli spektral parmak izi analizi, bakteri suşlarının ayırımında ve antibiyotik direnç profillemesinde umut verici sonuçlar vermektedir (Novais ve ark., 2019). Son olarak, hücre, doku ve keratinize biyolojik örneklerin FTIR ile analizi üzerine yürütülen güncel çalışmalar, kişiselleştirilmiş tıp ve metabolik fenotipleme alanlarında yeni bir dönemi başlatmaktadır (Al-Kelani ve Buthelezi, 2024).

6. Sonuç

FTIR spektroskopisi, biyolojik sistemlerin moleküler yapısını çözümlemede hem deneysel doğruluk hem de çok yönlü uygulama kapasitesiyle öne çıkmaktadır. Model membranlardan hücre ve doku analizlerine, farmasötik etkileşimlerden klinik tanıya kadar uzanan geniş kullanım alanı, yöntemin biyofizik ve moleküler biyoloji arasındaki köprüyü güçlendirmektedir. Günümüzde FTIR, yalnızca bir analitik araç değil, aynı zamanda biyobelirteç keşfi, ilaç etkileşimi analizleri ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının geliştirilmesinde stratejik bir platform olarak değerlendirilmektedir. Yakın gelecekte yapay zekâ destekli veri işleme, mikroakışkan sistemlerle entegrasyon ve taşınabilir cihaz teknolojilerindeki ilerlemeler, FTIR'nin klinik ve translasyonel araştırmalardaki etkisini daha da artıracaktır. Böylece, moleküler düzeyde sağladığı özgün bilgilerle FTIR spektroskopisi, biyomedikal bilimlerin geleceğinde yenilikçi ve dönüştürücü bir rol üstlenmeye devam edecektir.

Referanslar:

- Abdelkhalik, A., Erfan, M., Mortada, B., Gaber, M., Saeed, S., Ismail, G., ... & Khalil, D. (2025). Rapid reagent free COVID19 detection using MEMS based FTIR spectroscopy and machine learning in NIR and MIR regions. *Scientific Reports*, 15(1), 35014.
- Abu-Aqil, G., Suleiman, M., Lapidot, I., Huleihel, M., & Salman, A. (2024). Infrared spectroscopy-based machine learning algorithms for rapid detection of *Klebsiella pneumoniae* isolated directly from patients' urine and determining its susceptibility to antibiotics. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 314, 124141.
- Adeleke, S. T., Igbeneghu, C., & Iyiola, S. (2025). Diagnostic Performance of ATR-FTIR Spectroscopy in Discriminating Normal Breast Tissue and Breast Tumors. *Cancer Screening and Prevention*, (000), 0-0.
- Ahn, H., Song, H., Shin, D. M., Kim, K., & Choi, J. R. (2018). Emerging optical spectroscopy techniques for biomedical applications—A brief review of recent progress. *Applied Spectroscopy Reviews*, 53(2-4), 264-278.
- Al-Kelani, M., & Buthelezi, N. (2024). Advancements in medical research: Exploring Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy for tissue, cell, and hair sample analysis. *Skin Research and Technology*, 30(6), e13733.
- Aloi, E., Rizzuti, B., Guzzi, R., & Bartucci, R. (2018). Association of ibuprofen at the polar/apolar interface of lipid membranes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 654, 77-84.
- Anagaw, Y. K., Bizuneh, G. K., Feleke, M. G., Limenh, L. W., Geremew, D. T., Worku, M. C., ... & Ayenew, W. (2025). Application of Fourier transform infrared spectroscopy on Breast cancer diagnosis combined with multiple algorithms: A systematic review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 104579.
- Anastassopoulou, J., Mamarelis, I., & Theophanides, T. (2021). Study of the development of carotid artery atherosclerosis upon oxidative stress using infrared spectroscopy and scanning electron microscopy. *OBM Geriatrics*, 5(4), 1-22.
- Athyros, V. G., Tziomalos, K., Karagiannis, A., & Mikhailidis, D. P. (2011). Dyslipidaemia of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: the case for residual risk reduction after statin treatment. *The open cardiovascular medicine journal*, 5, 24.
- Baker, M. J., Hussain, S. R., Lovergne, L., Untereiner, V., Hughes, C., Lukaszewski, R. A., ... & Sockalingum, G. D. (2016). Developing and understanding biofluid vibrational spectroscopy: a critical review. *Chemical Society Reviews*, 45(7), 1803-1818.

- Baldini, F. (2024). Screening of malaria infections in human blood samples with varying parasite densities and anaemic conditions using AI-Powered mid-infrared spectroscopy.
- Banyay, M., Sarkar, M., & Gräslund, A. (2003). A library of IR bands of nucleic acids in solution. *Biophysical chemistry*, 104(2), 477-488.
- Barth, A. (2007). Infrared spectroscopy of proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1767(9), 1073-1101.
- Beć, K. B., Grabska, J., & Huck, C. W. (2020). Biomolecular and bioanalytical applications of infrared spectroscopy—A review. *Analytica chimica acta*, 1133, 150-177.
- Bellisola, G., & Sorio, C. (2011). Infrared spectroscopy and microscopy in cancer research and diagnosis. *American journal of cancer research*, 2(1), 1.
- Binder, H., & Zschörnig, O. (2002). The effect of metal cations on the phase behavior and hydration characteristics of phospholipid membranes. *Chemistry and physics of lipids*, 115(1-2), 39-61.
- Boseley, R. E., Sylvain, N. J., Peeling, L., Kelly, M. E., & Pushie, M. J. (2024). A review of concepts and methods for FTIR imaging of biomarker changes in the post-stroke brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1866(3), 184287.
- Cameron, J. M., Rinaldi, C., Rutherford, S. H., Sala, A., G. Theakstone, A., & Baker, M. J. (2022). Clinical spectroscopy: lost in translation?. *Applied spectroscopy*, 76(4), 393-415.
- Chen, X., Al-Mualem, Z. A., & Baiz, C. R. (2024). Lipid landscapes: Vibrational spectroscopy for decoding membrane complexity. *Annual Review of Physical Chemistry*, 75.
- Chia, N. C., & Mendelsohn, R. (1996). Conformational disorder in unsaturated phospholipids by FTIR spectroscopy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1283(2), 141-150.
- Crocco, M. C., Moyano, M. F. H., Annesi, F., Bruno, R., Pirritano, D., Del Giudice, F., ... & Guzzi, R. (2023). ATR-FTIR spectroscopy of plasma supported by multivariate analysis discriminates multiple sclerosis disease. *Scientific Reports*, 13(1), 2565.
- De Bruyne, S., Speckaert, M. M., & Delanghe, J. R. (2018). Applications of mid-infrared spectroscopy in the clinical laboratory setting. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 55(1), 1-20.
- de Souza, N. M. P., Machado, B. H., Koche, A., da Silva Furtado, L. B. F., Becker, D., Corbellini, V. A., & Rieger, A. (2023). Detection of metabolic syndrome with ATR-FTIR spectroscopy and chemometrics in blood

- plasma. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 288, 122135.
- de Souza, N. M. P., Machado, B. H., Koche, A., da Silva Furtado, L. B. F., Becker, D., Corbellini, V. A., & Rieger, A. (2023). Discrimination of dyslipidemia types with ATR-FTIR spectroscopy and chemometrics associated with multivariate analysis of the lipid profile, anthropometric, and pro-inflammatory biomarkers. *Clinica Chimica Acta*, 540, 117231.
- Delrue, C., De Bruyne, S., & Speeckaert, M. M. (2025). The Promise of Infrared Spectroscopy in Liquid Biopsies for Solid Cancer Detection. *Diagnostics*, 15(3), 368.
- Fadlelmoula, A., Pinho, D., Carvalho, V. H., Catarino, S. O., & Minas, G. (2022). Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy to analyse human blood over the last 20 years: a review towards lab-on-a-chip devices. *Micromachines*, 13(2), 187.
- Fidorra, M., Heimburg, T., & Seeger, H. M. (2009). Melting of individual lipid components in binary lipid mixtures studied by FTIR spectroscopy, DSC and Monte Carlo simulations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1788(3), 600-607.
- Finlayson, D., Rinaldi, C., & Baker, M. J. (2019). Is infrared spectroscopy ready for the clinic?. *Analytical chemistry*, 91(19), 12117-12128.
- Gaber, H. A., Aly, E. M., Mohamed, E. S., Elfoly, M., Rabie, M. A., Talaat, M. S., & El-Sayed, E. S. M. (2023). Linking cognitive impairment with amyloid- β accumulation in Alzheimer's disease: insights from behavioral tests and FTIR spectroscopy. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 7(1), 1187-1200.
- Gagoś, M., & Arczewska, M. (2012). FTIR spectroscopic study of molecular organization of the antibiotic amphotericin B in aqueous solution and in DPPC lipid monolayers containing the sterols cholesterol and ergosterol. *European Biophysics Journal*, 41(8), 663-673.
- Griffiths PR, de Haseth JA. Fourier Transform Onfrared Spectrometry. 2nd ed. Wiley-Interscience; 2007.
- Guleken, Z., Ceylan, Z., Çeçen, S., Elgörmüş, Y., Cebulski, J., & Depciuch, J. (2024). Quantitative or qualitative biomolecular changes in blood serum composition induced by childhood obesity: A Fourier transform infrared examination. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 313, 124153.
- Kačuráková, M., & Mathlouthi, M. (1996). FTIR and laser-Raman spectra of oligosaccharides in water: characterization of the glycosidic bond. *Carbohydrate research*, 284(2), 145-157.

- Kassem, A., Abbas, L., Coutinho, O., Opara, S., Najaf, H., Kasperek, D., ... & Tiquia-Arashiro, S. (2023). Applications of Fourier Transform-Infrared spectroscopy in microbial cell biology and environmental microbiology: advances, challenges, and future perspectives. *Frontiers in microbiology*, 14, 1304081.
- Kęsik, J. J., Paja, W., Jakubczyk, P., Khalavka, M., Terlecki, P., Iłzecki, M., ... & Depciuch, J. (2024). Determination of spectroscopy marker of atherosclerotic carotid stenosis using FTIR-ATR combined with machine learning and chemometrics analyses. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 62, 102788.
- Khanmohammadi, M., Mozaffari, F., Garmarudi, A. B., & Rouchi, M. B. (2015). Cardiovascular budiagnosis by infrared spectroscopy through choline determination. *Analytical Methods*, 7(20), 8561-8567.
- Kim, S., & Jang, Y. (2024). Inflammation in atherosclerotic cardiovascular diseases: Biomarkers to therapeutics in clinical settings. *Journal of Cardiovascular Intervention*, 3.
- Klaiss-Luna, M. C., & Manrique-Moreno, M. (2022). Infrared spectroscopic study of multi-component lipid systems: A closer approximation to biological membrane fluidity. *Membranes*, 12(5), 534.
- Kostyunin, A. E., Yuzhalin, A. E., Rezvova, M. A., Ovcharenko, E. A., Glushkova, T. V., & Kutikhin, A. G. (2020). Degeneration of bioprosthetic heart valves: update 2020. *Journal of the American Heart Association*, 9(19), e018506.
- Le-Deygen, I. M., Safronova, A. S., Mamaeva, P. V., Kolmogorov, I. M., Skuredina, A. A., & Kudryashova, E. V. (2022). Drug–membrane interaction as revealed by spectroscopic methods: The role of drug structure in the example of rifampicin, levofloxacin and rapamycin. *Biophysica*, 2(4), 353-365.
- Lewis, R. N., & McElhaney, R. N. (2013). Membrane lipid phase transitions and phase organization studied by Fourier transform infrared spectroscopy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1828(10), 2347-2358.
- Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., & Bittencourt, M. S. (2019). 514 Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nature reviews Disease primers*, 5(56), 515.
- Lin, M., Lu, H. C., Lin, H. W., Pan, S. W., Cheng, B. M., Tseng, T. R., ... & Ho, M. L. (2025). Fast Screening of Tuberculosis Patients Based on Analysis of Plasma by Infrared Spectroscopy Coupled with Machine Learning Approaches. *ACS omega*, 10(12), 11817-11827.

- Liu, D., Caliskan, S., Rashidfarokhi, B., Oldenhof, H., Jung, K., Sieme, H., ... & Wolkers, W. F. (2021). Fourier transform infrared spectroscopy coupled with machine learning classification for identification of oxidative damage in freeze-dried heart valves. *Scientific reports*, 11(1), 12299.
- López-Mendoza, C. M., Medellín-Castillo, N. A., Mizaikoff, B., Benitez-Arvizu, G., Krebs, P., Díaz de León-Martínez, L., & Alcántara-Quintana, L. E. (2024). Infrared biospectroscopy as a rapid screening tool for COVID-19 diagnosis. *Discover Viruses*, 1(1), 3.
- Lovergne, L., Ghosh, D., Schuck, R., Polyzos, A. A., Chen, A. D., Martin, M. C., ... & McMurray, C. T. (2021). An infrared spectral biomarker accurately predicts neurodegenerative disease class in the absence of overt symptoms. *Scientific Reports*, 11(1), 15598.
- Lurie-Weinberger, M. N., Temkin, E., Kastel, O., Bechor, M., Bychenko-Banyas, D., Efrati-Epchtien, R., ... & Antimicrobial Resistance Surveillance Group Golan-Shany Orit 3 Keidar-Friedman Danielle 4 Lellouche Jonathan 5 Levy-Sadot Chen 6 Haider-Morgan Lina 7 Nathan Ruth Bar 8 Salach Ola 9 Schindler Yehudit 10 Harari Orna Schwartz 11 Strauss Merav 12. (2025). Use of a national repository of Fourier-transform infrared spectroscopy spectra enables fast detection of silent outbreaks and prevention of spread of new antibiotic-resistant sequence types. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 14(1), 34.
- Mady, M. M., Shafaa, M. W., Abbase, E. R., & Fahium, A. H. (2012). Interaction of doxorubicin and dipalmitoylphosphatidylcholine liposomes. *Cell biochemistry and biophysics*, 62(3), 481-486.
- Magalhaes, S., Goodfellow, B. J., & Nunes, A. (2021). FTIR spectroscopy in biomedical research: How to get the most out of its potential. *Applied Spectroscopy Reviews*, 56(8-10), 869-907.
- Magno, G. M., Lotilla, G. E., Ambrosio, E. R., Nagera, F. L., Grino, M. I., Castro, M. R., ... & Albano, P. M. (2024). Blood-Based FTIR Spectroscopy as a Minimally Invasive Diagnostic Method for Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 25(5), 1487.
- Mamarelis, I., Pissaridi, K., Dritsa, V., Kotileas, P., Tsiligiris, V., Tzilalis, V., & Anastassopoulou, J. (2010). Oxidative stress and atherogenesis. An FT-IR spectroscopic study. *In vivo*, 24(6), 883-888.
- Mamede, A. P., Santos, I. P., Batista de Carvalho, A. L., Figueiredo, P., Silva, M. C., Tavares, M. V., ... & Batista de Carvalho, L. A. (2021). A new look into cancer—a review on the contribution of vibrational spectroscopy on early diagnosis and surgery guidance. *Cancers*, 13(21), 5336.

- Manoharan, R., Baraga, J. J., Rava, R. P., Dasari, R. R., Fitzmaurice, M., & Feld, M. S. (1993). Biochemical analysis and mapping of atherosclerotic human artery using FT-IR microspectroscopy. *Atherosclerosis*, 103(2), 181-193.
- Mantsch, H. H., Martin, A., & F. D. G. (1981). Characterization by infrared spectroscopy of the bilayer to nonbilayer phase transition of phosphatidylethanolamines. *Biochemistry*, 20(11), 3138-3145.
- McAvan, B. S., France, A. P., Bellina, B., Barran, P. E., Goodacre, R., & Doig, A. J. (2020). Quantification of protein glycation using vibrational spectroscopy. *Analyt*, 145(10), 3686-3696.
- Miller, L. M., Bourassa, M. W., & Smith, R. J. (2013). FTIR spectroscopic imaging of protein aggregation in living cells. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-biomembranes*, 1828(10), 2339-2346.
- Mitrea, C., Bollig-Fischer, A., Voichița, C., Donato, M., Romero, R., & Drăghici, S. (2020). Detecting qualitative changes in biological systems. *Scientific Reports*, 10(1), 8146.
- Moreno, M. M., Garidel, P., Suwalsky, M., Howe, J., & Brandenburg, K. (2009). The membrane-activity of Ibuprofen, Diclofenac, and Naproxen: A physico-chemical study with lecithin phospholipids. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1788(6), 1296-1303.
- Mwanga, E. P., Kweyamba, P. A., Siria, D. J., Mshani, I. H., Mchola, I. S., Makala, F. E., ... & Okumu, F. O. (2024). Reagent-free detection of Plasmodium falciparum malaria infections in field-collected mosquitoes using mid-infrared spectroscopy and machine learning. *Scientific Reports*, 14(1), 12100.
- Naumann, D. (2001). FT-infrared and FT-Raman spectroscopy in biomedical research. *Applied spectroscopy reviews*, 36(2-3), 239-298.
- Neves, M. M., Guerra, R. F., de Lima, I. L., Arrais, T. S., Guevara-Vega, M., Ferreira, F. B., ... & Silva, M. V. D. (2024). Perspectives of FTIR as promising tool for pathogen diagnosis, sanitary and welfare monitoring in animal experimentation models: a review based on pertinent literature. *Microorganisms*, 12(4), 833.
- Nicoll, R., Howard, J. M., & Henein, M. Y. (2015). A review of the effect of diet on cardiovascular calcification. *International journal of molecular sciences*, 16(4), 8861-8883.
- Novais, Â., Freitas, A. R., Rodrigues, C., & Peixe, L. (2019). Fourier transform infrared spectroscopy: unlocking fundamentals and prospects for bacterial strain typing. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(3), 427-448.

- Pang, W., Xing, Y., Morais, C. L., Lao, Q., Li, S., Qiao, Z., ... & Zhang, Z. (2024). Serum-based ATR-FTIR spectroscopy combined with multivariate analysis for the diagnosis of pre-diabetes and diabetes. *Analyst*, 149(2), 497-506.
- Paraskevaïdi, M., Karim, S., Santos, M., Lima, K., & Crean, S. (2024). The use of ATR-FTIR spectroscopy for the diagnosis of Alzheimer's disease using oral buccal cells. *Applied Spectroscopy Reviews*, 59(8), 1021-1035.
- Pioppi, L., Parvan, R., Samrend, A., Silva, G. J. J., Paolantoni, M., Sassi, P., & Cataliotti, A. (2023). Vibrational spectroscopy identifies myocardial chemical modifications in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 617.
- Shahid, Z., Naseer, K., Hussain, I., & Qazi, J. (2025). Lyophilized nasal swabs for COVID-19 detection by ATR-FTIR spectroscopy: Machine learning-based approach. *Biophysical Chemistry*, 107459.
- Shrivastava, P. K., Kumar, A., Aggarwal, Y., Kumar, A., Agrawal, A., & Rai, A. (2023). Diagnostic accuracy of Vibrational spectroscopy in the diagnosis of oral potentially malignant and malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 19(2), 151-158.
- Sitnikova, V. E., Kotkova, M. A., Nosenko, T. N., Kotkova, T. N., Martynova, D. M., & Uspenskaya, M. V. (2020). Breast cancer detection by ATR-FTIR spectroscopy of blood serum and multivariate data-analysis. *Talanta*, 214, 120857.
- Smith, B. C. (2011). *Fundamentals of Fourier transform infrared spectroscopy*. CRC press.
- Stuart, B. H. (2006). Infrared spectroscopy of biological applications. *Encyclopedia of analytical chemistry: Applications, theory and instrumentation*.
- Su, K. Y., & Lee, W. L. (2020). Fourier transform infrared spectroscopy as a cancer screening and diagnostic tool: A review and prospects. *Cancers*, 12(1), 115.
- Tiernan, H., Byrne, B., & Kazarian, S. G. (2020). ATR-FTIR spectroscopy and spectroscopic imaging for the analysis of biopharmaceuticals. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 241, 118636.
- Tkachenko, K., Esteban-Díez, I., González-Sáiz, J. M., Pérez-Matute, P., & Pizarro, C. (2022). Dual classification approach for the rapid discrimination of metabolic syndrome by FTIR. *Biosensors*, 13(1), 15.

- Tuon, F. F., Suss, P. H., Orthis, G. B., & Silva, K. O. (2025). Evaluation of the I-dOne System for Rapid Bacterial Identification: A Diagnostic Accuracy Study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 116955.
- Valente, P. A., Mota, S. I., Teixeira, A., Ferreira, E., Sarmiento, H., Cipriano, I., ... & Oliveira, P. J. (2025). Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy as a Tool to Characterize Exercise and Physical Activity: A Systematic Review. *Sports Medicine*, 55(2), 459-472.
- Vekic, J., Stromsnes, K., Mazzalai, S., Zeljkovic, A., Rizzo, M., & Gambini, J. (2023). Oxidative stress, atherogenic dyslipidemia, and cardiovascular risk. *Biomedicines*, 11(11), 2897.
- Wan, Q. S., Wang, T., & Zhang, K. H. (2017). Biomedical optical spectroscopy for the early diagnosis of gastrointestinal neoplasms. *Tumor Biology*, 39(7), 1010428317717984.
- Welzel, C., König, U., Jannasch, A., Matschke, K., Tugtekin, S. M., Dittfeld, C., & Steiner, G. (2022). Infrared Spectroscopic Verification of a α -Helical Collagen Structure in Glutaraldehyde-Free Crosslinked Bovine Pericardium for Cardiac Implants. *Life*, 12(12), 2035.
- Workman, Jr., J. (2024). A review of the latest research applications using FT-IR spectroscopy. *Spectroscopy Supplements*, 39(s8), 22–28.
- Yang, X., Ou, Q., Qian, K., Yang, J., Bai, Z., Yang, W., ... & Liu, G. (2021). Diagnosis of lung cancer by ATR-FTIR spectroscopy and chemometrics. *Frontiers in Oncology*, 11, 753791.
- Yin, J., Wang, G., Zhang, X., Zhang, Z., Gao, Y., Pan, W., & Cao, H. (2024). Advances in Fourier infrared spectroscopy for noninvasive diagnosis of diabetes mellitus: Analysis and prospects for application based on blood, urine and saliva samples. *Microchemical Journal*, 207, 111764.
- Zambrano, A., Trilleras, J., Arana, V. A., Lima, K. M., Neves, A. C., Morais, C. L., ... & Carmona, C. (2025). ATR-FTIR and multivariate analysis for differential diagnosis of dengue and leptospirosis: a feasibility study. *Scientific Reports*, 15(1), 1-11.
- Zhang, Q., Zhao, L., Qi, G., Zhang, X., & Tian, C. (2023). Raman and fourier transform infrared spectroscopy techniques for detection of coronavirus (COVID-19): a mini review. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1193030.
- Zhang, S., Qi, Y., Tan, S. P. H., Bi, R., & Olivo, M. (2023). Molecular fingerprint detection using Raman and infrared spectroscopy technologies for cancer detection: a progress review. *Biosensors*, 13(5), 557.

3. Bölüm

Organoid Teknolojisi: İnsan Hastalık Modelleri ve Klinik Uygulamalarda Yeni Yaklaşımlar

Semin GEDİKLİ¹, Deniz TEKİNER²

1. GİRİŞ

Canlıların yaşam döngüsü boyunca gerçekleşen tüm biyolojik süreçler, hücrelerin düzenli çalışması ve koordinasyonu ile sağlanır. Hücreler, çoğalma, farklılaşma ve iletişim yetenekleri sayesinde organizmanın yapısal ve işlevsel bütünlüğünü sürdürür. İnsan organları, milyonlarca farklı hücre tipinin bir araya gelerek oluşturduğu karmaşık yapılar olarak, biyomedikal araştırmalar açısından hem zengin bir model hem de önemli bir zorluk teşkil eder. Geleneksel iki boyutlu hücre kültürleri, organ düzeyindeki karmaşıklığı ve hücreler arası etkileşimleri tam olarak yansıtamaz. Benzer şekilde, hayvan modelleri de insan biyolojisinin tüm özelliklerini ve hastalık süreçlerini eksiksiz biçimde taklit edemez.

Bu sınırlılıklar, özellikle genetik hastalıklar, kanser, metabolik bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasını zorlaştırır. Bu nedenle, araştırmacılar daha gerçekçi ve fonksiyonel modeller geliştirme ihtiyacı duymuştur. Bu ihtiyaca yanıt olarak ortaya çıkan organoid teknolojisi, kök hücrelerden türetilen ve ilgili organın temel yapısını ve işlevlerini üç boyutlu olarak taklit eden mini organ modelleri sunar. Organoidler hem hücresel çeşitliliği hem de dokular arası iletişimi yansıtarak, gerçek organ fonksiyonlarını laboratuvar ortamında yeniden üretme olanağı sağlar.

Biyomedikal araştırmalarda, insan organlarının yapısal ve fonksiyonel kompleksliği uzun yıllar boyunca bilim insanları için ciddi bir zorluk oluşturmuştur. Geleneksel iki boyutlu hücre kültürleri, organ düzeyindeki heterojenliği ve hücreler arası etkileşimleri yeterince yansıtamazken, hayvan modelleri de insan patofizyolojisini tam olarak taklit edememektedir (Zhang ve ark., 2025). Bu eksiklikler, özellikle genetik hastalıklar, kanser, nörodejeneratif ve metabolik hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasını zorlaştırmaktadır (Zhu ve ark., 2025).

¹ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, semin.gedikli@atauni.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-8238-7226

² Arş. Gör. Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, deniz.tekiner@atauni.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-1950-1708

Son yıllarda geliştirilen organoid teknolojisi, bu sınırlılıkların üstesinden gelmede devrim niteliğinde bir adım olarak öne çıkmıştır. Organoidler, pluripotent veya yetişkin kök hücrelerden türetilen ve ilgili organın yapısını ve işlevlerini üç boyutlu olarak taklit eden mini organ modelleridir (Tang ve ark., 2022).

Kök hücrelerin uygun büyüme faktörleri ve mikroçevre koşulları altında farklılaşmasıyla oluşan bu yapılar hem hücrel çeşitliliği hem de dokular arası iletişimi yansıtarak gerçek organ fonksiyonlarını laboratuvar ortamında yeniden üretir (Hsiung ve ark., 2025). Bu özellikleri sayesinde organoidler, temel biyoloji araştırmalarında organ gelişimi, hücrel farklılaşma ve doku homeostazı gibi süreçlerin incelenmesinde güçlü bir araç olarak kullanılmaktadır (Kim ve ark., 2020; Artegiani ve Hendriks, 2025; Liang ve ark., 2022). Bunun ötesinde, organoidler hastalık modellemesi ve ilaç geliştirme açısından eşsiz bir platform sunmaktadır (Sun ve ark., 2025). Örneğin, hasta kaynaklı organoidler aracılığıyla kanser, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kardiyomiyopatiler ve nörodejeneratif bozukluklar gibi çeşitli patolojiler laboratuvar ortamında yeniden oluşturulabilir (Thorel ve ark., 2024; Abbasian ve ark., 2025; Lucafò ve ark., 2022; Marini ve ark., 2022).

Bu modeller, sadece hastalık mekanizmalarının anlaşılmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda yeni tedavi yaklaşımlarının test edilmesi ve kişiselleştirilmiş tıp stratejilerinin geliştirilmesi için de büyük fırsatlar sunar. Organoid teknolojisinin bir diğer önemli avantajı ise genetik mühendislik yöntemleri ile birleştirilebilmesidir.

CRISPR/Cas9 gibi araçlar sayesinde belirli gen mutasyonlarının veya patolojik durumların modellenmesi mümkün hale gelmiş, böylece kalıtsal hastalıkların patomekanizmaları ve potansiyel tedavileri laboratuvar ortamında detaylı şekilde incelenebilmiştir (Xiaoshuai ve ark., 2022). Ayrıca mikroakışkan çip sistemleri ile entegre edilen “organoid-on-a-chip” modelleri, organ fonksiyonlarının ve mikroçevre dinamiklerinin daha gerçekçi şekilde taklit edilmesini sağlamaktadır (Yang ve ark., 2025).

Bu bağlamda, aşağıdaki bölümlerde bağırsak, karaciğer, beyin, akciğer, böbrek, kalp ve pankreas gibi farklı organlara ait organoidler detaylı şekilde incelenecek, ardından tümör organoidleri ve klinik kullanım potansiyelleri ele alınacaktır. Her bir organoid türü hem temel bilimsel araştırmadaki işlevi hem de hastalık modellemesindeki katkılarıyla tartışılarak, organoidlerin biyomedikal araştırmalardaki güncel ve geleceğe dönük önemine ışık tutulacaktır.

2. ORGAN BAZLI ORGANOİDLER

2.1. Bağırsak Organoidleri

Bağırsak mukozası, sindirim sisteminin en dinamik ve kompleks yapılarından biri olup hem besinlerin emilimini hem de bağışıklık sisteminin ilk savunma hattını oluşturmaktadır (Takiishi ve ark., 2017). Normal bağırsak epitelinin histolojisi incelendiğinde, kript ve villus yapılarının düzenli bir organizasyon üzerine kurulduğu görülür. Villuslar, besin emilimi için yüzey alanını artırırken, kriptler ise epitelin sürekli yenilenmesinden sorumlu kök hücreleri barındırır.

Bağırsak epitelinde yer alan enterositler, goblet hücreleri, Paneth hücreleri, enteroendokrin hücreler ve kök hücreler, birbirleriyle koordineli bir biçimde çalışarak bağırsak bütünlüğünü sağlar (Barker, 2014). Goblet hücreleri tarafından salgılanan mukus, bağırsak bariyerini patojenlere karşı korurken, Paneth hücreleri tarafından salgılanan antimikrobiyal peptitler bağırsak mikrobiyotasının dengede kalmasına yardımcı olur. Bu yapıların bozulması Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının gelişimine katkıda bulunur (Ranjan, 2020).

Bağırsak mukozasının embriyonik kökeni endodermdir ve gelişim sürecinde Hedgehog, Wnt ve Notch gibi sinyal yolları kritik rol oynar. Bu sinyallerin bozulması, doğuştan bağırsak anomalilerine neden olabilir. Örneğin, Notch sinyalleme yolunun bozulması, kök hücre farklılaşmasını engelleyerek epitel bütünlüğünü bozabilmektedir (Ogaki ve ark., 2013; Walton ve Gumucio, 2020). Son yıllarda geliştirilen bağırsak organoidleri, bağırsak epitelinin işlevsel özelliklerini in vitro ortamda taklit eden üç boyutlu yapılar olarak öne çıkmıştır (Sato ve ark., 2009).

Organoidler, kök hücrelerin uygun büyüme faktörleri ve mikroçevre koşulları altında farklılaşmasıyla elde edilmektedir. Bu yapılar, bağırsak hücre çeşitliliğini yansıttıkları için hastalık modellemelerinde ve ilaç taramalarında yaygın şekilde kullanılmaktadır (Clever, 2016). Örneğin, hasta kaynaklı kök hücrelerden elde edilen organoidler kullanılarak Crohn hastalığındaki bariyer bozuklukları modellenmiş, kolorektal kanser araştırmalarında ise tümör organoidleri ilaç taramaları için umut verici bir platform olmuştur (Tong ve ark., 2024). Ayrıca bağırsak organoidleri, genetik mühendislik ile birleştirilerek de kullanılmaktadır (Teriyapirom ve ark., 2021).

CRISPR/Cas9 teknolojisiyle yapılan genetik düzenlemeler sayesinde, monojenik bağırsak hastalıklarının patomekanizmaları incelenebilmekte ve olası tedavi yöntemleri test edilebilmektedir (Fujii ve ark., 2019). Son yıllarda organoid teknolojilerinin mikroakışkan sistemlerle birleştirilmesiyle bağırsak-on-chip modelleri geliştirilmiş, böylece bağırsak peristaltizmi ve mikroçevre dinamikleri daha gerçekçi bir şekilde taklit edilebilmiştir (Ballerini ve ark.,

2025). Tüm bu gelişmeler, bağırsak organoidlerini yalnızca temel biyoloji araştırmaları için değil, aynı zamanda klinik uygulamalar için de değerli bir araç haline getirmiştir. Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kolorektal kanser ve genetik bağırsak anomalilerinin anlaşılması ve tedavisinde bağırsak organoidlerinin önemli katkılar sağlayacağı öngörülmektedir.

2.2. Karaciğer Organoidleri

Karaciğer, metabolizma, detoksifikasyon, protein sentezi, safra üretimi ve immün düzenleme gibi çok yönlü işlevleriyle vücudun en kritik organlarından biridir (Trefts ve ark., 2017). Histolojik olarak hepatositler, Kupffer hücreleri, stellat hücreler ve endotel hücrelerinden oluşan kompleks bir yapıya sahiptir (Sun ve ark., 2020). Hepatositler, albümin üretimi, glikojen depolaması ve ilaç metabolizması gibi temel görevleri üstlenirken; Kupffer hücreleri bağışıklık yanıtının regülasyonunda önemli rol oynar (Slevin ve ark., 2020). Stellat hücreleri ise fibrozis süreçlerinde merkezi bir aktördür (Kamm ve ark., 2022).

Karaciğer organoidleri, pluripotent kök hücreler veya karaciğer progenitör hücrelerinden türetilen üç boyutlu yapılardır (Gong ve ark., 2021). Bu organoidler, hepatosit benzeri hücrelerden oluşur ve albümin sentezi, safra asidi metabolizması, ilaç metabolizması gibi fonksiyonel özellikler gösterebilir (Khetani, 2021; Liu ve ark., 2024).

İki boyutlu hücre kültürlerinin fizyolojik koşulları sınırlı düzeyde yansıtabilmesi nedeniyle, karaciğer organoidleri ilaç geliştirme süreçlerinde devrimsel bir açılım sağlamaktadır (Sun ve ark., 2023). Hastalık modellemeleri açısından da büyük bir öneme sahiptir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi patolojiler organoid platformlarında modellenmiştir (Chi ve Kim, 2022).

Hepatit B gibi virüslerin yaşam döngüsünün karaciğer organoidlerinde incelenebilmesi, viral hepatitlerin tedavisinde yeni ufuklar açmaktadır (Crignis ve ark., 2021). Kişiselleştirilmiş tıp alanında, hasta biyopsilerinden elde edilen karaciğer hücrelerinden organoid üretimi mümkündür. Bu yöntem sayesinde her hastanın tümör özelliklerine uygun ilaç kombinasyonları test edilerek en etkili tedavi seçeneği belirlenebilmektedir (Dwyer ve Tirnitz, 2025). Bunun yanı sıra, rejeneratif tıpta karaciğer organoidleri umut vadetmektedir. Hayvan deneylerinde organoid nakillerinin karaciğer yetmezliği modellerinde fonksiyonel iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Ancak immün yanıt, vaskülarizasyon ve uzun süreli fonksiyonel stabilite gibi sorunların çözülmesi gerekmektedir (Reza ve ark., 2021). Karaciğer organoidleri hem temel bilimlerde hem de klinik translaşyonel çalışmalarda güçlü bir araçtır. Gelecekte organ nakillerine alternatif olacak tedavi yöntemlerinde önemli rol oynaması beklenmektedir.

2.3. Beyin Organoidleri

Beyin, yapısal ve fonksiyonel açıdan en karmaşık organlardan biridir. Milyarlarca nöron ve glia hücresinden oluşan sinir ağları, öğrenme, hafıza, motor kontrol ve duygusal yanıtların düzenlenmesinde kritik rol oynar (Sun ve ark., 2021). Ancak insan beynine doğrudan erişim zorluğu, hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasını güçleştirmiştir. Bu nedenle beyin organoidleri, nörobilim araştırmalarında çığır açan bir yöntem haline gelmiştir (Valesco ve ark., 2020).

Beyin organoidleri, pluripotent kök hücrelerden türetilen ve embriyonik beyin gelişimini taklit eden üç boyutlu yapılardır. Kortikal tabakalaşma, sinaptogenez ve gliogenez gibi gelişimsel süreçler bu organoidlerde gözlemlenebilmektedir (Zhao ve Haddad, 2024). Alzheimer hastalığında görülen β -amiloid plakları ve tau protein agregatları beyin organoidlerinde üretilenmiştir (Sreenivasamurthy ve ark., 2022), Parkinson hastalığında dopaminerjik nöron kaybı ve α -sinüklein birikimleri modellenmiştir (Son ve ark., 2017).

Beyin organoidleri yalnızca nörodejeneratif hastalıkların değil, aynı zamanda nörogelişimsel bozuklukların da anlaşılmasında kullanılmaktadır (Quadrato ve ark., 2016). Örneğin, Zika virüsünün fetal beyin gelişimini nasıl bozduğu organoidler üzerinde incelenmiş ve virüsün nöral progenitör hücrelerde apoptoza yol açtığı gösterilmiştir (Garcez ve ark., 2016).

Otizm spektrum bozukluklarında da hücre göçü ve sinaptik bağlantılardaki anomaliler organoid modellerinde detaylı olarak araştırılmaktadır (Chan ve ark., 2020). Ayrıca, beyin organoidleri mikroakışkan sistemlerle birleştirilerek “beyin-on-chip” platformları geliştirilmiştir. Bu sistemler, kan-beyin bariyerinin taklit edilmesini ve ilaçların nörotoksikite etkilerinin daha doğru şekilde test edilmesini sağlamaktadır (Tan ve ark., 2023). Bununla birlikte, beyin organoidlerinin sınırlılıkları da vardır. Özellikle vaskülarizasyon eksikliği ve uzun süreli fonksiyonel stabilitenin sağlanamaması, organoidlerin klinik uygulamalarını kısıtlamaktadır (Jalink ve Caiazzo, 2021; Urrestizala ve ark., 2024). Ancak genetik mühendislik ve biyomühendislik yöntemleriyle bu sorunların aşılması için yoğun çalışmalar yürütülmektedir (Tanaka ve Park, 2021; Cheruku ve ark., 2024). Beyin organoidleri hem gelişimsel nörobiyoloji hem de nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkların anlaşılması açısından eşsiz bir model sunmaktadır. Önümüzdeki yıllarda bu teknolojilerin kişiselleştirilmiş tedavilere daha fazla entegre edilmesi beklenmektedir.

2.4. Akciğer Organoidleri

Akciğer organoidleri, son yıllarda solunum sistemi araştırmalarında devrim yaratan üç boyutlu in vitro modeller arasında yer almaktadır (Vazquez ve Tata, 2023). İnsan akciğerinin oldukça karmaşık yapısı; alveoler epitel, bronşiyal epitel, endotel hücreleri, fibroblastlar ve bağışıklık hücreleri gibi çok sayıda farklı hücre tipinden oluşmaktadır (Purev ve ark., 2024). Bu nedenle akciğerin in vitro ortamda taklit edilmesi uzun yıllar boyunca oldukça güç olmuştur. Ancak kök hücre teknolojilerindeki ilerlemeler sayesinde, hem pluripotent kök hücrelerden (iPSC veya ESC) hem de erişkin akciğer dokusundan türetilmiş progenitor hücrelerden akciğer organoidleri üretilebilmiştir (Peng ve ark., 2022).

Akciğer organoidleri, özellikle akut ve kronik akciğer hastalıklarının patofizyolojisini incelemek için son derece önemlidir. Örneğin, kistik fibrozis (KF), akciğer organoidleri kullanılarak modellenmiş ve hasta spesifik tedavi seçenekleri test edilmiştir. Aynı şekilde, COVID-19 pandemisi sırasında SARS-CoV-2'nin alveoler ve bronşiyal epitel hücrelerine bağlanma ve çoğalma mekanizmaları akciğer organoidleri üzerinde incelenmiştir. Bu çalışmalar sayesinde virüsün ACE2 reseptörüne bağlanma mekanizması, enfeksiyon sonrası sitokin yanıtı ve hücre ölümü süreçleri ayrıntılı olarak ortaya konmuştur (Vazquez ve Tata, 2023; Peng ve ark., 2022).

Akciğer organoidleri ayrıca ilaç geliştirme ve toksisite çalışmalarında büyük bir potansiyel sunmaktadır (McCray ve ark., 2024). Geleneksel iki boyutlu hücre kültürlerinde ilaçların etkilerini doğru bir şekilde değerlendirmek mümkün olmayabilir (Cha ve ark., 2025). Ancak akciğer organoidleri, hücreler arası etkileşimleri ve doku mimarisini koruduklarından, gerçekçi bir model oluştururlar. Örneğin, antiinflamatuvar ve antifibrotik ilaçların etkileri fibrozis modeli akciğer organoidlerinde incelenebilmiştir (Wang ve ark., 2025; Suezawa ve ark., 2021). Bununla birlikte, akciğer organoidlerinin mevcut kısıtlılıkları da bulunmaktadır. İlk olarak, bağışıklık hücrelerinin eksikliği nedeniyle immün yanıtı tam anlamıyla taklit etmek zordur. Ayrıca vaskülarizasyonun olmaması, organoidlerin boyutlarının sınırlı kalmasına neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, akciğer organoidlerinin endotel hücreleri ve bağışıklık hücreleri ile kültüre edilmesiyle daha gerçekçi modeller geliştirilmeye başlanmıştır. Örneğin, alveol-benzeri yapılar içeren vaskülarize akciğer organoidleri, oksijen değişimi ve damar-endotel etkileşimlerini daha doğru bir şekilde modelleme imkânı tanımaktadır (Du ve ark., 2023; Seo ve ark., 2022; Joo ve ark., 2024).

Günümüzde akciğer organoidleri, sadece hastalık modelleme değil, aynı zamanda kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında da kullanılmaktadır. Hastadan alınan hücrelerden türetilen organoidler üzerinde hangi tedaviye daha iyi yanıt

alınabileceği önceden test edilerek, hasta bazlı tedavi stratejileri geliştirilebilmektedir. Bu yaklaşım özellikle kistik fibrozis gibi genetik hastalıklar ve nadir görülen akciğer tümörlerinde büyük umut vadetmektedir (Ramalho ve ark., 2022; Railean ve ark., 2025; Rodriguez ve ark., 2025). Akciğer organoidleri solunum sistemi biyolojisinin anlaşılmasında, yeni ilaçların geliştirilmesinde ve kişiselleştirilmiş tedavilerin uygulanmasında gelecekte önemli bir rol oynayacaktır. Ancak immün sistem entegrasyonu, damarlaşma ve uzun süreli kültür zorluklarının aşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.5. Böbrek Organoidleri

Böbrek organoidleri, son yıllarda nefroloji araştırmalarında önemli bir paradigma değişimine yol açmıştır (Tekguc ve ark., 2022). Böbrekler, nefron adı verilen işlevsel birimlerden oluşur ve her bir nefron; glomerül, proksimal tübül, Henle kulpu ve distal tübül gibi karmaşık yapılara sahiptir (Humes ve ark., 2013). Bu nedenle böbreğin in vitro ortamda taklit edilmesi oldukça zordur (Jang ve ark., 2013). Ancak pluripotent kök hücrelerden türetilen böbrek organoidleri, bu kompleks yapıyı kısmen de olsa yansıtarak hem temel biyolojik araştırmalarda hem de klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır (Morizane ve ark., 2015; Takasato ve ark., 2014). Böbrek organoidleri, özellikle konjenital böbrek anomalileri, polikistik böbrek hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği gibi durumların modellenmesinde kullanılmaktadır (Long ve ark., 2024). Örneğin, CRISPR/Cas9 teknolojisi ile spesifik gen mutasyonları eklenen böbrek organoidlerinde polikistik böbrek hastalığının patogenezi incelenebilmiştir. Bu sayede hastalığın hücresel mekanizmaları anlaşılmış ve yeni tedavi hedefleri belirlenmiştir (Freedman ve ark., 2015). Bunun yanı sıra, böbrek organoidleri ilaç toksisitesinin değerlendirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Peng ve ark., 2023). Böbrekler ilaçların metabolizması ve eliminasyonunda önemli bir organ olduğu için, ilaçların böbrek hücrelerine zarar verip vermediğinin doğru bir şekilde incelenmesi gerekir. Geleneksel hücre kültürlerinde bu inceleme sınırlı kalırken, böbrek organoidleri farklı nefron segmentlerini temsil ettikleri için daha güvenilir sonuçlar vermektedir (Morizane ve ark., 2015; Takasato ve ark., 2014). Böbrek organoidleri ayrıca rejeneratif tıp açısından da umut verici bir yaklaşımdır (Gupta ve ark., 2022). Şu anda tam fonksiyonel bir böbrek oluşturmak mümkün olmasa da böbrek organoidlerinin biyoyumlu iskelelerle birlikte kültüre edilmesi sayesinde transplantasyona uygun doku üretme yolunda önemli adımlar atılmıştır (Khoshdel-Rad ve ark., 2022). Bununla birlikte, bu organoidlerin damarlaşma ve uzun süreli işlevsellik sorunları çözülmeden klinik uygulamaya geçmeleri zordur (Homan ve ark., 2019). Son yıllarda yapılan araştırmalarda, böbrek organoidlerinin mikroakışkan çip sistemleri ile entegre edilmesiyle

“böbrek-on-a-chip” modelleri geliştirilmiştir (Tian ve ark., 2019). Bu sayede idrar oluşumu, filtrasyon ve tübüler fonksiyonlar daha gerçekçi bir şekilde taklit edilebilmiştir. Bu modeller, farmakoloji ve toksikoloji araştırmalarında büyük bir potansiyel taşımaktadır (Petrosyan ve ark., 2019). Böbrek organoidleri hem temel böbrek biyolojisinin anlaşılmasında hem de hastalık modelleme, ilaç geliştirme ve rejeneratif tıpta kullanılabilecek güçlü araçlardır. Ancak damarlaşma, uzun vadeli canlılık ve immün sistemle entegrasyon konularında daha fazla gelişmeye ihtiyaç vardır (Bas ve ark., 2022).

2.6. Kalp Organoidleri

Kalp organoidleri, son yıllarda kardiyoloji ve rejeneratif tıp alanında büyük ilgi uyandıran modellerden biridir (Lewis ve ark., 2021). Kalp, yapısal ve fonksiyonel açıdan son derece kompleks bir organdır. Kardiyomiyositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, iletim sistemi hücreleri ve bağışıklık hücrelerinin birlikte uyumlu çalışması sayesinde kardiyak fonksiyon sağlanmaktadır (Pinto ve ark., 2016). Bu nedenle kalbin in vitro ortamda modellenmesi uzun yıllar boyunca büyük bir zorluk oluşturmıştır. Ancak pluripotent kök hücrelerden türetilen üç boyutlu kalp organoidleri, bu engeli aşarak araştırmalarda kullanılmaya başlanmıştır (Drakhlis ve ark., 2021). Kalp organoidleri, özellikle konjenital kalp hastalıkları ve kardiyomiyopatilerin modellenmesi açısından önemlidir. Örneğin, hasta kaynaklı indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden (iPSC) türetilen kalp organoidleri, dilate kardiyomiyopati veya hipertrofik kardiyomiyopati gibi genetik bozuklukların hücresel düzeyde incelenmesini sağlamaktadır. Bu sayede hastalığın patogenezeine ilişkin yeni veriler elde edilmekte ve genetik mutasyonların hücre fonksiyonlarına etkileri anlaşılabilir (Mashali ve ark., 2025). Bunun yanı sıra, kalp organoidleri ilaç geliştirme ve kardiyotoksisite çalışmalarında da kritik rol oynamaktadır. Özellikle kanser tedavisinde kullanılan bazı kemoterapötik ajanların kardiyotoksik etkileri bulunmaktadır (Xiao ve ark., 2025). Geleneksel hayvan modelleri bu etkileri her zaman doğru şekilde yansıtmazken, insan iPSC-türevli kalp organoidleri daha güvenilir veriler sunmaktadır. Ayrıca antiaritmik ilaçların etkileri ve kardiyak iletim sistemine olan katkıları da bu organoid modellerinde incelenebilmektedir (Zhang ve ark., 2025). Kalp organoidlerinin en dikkat çekici özelliklerinden biri, spontan kasılma ve elektriksel aktivite gösterebilmeleridir. Bu özellik sayesinde, kalp fizyolojisinin in vitro ortamda taklit edilmesi mümkün hale gelmektedir (Choi ve ark., 2025). Elektrofizyolojik ölçümlerle, kalp organoidlerinin aksiyon potansiyelleri, kasılma kuvvetleri ve ritim bozuklukları analiz edilebilmektedir (Venkateshappa ve ark., 2024). Kalp organoidleri ayrıca rejeneratif tıp açısından büyük bir umut kaynağıdır. Kalp yetmezliği, dünya çapında önde gelen mortalite nedenlerinden

biridir ve mevcut tedavi seçenekleri çoğu zaman yetersiz kalmaktadır (Bissoli ve ark., 2025). Kalp organoidleri, kardiyomiyosit nakli veya doku mühendisliği ile kullanılarak hasarlı miyokardın onarılmasına katkı sağlayabilir. Ancak bu alanda en büyük engel, damarlaşma ve iletim sisteminin tam entegrasyonudur (Ghosheh ve ark., 2023). Kalp organoidlerinin biyouyumlu iskelelerle birlikte kültüre edilmesi ve vaskülarize edilmesi sayesinde bu engelin aşılması için umut verici gelişmeler yaşanmaktadır (Voges ve ark., 2023). Kalp organoidleri hem temel kardiyak biyoloji araştırmalarında hem de hastalık modelleme, ilaç geliştirme ve rejeneratif tıpta kullanılabilecek güçlü modellerdir (Mashali ve ark., 2025). Ancak klinik uygulamalara geçiş için daha fazla araştırma ve teknolojik gelişmeye ihtiyaç vardır.

2.7. Pankreas Organoidleri

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonları olan karmaşık bir organdır. Bu nedenle pankreas organoidlerinin geliştirilmesi, özellikle pankreas kanseri araştırmalarında önemli bir dönüm noktası olmuştur (Xu ve ark., 2025). Endokrin pankreas, insülin, glukagon ve somatostatin gibi hormonları salgılayan Langerhans adacıklarından oluşur. Pankreas organoidleri sayesinde bu hücrelerin fonksiyonları in vitro ortamda incelenebilmektedir (Chen ve ark., 2024). Özellikle tip 1 diyabet (otoimmün yıkım sonucu β -hücre kaybı) ve tip 2 diyabet (insülin direnci ve β -hücre disfonksiyonu) modelleri organoidler aracılığıyla daha gerçekçi bir şekilde oluşturulmuştur (Li ve ark., 2024). Ayrıca hasta kaynaklı iPSC'lerden türetilen pankreas organoidleri ile kişiselleştirilmiş diyabet modelleri elde edilebilmiştir (Darrigrand ve ark., 2025). Ekzokrin pankreas ise sindirim enzimleri salgılayan asiner hücrelerden oluşur (Casamitjana ve ark., 2022). Pankreas organoidleri, pankreatit gibi inflamatuvar hastalıkların mekanizmalarını anlamada da kullanılmaktadır. Bu organoidler üzerinde yapılan çalışmalar, proinflamatuvar sitokinlerin asiner hücre fonksiyonlarını nasıl etkilediğini göstermiştir (Huang ve ark., 2021). Pankreas organoidlerinin en dikkat çekici kullanım alanlarından biri pankreas kanseri araştırmalarıdır (Xu ve ark., 2025). Özellikle pankreatik duktal adenokarsinom (PDAC), yüksek mortaliteye sahip bir tümör tipidir ve erken tanı ile etkin tedavi stratejileri büyük önem taşır. Hasta türevli pankreas organoidleri (PDO'lar), PDAC'nin genetik çeşitliliğini koruyarak, bireysel tümörlerin in vitro ortamda yeniden üretilmesini sağlamaktadır. Bu modeller üzerinde yapılan ilaç testleri, kişiselleştirilmiş onkoloji alanında önemli bir adım olmuştur (Sereti ve ark., 2023). Bunun yanı sıra, pankreas organoidleri ilaç keşfi ve toksisite testlerinde de kullanılmaktadır (Li ve ark., 2024). Örneğin, yeni antidiabetik ajanların β -hücre fonksiyonları üzerindeki etkileri veya kemoterapötik ilaçların pankreas kanser hücrelerinde

sitotoksik etkileri organoid modellerinde analiz edilebilmektedir (Pagliuca ve ark., 2014; Boj ve ark., 2015). Rejeneratif tıp açısından bakıldığında, pankreas organoidleri ileride β -hücre transplantasyonu için umut verici olabilir. Hayvan modellerinde pankreas organoidlerinden türetilen hücrelerin glukoz homeostazını düzenleyebildiği gösterilmiştir (Yang ve ark., 2024). Ancak insan uygulamalarına geçiş için immün yanıt, uzun süreli fonksiyon ve vaskülarizasyon konularının çözülmesi gerekmektedir.

2.8. Tümör Organoidleri

Tümör organoidleri, kanser biyolojisinde son yıllarda öne çıkan en önemli modellerden biridir. Geleneksel hücre kültürleri ve hayvan modelleri, tümör heterojenliğini tam olarak yansıtamazken, organoid teknolojisi sayesinde hasta tümöründen türetilen üç boyutlu yapılar, tümörün genetik ve fenotipik özelliklerini koruyabilmektedir (Yang ve ark., 2021). Tümör organoidlerinin en büyük avantajı, hasta spesifik tümör modelleri oluşturabilmeleridir (Fang ve ark., 2023). Örneğin, kolorektal kanserden türetilen organoidler, tümörün genetik mutasyonlarını ve mikroçevresini büyük ölçüde korur (Thng ve ark., 2024). Bu organoidler üzerinde yapılan ilaç testleri, hangi tedavilerin hasta için daha etkili olabileceğini öngörme açısından kişiselleştirilmiş onkolojide önemli bir araç haline gelmiştir (Smabers ve ark., 2024). Tümör organoidleri ayrıca ilaç keşfi ve kombinasyon tedavilerinin test edilmesi için de güçlü bir platformdur (Sun ve ark., 2022). Geleneksel klinik öncesi modellerde aylar süren ilaç taramaları, organoid teknolojisi sayesinde çok daha hızlı ve güvenilir bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir (Luce ve ark., 2025). Tümör organoidlerinin diğer önemli kullanım alanı, tümör mikroçevresi ile etkileşimlerin incelenmesidir (Wang ve ark., 2025). Kanser hücreleri yalnızca kendi başlarına değil, stromal hücreler (Zhao ve ark., 2023), fibroblastlar, bağışıklık hücreleri (Visser ve Joyce, 2023) ve damar endotel hücreleriyle (Leone ve ark., 2024) birlikte büyür. Bu nedenle immün hücrelerle ko-kültüre edilen tümör organoidleri, immünoterapilere yanıtın araştırılmasında eşsiz bir fırsat sunmaktadır. Özellikle immün kontrol noktası inhibitörlerinin (PD-1, CTLA-4) etkinliği tümör organoidleri üzerinde incelenebilmektedir (Wang ve ark., 2025). Bununla birlikte, tümör organoidlerinin sınırlılıkları da vardır. En büyük zorluklardan biri, tümörün vaskülarizasyonunun ve bağışıklık mikroçevresinin tam anlamıyla taklit edilememesidir (Li ve ark., 2025). Ayrıca organoid üretiminde standardizasyon eksikliği ve farklı laboratuvarlarda elde edilen sonuçların değişkenliği de önemli bir sorundur (Wang ve ark., 2025). Tümör organoidleri hem kanser biyolojisinin anlaşılmasında hem de klinik uygulamalara doğrudan katkı sağlayacak kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinde devrim niteliğinde bir araç olmaktadır.

2.9. Organoidlerin Klinik Kullanım Potansiyeli

Organoid teknolojisi, hastalık modelleme ve temel biyoloji araştırmalarının ötesine geçerek klinik uygulamalara yönelmiştir (Verstegen ve ark., 2025). Bugün organoidler, kişiselleştirilmiş tıp, ilaç geliştirme, rejeneratif tıp ve gen tedavisi gibi alanlarda kullanılmaktadır (Yang ve ark., 2023).

Kişiselleştirilmiş tıp açısından, hasta türevli organoidler (PDO'lar) büyük bir yenilik getirmiştir (Tong ve ark., 2024). Kanser hastalarından alınan biyopsi örneklerinden üretilen organoidler üzerinde farklı kemoterapi veya hedefe yönelik tedaviler denenmekte, böylece hasta için en uygun tedavi önceden belirlenebilmektedir (Thorel ve ark., 2024). Bu yaklaşım hem tedavi başarısını artırmakta hem de gereksiz ilaç kullanımını azaltmaktadır (Verstegen ve ark., 2025).

İlaç geliştirme sürecinde organoidler, yeni moleküllerin etkinlik ve toksisite testlerinde kullanılmaktadır. Özellikle karaciğer, böbrek ve kalp organoidleri, ilaç metabolizması ve toksisite araştırmalarında geleneksel hayvan modellerine kıyasla daha doğru sonuçlar sunmaktadır (Matsui ve Shinozawa, 2021).

Rejeneratif tıp alanında organoidlerin kullanımı ise gelecekte organ nakillerine alternatif olma potansiyeline sahiptir (Yu ve ark., 2025). Bağırsak (Sprangers ve ark., 2021), karaciğer (Subramaniam ve ark., 2025) ve pankreas (Lebreton ve ark., 2019) organoidleri, hasarlı dokuların onarımında kullanılmak üzere hayvan modellerinde test edilmiştir. Ayrıca CRISPR/Cas9 gibi gen düzenleme teknolojileriyle birleştirilen organoidler, kalıtsal genetik hastalıkların tedavisinde de umut vadetmektedir (Huang ve ark., 2024). Ancak klinik uygulamalarda bazı zorluklar devam etmektedir (Choi ve ark., 2022).

Vaskülarizasyon eksikliği, immün sistem entegrasyonu ve organoidlerin standartlaştırılması bu alanda çözülmesi gereken başlıca sorunlardır (Wang ve ark., 2025). Ayrıca organoidlerin etik boyutu ve klinik denemelere entegrasyonu da dikkatle ele alınmalıdır.

2.10. Gelecek Perspektifler

Organoid teknolojisi, biyomedikal araştırmaların geleceğini şekillendirecek en önemli araçlardan biri olarak kabul edilmektedir. Önümüzdeki yıllarda organoidlerin daha kompleks ve işlevsel hale gelmesi beklenmektedir. Özellikle şu alanlarda büyük gelişmeler öngörülmektedir:

Vaskülarizasyon ve İnervasyon: Organoidlerin damar ve sinir ağları ile desteklenmesi sayesinde daha gerçekçi modeller elde edilecektir (Gao ve ark., 2025).

Organoid-on-a-Chip Sistemleri: Mikroakışkan teknolojilerle entegre edilen organoidler, çoklu organ etkileşimlerini inceleme imkânı sunacaktır (Wang ve ark., 2024).

Kişiselleştirilmiş Tedavi: Hasta kaynaklı organoidler üzerinde gen düzenleme ve ilaç testleri ile tamamen kişiye özgü tedavi stratejileri geliştirilecektir (Abbasian ve ark., 2025).

Transplantasyon: Uzun vadede, organoidlerin biyoyumlu iskelelerle birlikte kullanılarak nakil için işlevsel organların üretilmesi mümkün olabilecektir (Wang ve ark., 2023).

Yapay Zekâ ve Biyoenformatik Entegrasyonu: Organoidlerden elde edilen büyük veri setlerinin yapay zekâ ile analiz edilmesi, yeni biyolojik mekanizmaların ortaya çıkarılmasına katkı sağlayacaktır (Maramraju ve ark., 2024).

Sonuç olarak, organoid teknolojisi sadece bilimsel araştırmalarda değil, klinik uygulamalarda da devrim niteliğinde bir değişim yaratmaya adaydır.

Kaynaklar

- 1-Zhang G, Liang Q, Wu Y, Wang Y. Insights on the differences between two- and three-dimensional culture systems in tumor models (Review). *Int J Mol Med*. 2025 Nov;56(5):185. doi: 10.3892/ijmm.2025.5626.
- 2- Zhu Y, Lin N, Li J, Zhang H, Zhang P, Cheng X, Yang Q, Liu L. Organoids in Genetic Disorders: from Disease Modeling to Translational Applications. *Stem Cell Rev Rep*. 2025 Nov;21(8):2578-2596. doi: 10.1007/s12015-025-10973-x.
- 3- Tang XY, Wu S, Wang D, Chu C, Hong Y, Tao M, Hu H, Xu M, Guo X, Liu Y. Human organoids in basic research and clinical applications. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 May 24;7(1):168. doi: 10.1038/s41392-022-01024-9.
- 4-Hsiung N, Ju Y, Yang K, Yang P, Zeng W, Zhao H, Zou P, Ye J, Yi K, Wang X. Organoid-based tissue engineering for advanced tissue repair and reconstruction. *Mater Today Bio*. 2025 Jul 15;33:102093. doi: 10.1016/j.mtbio.2025.102093.
- 5-Kim J, Koo BK, Knoblich JA. Human organoids: model systems for human biology and medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 Oct;21(10):571-584. doi: 10.1038/s41580-020-0259-3.
- 6-Kim J, Koo BK, Knoblich JA. Human organoids: model systems for human biology and medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 Oct;21(10):571-584. doi: 10.1038/s41580-020-0259-3.
- 7-Artegianni B, Hendriks D. Organoids from pluripotent stem cells and human tissues: When two cultures meet each other. *Dev Cell*. 2025 Feb 24;60(4):493-511. doi: 10.1016/j.devcel.2025.01.005.
- 8-Liang J, Li X, Dong Y, Zhao B. Modeling Human Organ Development and Diseases With Fetal Tissue-Derived Organoids. *Cell Transplant*. 2022 Jan-Dec;31:9636897221124481. doi: 10.1177/09636897221124481.
- 9- Sun, J., Chang, W., Li, B., Zhang, X., Deng, Y., Cai, Y., Gu, Z., & Xie, Z. (2025). Organoids pharmacology and toxicology. *EngMedicine*, 2(3), 100089. <https://doi.org/10.1016/j.engmed.2025.100089>
- 10-Thorel, L., Perréard, M., Florent, R. et al. Patient-derived tumor organoids: a new avenue for preclinical research and precision medicine in oncology. *Exp Mol Med* 56, 1531–1551 (2024). <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01272-5>
- 11-Abbasian MH, Sobhani N, Sisakht MM, D'Angelo A, Sirico M, Roudi R. Patient-Derived Organoids: A Game-Changer in Personalized Cancer Medicine. *Stem Cell Rev Rep*. 2025 Jan;21(1):211-225. doi: 10.1007/s12015-024-10805-4.
- 12-Lucafò M, Muzzo A, Marcuzzi M, Giorio L, Decorti G, Stocco G. Patient-derived organoids for therapy personalization in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2022 Jun 28;28(24):2636-2653. doi: 10.3748/wjg.v28.i24.2636.
- 13-Marini V, Marino F, Aliberti F, Giarratana N, Pozzo E, Duellen R, Cortés Calabuig Á, La Rovere R, Vervliet T, Torella D, Bultynck G, Sampaolesi M, Chai YC. Long-term culture of patient-derived cardiac organoids recapitulated Duchenne muscular dystrophy cardiomyopathy and disease progression. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Aug 11;10:878311. doi: 10.3389/fcell.2022.878311.

- 14-Xiaoshuai L, Qiushi W, Rui W. Advantages of CRISPR-Cas9 combined organoid model in the study of congenital nervous system malformations. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Sep 2;10:932936. doi: 10.3389/fbioe.2022.932936.
- 15-Yang, Y., Sheng, J., Sheng, F., Liang, X., Ma, C., Chen, R., ... Qian, X. (2025). Advances and applications of organoid-on-a-chip in disease modeling. *Analyst.* <https://doi.org/10.1039/D5AN00514K>
- 16-Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2017 Oct 2;5(4):e1373208. doi: 10.1080/21688370.2017.1373208.
- 17-Barker N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014 Jan;15(1):19-33. doi: 10.1038/nrm3721.
- 18-Ranjan K. Intestinal Immune Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease: A Perspective on Intracellular Response Mechanisms. *Gastrointestinal Disorders.* 2020; 2(3):246-266. <https://doi.org/10.3390/gidisord2030024>
- 19-Ogaki S, Shiraki N, Kume K, Kume S. Wnt and Notch signals guide embryonic stem cell differentiation into the intestinal lineages. *Stem Cells.* 2013 Jun;31(6):1086-96. doi: 10.1002/stem.1344.
- 20-Walton KD, Gumucio DL. Hedgehog Signaling in Intestinal Development and Homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2021 Feb 10;83:359-380. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-094324.
- 21-Sato, T., Vries, R., Snippert, H. et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* 459, 262–265 (2009). <https://doi.org/10.1038/nature07935>
- 22- Clevers H. Modeling Development and Disease with Organoids. *Cell.* 2016 Jun 16;165(7):1586-1597. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.082.
- 23-Tong L, Cui W, Zhang B, Fonseca P, Zhao Q, Zhang P, Xu B, Zhang Q, Li Z, Seashore-Ludlow B, Yang Y, Si L, Lundqvist A. Patient-derived organoids in precision cancer medicine. *Med.* 2024 Nov 8;5(11):1351-1377. doi: 10.1016/j.medj.2024.08.010.
- 24- Teriyapirom I, Batista-Rocha AS, Koo BK. Genetic engineering in organoids. *J Mol Med (Berl).* 2021 Apr;99(4):555-568. doi: 10.1007/s00109-020-02029-z.
- 25- Fujii M, Clevers H, Sato T. Modeling Human Digestive Diseases With CRISPR-Cas9-Modified Organoids. *Gastroenterology.* 2019 Feb;156(3):562-576. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.048
- 26- Ballerini, M., Galiè, S., Tyagi, P. et al. A gut-on-a-chip incorporating human faecal samples and peristalsis predicts responses to immune checkpoint inhibitors for melanoma. *Nat. Biomed. Eng* 9, 967–984 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41551-024-01318-z>
- 27- Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol.* 2017 Nov 6;27(21):R1147-R1151. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019.

- 28- Sun X, Harris EN. New aspects of hepatic endothelial cells in physiology and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020 Jun 1;318(6):C1200-C1213. doi: 10.1152/ajpcell.00062.2020.
- 29- Slevin E, Baiocchi L, Wu N, Eksler B, Sato K, Lin E, Ceci L, Chen L, Lorenzo SR, Xu W, Kyritsi K, Meadows V, Zhou T, Kundu D, Han Y, Kennedy L, Glaser S, Francis H, Alpini G, Meng F. Kupffer Cells: Inflammation Pathways and Cell-Cell Interactions in Alcohol-Associated Liver Disease. *Am J Pathol*. 2020 Nov;190(11):2185-2193. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.014.
- 30- Kamm DR, McCommis KS. Hepatic stellate cells in physiology and pathology. *J Physiol*. 2022 Apr;600(8):1825-1837. doi: 10.1113/JP281061. Epub 2022 Mar 30.
- 31- Gong D, Mo J, Zhai M, Zhou F, Wang G, Ma S, Dai X, Deng X. Advances, challenges and future applications of liver organoids in experimental regenerative medicine. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Jan 24;11:1521851. doi: 10.3389/fmed.2024.1521851.
- 32- Khetani SR. Pluripotent Stem Cell-Derived Human Liver Organoids Enter the Realm of High-Throughput Drug Screening. *Gastroenterology*. 2021 Feb;160(3):653-655. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.005.
- 33- Liu, S., Cheng, C., Zhu, L. et al. Liver organoids: updates on generation strategies and biomedical applications. *Stem Cell Res Ther* 15, 244 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03865-3>
- 34- Sun XC, Kong DF, Zhao J, Faber KN, Xia Q, He K. Liver organoids: established tools for disease modeling and drug development. *Hepatol Commun*. 2023 Mar 24;7(4):e0105. doi: 10.1097/HC9.000000000000105.
- 35- Chi, K. Y., & Kim, J. H. (2022). Recent advances in liver organoids and their use in in vitro modeling of non-alcoholic fatty liver disease. *Organoid*, january 25, <https://doi.org/10.51335/organoid.2022.2.e6>
- 36- De Crignis E, Hossain T, Romal S, Carofiglio F, Moulos P, Khalid MM, Rao S, Bazrafshan A, Verstegen MM, Pourfarzad F, Koutsothanassis C, Gehart H, Kan TW, Palstra RJ, Boucher C, IJzermans JN, Huch M, Boj SF, Vries R, Clevers H, van der Laan LJ, Hatzis P, Mahmoudi T. Application of human liver organoids as a patient-derived primary model for HBV infection and related hepatocellular carcinoma. *Elife*. 2021 Jul 30;10:e60747. doi: 10.7554/eLife.60747.
- 37- Dwyer BJ, Tirnitz-Parker JEE. Patient-derived organoid models to decode liver pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2025 Mar;36(3):235-248. doi: 10.1016/j.tem.2024.07.019.
- 38- Reza HA, Okabe R, Takebe T. Organoid transplant approaches for the liver. *Transpl Int*. 2021 Nov;34(11):2031-2045. doi: 10.1111/tri.14128.
- 39- Sun, N., Meng, X., Liu, Y. *et al*. Applications of brain organoids in neurodevelopment and neurological diseases. *J Biomed Sci* 28, 30 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00728-4>
- 40- Velasco S, Paulsen B, Arlotta P. 3D Brain Organoids: Studying Brain Development and Disease Outside the Embryo. *Annu Rev Neurosci*. 2020 Jul 8;43:375-389. doi: 10.1146/annurev-neuro-070918-050154

- 41-Zhao HH, Haddad G. Brain organoid protocols and limitations. *Front Cell Neurosci.* 2024 Mar 20;18:1351734. doi: 10.3389/fncel.2024.1351734.
- 42-Sreenivasamurthy S, Laul M, Zhao N, Kim T, Zhu D. Current progress of cerebral organoids for modeling Alzheimer's disease origins and mechanisms. *Bioeng Transl Med.* 2022 Aug 2;8(2):e10378. doi: 10.1002/btm2.10378.
- 43-Son MY, Sim H, Son YS, Jung KB, Lee MO, Oh JH, Chung SK, Jung CR, Kim J. Distinctive genomic signature of neural and intestinal organoids from familial Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017 Dec;43(7):584-603. doi: 10.1111/nan.12396.
- 44- Quadrato G, Brown J, Arlotta P. The promises and challenges of human brain organoids as models of neuropsychiatric disease. *Nat Med.* 2016 Nov;22(11):1220-1228. doi: 10.1038/nm.4214.
- 45-Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, Nascimento JM, Brindeiro R, Tanuri A, Rehen SK. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science.* 2016 May 13;352(6287):816-8. doi: 10.1126/science.aaf6116.
- 46- Chan, W.K., Griffiths, R., Price, D.J. *et al.* Cerebral organoids as tools to identify the developmental roots of autism. *Molecular Autism* 11, 58 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00360-3>
- 47- Tan, S. Y., Feng, X., Cheng, L. K. W., & Wu, A. R. (2023). Vascularized human brain organoid on-chip. *Lab on a Chip*, 23(12), 2693-2709.
- 48-Jalink P, Caiazzo M. Brain Organoids: Filling the Need for a Human Model of Neurological Disorder. *Biology.* 2021; 10(8):740. <https://doi.org/10.3390/biology10080740>
- 49-Urrestizala-Arenaza N, Cerchio S, Cavaliere F, Magliaro C. Limitations of human brain organoids to study neurodegenerative diseases: a manual to survive. *Front Cell Neurosci.* 2024 Jul 9;18:1419526. doi: 10.3389/fncel.2024.1419526.
- 50-Cheruku, G. R., Wilson, C. V., Raviendran, S., & Xiao, Q. (2024). Recent Advances and Future Perspectives in Vascular Organoids and Vessel-on-Chip. *Organoids*, 3(3), 203-246. <https://doi.org/10.3390/organoids3030014>
- 51-Tanaka Y, Park IH. Regional specification and complementation with non-neuroectodermal cells in human brain organoids. *J Mol Med (Berl).* 2021 Apr;99(4):489-500. doi: 10.1007/s00109-021-02051-9. Epub 2021 Mar 2.
- 52-Vazquez-Armendariz AI, Tata PR. Recent advances in lung organoid development and applications in disease modeling. *J Clin Invest.* 2023 Nov 15;133(22):e170500. doi: 10.1172/JCI170500.
- 53-Purev E, Bahmed K, Kosmider B. Alveolar Organoids in Lung Disease Modeling. *Biomolecules.* 2024 Jan 16;14(1):115. doi: 10.3390/biom14010115.
- 54-Peng L, Gao L, Wu X, Fan Y, Liu M, Chen J, Song J, Kong J, Dong Y, Li B, Liu A, Bao F. Lung Organoids as Model to Study SARS-CoV-2 Infection. *Cells.* 2022 Sep 4;11(17):2758. doi: 10.3390/cells11172758.
- 55-McCray TN, Nguyen V, Heins JS, Nguyen E, Stewart K, Ford CT, Neace C, Gupta P, Ortiz DJ. Bronchioalveolar organoids: A preclinical tool to screen toxicity

- associated with antibody-drug conjugates. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2024 Apr;485:116886. doi: 10.1016/j.taap.2024.116886.
- 56-Cha, Y. S., Michaels, A., Wang, J. Z., Niu, Y., Lin, Y., Zhu, L., ... & Zhou, F. (2025). Recent advances in 3D cell culture models in cancer drug development. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1-17.
- 57-Wang, H., Han, Z., Yang, Y. *et al*. Modeling of lung organoid-based fibrosis for testing the sensitivity of anti-fibrotic drugs. *Stem Cell Res Ther* 16, 132 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04251-3>
- 58-Suezawa T, Kanagaki S, Moriguchi K, Masui A, Nakao K, Toyomoto M, Tamai K, Mikawa R, Hirai T, Murakami K, Hagiwara M, Gotoh S. Disease modeling of pulmonary fibrosis using human pluripotent stem cell-derived alveolar organoids. *Stem Cell Reports*. 2021 Dec 14;16(12):2973-2987. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.10.015.
- 59-Du X, Dong Y, Li W, Chen Y. hPSC-derived lung organoids: Potential opportunities and challenges. *Heliyon*. 2023 Feb 4;9(2):e13498. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13498.
- 60-Seo, H.-R., Han, H.-J., Lee, Y., Noh, Y.-W., Cho, S.-J., & Kim, J.-H. (2022). Human Pluripotent Stem Cell-Derived Alveolar Organoid with Macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9211. <https://doi.org/10.3390/ijms23169211>
- 61-Joo H, Min S, Cho SW. Advanced lung organoids for respiratory system and pulmonary disease modeling. *J Tissue Eng*. 2024 Feb 22;15:20417314241232502. doi: 10.1177/20417314241232502.
- 62-Ramalho AS, Amato F, Gentzsch M. Patient-derived cell models for personalized medicine approaches in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2023 Mar;22 Suppl 1(Suppl 1):S32-S38. doi: 10.1016/j.jcf.2022.11.007.
- 63-Railean V, Rodrigues CS, Pankonien I, Ramalho SS, Silva IAL, Doušová T, Castanhinha S, Azevedo P, Roda J, Farinha CM, Amaral MD. Personalized Medicine in Cystic Fibrosis: Characterization of Eight Rare CFTR Variants in Intestinal Organoids and Cellular Models. *Mol Diagn Ther*. 2025 Sep 13. doi: 10.1007/s40291-025-00806-5.
- 64-Rodriguez Mier N, Cuyx S, De Boeck K, Proesmans M, Boon M, Dupont L, Arnauts K, De Wachter E, Van Biervliet S, Lequesne M, Nowé V, Boboli H, Ramalho AS, Vermeulen F; Belgian Organoid Project. Correlation between patient-derived intestinal organoids and clinical responses to CFTR modulators in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros*. 2025 Sep;24(5):939-945. doi: 10.1016/j.jcf.2025.08.011.
- 65-Tekguc M, Gaal RCV, Uzel SGM, Gupta N, Riella LV, Lewis JA, Morizane R. Kidney organoids: a pioneering model for kidney diseases. *Transl Res*. 2022 Dec;250:1-17. doi: 10.1016/j.trsl.2022.06.012.
- 66-Humes HD, Buffington D, Westover AJ, Roy S, Fissell WH. The bioartificial kidney: current status and future promise. *Pediatr Nephrol*. 2014 Mar;29(3):343-51. doi: 10.1007/s00467-013-2467-y. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23619508.

- 67-Jang, K. J., Mehr, A. P., Hamilton, G. A., McPartlin, L. A., Chung, S., Suh, K. Y., & Ingber, D. E. (2013). *Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug-induced nephrotoxicity modeling*. *Integrative Biology*, 5(9), 1119–1129.
- 68-Morizane R, Lam AQ, Freedman BS, Kishi S, Valerius MT, Bonventre JV. Nephron organoids derived from human pluripotent stem cells model kidney development and injury. *Nat Biotechnol*. 2015 Nov;33(11):1193-200. doi: 10.1038/nbt.3392.
- 69-Takasato M, Er PX, Becroft M, Vanslambrouck JM, Stanley EG, Elefanty AG, Little MH. Directing human embryonic stem cell differentiation towards a renal lineage generates a self-organizing kidney. *Nat Cell Biol*. 2014 Jan;16(1):118-26. doi: 10.1038/ncb2894.
- 70-Long HY, Qian ZP, Lan Q, Xu YJ, Da JJ, Yu FX, Zha Y. Human pluripotent stem cell-derived kidney organoids: Current progress and challenges. *World J Stem Cells*. 2024 Feb 26;16(2):114-125. doi: 10.4252/wjsc.v16.i2.114.
- 71-Freedman BS, Brooks CR, Lam AQ, Fu H, Morizane R, Agrawal V, Saad AF, Li MK, Hughes MR, Werff RV, Peters DT, Lu J, Baccei A, Siedlecki AM, Valerius MT, Musunuru K, McNagny KM, Steinman TI, Zhou J, Lerou PH, Bonventre JV. Modelling kidney disease with CRISPR-mutant kidney organoids derived from human pluripotent epiblast spheroids. *Nat Commun*. 2015 Oct 23;6:8715. doi: 10.1038/ncomms9715.
- 72-Peng, K., Xie, W., Wang, T. *et al*. HIF-1 α promotes kidney organoid vascularization and applications in disease modeling. *Stem Cell Res Ther* 14, 336 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03528-9>
- 73-Gupta N, Matsumoto T, Hiratsuka K, Garcia Saiz E, Galichon P, Miyoshi T, Susa K, Tatsumoto N, Yamashita M, Morizane R. Modeling injury and repair in kidney organoids reveals that homologous recombination governs tubular intrinsic repair. *Sci Transl Med*. 2022 Mar 2;14(634):eabj4772. doi: 10.1126/scitranslmed.abj4772. Epub 2022 Mar 2. Erratum in: *Sci Transl Med*. 2022 Jun;14(647):eadd0524. doi: 10.1126/scitranslmed.add0524.
- 74-Khoshdel-Rad N, Ahmadi A, Moghadasali R. Kidney organoids: current knowledge and future directions. *Cell Tissue Res*. 2022 Feb;387(2):207-224. doi: 10.1007/s00441-021-03565-x.
- 75-Homan KA, Gupta N, Kroll KT, Kolesky DB, Skylar-Scott M, Miyoshi T, Mau D, Valerius MT, Ferrante T, Bonventre JV, Lewis JA, Morizane R. Flow-enhanced vascularization and maturation of kidney organoids in vitro. *Nat Methods*. 2019 Mar;16(3):255-262. doi: 10.1038/s41592-019-0325-y.
- 76-Tian P, Lennon R. The myriad possibility of kidney organoids. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 May;28(3):211-218. doi: 10.1097/MNH.0000000000000498.
- 77-Petrosyan A, Cravedi P, Villani V, Angeletti A, Manrique J, Renieri A, De Filippo RE, Perin L, Da Sacco S. A glomerulus-on-a-chip to recapitulate the human glomerular filtration barrier. *Nat Commun*. 2019 Aug 13;10(1):3656. doi: 10.1038/s41467-019-11577-z.
- 78-Bas-Cristóbal Menéndez A, Du Z, van den Bosch TPP, Othman A, Gaio N, Silvestri C, Quirós W, Lin H, Korevaar S, Merino A, Mulder J, Hoogduijn MJ. Creating a

- kidney organoid-vasculature interaction model using a novel organ-on-chip system. *Sci Rep*. 2022 Nov 30;12(1):20699. doi: 10.1038/s41598-022-24945-5.
- 79-Lewis-Israeli, Y.R., Wasserman, A.H., Gabalski, M.A. *et al*. Self-assembling human heart organoids for the modeling of cardiac development and congenital heart disease. *Nat Commun* 12, 5142 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25329-5>
- 80-Pinto AR, Ilinykh A, Ivey MJ, Kuwabara JT, D'Antoni ML, Debuque R, Chandran A, Wang L, Arora K, Rosenthal NA, Tallquist MD. Revisiting Cardiac Cellular Composition. *Circ Res*. 2016 Feb 5;118(3):400-9. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307778.
- 81-Drakhlis L, Biswanath S, Farr CM, Lupanow V, Teske J, Ritzenhoff K, Franke A, Manstein F, Bolesani E, Kempf H, Liebscher S, Schenke-Layland K, Hegermann J, Nolte L, Meyer H, de la Roche J, Thiemann S, Wahl-Schott C, Martin U, Zweigerdt R. Human heart-forming organoids recapitulate early heart and foregut development. *Nat Biotechnol*. 2021 Jun;39(6):737-746. doi: 10.1038/s41587-021-00815-9. Epub 2021 Feb 8. Erratum in: *Nat Biotechnol*. 2021 Jun;39(6):775. doi: 10.1038/s41587-021-00960-1.
- 82-Mashali MA, Deschênes I, Saad NS. Transformative Potential of Induced Pluripotent Stem Cells in Congenital Heart Disease Research and Treatment. *Children (Basel)*. 2025 May 23;12(6):669. doi: 10.3390/children12060669.
- 83-Xiao Y, Xu P, Bi J, Song M. Human iPSC-derived self-assembled cardiac organoids for evaluating drug developmental cardiotoxicity. *Life Med*. 2025 Jun 7;4(4):lnaf018. doi: 10.1093/lifemedi/lnaf018.
- 84-Zhang H, Qu P, Liu J, Cheng P, Lei Q. Application of human cardiac organoids in cardiovascular disease research. *Front Cell Dev Biol*. 2025 Mar 31;13:1564889. doi: 10.3389/fcell.2025.1564889.
- 85-Choi SJ, Liu Z, Yang F, Wang H, George D, Gracias DH, Kim DH. 3D Spatiotemporal Activation Mapping of Cardiac Organoids Using Conformal Shell Microelectrode Arrays (MEAs). *Res Sq [Preprint]*. 2025 Feb 7:rs.3.rs-5939602. doi: 10.21203/rs.3.rs-5939602/v1.
- 86-Venkateshappa R, Yildirim Z, Zhao SR, Wu MA, Vacante F, Abilez OJ, Wu JC. Protocol to study electrophysiological properties of hPSC-derived 3D cardiac organoids using MEA and sharp electrode techniques. *STAR Protoc*. 2024 Dec 20;5(4):103406. doi: 10.1016/j.xpro.2024.103406.
- 87-Bissoli I, Alabiso F, Cosentino C, Seragnoli Chystyakova A, Ferré F, Alviano F, Marrazzo P, Pignatti C, Agnetti G, Regazzi R, Flamigni F, D'Adamo S, Cetrullo S. Modeling heart failure by induced pluripotent stem cell-derived organoids. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2025 Aug;1871(6):167861. doi: 10.1016/j.bbadis.2025.167861.
- 88-Ghosheh, M., Ehrlich, A., Ioannidis, K. *et al*. Electro-metabolic coupling in multi-chambered vascularized human cardiac organoids. *Nat. Biomed. Eng* 7, 1493–1513 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41551-023-01071-9>

- 89-Voges HK, Foster SR, Reynolds L, Parker BL, Devilee L, Quaife-Ryan GA, Fortuna PRJ, Mathieson E, Fitzsimmons R, Lor M, Batho C, Reid J, Pocock M, Friedman CE, Mizikovsky D, Francois M, Palpant NJ, Needham EJ, Peralta M, Monte-Nieto GD, Jones LK, Smyth IM, Mehdiabadi NR, Bolk F, Janbandhu V, Yao E, Harvey RP, Chong JJH, Elliott DA, Stanley EG, Wiszniak S, Schwarz Q, James DE, Mills RJ, Porrello ER, Hudson JE. Vascular cells improve functionality of human cardiac organoids. *Cell Rep.* 2023 May 30;42(5):112322. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112322.
- 90-Xu, J., Pham, M.D., Corbo, V. *et al.* Advancing pancreatic cancer research and therapeutics: the transformative role of organoid technology. *Exp Mol Med* 57, 50–58 (2025). <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01378-w>
- 91-Chen J, Lu J, Wang SN, Miao CY. Application and challenge of pancreatic organoids in therapeutic research. *Front Pharmacol.* 2024 May 24;15:1366417. doi: 10.3389/fphar.2024.1366417.
- 92-Li, Y., Xu, M., Chen, J. *et al.* Ameliorating and refining islet organoids to illuminate treatment and pathogenesis of diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther* 15, 188 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03780-7>
- 93-Darrigrand JF, Isaacson A, Spagnoli FM. Generation of human iPSC-derived pancreatic organoids to study pancreas development and disease. *F1000Res.* 2025 Jun 10;14:575. doi: 10.12688/f1000research.162496.1.
- 94-Casamitjana J, Espinet E, Rovira M. Pancreatic Organoids for Regenerative Medicine and Cancer Research. *Front Cell Dev Biol.* 2022 May 3;10:886153. doi: 10.3389/fcell.2022.886153.
- 95-Huang L, Desai R, Conrad DN, Leite NC, Akshinthala D, Lim CM, Gonzalez R, Muthuswamy LB, Gartner Z, Muthuswamy SK. Commitment and oncogene-induced plasticity of human stem cell-derived pancreatic acinar and ductal organoids. *Cell Stem Cell.* 2021 Jun 3;28(6):1090-1104.e6. doi: 10.1016/j.stem.2021.03.022.
- 96-Sereti E, Papapostolou I, Dimas K. Pancreatic Cancer Organoids: An Emerging Platform for Precision Medicine? *Biomedicines.* 2023 Mar 14;11(3):890. doi: 10.3390/biomedicines11030890.
- 97-Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, Peterson QP, Greiner D, Melton DA. Generation of functional human pancreatic β cells in vitro. *Cell.* 2014 Oct 9;159(2):428-39. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.040.
- 98-Boj SF, Hwang CI, Baker LA, Chio II, Engle DD, Corbo V, Jager M, Ponz-Sarvisé M, Tiriac H, Spector MS, Gracanin A, Oni T, Yu KH, van Boxtel R, Huch M, Rivera KD, Wilson JP, Feigin ME, Öhlund D, Handly-Santana A, Ardito-Abraham CM, Ludwig M, Elyada E, Alagesan B, Biffi G, Yordanov GN, Delcuze B, Creighton B, Wright K, Park Y, Morsink FH, Molenaar IQ, Borel Rinkes IH, Cuppen E, Hao Y, Jin Y, Nijman IJ, Iacobuzio-Donahue C, Leach SD, Pappin DJ, Hammell M, Klimstra DS, Basturk O, Hruban RH, Offerhaus GJ, Vries RG, Clevers H, Tuveson DA. Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer. *Cell.* 2015 Jan 15;160(1-2):324-38. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.021.

- 99-Yang J, Yan Y, Yin X, Liu X, Reshetov IV, Karalkin PA, Li Q, Huang RL. Bioengineering and vascularization strategies for islet organoids: advancing toward diabetes therapy. *Metabolism*. 2024 Mar;152:155786. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155786.
- 100-Yang H, Wang Y, Wang P, Zhang N, Wang P. Tumor organoids for cancer research and personalized medicine. *Cancer Biol Med*. 2021 Sep 14;19(3):319–32. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0335.
- 101-Fang, Z., Li, P., Du, F. *et al*. The role of organoids in cancer research. *Exp Hematol Oncol* 12, 69 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00433-y>
- 102-Thng, D.K.H., Hooi, L., Siew, B.E. *et al*. A functional personalised oncology approach against metastatic colorectal cancer in matched patient derived organoids. *npj Precis. Onc.* 8, 52 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41698-024-00543-8>
- 103-Smabers LP, Wensink E, Verissimo CS, Koedoot E, Pitsa KC, Huismans MA, Higuera Barón C, Doorn M, Valkenburg-van Iersel LB, Cirkel GA, Brousalí A, Overmeer R, Koopman M, Braat MN, Penning de Vries B, Elias SG, Vries RG, Kranenburg O, Boj SF, Roodhart JM. Organoids as a biomarker for personalized treatment in metastatic colorectal cancer: drug screen optimization and correlation with patient response. *J Exp Clin Cancer Res*. 2024 Feb 27;43(1):61. doi: 10.1186/s13046-024-02980-6.
- 104-Sun CP, Lan HR, Fang XL, Yang XY, Jin KT. Organoid Models for Precision Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2022 Apr 5;13:770465. doi: 10.3389/fimmu.2022.770465.
- 105-Luce E, Duclos-Vallee JC. Stem Cells and Organoids: A Paradigm Shift in Preclinical Models Toward Personalized Medicine. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025 Jul 1;18(7):992. doi: 10.3390/ph18070992.
- 106-Wang J, Tao X, Zhu J, Dai Z, Du Y, Xie Y, Chu X, Fu G, Lei Z. Tumor organoid-immune co-culture models: exploring a new perspective of tumor immunity. *Cell Death Discov*. 2025 Apr 24;11(1):195. doi: 10.1038/s41420-025-02407-x.
- 107-Zhao, Y., Shen, M., Wu, L. *et al*. Stromal cells in the tumor microenvironment: accomplices of tumor progression? *Cell Death Dis* 14, 587 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06110-6>
- 108-de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*. 2023 Mar 13;41(3):374–403. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.016.
- 109-Leone P, Malerba E, Susca N, Favoino E, Perosa F, Brunori G, Prete M, Racanelli V. Endothelial cells in tumor microenvironment: insights and perspectives. *Front Immunol*. 2024 Feb 15;15:1367875. doi: 10.3389/fimmu.2024.1367875. PMID: 38426109; PMCID: PMC10902062.
- 110-Li, R., Dong, Q., Jian, H., & Bai, S. (2025). Strategies for the vascularization and immune modeling of human tumor organoids based on advanced technologies. *Precision Medicine and Engineering*, 100030.

- 111-Wang, Q., Yuan, F., Zuo, X. *et al.* Breakthroughs and challenges of organoid models for assessing cancer immunotherapy: a cutting-edge tool for advancing personalised treatments. *Cell Death Discov.* 11, 222 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02505-w>
- 112-Verstegen MMA, Coppes RP, Beghin A, De Coppi P, Gerli MFM, de Graeff N, Pan Q, Saito Y, Shi S, Zadpoor AA, van der Laan LJW. Clinical applications of human organoids. *Nat Med.* 2025 Feb;31(2):409-421. doi: 10.1038/s41591-024-03489-3.
- 113-Yang S, Hu H, Kung H, Zou R, Dai Y, Hu Y, Wang T, Lv T, Yu J, Li F. Organoids: The current status and biomedical applications. *MedComm* (2020). 2023 May 17;4(3):e274. doi: 10.1002/mco2.274.
- 114-Tong L, Cui W, Zhang B, Fonseca P, Zhao Q, Zhang P, Xu B, Zhang Q, Li Z, Seashore-Ludlow B, Yang Y, Si L, Lundqvist A. Patient-derived organoids in precision cancer medicine. *Med.* 2024 Nov 8;5(11):1351-1377. doi: 10.1016/j.medj.2024.08.010.
- 115-Thorel, L., Perréard, M., Florent, R. *et al.* Patient-derived tumor organoids: a new avenue for preclinical research and precision medicine in oncology. *Exp Mol Med* 56, 1531–1551 (2024). <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01272-5>
- 116-Matsui T, Shinozawa T. Human Organoids for Predictive Toxicology Research and Drug Development. *Front Genet.* 2021 Nov 1;12:767621. doi: 10.3389/fgene.2021.767621.
- 117-Yu B, Zhou D, Wang F, Chen X, Li M, Su J. Organoids for tissue repair and regeneration. *Mater Today Bio.* 2025 Jun 23;33:102013. doi: 10.1016/j.mtbio.2025.102013.
- 118-Sprangers, J., Zaalberg, I.C. & Maurice, M.M. Organoid-based modeling of intestinal development, regeneration, and repair. *Cell Death Differ* 28, 95–107 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00665-z>
- 119-Subramaniam V, Abraham C, Higgins BR, Chisolm SJ, Sweeney B, Duraivel S, Balzano-Nogueira L, Monjure T, Wang CY, Palmer GD, Angelini TE. A functional human liver tissue model: 3D bioprinted co-culture discoids. *Biomater Adv.* 2025 Aug;173:214288. doi: 10.1016/j.bioadv.2025.214288.
- 120-Lebreton, F., Lavallard, V., Bellofatto, K. *et al.* Insulin-producing organoids engineered from islet and amniotic epithelial cells to treat diabetes. *Nat Commun* 10, 4491 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12472-3>
- 121-Huang W, Jeong S, Kim W, Chen L. Biomedical applications of organoids in genetic diseases. *Med Rev* (2021). 2024 Dec 24;5(2):152-163. doi: 10.1515/mr-2024-0077.
- 122-Choi WH, Bae DH, Yoo J. Current status and prospects of organoid-based regenerative medicine. *BMB Rep.* 2023 Jan;56(1):10-14. doi: 10.5483/BMBRep.2022-0195.
- 123-Gao Q, Wang J, Zhang H, Wang J, Jing Y, Su J. Organoid Vascularization: Strategies and Applications. *Adv Healthc Mater.* 2025 Aug;14(20):e2500301. doi: 10.1002/adhm.202500301.

- 124-Wang H, Ning X, Zhao F, Zhao H, Li D. Human organoids-on-chips for biomedical research and applications. *Theranostics*. 2024 Jan 1;14(2):788-818. doi: 10.7150/thno.90492.
- 125-Abbasian MH, Sobhani N, Sisakht MM, D'Angelo A, Sirico M, Roudi R. Patient-Derived Organoids: A Game-Changer in Personalized Cancer Medicine. *Stem Cell Rev Rep*. 2025 Jan;21(1):211-225. doi: 10.1007/s12015-024-10805-4.
- 126-Wang M, Gage FH, Schafer ST. Transplantation Strategies to Enhance Maturity and Cellular Complexity in Brain Organoids. *Biol Psychiatry*. 2023 Apr 1;93(7):616-621. doi: 10.1016/j.biopsych.2023.01.004. Epub 2023 Jan 13.
- 127-Maramaju S, Kowalczewski A, Kaza A, Liu X, Singaraju JP, Albert MV, Ma Z, Yang H. AI-organoid integrated systems for biomedical studies and applications. *Bioeng Transl Med*. 2024 Jan 20;9(2):e10641. doi: 10.1002/btm2.10641.

4. Bölüm

Vital Pulpa Tedavilerinde Biyoseramikler

Emine Zehra AYDIN ÇETİN¹, Aysun AVŞAR²

Giriş

Dişlerde tedavi edilmemiş çürük ve travmatik yaralanma sonrası gelişen bakteri enfeksiyonu, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen ağrıya neden olan pulpa nekrozu veya pulpitisle sonuçlanmaktadır.¹ Ağrı ve enfeksiyonun giderilerek ileri doku harabiyetinin önlenmesi için, dişin vitalitesini tamamen elimine eden kök kanal tedavisi tercih edilen tedaviler arasındadır.² Bu prosedürün sonuçları, vital pulpa tedavilerinin sonuçlarından daha öngörülebilirdir ve hekimler genellikle bu prosedüre daha aşınadır. Bununla birlikte, bu karmaşık, invaziv tedavi, uzun tedavi süresi ve iyi hasta uyumunu gerektirmektedir. ³ Bir diğer alternatif tedavi olan diş çekimi, ekonomik olarak ulaşılabilir ve kolay bir tedavi biçimi olsa da dişin kalıcı olarak kaybı çeşitli olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Özellikle koruyucu diş hekimliği uygulamalarının yaygınlığının artmasıyla, genç daimi dişlerin çekiminin yalnızca gerekli görüldüğü durumlarda ve titiz bir ortodontik planlamanın ardından tercih edilen bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesi gerektiği fikri, önem kazanmıştır. ^{4,5}

Günümüzde, çürüğün tamamen uzaklaştırıldığı geleneksel, seçici olmayan yaklaşımın yerini pulpanın açılmasını önleyici ve seçici, daha konservatif bir çürük temizleme ve çeşitli medikasyonların uygulanması yaklaşımı almaya başlamıştır. ⁶ Doğru endikasyonla yapılan vital pulpa tedavilerinin veya pulpa rejenerasyonun, birçok kök kanal tedavisi ve diş çekiminin önlenmesini sağlayabileceği düşünülmektedir.⁵ Vital pulpa tedavileri, çeşitli nedenlerle pulpanın etkilendiği durumlarda, canlı dokuların sürekliliğini ve dişin beklenen ömrü boyunca ağız boşluğunda kalmasını sağlamak amacıyla uygulanmaktadır. ^{4,7} Bu tedavilerin başarısı çeşitli faktörlere bağlıdır.

¹ Arş. Gör.; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı eminezehra.aydin@omu.edu.tr ORCID No: 0000-0002-8644-9049

² Prof. Dr.; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı aysuna@omu.edu.tr ORCID No: 0000-0003-3911-4526

Bunlar:

- pulpal inflamasyon olmamalı,
- kanama uygun şekilde kontrol altına alınmalı
- biyouyumlu bir materyal uygulanmalı
- materyalin antibakteriyel özelliği ve restorasyonun sızdırmazlığı ile bakterileri kontaminasyonu engellenmeli.

Bu koşullar sağlandığında, vital pulpa tedavileri, oldukça yüksek başarı oranına sahiptir. ⁸

Vital pulpa tedavisi çeşitleri; indirekt kuafaj, direkt kuafaj, parsiyel pulpotomi ve total pulpotomi olarak sınıflandırılmıştır. ^{8,9,10} İndirekt kuafaj, derin dentin çürüğünün bir kısmının uzaklaştırılmaması ve pulpanın açılmasının engellenmesi olarak tanımlanmaktadır. Prosedür sırasında, iyileşmeyi desteklemek ve daha fazla hasarı önlemek için etkilenen bölgeye çeşitli terapötik ajanlar uygulanır. ⁸ Direkt kuafaj, biyolojik açıdan sert doku köprüsü, reperatif dentin, oluşumunu uyarabilecek ve canlılığı koruyabilecek uyumlu bir materyalin açılan pulpa bölgesine doğrudan uygulanmasıdır. ^{11,12}

Genel olarak pulpotomi veya amputasyon, pulpanın bir kısmının uzaklaştırıldığında geriye kalan pulpanın canlı kalması ve normal işlevini sürdürmesini hedeflemektedir. ¹³ Pulpotominin endikasyonları;

- Pulpanın açılma nedenine (çürük veya travma)
- Dişin türüne (süt dişi veya daimi),
- Apeksin açık veya kapalı olmasına
- Dişteki kırığın kırığının pulpayı içermesine
- Komşu alveolar kemikteki yaralanmanın varlığına ve
- Klinik olarak değerlendirilen pulpanın durumuna göre değişmektedir.

Süt dişlerinde pulpotomi, genellikle çürüğün pulpaya ulaşması nedeniyle koronal pulpanın tamamen çıkarıldığı total pulpotomi şeklinde uygulanmaktadır. Ancak, daimi dişlerde köklerin ve apikal dokuların etkilenmediği komplike kron kırıklarında parsiyel pulpotomi tercih edilmektedir. Parsiyel pulpotomi veya Cvek pulpotomisi, etkilenmiş 1-3 ml koronal pulpanın, dişin fizyolojik kök gelişiminin devamlılığını sağlamak için ve kalan koronal ve radiküler pulpa dokularını korumak için çıkarılmasıdır. ^{8,13,14,15}

Vital pulpa tedavileri, muhakkak lokal anestezi uygulaması altında ve Rubber-dam ile yapılmalıdır.

Vital Pulpa Tedavilerinde Güncel Biyoseramik Materyal ve Yaklaşımlar

Biyoseramikler, biyouyumlu seramik veya metal oksit esaslı materyallerdir ve immün sistemde bir yanıt oluşturmaksızın hücrel etkilere girerek dokuda onarım, yeniden yapılandırma ya da hücrel düzeyde yanıt oluşturmaktadır. Etkileşim ve çözünürlük düzeylerine göre üç ana gruba ayrılırlar:

- Biyo inert: Dokuyla kimyasal etkilere az, stabil materyaller (ör. alümina, zirkonya).
- Biyo aktif: Dokuyla kimyasal bağ kurabilen materyaller (ör. kalsiyum silikat, biyo aktif cam).
- Biyobozunur / rezorbe olabilen: Zamanla parçalanıp vücut tarafından emilebilen materyaller (ör. kalsiyum fosfatlar, hidroksiapatit).^{16,17}

Biyoseramik materyaller, evrimsel süreçlerine göre üç kuşak olarak sınıflandırılmaktadır. Birinci kuşak, biyouyumlu ancak etkisiz, doku ile kimyasal bir bağ kurmadan mekanik uyumun elde edildiği Mineral trioksit agregat (MTA) ile endodonti pratiğinde kullanıma girmiştir.^{16,17} İkinci kuşakta, materyallerin biyoaktivitesi geliştirilmiştir. Bu materyaller, birinci kuşaktan farklı olarak çevre dokularla kimyasal bağ kurabilmekte ve biyolojik aktivite göstermektedir. Üçüncü kuşağa gelindiğindeyse, materyaller biyolojik tepkileri yönlendirebilecek ve yenilenmeyi uyarmak için geliştirilmiş ve kullanıma hazır paketler halinde piyasaya sürülmüştür. Bu grup, biyobozunur ve rejeneratif materyalleri içermektedir.¹⁷

Biyoseramikler, mükemmel biyouyumlulukları, doku iyileşmesini destekleme yetenekleri ve minimum büzülme özellikleri nedeniyle, çok çeşitli endodontik tedavilerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar:

- Direkt ve indirekt kuşak
- Parsiyel ve total pulpotomi
- Apeksogenezis
- Apeksifikasyon
- Furkasyon ve kök perforasyonlarının onarımı
- Retrograd dolgu
- Kök rezorpsiyonunun yönetimi
- İnternal rezorpsiyonun tamiri ve
- Rejeneratif endodontidir¹⁶

Mineral Trioksit Agregat (MTA)

İlk ProRoot MTA, Portland simanı ve bizmut oksitin basit bir karışımı olarak 1990'lı yılların başında, Torabinejad ve arkadaşları tarafından üretilmiştir ve

günümüzde vital pulpa tedavilerinde altın standart olarak kabul edilmektedir.^{17,18,19} Tedavide sağladığı yüksek başarı oranı ve biyouyumluluğuyla öne çıkmış olsa da, geleneksel MTA'nın yaklaşık 2-3 saat civarında olan uzun sertleşme süresi²⁰ bizmut oksit nedeniyle zamanla renklenmenin olması, yüksek maliyeti ve manipülasyon zorluğu gibi dezavantajları, klinik uygulamalarını zorlaştırmaktadır.¹⁷ Günümüzde MTA, oldukça geniş bir yelpazede kullanılmakta olup, perforasyon onarımları, apeksifikasyon, rejeneratif endodontik prosedürler, apeksogenezis, pulpotomi ve direkt kuafaj uygulamalarında yaygın olarak tercih edilmektedir.²⁰

Diğer dental materyallerin aksine nemli ortamda aktifleşen ve oluşturduğu hidroksiapatit kristalleriyle dentinde yenilenmeyi uyaran MTA'nın başarısı, diğer biyoseramiklerin piyasaya sürülmesine olanak sağlamıştır.¹⁶ Bu noktada, MTA'nın olumsuz özellikleri ortadan kaldırılmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Manipülasyon güçlüğü ve uzun sertleşme süresi gibi dezavantajlar ortadan kaldırılırken geleneksel MTA'nın üstün özelliklerini koruyan materyal arayışının sonucunda MTA Angelus, 2001 yılında piyasaya sürülmüştür.¹⁷ MTA'nın renklenme özelliği ise, içeriğindeki demir, alüminyum ve magnezyum oksit konsantrasyonlarının azaltıldığı Beyaz MTA'nın 2002 yılında piyasaya sürülmesiyle ile aşılmaya çalışılmıştır.^{17,21}

Kalsiyumla zenginleştirilmiş karışım simanı (Calcium Enriched Mixture Cement, CEM)

2008 yılında diş hekimliğinde ilk kez kullanılan CEM simanı kalsiyum bileşimi içeren bir tür kalsiyum silikat simanıdır.¹⁷ Kimyasal bileşimi farklı olsa da MTA'ya benzer şekilde sahip olduğu biyouyumluluk, alkalinite ve biyoaktivite gibi fiziksel ve kendine özgü özellikler nedeniyle endodonti alanında özellikle vital pulpa tedavilerinde önemli ölçüde ilgi görmüştür. Ayrıca, MTA'dan daha uygun fiyatlı olması ile ön plana çıkmıştır.^{17,22} Kullanım alanları arasında diğer biyoseramiklere benzer olarak vital pulpa tedavileri (direkt ve indirekt kuafaj, parsiyel ve total pulpotomi) endodontik cerrahi, açık apeks yönetimi, kök rezorpsiyonu/perforasyon onarımı ve kök kanalı obtürasyonu bulunmaktadır.

Biodentine

Endodontik tedavilere uygun biyoseramik materyallerin geliştirilmesi, 2000'li yılların sonlarında ve 2010'lu yılların başında hızlandırılmıştır. Bu biyoseramikler; yüksek alkalinite, antibakteriyel aktivite, düşük sitotoksosite ve hafif inflamatuvar yanıt gibi MTA ile karşılaştırılabilir biyolojik özelliklere sahiptir.^{17,23} Biodentine, açık dentin tübüllerine nüfuz etmesini kolaylaştıran bir şekilde MTA baz alınarak formüle edilmiş “biyoaktif dentin muadili” olarak 2009

yılında dental piyasada tanıtılmıştır.^{24,25} Kalsiyum alüminat veya kalsiyum sülfat içermediğinden artmış mekanik dayanıklılığa sahiptir.¹⁷ Ayrıca, 12 dakika gibi muadillerine göre oldukça hızlı olan sertleşme süresiyle tek seansta tedaviyi mümkün kılmaktadır.^{17,24} Biodentine'in kullanım alanları arasında, derin çürük, servikal veya radiküler lezyonlar ve vital pulpa tedavilerinde (indirekt veya direkt kuafaj ve parsiyel veya total pulpotomi) geçici mine ve kalıcı dentin replasmanı bulunmaktadır. Furkasyon alanı veya kök perforasyonları, internal ve eksternal rezorpsiyonların onarımı da diğer kullanım alanları arasındadır. Ayrıca apeksifikasyon ve retrograd cerrahi dolgu için de önerilmektedir.²⁶ MTA'dan daha iyi renk stabilizasyonuna sahip olduğu belirlenmiş olsa da uygulama sırasında kan ile direkt teması, renklenmeye neden olabilmektedir.²⁷

BioAggregate

BioAggregate, MTA'nın modifiye edilmesiyle oluşturulan ve alüminyum içermeyen bir biyoseramiktir. Farklı olarak, kalsiyum fosfat ve silika gibi katkı maddeleri içermektedir. BioAggregate'in oldukça iyi bir bağlanma mukavemeti ve sızdırmazlık özelliklerine sahip olduğu kanıtlanmıştır, ancak mekanik özellikleri nispeten zayıftır.^{17,24} Ayrıca, bizmut oksit yerine tantalum oksit içermesiyle geliştirilmiş olsa da Biodentine'den daha düşük renk stabilitesi yeteneğine sahip olması nedeniyle, MTA'nın renklenme eğilimi, BioAggregate için de geçerliliğini korumaktadır.^{28,29} Klinik olarak, MTA'ya alternatif olabilecek nitelikteki bu materyal, MTA'nın endike olduğu tüm durumlarda kullanılabilir. Geleneksel MTA'ya kıyasla oldukça düşük mikrosızıntıya sahip olmasıyla özellikle retrograd dolgu için önerilmektedir.²⁹

EndoSequence Root Repair Material (ERRM)

ERRM, 3. kuşak kullanıma hazır, sertleştikten sonra hidroksiapatit kristalleri oluşturan hidrofilik bir kalsiyum silikat biyoseramiktir. Kolay bir manipülasyon, renk stabilitesi ve dokulara olan biyouyumluluğu ve osteojenik potansiyeli ile oldukça başarılıdır. ERRM'nin içeriğinde, kullanıma hazır (putty) EndoSequence biyoseramik (BC Putty) ve EndoSequence biyoseramik dolgu maddesi (BC Sealer) bulunmaktadır.³⁰ Ancak, nemli ortam gereksinimiyle yaklaşık 2 saat süren sertleşmesi bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır.³¹ Kuafaj tedavilerinde, parsiyel pulpotomide, kök kanal dolgu materyali ve retrograd dolgu materyali olarak kullanımı önerilmektedir.^{31,32,33}

Bio C Pulpo

MTA'nın düşük renk stabilizasyonunu azaltmak için yapılan modifikasyonlar ile üretilen bir diğer yeni 3. Kuşak biyoseramik ise Bio C Pulpo'dur. MTA

renklenmesinden sorumlu tutulan radyoopasite verici bizmut oksit içeriği, Bio C Pulpo simanında zirkonyum oksit ile değiştirilmiştir. Diş hekimliği literatüründe yeni olan bu materyalin renk stabilitesine ve süt dişlerinde pulpotomi başarılarına yönelik kısıtlı sayıda klinik çalışma olsa da mevcut çalışmalar, kesin bir klinik öneride bulunmak için yeterli düzeyde değildir.^{34,35}

Vital Pulpa Tedavilerinde Uygun Materyal Seçimi

Uygun tedavinin seçiminde ilk olarak pulpanın durumu değerlendirilir. Pulpa vital, sağlıklı veya geri dönüşümlü pulpitisin klinik ve radyografik özelliklerini gösterdiğinde vital pulpa tedavileri tercih edilmelidir.⁸ Ancak güncel olarak, geri dönüşümsüz pulpitisli ve kapalı apeksli vital dişlerde de vital pulpa tedavilerinin başarılı sonuçlar aldığı ve kanal tedavisi veya çekime alternatif bir tedavi olabileceği gösterilmiştir.³⁶

İkinci aşamada, dişin türüne ve ağızda kalma süresine göre materyal seçimi yapmak gerekmektedir. Süt dişi pulpotomisinde birinci ve ikinci nesil biyoseramikler arasındaki seçim, benzer başarı oranları nedeniyle klinik hususlar ve hekimin tercihi doğrultusunda yapılmalıdır.³⁷ Daimi dişlerde uygulanacak vital pulpa tedavisinin türüne uygun materyal seçimi, Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Uygulanacak tedavi türüne göre önerilen biyoseramik materyal

Tedavi	Materyal
İndirekt kuafaj	Biodentine, CEM, EndoSequence Root Repair Material (ERRM)
Direkt kuafaj	MTA, Biodentine, BioAggregate, CEM, EndoSequence Root Repair Material (ERRM)
Parsiyel Pulpotomi	MTA, Biodentine, CEM, BioAggregate, ERRM
Total Pulpotomi	MTA, Biodentine, CEM, BioAggregate,

Bu endikasyonlar dışında, klinik değerlendirmeye göre materyal gereksinimi belirlenmelidir. Örneğin, estetiğin, dolayısıyla renk stabilizasyonunun, önemli olduğu ön bölge dişlerinde hassas bir çalışma ve materyal gerekmektedir. Bu durumda Biodentine ve CEM simanı ön plana çıkmaktadır. Bir başka örnek olarak, tek seansta ve kısa sürede tamamlanması hedeflenen tedavilerde, sertleşme süresinin muadillerine kıyasla kısa olması nedeniyle Biodentine tercih edilmelidir. Uygulama kolaylığının öne çıktığı durumlarda, kullanıma hazır putty formundaki ERRM gibi 3. Kuşak biyoseramiklerin kullanımı avantaj sağlamaktadır.

Sonuç

Vital pulpa tedavileri, kanal tedavisi ve çekim gibi tedavilere alternatif olabilecek, pulpa dokularının korunmasını amaçlayan tedavilerdir. Bu tedavilerin uygulanmasında üretilen ve kullanılan ilk biyoseramik materyal olan MTA ise halen altın standart olarak kabul edilmektedir. Uygun biyoseramik materyal seçiminde güncel eğilim, özellikle genç daimi dişlerde ve estetik bölgelerde, Biodentine kullanımına yöneliktir. CEM, Bioaggregate ve yeni nesil kullanıma hazır biyoseramikler ise pratik ve renklenme riski düşük alternatiflerdir.

Kaynaklar

1. Bergenholtz G, Hørsted-Bindslev P, Reit C. Textbook of endodontology. 2nd ed. Hoboken, NJ, USA: Wiley-Blackwell; 2009.
2. Hargreaves KM, Goodis HE, editors. Seltzer and Bender's dental pulp. 3rd ed. Carol Stream, IL, USA: Quintessence Publishing; 2002.
3. Asgary S, Eghbal MJ. Treatment outcomes of pulpotomy in permanent molars with irreversible pulpitis using biomaterials: a multi-center randomized controlled trial. *Acta Odontol Scand*. 2017;71(1):130-6.
4. Maden EA, Altun C. Çocuk dişhekimliğinde kötü prognozlu daimi birinci molarların çekim endikasyonları ve klinik değerlendirmeleri. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2013;23(3):408-13.
5. Morotomi T, Washio A, Kitamura C. Current and future options for dental pulp therapy. *Jpn Dent Sci Rev*. 2019;55(1):5-11.
6. Schwendicke F, Frencken JE, Bjørndal L et al. (2016) Managing carious lesions: consensus recommendations on carious tissue removal. *Advances in Dental Research* 28, 58–67.
7. Komabayashi T, Zhu Q, Eberhart R, Imai Y. Current status of direct pulpcapping materials for permanent teeth. *Dent Mater J* 2016;35:1–12.
8. Cohenca N, Paranjpe A, Berg J. Vital pulp therapy. *Dent Clin North Am*. 2013;57(1):59-73.
9. American Academy of Pediatric Dentistry. Pulp therapy for primary and immature permanent teeth. Chicago (IL): American Academy of Pediatric Dentistry; 2023.
10. Vargas KG, Fuks AB, Peretz B. Pulpotomy techniques: cervical (traditional) and partial. In: Fuks AB, Peretz B, editors. *Pediatric Endodontics*. Cham: Springer; 2016.
11. Fransson H, Wolf E, Petersson K. Formation of a hard tissue barrier after experimental pulp capping or partial pulpotomy in humans: an updated systematic review. *Int Endod J*. 2016;49(6):533-42.
12. Cushley S, Duncan HF, Lappin MJ, Chua P, Elamin AD, Clarke M, El-Karim IA. Efficacy of direct pulp capping for management of cariously exposed pulps in permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2021;54(4):556-71.
13. Bimstein E, Rotstein I. Cvek pulpotomy - revisited. *Dent Traumatol*. 2016 Dec;32(6):438-42.
14. Cvek M. A clinical report on partial pulpotomy and capping with calcium hydroxide in permanent incisors with complicated crown fracture. *J Endod*. 1978;4:232–7.

15. Flores MT, Anderson I, Andreasen JO, Barkland LK, Malmgren B, Barnett F et al. Guidelines for the management of traumatic dental injuries. I. Fractures and luxations of permanent teeth. *Dent Traumatol* 2007; 23: 66–71.
16. Amza O, Funieru C, Georgiana G. Endodontic bioceramic sealers – evolution and future directions. *Acta Scientific Medical Sciences*. 2021;9(2):127-35.
17. Dong X, Xu X. Bioceramics in endodontics: updates and future perspectives. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(3):354.
18. Torabinejad M, Hong CU, McDonald F, Pitt Ford TR. Physical and chemical properties of a new root-end filling material. *J Endod*. 1995;21(7):349-53.
19. Komora P, Vámos O, Gede N, Hegyi P, Kelemen K, Galvács A, Varga G, Kerémi B, Vág J. Comparison of bioactive material failure rates in vital pulp treatment of permanent matured teeth - a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):18421.
20. Tawil PZ, Duggan DJ, Galicia JC. Mineral trioxide aggregate (MTA): its history, composition, and clinical applications. *Compend Contin Educ Dent*. 2015;36(4):247-52
21. Camilleri J. Color stability of white mineral trioxide aggregate in contact with hypochlorite solution. *J Endod*. 2014 Mar;40(3):436-40.
22. Asgary, S., Aram, M. & Fazlyab, M. Comprehensive review of composition, properties, clinical applications, and future perspectives of calcium-enriched mixture (CEM) cement: a systematic analysis. *BioMed Eng OnLine* 23, 96 (2024).
23. de Oliveira N.G., de Souza Araújo P.R., da Silveira M.T., Sobral A.P.V., Carvalho M.V. Comparison of the biocompatibility of calcium silicate-based materials to mineral trioxide aggregate: Systematic review. *Eur. J. Dent*. 2018;12:317–26.
24. Biçer H, Bayrak Ş. Vital pulpa tedavisinde kullanılan kalsiyum silikat içerikli biyomateryallerin restoratif materyallere bağlanma dayanımının değerlendirilmesi. *Selçuk Dental Journal*. 2019;6(3):271-279.
25. Kaur M, Singh H, Dhillon JS, Batra M, Saini M. MTA versus Biodentine: Review of literature with a comparative analysis. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):ZG01-ZG05.
26. Brizuela M, Daley JO. Dental Materials: Biodentine, a Calcium Silicate Bioactive. [Updated 2024 Jan 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.

27. Usta SN, Keskin C. Color stability and solubility of Biodentine and NeoPutty in contact with different irrigation solutions. *Restor Dent Endod.* 2024 Jun 19;49(3):e25.
28. Yoldaş SE, Bani M, Atabek D, Bodur H. Comparison of the Potential Discoloration Effect of Bioaggregate, Biodentine, and White Mineral Trioxide Aggregate on Bovine Teeth: In Vitro Research. *J Endod.* 2016;42(12):1815-1818.
29. Eskandari F, Razavian A, Hamidi R, Yousefi K, Borzou S. An Updated Review on Properties and Indications of Calcium Silicate-Based Cements in Endodontic Therapy. *Int J Dent.* 2022 Oct 30;2022:6858088.
30. Eren S.K., Örs S.A., Aksel H., Canay Ş., Karasan D. Effect of irrigants on the color stability, solubility, and surface characteristics of calcium-silicate based cements. *Restor. Dent. Endod.* 2022;47:e10.
31. Machado J, Johnson JD, Paranjpe A. The Effects of EndoSequence Root Repair Material on Differentiation of Dental Pulp Cells. *J Endod.* 2016;42(1):101-105.
32. Azimi S, Fazlyab M, Sadri D, Saghiri MA, Khosravanifard B, Asgary S. Comparison of pulp response to mineral trioxide aggregate and a bioceramic paste in partial pulpotomy of sound human premolars: a randomized controlled trial. *Int Endod J.* 2014 Sep;47(9):873-81.
33. Arvelaiz C, Fernandes A, Graterol V, Gomez K, Gomez-Sosa JF, Caviedes-Bucheli J, Guilarte C. In Vitro Comparison of MTA and BC RRM-Fast Set Putty as Retrograde Filling Materials. *Eur Endod J.* 2022 Oct;7(3):203-209
34. De Lima SPR, Dos Santos G, Ferelle A, Ramos SP, Pessan JP, Dezan-Garbelini CC. Clinical and radiographic evaluation of a new stain-free tricalcium silicate cement in pulpotomies. *Braz Oral Res.* 2020;34:e102.
35. Pelepenko LE, Saavedra F, Antunes TBM, Bombarda GF, Gomes BPF, Zaia AA, Marciano MA. Investigation of a modified hydraulic calcium silicate-based material – Bio-C Pulpo. *Braz Oral Res.* 2021;35:e077.
36. Tan SY, Yu VSH, Lim KC, Tan BCK, Neo CLJ, Shen L, Messer HH. Long-term Pulpal and Restorative Outcomes of Pulpotomy in Mature Permanent Teeth. *J Endod.* 2020 Mar;46(3):383-390.
37. Albernaz Neves J, Bandeira Lopes L, Alves Duarte M, Mendes JJ, Pimentel T. Systematic review and meta analysis of first and second generation bioceramic materials in primary dentition pulpotomies. *Sci Rep.* 2025 May 15;15(1):16939.

5. Bölüm

Biyokimyada Homosistein Metabolizmasının Klinik Önemi

Hilal AVAN ÇELEBİ¹

1.Giriş

Homosistein (Hcy), metiyonin metabolizmasından türetilen sülfür içeren, protein yapısına katılmayan bir amino asittir ve insan metabolizmasında kritik bir ara ürün olarak işlev görür. Tek hücreli organizmaların aksine, memelilerde homosistein diyetle alınmaz; aksine esansiyel amino asit olan metiyoninden endojen olarak sentezlenir. Homosistein metabolizması, metiyonin mevcudiyetinin düzenlenmesi, protein homeostazisi ve DNA metilasyonu için hayati öneme sahip olup, post-genomik ve epigenetik düzenleme mekanizmalarında anahtar rol oynar [1, 2].

Normal fizyolojik koşullarda, homosistein düzeyleri sıkı bir şekilde kontrol edilir ve plazma konsantrasyonları 5-15 µmol/L arasında değişir. Bu dengenin bozulması, kan plazmasında homosistein konsantrasyonlarının yükselmesine (hiperhomosisteinemi) yol açar ve bu durum serbest radikallerin aşırı üretimi, indüklenmiş oksidatif stres, mitokondriyal bozukluklar, sistemik inflamasyon ve çeşitli patolojik durumların artan riski ile ilişkilendirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, hiperhomosisteineminin koroner arter hastalığı, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü, iskemik inme, trombotik olaylar, kanser gelişimi, osteoporoz, nörodejeneratif bozukluklar ve gebelik komplikasyonları için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [3, 4].

Son yirmi yılda, homosistein metabolizmasının bozulması ve klinik sonuçları, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik bozukluklardan böbrek yetmezliği ve kanser ilerlemesine kadar çeşitli hastalıkların patogenezi anlamak için yoğun araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Bu bölüm, homosistein metabolizmasının biyokimyasal temellerini, moleküler düzeyde düzenleme mekanizmalarını, klinik önemini, biyobelirteç olarak kullanımını ve terapötik yaklaşımları kapsamlı bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır [1, 2, 5].

¹ Arş. Gör., Çukurova Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Biyokimya AD, hilalavan1@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4143-0966

2.Homosistein Metabolizması

Homosistein Biyosentezi ve Metabolik Yolaklar

Homosistein, metiyoninin demetilasyonu yoluyla üretilir ve hücresel homeostazda önemli bir ara metabolit olarak işlev görür. Metiyonin metabolizması, tüm memelilerde pratik olarak iki yol üzerinden gerçekleşir: metiyonin döngüsü ve transsülfürasyon yolu. Her doku metiyonin döngüsüne sahipken, transsülfürasyon yalnızca karaciğer, böbrek, ince bağırsak ve pankreasta gerçekleşir [2, 6].

Homosistein oluşumu, metiyoninin S-adenozil-L-metiyonine (SAM) dönüşümü ile başlar; bu reaksiyon metiyonin adenoziltransferaz (MAT) tarafından katalize edilir. SAM, DNA, RNA, amino asitler, proteinler, fosfolipidler ve poliaminler dahil olmak üzere çeşitli hücresel bileşiklerin biyosentezinde evrensel bir metil donörü olarak işlev görür. SAM'den metil grubunun transferi sonrasında S-adenozilhomosistein (SAH) oluşur; SAH daha sonra SAH hidrolaz enzimi tarafından adozin ve homosisteine hidrolize edilir [3].

Remetilasyon Yolu

Oluşan homosistein, iki ana yol aracılığıyla metabolize edilebilir. İlk yol, homosisteinin metiyonine geri dönüşümünü içeren remetilasyon yoludur. Bu süreç iki farklı reaksiyon yoluyla gerçekleşir [4].

Folat-bağımlı remetilasyon: Bu yolak, metiyonin sentaz (MS) enzimi tarafından katalize edilir ve vitamin B12 (kobalamin) ve 5-metiltetrahidrofolat (5-MTHF) gerektirir. 5-MTHF, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) tarafından 5,10-metilentetrahidrofolattan üretilir. Bu enzim, folik asit metabolizmasında kritik bir rol oynar ve homosistein düzeylerinin düzenlenmesinde anahtar öneme sahiptir [2].

Betain-bağımlı remetilasyon: Alternatif bir yol, betain-homosistein metiltransferaz (BHMT) enzimi aracılığıyla betainin metil donörü olarak kullanıldığı reaksiyondur. Bu yol, özellikle karaciğer ve böbreklerde aktiftir ve tip 2 diyabette homosistein katabolizmasında önemli bir rol oynar [2, 7, 8].

Transsülfürasyon Yolu

İkinci ana metabolik yol, homosisteinin sisteayine dönüştürüldüğü transsülfürasyon yoludur. Bu yol, iki ardışık reaksiyonu içerir [2, 8].

Sistationin β -sentaz (CBS) reaksiyonu: CBS, transsülfürasyon yolundaki ilk ve hız sınırlayıcı enzimdir. Piridoksal-5'-fosfat (PLP, vitamin B6) ve hem olarak iki kofaktör bağlar. CBS, serinin homosistein ile kondensasyonunu katalize ederek sistationin oluşturur. Bu enzim, homosistein metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar [9, 10].

Sistationin γ -liyaz (CSE) reaksiyonu: CSE, sistationinin sisteayine ve α -ketobutiraya dönüşümünü katalize eder. Bu enzim de vitamin B6'ya bağımlıdır ve gazlı sinyal molekülü hidrojen sülfür (H_2S) üretiminde de rol oynar [9, 10].

Transsülfürasyon yolu, antioksidan glutatyonun öncülü olan sisteayin sentezi için kritik öneme sahiptir. Bu yol ayrıca metiyonin ve antioksidan metabolizma arasında metabolik bağlantıyı temsil eder [11].

Homosistein Tiolakton Oluşumu

Homosistein metabolizmasının üçüncü, daha az bilinen bir yolu, homosistein tiolakton (HTL) oluşumudur. Aminoasil-tRNA sentetazların hata düzeltme mekanizmaları sırasında, homosistein yanlışlıkla protein sentezine dahil edilebilir; bu durumda siklik bir tioester olan homosistein tiolakton oluşur. HTL, protein lizin kalıntılarının yan zincir amino gruplarını asilleyerek N-homosisteillen proteinlerin oluşumuna yol açabilir. Bu modifikasyon, protein fonksiyonunu bozabilir ve vasküler hastalıkların patogeneze katkıda bulunabilir [12, 13].

Moleküler Düzeyde Düzenleme Mekanizmaları

Alosterik Düzenleme

Homosistein metabolizması, sofistike alosterik mekanizmalar aracılığıyla sıkı bir şekilde düzenlenir. SAM, bu düzenlemede merkezi bir rol oynar ve remetilasyon ile transsülfürasyon yolları arasında metabolik anahtarlama işlevi görür. SAM, iki temel enzimi etkileyerek homosistein akışını düzenler [2, 14].

MTHFR inhibisyonu: SAM, MTHFR'yi alosterik olarak inhibe ederek folat-bağımlı remetilasyonu azaltır. Bu inhibisyon, yeterli metiyonin mevcut olduğunda homosisteinin metiyonine geri dönüşümünü sınırlayarak, transsülfürasyon yoluyla katabolizmaya yönlendirir [2, 4, 14].

CBS aktivasyonu: SAM, CBS'yi alosterik olarak aktive eder ve transsülfürasyon yolunu hızlandırır. CBS'nin C-terminal düzenleyici bölgesinde bulunan SAM bağlanma bölgeleri, enzimin aktivitesini önemli ölçüde artırır. Yapısal çalışmalar, CBS'nin yüksek afiniteli (stabilizasyon için) ve düşük afiniteli (aktivasyon için) olmak üzere iki farklı SAM bağlanma bölgesi içerdiğini göstermiştir [15].

SAM'in CBS üzerindeki etkisi sadece kinetik aktivasyonla sınırlı değildir; aynı zamanda enzimin proteasomal degradasyona karşı stabilitesini de artırır. Metiyonin kısıtlaması, CBS protein seviyelerinde 10 kattan fazla azalmaya yol açarken, SAM bağlanması enzimi yaklaşık 12 kcal/mol stabilize eder. Bu mekanizma, patolojik koşullarda SAM seviyelerinin azaldığı durumlarda, CBS aktivitesinin ve dolayısıyla glutatyon seviyelerinin düşmesini açıklar [11].

Hormonel ve Metabolik Düzenleme

İnsülin ve karşı-düzenleyici hormonlar, homosistein metabolizmasını doğrudan etkiler. İnsülin, transsülfürasyon enzimlerini inhibe ederek homosistein üretimini artırırken, yüksek insülin ve glukoz düzeylerine maruz kalan hücrelerde homosistein

remetilasyonu artırır. Bu durum, SAM sentetaz aktivitesini ve SAM sentezini indükleyerek hücrel metilasyon dengesini değiştirebilir ve diyabetik bireylerde potansiyel epigenetik etkiler oluşturabilir [7, 16].

Tip 1 diyabette, transsülfürasyon enzimlerinin artan aktiviteleri plazma homosistein seviyelerinde azalmaya neden olurken, tip 2 diyabette BHMT de homosistein katabolizmasında önemli bir rol oynar. Bu bulgular, metabolik hastalıklarda homosistein metabolizmasının karmaşık düzenlemesini vurgular [7].

Epigenetik Düzenleme Mekanizmaları

Homosistein metabolizması, epigenetik süreçlerle yakından ilişkilidir ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. SAM/SAH oranı, hücrel metilasyon kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Hiperhomosisteinemi, SAH birikimi ve azalan SAM/SAH oranı yoluyla global DNA hipometilasyonuna yol açabilir [17].

DNA metilasyonu: SAH, DNA metiltransferazların güçlü bir kompetitif inhibitörüdür. Hiperhomosisteinemi durumlarında SAH'ın artması, DNA metilasyon paternlerini bozar ve gen ekspresyonunu değiştirir. İnsan çalışmaları, yüksek plazma homosistein konsantrasyonlarının lenfositlerde artmış SAH konsantrasyonları ve DNA hipometilasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu ilişki, vasküler hastalık hastalarında ve çeşitli hayvan modellerinde doğrulanmıştır [18].

Histon modifikasyonları: Homosistein, histon N-homosisteillasyonu yoluyla kromatin yapısını ve gen ekspresyonunu etkileyebilir. Bu epigenetik modifikasyon, transkripsiyon faktörlerine kromatin erişimini değiştirerek gen ekspresyonunu düzenler [19].

Gen-spesifik metilasyon: Hiperhomosisteinemi, spesifik genlerin promotor bölgelerinde CpG metilasyon paternlerini değiştirir. Örneğin, homosistein, IL-6/JAK2 yolu aracılığıyla lizil oksidaz (LOX) geninin ekspresyonunu CpG metilasyonu yoluyla baskılar. Benzer şekilde, meme kanseri hücrelerinde homosistein, BRCA1 ve RASSF1 genlerinin metilasyonunu artırarak tümör süpresör gen ekspresyonunu inhibe eder [20].

Oksidatif Stres ve Hücrel Düzenleme

Homosistein, hücrel redoks dengesini etkileyen çoklu mekanizmalar aracılığıyla oksidatif stresi indükler. Homosistein'in reaktif tiyol grubu, oto-oksidasyon yoluyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesine yol açabilir. Ancak, bu mekanizmanın, plazmada homosisteinden çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve kolayca oto-okside olan sistein'in neden benzer endotel hasarına yol açmadığını açıklayamadığı belirtilmiştir [21].

Daha yakın çalışmalar, homosisteinin NADPH oksidaz aktivasyonu ve mitokondriyal elektron transport zinciri bozulması yoluyla ROS üretimini artırdığını göstermiştir. Ayrıca, homosistein, glutatyon peroksidaz (GPX) ve hem oksijenaz-1 (HO-1) gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu ve aktivitesini bozarak hücrel antioksidan potansiyelini zayıflatır [22].

Endoplazmik Retikulum Stresi

Homosistein, endoplazmik retikulum (ER) stresini indükler ve katlanmamış protein yanıtını (UPR) aktive eder. Homosistein, disülfid bağı oluşumunu kesintiye uğratarak protein katlanmasını bozar ve ER'de yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine neden olur. Bu durum, GRP78/BiP ve GADD153 gibi ER stres yanıt genlerinin ekspresyonunu artırır [23].

ER stresi, lipid metabolizmasını da etkiler. Homosistein, sterol düzenleyici element-bağlayıcı proteinlerin (SREBP) aktivasyonunu indükleyerek kolesterol ve trigliserid biyosentezinde artışa yol açar. Bu mekanizma, hiperhomosisteinemide gözlenen hepatik steatoz ve aterosklerotik lezyon gelişimini açıklayabilir [23].

ER stresi ve mitokondriyal disfonksiyon arasında karmaşık bir etkileşim vardır. Homosistein, ER-mitokondri bağlantısını artırarak kalsiyum dengesini bozar ve mitokondriyal disfonksiyonu tetikler. ER-mitokondri ayrıştırılması, homosisteinin indüklediğı mitokondriyel yeniden programlamayı ve hücre aktivasyonunu azaltır [24].

3.Klinik Önemi

Kardiyovasküler Hastalıklar

Yüksek homosistein seviyeleri, kardiyovasküler hastalıklar için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Yaklaşık 80 klinik ve epidemiyolojik çalışmadan elde edilen veriler, 10.000'den fazla hastayı içermekte ve hiperhomosisteineminin koroner, serebral ve periferik damarlarda aterosklerotik vasküler hastalık ile arteriyel ve venöz tromboembolizm için dereceli bir risk oluşturduğunu göstermektedir [25, 26].

Ateroskleroz mekanizmaları: Homosistein, birden fazla mekanizma aracılığıyla ateroskleroza teşvik eder. Bu mekanizmalar şunları içerir [25, 27-30]:

- Endotel hasarı ve endotel fonksiyon bozukluğı
- Azalmış nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı ve vazodilatasyon bozukluğı
- Artmış oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu
- Düz kas hücrelerinin proliferasyonu
- Tromboz eğilimi ve koagülasyon aktivasyonu
- İnflamatuvar sitokin üretiminde artış

Tromboz riski: Hiperhomosisteinemi, hem arteriyel hem de venöz tromboz için önemli bir risk faktörüdür. Meta-analiz çalışmaları, açlık plazma homosistein konsantrasyonunun 95. persentil değerinin üzerinde olmasının venöz tromboz için odds oranının 2.5 (95% CI 1.8-3.5) olduğunu göstermiştir. Homosistein, endotel proteinlerinin tiyolasyonu veya asilasyonu ve ER stresi yoluyla inflamasyon ve apoptozu aktive eden sinyal iletim yollarını tetikleyerek trombozu indükleyebilir [31].

Klinik bulgular: Prospektif çalışmalar, yüksek plazma homosistein konsantrasyonlarının kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırdığını ve serebrovasküler hastalık riskini daha az derecede artırdığını göstermiştir. Hiperhomosisteinemi ve hipertansiyon veya sigara içimi arasındaki etkileşim güçlü olup, kombine etki çarpımından daha fazladır. Homosistein ve kolesterol arasındaki kombine etki ise toplamsal niteliktedir [32].

Dişabet mellitus hastalarında, yüksek serum homosistein, dişabetik olmayan kişilerden 1.6 kat daha güçlü bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olabilir. Bu bulgu, homosistein ve glukoz metabolizması arasındaki karmaşık etkileşimi vurgular [32].

Nörodejeneratif Hastalıklar

Hiperhomosisteinemi, Alzheimer hastalığı, vasküler demans, kognitif bozukluk ve inme dahil olmak üzere çeşitli nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, hafif ila orta derece plazma homosistein konsantrasyonlarındaki artışların, nörodejeneratif hastalıklar için doza bağımlı, pozitif bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur [33].

Alzheimer hastalığı: Meta-analiz çalışmaları, yüksek homosistein seviyelerinin yaşlılarda Alzheimer hastalığı (AD) riskini artırdığını göstermiştir. Ortalama 9.5 yıllık takip süresine sahip 9 prospektif çalışmanın meta-analizi, 7474 kişiden 875'inin AD'ye dönüştüğünü ve yüksek homosistein seviyelerinin düzeltilmiş hazard oranının 1.48 (95% CI: 1.23-1.76) olduğunu göstermiştir [33, 34].

Homosistein ve APOE ε4 alleli arasındaki etkileşim özellikle ilgi çekicidir. Yapılan bir çalışma, homosistein ile nörodejenerasyon biyobelirteçleri arasındaki ilişkilerin ağırlıklı olarak APOE ε4 taşımayan bireylerde bulunduğunu göstermiştir. AD'de, homosistein ile fosforile tau 217 arasındaki ilişkiler yalnızca APOE ε4 taşımayan kişilerde gözlenmiştir [35].

Nörotoksosite mekanizmaları: Homosistein, nöronlarda DNA hasarı yanıtını indükler ve apoptozu teşvik eder. DNA iplik kırıkları ve poli-ADP-riboz polimeraz (PARP) aktivasyonu hızla gerçekleşir ve bunu mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve kaspaz aktivasyonu izler. Homosistein ayrıca hipokampal nöronları eksitotoksik ve oksidatif hasara karşı belirgin şekilde daha hassas hale getirir [36].

Beyin atrofi: Yüksek homosistein seviyeleri, beyin atrofi ile ilişkilidir. MRG çalışmaları, hiperhomosisteinemi hastalarda periventriküler ve derin beyaz madde hiperintensiteleri, genişlemiş ventriküller, genişlemiş sulkuslar ve azalmış beyaz madde kütlesi göstermiştir. Son B vitamini takviye çalışmaları, beyin atrofinin yavaşlatılmasında ve kognitif fonksiyonun bazı alanlarında iyileşme sağladığını göstermiştir [37].

Böbrek Hastalığı

Böbrek hastalığı olan hastalarda, özellikle böbrek fonksiyonu azaldıkça, hiperhomosisteinemi yaygın olarak görülür. Hiperhomosisteinemi prevalansı, son dönem böbrek hastalığı hastalarının %85-100'ünde gözlenir [38].

Patogenez: Böbrek hastalığında hiperhomosisteineminin temel nedeni tam olarak anlaşılmamıştır, ancak plazma homosistein klerensinin azalması önemli bir rol oynar. Bu azalma, defektif böbrek klerensi ve/veya tutulan üremik inhibitör maddelerin neden olduğu böbrek dışı klerensin azalmasından kaynaklanabilir [39].

Böbrek, plazma amino asit klerensinde ve metabolizmasında önemli bir rol oynar. Böbrekte spesifik homosistein alım mekanizmaları ve homosistein metabolize edici enzimlerin varlığı, bu rolün homosisteine de uzandığını göstermektedir [39].

Klinik sonuçlar: Yüksek ortalama serum homosistein seviyesi, hem erkeklerde hem de kadınlarda böbrek fonksiyonunda hızlanmış azalma ile ilişkilidir ve genel popülasyonda kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Ortalama 7.75 yıllık takipte, yüksek homosistein seviyeli bireylerde yıllık eGFR düşüşü %25 daha yüksek bulunmuştur (0.90 ± 0.16 ml/dak/1.37 m² vs. 0.72 ± 0.14 ml/dak/1.37 m²) [38].

Homosistein kaynaklı böbrek hasarının temel mekanizmaları arasında oksidasyon aracılı ROS üretimi, mikrovasküler fonksiyon bozukluğu ve hücrel redoks homeostazının değişmesi bulunur. Homosistein, sistein ve glutatyon, vücuttaki başlıca tiyol içeren amino asitlerdir ve kolayca tiyol-tiyal radikallerine katalize edilirler [40].

Gebelik ve Neural Tüp Defektleri

Maternal hiperhomosisteinemi, neural tüp defektleri (NTD) için önemli bir risk faktörüdür. Bu ilişki, folik asidin perikonsepsiyonel dönemde alınmasının birçok NTD'yi önleyebilmesinin mekanistik temelini oluşturur [41].

Epidemiyolojik bulgular: NTD'li bebeklerin annelerinde, kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek homosistein seviyeleri saptanmıştır (8.62 ± 2.8 µmol/L vs. 7.96 ± 2.5 µmol/L). Meta-analiz çalışmaları, NTD'li bebeklerin annelerinin, normal bebeklerin annelerine göre %6 (95% CI: %2-9) daha yüksek geometrik ortalama plazma homosistein seviyesine sahip olduğunu göstermiştir [42].

Yüksek homosistein seviyeleri, serum B12 veya kırmızı kan hücresi folat seviyeleri yüksek olsa bile NTD riskinde zararlı bir etkiye sahiptir. Bu bulgu, fazla homosisteinin NTD gelişiminde bağımsız bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir [43].

Mekanistik içgörüler: Homosistein metabolizması, metiyonin sentaz enzimi aracılığıyla, hem folat hem de B12 gerektiren kritik bir yoldur. Amniyotik sıvı homosistein konsantrasyonları, NTD'li fetüsler taşıyan kadınlarda kontrol kadınlarına göre anlamlı derecede yüksektir. Bu bulgular, maternal veya fetal homosistein metabolizmasında birincil veya ikincil bir bozukluk olabileceği hipotezini desteklemektedir [44].

Kanser

Yüksek homosistein seviyeleri, çeşitli kanser türlerinin oluşumu ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir. Homosistein, kanser hücrelerinin hızlı proliferasyonuna katkıda bulunur ve tümör belirteci olarak kullanılma potansiyeline sahiptir [45].

Kolorektal kanser: Kolorektal kanser (KKK) hastalarında yapılan bir çalışma, yüksek homosistein seviyelerinin ($\geq 15.2 \mu\text{mol/L}$) kötü hastalıksız sağkalım (RFS) ve genel sağkalım (OS) ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Yüksek homosistein seviyeleri, düşük homosistein seviyelerine göre anlamlı derecede daha düşük RFS (%45.8 vs. %60.5) ve OS (%48.2 vs. %63.2) ile ilişkilidir. Multivariate analiz, homosistein seviyelerinin $15.2 \mu\text{mol/L}$ 'yi aşmasının, zayıf RFS ve OS riskini sırasıyla %55.7 ve %61.4 artırdığını göstermiştir [45].

Meme kanseri: Hiperhomosisteinemi, epigenetik değişiklikler yoluyla meme kanseri hücrelerinin metiyonin bağımlılık fenotipini etkiler. Homosistein tedavisi, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde doza bağımlı olarak BRCA1 ve RASSF1 gibi tümör süpresör genlerin ekspresyonunu inhibe eder. Periferik kan CpG adası metilasyonu, tüm meme kanseri tiplerinde BRCA1 için ve ER/PR-negatif meme kanserlerinde RASSF1 için total plazma homosistein ile pozitif korelasyon gösterir [46].

Mekanizmalar: Homosistein kaynaklı karsinogeneizde çeşitli biyokimyasal değişiklikler tanımlanmıştır [47]:

- Folat eksikliği ve bozulmuş DNA metilasyonu
- Artmış oksidatif stres ve DNA hasarı
- Anormal gen metilasyonu (hipometilasyon ve hipermetilasyon)
- Homosistein tiolakton üretimi ve protein modifikasyonu

CBS'nin birçok kanser formunda yukarı regüle edildiği ve CBS inhibisyonunun veya inaktivasyonunun bu durumlarda faydalı etkiler gösterdiği preklinik veriler bulunmaktadır [10].

4.Biyobelirteç Olarak Homosistein Tanısal Değer ve Referans Aralıkları

Homosistein, çeşitli hastalıkların tanısında ve risk değerlendirmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak giderek daha fazla tanınmaktadır. Sağlıklı bireylerde normal plazma homosistein konsantrasyonları genel olarak 5-15 $\mu\text{mol/L}$ arasında değişir [48].

Hiperhomosisteinemi sınıflandırması: Hiperhomosisteinemi şiddeti genel olarak şu şekilde sınıflandırılır [49]:

- Hafif: 15-30 $\mu\text{mol/L}$
- Orta: 30-100 $\mu\text{mol/L}$
- Şiddetli: >100 $\mu\text{mol/L}$

Ancak, son öneriler daha katı sınır değerleri önermektedir. Birçok Avrupa popülasyonu için önerilen homosistein seviyesi 10 $\mu\text{mol/L}$ 'nin altındadır. 10-12 $\mu\text{mol/L}$ arası seviyeler tolere edilebilir olarak kabul edilirken, 12-15 $\mu\text{mol/L}$ aralığı hiperhomosisteinemi için sınır değer temsil eder. Framingham çalışması, 11.4 $\mu\text{mol/L}$ homosistein seviyelerinde kardiyovasküler riskte artış olduğunu göstermiştir [49].

Yaş ve cinsiyet farklılıkları: Homosistein seviyeleri yaşla birlikte artar ve erkekler genellikle kadınlardan daha yüksek seviyelere sahiptir. Bir Hint popülasyon çalışması, erkeklerde, kadınlarda ve toplam popülasyonda genel ortalama değerlerin sırasıyla 11.46 ± 2.56 , 11.41 ± 2.48 ve 11.44 ± 2.53 $\mu\text{mol/L}$ olduğunu göstermiştir. Ancak, bazı çalışmalar cinsiyetler arasında anlamlı fark göstermemiştir [50].

Ölçüm Yöntemleri

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC): HPLC, homosistein ölçümü için referans yöntem olarak kabul edilir. Bu yöntem, yüksek seçicilik ve hassasiyet sağlar. HPLC ile floresan dedektörün (HPLC-FD) kombinasyonu, rutin klinik analizler için önerilen tercih edilen yöntemdir [51].

İmmünoassay yöntemleri: Ticari olarak mevcut birkaç immünoassay yöntemi vardır:

- Enzim bağlı immünoassay (EIA)
- Floresan polarizasyon immünoassay (FPIA)
- Kemilüminesans immünoassay (CLIA)

FPIA yöntemi, düşük varyasyon katsayıları (varyasyon içi %3.6, varyasyonlar arası %4.1) ve HPLC ile iyi korelasyon ($r=0.85$) gösterir. Ancak, çalışmalar immünoassay yöntemlerinin genellikle HPLC'den daha yüksek homosistein konsantrasyonları verdiğini göstermiştir. CLIA, HPLC'den sistematik olarak $5.85 \pm$

2.77 $\mu\text{mol/L}$ daha yüksek değerler verir ve bu da yöntemlerin birbirinin yerine kullanılması engellemektedir [52].

Yöntem standardizasyonu: Farklı analitik yöntemler arasındaki uyumsuzluk, yeni referans aralıkları belirleme ihtiyaını ortaya çıkarmaktadır. Her popülasyon için epidemiyolojik, diyet, genetik ve çevresel çeşitlilik nedeniyle kendi referans aralıklarını belirlemesi önerilmektedir [50, 52].

Klinik Uygulamalar

Kardiyovasküler risk değerlendirmesi: Homosistein lm, ilerleyici veya açıklanamayan aterosklerozlu hastalarda tanımlanmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler hastalığı olmayan ve orta derecede yüksek plazma homosisteini olan hastalarda tedavi, randomize sonuç çalışmalarının tamamlanmasına kadar ertelenmelidir [53].

Tromboz değerlendirmesi: Plazma homosistein seviyelerinin ölçümü, açıklanamayan venöz tromboembolik hastalığı olan hastalarda endike olabilir. Hiperhomosisteinemi, hem arteriyel hem de venöz tromboz için bağımsız bir risk faktörüdür [29].

Vitamin eksikliği tanısı: Homosistein lmnn ana endikasyonları arasında kobalamin eksikliğinin erken tanısı bulunmaktadır. Hiperhomosisteinemi, B vitamini eksikliklerinin (folat, B12, B6) hassas bir göstergesidir [54].

Böbrek fonksiyonu izlemi: Yüksek homosistein seviyeleri, KBH'nin hastalık şiddeti için bir biyobelirteç olarak hizmet eder. Homosistein, CAT ve mMRC skorları ile pozitif, FEV1 ve FEV1/FVC oranı ile negatif korelasyon gösterir [55].

Nörodejeneratif hastalıklar: Homosistein, yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç olarak desteklenmektedir. B vitamini takviyesi, plazma homosisteininde azalma ve inme riskinde azalma eğilimi göstermiştir [37].

5.Terapötik Yaklaşımlar

B Vitamin Takviyesi

B vitaminleri ile homosistein düşürücü terapi, hiperhomosisteineminin tedavisinde temel yaklaşımı temsil eder. Bu vitaminler, homosistein metabolizmasının farklı yollarında kofaktör olarak işlev grrlr [56].

Folik asit: Folik asit (vitamin B9), homosistein dşrmede en etkili tek ajandır. Günlük 0.5-5 mg folik asit takviyesi, homosistein seviyelerinde %25 (95% CI: %23-28) azalma sağlar ve bu etkiler tüm doz aralığında benzerdir. Bir çalışmada, folik asit takviyesi plazma homosistein konsantrasyonlarını %41.7 oranında azaltmıştır ($p<0.001$) [57].

Folat-bağımlı remetilasyon, serinin üçüncü karbonunu birincil bir-karbon ünitesi kaynağı olarak kullanır. Folat kısıtlaması durumlarında, remetilasyon üçte bir oranında azalır ve bir-karbon ünitelerin yalnızca yaklaşık %50'si serinin üçüncü karbonundan kaynaklanır [58].

Vitamin B12: Vitamin B12 (kobalamin), folat ile kombinasyon halinde ek bir homosistein düşürücü etki sağlar. Ortalama 0.5 mg vitamin B12, plazma homosisteininde ek %7 azalma üretirken, folik asit ile kombine edildiğinde bu etki sinerjiktir. Folik asit (0.65 mg) ve vitamin B12 (0.4 mg) kombinasyonu, plazma homosistein konsantrasyonlarında %49.8 azalma sağlamıştır, bu da yalnızca folat takviyesinden elde edilenden anlamlı farklı değildir ($p=0.48$) [59].

Vitamin B6: Piridoksin (vitamin B6), transsülfürasyon yolu için gerekli olmasına rağmen, normal popülasyonlarda homosistein düşürmede tek başına etkili değildir. Ortalama 16.5 mg vitamin B6'nın anlamlı bir etkisi olmamıştır. Ancak, metiyonin yüklemesi sonrası hiperhomosisteinemi, heterozigot CBS eksikliği veya B6 eksikliği nedeniyle oluşabilir ve bu durumlarda piridoksin etkili olabilir [56].

Kombine terapi: Uzun süreli kombine tedavi (2.5 mg folik asit, 50 mg vitamin B6 ve 1 mg vitamin B12), 7.3 yıl boyunca homosistein konsantrasyonlarını plasebo grubuna göre %18 oranında azaltmıştır ($p<0.001$). Başka bir çalışma, folik asit ve vitamin B12 kombinasyonunun plazma homosistein konsantrasyonlarını %32 oranında anlamlı derecede azalttığını göstermiştir ($p<0.001$) [56, 60].

Betain Takviyesi

Betain (trimetilglisin), alternatif remetilasyon yolu aracılığıyla homosistein düşürmede etkilidir. Betain, BHMT enziminin substratı olarak hareket eder ve homosisteini metiyonine dönüştürür [61].

Etkinlik: Günlük 3-6 g betain takviyesi, sağlıklı yetişkinlerde plazma homosistein konsantrasyonlarını %5-20 oranında düşürür. Meta-analiz, en az 6 hafta boyunca günde en az 4 g betain takviyesinin plazma homosisteininde 1.23 $\mu\text{mol/L}$ azalma sağladığını göstermiştir (95% CI: -1.61 ile -0.85; $p=0.01$). Bu, baseline değerlerinin %11.8'ine karşılık gelir [61, 62].

Doz-yanıt ilişkisi: Betain, doza bağımlı bir şekilde homosistein seviyelerini düşürür. 1, 3 ve 6 g betain takviyesi sonrasında ortalama plazma homosistein konsantrasyonu sırasıyla %1.1 (anlamlı değil), %10.0 ve %14.0 oranında azalmıştır ($p<0.001$). 6 g betain ile 1 mg folik asit kombinasyonu, homosisteinde ek %5 azalma sağlamıştır ($p<0.01$) [63].

Metiyonin yüklemesi sonrası etki: Betain, metiyonin alımından sonra plazma homosistein konsantrasyonunda artışı önlemede son derece etkilidir. Betain takviyesi, metiyonin yüklemesinden sonra plazma homosistein-zaman eğrisi altındaki toplam alanı plaseboya kıyasla 221 $\mu\text{mol.24 sa/L}$ oranında

baskılamıştır (95% CI: -425, -16; $p<0.05$). Bu etki, hafif yüksek homosisteini olan kişilerde dolaşan homosistein konsantrasyonlarını "stabilize etme" potansiyeline işaret eder [64].

Klinik uygulamalar: Betain, özellikle CBS eksikliği olan hastalarda ve piridoksine yanıt vermeyen homosistinüri vakalarında kullanılır. Betain takviyesi, homosistein seviyelerini hemen ve doza bağımlı olarak düşürür [65].

Kardiyovasküler Sonuç Çalışmaları

Homosistein düşürücü tedavinin kardiyovasküler olayları önlemedeki etkinliği, çok sayıda büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmada test edilmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, çelişkili ve çoğunlukla olumsuz olmuştur.

Meta-analizler: Cochrane sistemik incelemesi, 15 randomize kontrollü çalışmayı (71,422 katılımcı) içeren kapsamlı bir meta-analiz yayınlamıştır. Sonuçlar şunları göstermiştir [66]:

- Miyokard enfarktüsü: RR 1.02 (95% CI: 0.95-1.10), anlamlı etki yok
- Herhangi bir nedenden ölüm: RR 1.01 (95% CI: 0.96-1.06), anlamlı etki yok
- Ciddi advers olaylar: RR 1.07 (95% CI: 1.00-1.14), anlamlı etki yok
- İnme: RR 0.90 (95% CI: 0.82-0.99), %10 azalma

Homosistein düşürücü müdahaleler, plasebo ile karşılaştırıldığında inme sonucunda azalma ile ilişkilendirilmiştir. Yaklaşık 143 kişinin 5.4 yıl boyunca tedavi edilmesi, 1 inmeyi önleyebilir [66].

Böbrek hastalarında çalışmalar: Kronik böbrek hastalığı hastalarında homosistein düşürücü tedavinin etkinliği özellikle araştırılmıştır. FAVORIT çalışması, 4110 stabil böbrek nakli alıcısını yüksek doz (günlük 2.5 mg folik asit, 50 mg vitamin B6 ve 1 mg vitamin B12) veya düşük doz multivitaminine randomize etti. Ortalama 4.0 yıllık takip sonunda, yüksek doz multivitamin homosisteini azalttı ancak birincil kompozit kardiyovasküler hastalık sonucunu (HR 0.99, 95% CI: 0.84-1.17), tüm nedenlere bağlı ölümü (HR 1.04, 95% CI: 0.86-1.26) veya diyalize bağımlı böbrek yetmezliğini (HR 1.15, 95% CI: 0.93-1.43) azaltmadı [67].

Endotel fonksiyonu üzerine etkiler: Uzun süreli B vitamini tedavisi homosistein konsantrasyonlarını düşürmesine rağmen, endotel disfonksiyonunun majör biyobelirteçlerini (C-reaktif protein, interlökin-6, interselüler adhezyon molekülü-1 veya fibrinojen) değiştirmemiştir. Bu bulgular, çalışmadaki klinik kardiyovasküler hastalık yararının olmaması ile tutarlıdır [60].

Genetik varyasyon etkisi: MTHFR C677T polimorfizmi, homosistein seviyelerini etkiler ve vitamin tedavisine yanıtı değiştirebilir. TT genotipli hastalar, folik asit takviyesine daha az yanıt verir ve inme hastalarında yetersiz Hcy düşürücü tedavi etkisi ile bağımsız olarak ilişkilidir [68].

Yeni Terapötik Stratejiler

CBS inhibisyonu: CBS'nin birçok hastalıkta yukarı regüle edildiği durumlarda, CBS inhibisyonu veya inaktivasyonu potansiyel terapötik yarar gösterebilir. Down sendromu ve birçok kanser formunda, preklinik veriler CBS inhibisyonunun faydalı etkiler gösterdiğini belirtmektedir. Ancak, küçük molekül CBS inhibitörlerinin özgüllük ve seçicilik sorunları vardır [10].

Hidrojen sülfür modülasyonu: H₂S, kardiyovasküler homeostazda yeni bir mediatör olarak ortaya çıkmıştır. Potent bir vazodilatatör olarak, damar çapının düzenlenmesi, endotelyumun redoks stresinden korunması ve kronik inflamasyondan korunma dahil olmak üzere çeşitli roller oynar. H₂S donörleri ile tedavi veya bu yolun stimülasyonu, birkaç bu bozuklukta faydalı olmuştur [9].

Serine takviyesi: Tedavi edilmemiş CBS eksikliği hastalarında düşük plazma serine konsantrasyonu bulgusu, daha fazla araştırmayı hak etmektedir, çünkü serine takviyesi homosisteinüri tedavisinin yeni ve güvenli bir bileşeni olabilir [9].

Epigenetik hedefleme: Hiperhomosisteinemi kaynaklı epigenetik değişikliklerin anlaşılması, gen ekspresyonunun epigenetik modülasyonunu hedefleyen yeni terapötik stratejilere yol açabilir. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarının restorasyonu, homosistein kaynaklı hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde terapötik hedefler olabilir [19].

6.Sonuç

Homosistein metabolizması, metabolik düzenleme, epigenetik kontrol ve hücrel homeostaz arasındaki kesişimi temsil eder ve biyokimyasal araştırma ve klinik tıpta önemli bir alandır. Son yirmi yılda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, homosistein ile hastalık arasındaki karmaşık ilişkilerin tam olarak anlaşılması ve etkili terapötik stratejilerin geliştirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Homosistein metabolizmasının 3P tıbbının (Prediktif, Preventif ve Kişiselleştirilmiş Tıp) çerçevesinde spesifik bir hedef olarak değerlendirilmesi, in vitro tanı, prediktif tıbbi yaklaşımlar, maliyet-etkin önleyici tedbirler ve birincil, ikincil ve tersiyer bakımda bireyselleştirilmiş hasta profillerine göre optimize edilmiş tedaviler için yenilikçi stratejiler sunmaktadır.

Gelecekteki çalışmalar, biyobelirteç geliştirme, kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları, epigenetik ve mitokondriyal hedefleme ve erken müdahale stratejilerine odaklanmalıdır. Bu çok yönlü yaklaşım, homosistein metabolizması araştırmalarının klinik pratiğe çevrilmesini ve sonuçta hasta sonuçlarının iyileştirilmesini kolaylaştırabilir.

KAYNAKLAR:

1. Koklesova, L., et al., *Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person*. Epma j, 2021. **12**(4): p. 477-505.
2. Fowler, B., *Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes*. Semin Vasc Med, 2005. **5**(2): p. 77-86.
3. Škovierová, H., et al., *The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(10).
4. Selhub, J., *Homocysteine metabolism*. Annu Rev Nutr, 1999. **19**: p. 217-46.
5. Hermann, A. and G. Sitdikova, *Homocysteine: Biochemistry, Molecular Biology and Role in Disease*. Biomolecules, 2021. **11**(5).
6. Finkelstein, J.D., *The metabolism of homocysteine: pathways and regulation*. Eur J Pediatr, 1998. **157 Suppl 2**: p. S40-4.
7. Wijekoon, E.P., M.E. Brosnan, and J.T. Brosnan, *Homocysteine metabolism in diabetes*. Biochem Soc Trans, 2007. **35**(Pt 5): p. 1175-9.
8. Kumar, A., et al., *The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health*. Nutr Metab (Lond), 2017. **14**: p. 78.
9. Sbodio, J.I., S.H. Snyder, and B.D. Paul, *Regulators of the transsulfuration pathway*. Br J Pharmacol, 2019. **176**(4): p. 583-593.
10. Zuhra, K., et al., *Cystathionine- β -Synthase: Molecular Regulation and Pharmacological Inhibition*. Biomolecules, 2020. **10**(5).
11. Prudova, A., et al., *S-adenosylmethionine stabilizes cystathionine beta-synthase and modulates redox capacity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(17): p. 6489-94.
12. Jakubowski, H., *Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures. Possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels*. J Biol Chem, 1997. **272**(3): p. 1935-42.
13. Jakubowski, H., G.H. Boers, and K.A. Strauss, *Mutations in cystathionine beta-synthase or methylenetetrahydrofolate reductase gene increase N-homocysteinylation protein levels in humans*. Faseb j, 2008. **22**(12): p. 4071-6.
14. Pey, A.L., et al., *Human cystathionine β -synthase (CBS) contains two classes of binding sites for S-adenosylmethionine (SAM): complex regulation of CBS activity and stability by SAM*. Biochem J, 2013. **449**(1): p. 109-21.
15. Ereño-Orbea, J., et al., *Structural insight into the molecular mechanism of allosteric activation of human cystathionine β -synthase by S-*

- adenosylmethionine*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(37): p. E3845-52.
16. Chiang, E.P., et al., *Effects of insulin and glucose on cellular metabolic fluxes in homocysteine transsulfuration, remethylation, S-adenosylmethionine synthesis, and global deoxyribonucleic acid methylation*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(3): p. 1017-25.
 17. Ingrosso, D. and A.F. Perna, *Epigenetics in hyperhomocysteinemic states. A special focus on uremia*. Biochim Biophys Acta, 2009. **1790**(9): p. 892-9.
 18. Handy, D.E., R. Castro, and J. Loscalzo, *Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease*. Circulation, 2011. **123**(19): p. 2145-56.
 19. Perla-Kaján, J. and H. Jakubowski, *Dysregulation of Epigenetic Mechanisms of Gene Expression in the Pathologies of Hyperhomocysteinemia*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(13).
 20. Thaler, R., et al., *Homocysteine suppresses the expression of the collagen cross-linker lysyl oxidase involving IL-6, Fli1, and epigenetic DNA methylation*. J Biol Chem, 2011. **286**(7): p. 5578-88.
 21. Pushpakumar, S., S. Kundu, and U. Sen, *Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide*. Curr Med Chem, 2014. **21**(32): p. 3662-72.
 22. Austin, R.C., S.R. Lentz, and G.H. Werstuck, *Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease*. Cell Death & Differentiation, 2004. **11**(1): p. S56-S64.
 23. Werstuck, G.H., et al., *Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways*. J Clin Invest, 2001. **107**(10): p. 1263-73.
 24. Zhang, Z., et al., *Homocysteine Induces Apoptosis of Human Umbilical Vein Endothelial Cells via Mitochondrial Dysfunction and Endoplasmic Reticulum Stress*. Oxid Med Cell Longev, 2017. **2017**: p. 5736506.
 25. Guthikonda, S. and W.G. Haynes, *Homocysteine: role and implications in atherosclerosis*. Curr Atheroscler Rep, 2006. **8**(2): p. 100-6.
 26. Refsum, H., et al., *Homocysteine and cardiovascular disease*. Annu Rev Med, 1998. **49**: p. 31-62.
 27. Lentz, S.R., *Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis*. J Thromb Haemost, 2005. **3**(8): p. 1646-54.
 28. Kanani, P.M., et al., *Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocyst(e)inemia in humans*. Circulation, 1999. **100**(11): p. 1161-8.

29. Cattaneo, M., *Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis*. Thromb Haemost, 1999. **81**(2): p. 165-76.
30. Gospodarczyk, A., et al., *HOMOCYSTEINE AND CARDIOVASCULAR DISEASE - A CURRENT REVIEW*. Wiad Lek, 2022. **75**(11 pt 2): p. 2862-2866.
31. den Heijer, M., et al., *Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis*. Thromb Haemost, 1998. **80**(6): p. 874-7.
32. Hoogeveen, E.K., et al., *Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998. **18**(1): p. 133-8.
33. Zuin, M., et al., *Elevated Blood Homocysteine and Risk of Alzheimer's Dementia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis Based on Prospective Studies*. J Prev Alzheimers Dis, 2021. **8**(3): p. 329-334.
34. Sah, R.P., et al., *Elevated Homocysteine Level and Brain Atrophy Changes as Markers to Screen the Alzheimer Disease: Case Series*. Ann Geriatr Med Res, 2024. **28**(1): p. 116-120.
35. Lin, W.Z., et al., *Homocysteine, neurodegenerative biomarkers, and APOE ϵ 4 in neurodegenerative diseases*. Alzheimers Dement, 2025. **21**(1): p. e14376.
36. Kruman, II, et al., *Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity*. J Neurosci, 2000. **20**(18): p. 6920-6.
37. Herrmann, W. and R. Obeid, *Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases*. Clin Chem Lab Med, 2011. **49**(3): p. 435-41.
38. Levi, A., et al., *Elevated serum homocysteine is a predictor of accelerated decline in renal function and chronic kidney disease: A historical prospective study*. Eur J Intern Med, 2014. **25**(10): p. 951-5.
39. Friedman, A.N., et al., *The kidney and homocysteine metabolism*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(10): p. 2181-2189.
40. Shih, Y.L., C.C. Shih, and J.Y. Chen, *Elevated homocysteine level as an indicator for chronic kidney disease in community-dwelling middle-aged and elderly populations in Taiwan: A community-based cross-sectional study*. Front Med (Lausanne), 2022. **9**: p. 964101.
41. Mills, J.L., et al., *Homocysteine and neural tube defects*. J Nutr, 1996. **126**(3): p. 756s-760s.
42. Yang, M., et al., *Elevated homocysteine levels in mothers with neural tube defects: a systematic review and meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017. **30**(17): p. 2051-2057.

43. Felkner, M., et al., *Maternal serum homocysteine and risk for neural tube defects in a Texas-Mexico border population*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2009. **85**(6): p. 574-81.
44. Mills, J.L., et al., *Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects*. Lancet, 1995. **345**(8943): p. 149-51.
45. Xie, H., et al., *Elevated serum homocysteine levels associated with poor recurrence-free and overall survival in patients with colorectal cancer*. Sci Rep, 2024. **14**(1): p. 10057.
46. Naushad, S.M., et al., *Impact of hyperhomocysteinemia on breast cancer initiation and progression: epigenetic perspective*. Cell Biochem Biophys, 2014. **68**(2): p. 397-406.
47. Wu, L.L. and J.T. Wu, *Hyperhomocysteinemia is a risk factor for cancer and a new potential tumor marker*. Clin Chim Acta, 2002. **322**(1-2): p. 21-8.
48. Fan, H., et al., *Assessment of Homocysteine as a Diagnostic and Early Prognostic Biomarker for Patients with Acute Lacunar Infarction*. Eur Neurol, 2018. **79**(1-2): p. 54-62.
49. Vuckovic, B.A., et al., *Clinical significance of determining plasma homocysteine: case-control study on arterial and venous thrombotic patients*. Croat Med J, 2013. **54**(5): p. 480-8.
50. Lahiri, K.D., H. Datta, and H.N. Das, *Reference interval determination of total plasma homocysteine in an Indian population*. Indian J Clin Biochem, 2014. **29**(1): p. 74-8.
51. Brunelli, T., et al., *Comparison of three methods for total homocysteine plasma determination*. Clin Lab, 2001. **47**(7-8): p. 393-7.
52. Paprotny, Ł., et al., *Analysis of serum homocysteine in the laboratory practice - comparison of the direct chemiluminescence immunoassay and high performance liquid chromatography coupled with fluorescent detection*. Biochem Med (Zagreb), 2020. **30**(3): p. 030703.
53. Marangon, K., et al., *Validation of an immunoassay for measurement of plasma total homocysteine*. Am J Clin Pathol, 1999. **112**(6): p. 757-62.
54. Smith, A.D. and H. Refsum, *Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention*. J Intern Med, 2021. **290**(4): p. 826-854.
55. Li, J., et al., *Serum homocysteine levels in stable chronic obstructive pulmonary disease: Clinical value in severity assessment, diagnosis, and prognostic prediction*. Heart Lung, 2025. **74**: p. 129-135.
56. Lee, B.J., et al., *Folic acid and vitamin B12 are more effective than vitamin B6 in lowering fasting plasma homocysteine concentration in patients with coronary artery disease*. Eur J Clin Nutr, 2004. **58**(3): p. 481-7.

57. Clarke, R. and J. Armitage, *Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements*. *Semin Thromb Hemost*, 2000. **26**(3): p. 341-8.
58. Townsend, J.H., et al., *Folate deprivation reduces homocysteine remethylation in a human intestinal epithelial cell culture model: role of serine in one-carbon donation*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004. **286**(4): p. G588-95.
59. Ubbink, J.B., et al., *Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans*. *J Nutr*, 1994. **124**(10): p. 1927-33.
60. Christen, W.G., et al., *Effect of Combined Treatment With Folic Acid, Vitamin B(6), and Vitamin B(12) on Plasma Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Women*. *J Am Heart Assoc*, 2018. **7**(11).
61. McRae, M.P., *Betaine supplementation decreases plasma homocysteine in healthy adult participants: a meta-analysis*. *J Chiropr Med*, 2013. **12**(1): p. 20-5.
62. Alfthan, G., et al., *The effect of low doses of betaine on plasma homocysteine in healthy volunteers*. *Br J Nutr*, 2004. **92**(4): p. 665-9.
63. Olthof, M.R. and P. Verhoef, *Effects of betaine intake on plasma homocysteine concentrations and consequences for health*. *Curr Drug Metab*, 2005. **6**(1): p. 15-22.
64. Steenge, G.R., P. Verhoef, and M.B. Katan, *Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and women*. *J Nutr*, 2003. **133**(5): p. 1291-5.
65. Lawson-Yuen, A. and H.L. Levy, *The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine*. *Mol Genet Metab*, 2006. **88**(3): p. 201-7.
66. Martí-Carvajal, A.J., et al., *Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **8**(8): p. Cd006612.
67. Pan, Y., et al., *Homocysteine-lowering therapy does not lead to reduction in cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomised, controlled trials*. *Br J Nutr*, 2012. **108**(3): p. 400-7.
68. Föding, M., et al., *Effect of MTHFR 677C>T on plasma total homocysteine levels in renal graft recipients*. *Kidney Int*, 1999. **55**(3): p. 1072-80.

6. Bölüm

Geriatrik Kedi ve Köpeklerde Analjezi

Muharrem EROL¹, Oğuz Kaan GÜRAL²

1. GİRİŞ

Geriatrik hayvanlarda ağrı algısı ve yönetimi, yaşlanma ile ilişkili ilerleyici nörofizyolojik ve metabolik değişiklikler nedeniyle benzersiz zorluklar sunar. Yaşın ilerlemesiyle birlikte nöron kaybı, azalmış nörotransmitter düzeyleri ve bozulmuş reseptör duyarlılığı, nosiseptif işleme ve modülasyonda değişikliklere yol açar. Bazı çalışmalar ağrı eşiğinin yaşla birlikte artabileceğini öne sürse de, ağrıya karşı uygun fizyolojik ve davranışsal yanıt verme yeteneği sıklıkla azalır; bu da ağrının yetersiz tanınmasına ve tedavi edilmemesine neden olur (Hoskins, 2004; Bellows vd.,2016).

Merkezi sinir sistemi, analjezik etkinliği doğrudan etkileyen yapısal ve biyokimyasal değişikliklere uğrar. Kortikal ve serebellar nöronlarda dejenerasyon, azalmış serebral kan akışı ve nörotransmitter kinetiğinde değişiklikler, özellikle dopamin ve norepinefrin ile ilişkili olanlar, ağrı algısı ve modülasyonunu etkiler (Sawyer, 2008). Ayrıca, azalmış hepatik metabolizma ve renal klirens gibi farmakodinamik ve farmakokinetik değişiklikler, analjezik ilaçların etkisini uzatabilir ve sedasyon, solunum depresyonu veya hipotansiyon gibi yan etki risklerini artırabilir (Bednarski vd., 2011).

Bu nedenle geriatrik hastalarda etkili ağrı yönetimi, değişen fizyolojiyi ve eşlik eden hastalıkları dikkate alan bireyselleştirilmiş stratejiler gerektirir. Opioidler, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, lokal anestezikler ve $\alpha 2$ -agonistleri veya gabapentinoidleri içeren adjuvan ajanların kombinasyonunu içeren multimodal analjezi, sinerjik ağrı kontrolü sağlarken ilaç toksisitesini en aza indirebilir. Ancak dozlar dikkatle ayarlanmalı ve ilaç birikimi veya uzamış sedasyonu önlemek için yakın izleme yapılmalıdır. Ayrıca yaşlanma ile ilişkili davranışsal ve bilişsel değişikliklerin tanınması da kritik öneme sahiptir. Azalmış aktivite, değişmiş uyku düzeni veya iştah kaybı gibi ince belirtiler kronik ağrıyı gösterebilir ancak sıklıkla normal yaşlanma sürecine atfedilir. Geriatrik bakım protokollerine rutin ağrı değerlendirmelerinin dahil edilmesi,

¹ Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi.
ORCID NO: 0000-0003-0780-9067

² Veteriner Hekim, KAAN Veteriner Kliniği
ORCID NO: 0009-0005-6277-7100

yaşam kalitesini artırabilir ve zamanında müdahaleyi kolaylaştırabilir (Bellows vd., 2016).

Yaşlı hayvanların nadiren tek bir hastalığı vardır, ancak bunun yerine farklı düzeylerde işlev bozukluğu olan birden fazla organ hastalığının benzersiz bir kombinasyonuna sahiptirler. Veteriner Hekimler, kötü sağlık ve yaşlılığın eş anlamlı olduğunu kabul etmemelidir. Yaşla ilişkili yaygın patolojik değişiklikler ve bunların işlev üzerindeki etkileri hakkında bilgi, Veteriner Hekimlerin yaşlı köpekler ve kediler için daha etkili sağlık bakım programları planlamasına ve yönetmesine olanak tanır (Hoskins, 2004).

Sonuç olarak, geriatrik hayvanlarda analjezi, etkili ağrı kontrolü ile farmakolojik komplikasyonların önlenmesi arasındaki hassas bir dengeyi temsil eder. Nörofizyolojik yaşlanmanın ayrıntılı biçimde anlaşılması ve kanıta dayalı analjezik stratejilerle birleştirilmesi, yaşlı evcil hayvanlarda hasta refahını optimize etmek ve insancıl veteriner bakımını sağlamak için temel öneme sahiptir.

2. ANALJEZİ VE AĞRI

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (The International Association for the Study of Pain) tarafından ağrı; vücudun herhangi bir yerindeki gerçek veya olası doku hasarı ile ilişkili hoş olmayan, duysal ve duygusal bir deneyim olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımlamaya göre; doku hasarı olmasa bile canlılar böyle bir bozukluk varmış gibi davranabilirler. Ağrı; bir yaralanmayı, yaralanmadan haberdar olmayı ve yaralanmaya karşılık olarak davranışsal ya da biyolojik değişikliklerin ortaya çıkışıdır. Analjezi ilaçlar ya da başka terapi yöntemleriyle ağrının giderilmesidir. Bir başka tanımlamayla analjezi, ağrıya olan duyarlılığın giderilmesidir (Koç vd., 2012; Lovich-Sapola vd., 2015; Muir vd., 2003).

Ağrı akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılabilir. Akut ağrı, aniden başlayan ve nispeten kısa süren travmatik, cerrahi veya bulaşıcı bir olayın sonucudur. Genelde analjezik ilaçlarla hafifletilir. Kronik ağrı, akut bir hastalığın olağan seyrinin ötesinde iyileşmesi için makul süreyi aşan, aylarca veya yıllarca devam eden kronik patolojik bir süreç veya nörolojik işlev bozukluğuyla ilişkili ağrıdır (örneğin: Osteoartrit ağrısı, amputasyon sonrası hayali ekstremité ağrısı). Kronik ağrı yalnızca süresiyle değil, aynı zamanda hastanın yaşam kalitesini belirgin düzeyde değiştirmesi ve bilinen analjezik sağaltımlara yeterince yanıt vermemesiyle karakterizedir (Grimm vd., 2011; Koç vd., 2012).

Tarihsel olarak, hayvanların acı hissetmedikleri veya acıyı insanlardan farklı algıladıkları düşünülüyordu. Bu kavramın bir sonucu olarak, ameliyat veya yaralanmadan sonra ağrının hayvanlar için yararlı olduğu, çünkü hareketi

kısıtladığı ve böylece daha fazla yaralanmayı önlediği öne sürülmüştür. Ancak günümüzde bu görüşten vazgeçilmiş ve tedavi edilmeyen ağrının, tüm hastalarda yaşam kalitesini düşürdüğü ayrıca yaralanma veya hastalıktan sonra iyileşme sürecini uzattığı görüşü kabul edilmektedir (Hellyer vd., 2007). Ağrısı olan hayvanların enfeksiyon riski normalden yüksektir. Ağrı sağaltımı uygulanan hastaların hayatta kalma oranı çok daha yüksektir. Ağrılı hayvanların gösterecekleri davranışlar normal davranışlarından farklılık göstermektedir (Tablo 1) (Koç vd., 2012).

Tablo 1. Ağrı varlığında hayvanların davranış değişiklikleri.

Davranış	Köpek	Kedi
Ses	İnler, sızlanır, homurdanır	İnler, homurdanır ve tıslar
Yüz İfadesi	Sabit ve donuk bakış, kulaklar geriye yatık	Kaşlar çatık, gözler kısık
Beden Duruşu	Kambur durur ya da yan yatar	Sternum üzerine yatar
Korunma / Kendine Zarar Verme	Yarayı ve operasyon bölgesini saklar, yalar ve ısırmaya çalışır	Yarayı ve operasyon bölgesini saklar, yalar ve ısırma çalışır
Aktivite	Zoraki ve sınırlı hareketler, titreme	Sınırlı hareket
Tavır	Saldırgan ve korkak	Gergin, mesafeli, saklanma istekli ve saldırgan
İştah	Azalır	Azalır
Palpasyona Yanıt	Korunur, ısırır, bağırır, geri çekmeye çalışır	Korunur, ısırır, tırmalar, bağırır, geri çeker, kaçmaya çalışır

(Koç vd., 2012; Taylor ve Robertson, 2004).

3. GERİATRİK KEDİ VE KÖPEKLERDE KULLANILAN ANALJEZİK İLAÇLAR

Ağrıyı engellemek ya da sağaltmak için iyi bakımın yeterli olmadığı ve analjezik ajanların kullanımının endike olduğu durumlar vardır. Analjezik ajanlar, birçok mekanizmayla ağrının algılanmasını önlerler (Koç vd., 2012).

Analjezik ajanların sınıflandırılması:

- Opioid ajanlar
- Non-steroidal antinflamatuar ilaçlar (NSAID)
- Lokal analjezikler
- Diğer ajanlar (Koç vd., 2012).

Non-steroidal antinflamatuar ilaçlar (NSAID) yangı ve ağrı oluşumunda rolü olan prostaglandin gibi kimyasalların üretimini engeller. Lokal analjezikler, ağrı impulsunun sensorik sinirlerden geçişini bloke eder. Opioidler ağrının algılanmasını azaltmak için beyin ve medulla spinalis üzerindeki bölgelere etki eder (Koç vd., 2012).

3.1. Opioid Ajanlar

Opioidler, insanlarda ağrı kesici olarak en az 2000 yıldır kullanılmaktadır. Opioid terimi, opioid reseptörleri aracılığıyla etki eden morfin benzeri etkilere veya eylemlere sahip tüm doğal ve sentetik ilaçları ifade eder. Afyon, haşhaştan (*Papaver somniferum*) türetilen prototip opioiddir ve ana aktif bileşeni morfindir. Morfin türevi olan ajanlar, geçmişte “narkotikler” olarak adlandırılmaktaydı. Günümüzde ise doğal ajanlar için “opiate”, sentetik ajanlar için “opioid” terimleri tercih edilmektedir. Spesifik opioid reseptörlerine bağlanan eksojen ve sentetik tüm ilaçlar bu sınıf altında toplanır. Opioid reseptörleri, çeşitli endojen maddelerin normal etki alanlarıdır. Enkefalinler, beynin ağrı algısı ile ilgili alanlarında bulunur. Endorfinler, hipofiz bezinde ve hipotalamusta bulunur. Bu bileşikler, nörotransmitterler, nörotransmisyon modülatörleri veya nörohormonlar olarak işlev görür. Opioid ilaçlar, uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını azaltır ve nosiseptörleri hipopolarize eder, bu da omurilikte iletimin azalmasına neden olur (Clarke vd., 2014; Koç vd., 2012; Sawyer, 2008). Opioidler, potansiyel yan etkilerine rağmen cerrahi ağrı yönetiminin temel taşı olmaya devam etmektedir (Lovich-Sapola vd., 2015).

Opioidler lipofilik bileşiklerdir, bu nedenle kas içine (İM), deri altına (SC) veya ağızdan (PO) uygulandıklarında tipik olarak iyi emilirler. Opioid metabolitleri genellikle suda daha çözünürdürler ve sıklıkla idrar yoluyla atılımları olur ayrıca safra sekresyonuyla da dışkı ile de atılım oluşur (Tablo 2) (Grimm vd., 2015).

3.1.1. Morfin

Morfin birçok hastada orta ve şiddetli ağrıyı sağıltmak için kullanılabilecek ucuz ve etkili bir analjeziktir. Hem visceral, hem de somatik ağrıyı ortadan kaldırmada etkilidir. Uygulama yolları IV (yalnızca köpekte ve yavaşça), İM, SC, intraartiküler, epidural ve spinal enjeksiyon şeklindedir. Morfin, diğer opioidlerin çoğunun neredeyse tam hepatik metabolizmasına kıyasla köpeklerde yaklaşık %50 hepatik metabolizma ve %50 ekstrahepatik metabolizmaya uğrar, bu nedenle doz ayarlamaları gerekli olsa da, hepatik disfonksiyonu olan köpeklerde uygun bir opioid olabilir. Emilmeyi geciktirici özel kaplamalı oral formu da vardır (Koç vd., 2012). Her 4-6 saatte bir 0.5 mg/kg morfin şurubu,

köpekler ve kedilerde ağrıyı hafifletmeye yardımcı olabilir (Bentham, 2007; Mathews vd., 2018).

3.1.2. Oksimorfon ve Hidromorfon

Hidromorfon, morfine çok benzerdir. Morfinden farklı olarak histamin salınmasına neden olmaz ve kedilerde heyecan oluşturmaz (Mathews vd., 2018).

Oksimorfon, analjezik gücü morphine'den daha fazla olan, yan etkisi az ve analjezik etkinlik süresi yüksek (4-6 saat) olan saf bir opioid agonistidir (Koç vd., 2012). Oksimorfon gibi, hidromorfon da histamin salınımı ile ilişkili değildir, bu nedenle bolus intravenöz uygulama güvenli kabul edilir (Grimm vd., 2011). Bir oksimorfon dozunun optimize edilmesi, hayvan sessiz ve rahat olana kadar her 5 ila 10 dakikada bir 0.01 mg / kg uygulanmasını içerir. Kullanılan toplam doz belirlenir ve bu miktar daha sonra gerektiğinde her 3 ila 4 saatte bir verilebilir (Hoskins, 2004).

Oksimorfon veya hidromorfon, 0.05-0.2 mg/kg enjeksiyonları orta ila şiddetli ağrıyı kontrol etmek için yararlanılabilir, ancak etki yalnızca 2-4 saat sürer (Bentham, 2007).

3.1.3. Pethidine (Meperidin)

Meperidin, morfin, oksimorfon veya hidromorfona kıyasla daha kısa bir analjezik etkiye sahiptir ve tipik olarak 1 saati geçmez. Metabolik yollar farklı türler arasında değişiklik gösterir, ancak genel olarak ilacın çoğu karaciğerde normeperidine demetile edilir ve daha sonra hidrolize ve nihayetinde renal atıma uğrar. Normeperidin aktif bir metabolittir ve meperidinin analjezik etkinliğinin yaklaşık yarısına sahiptir. IM enjeksiyonu etkili olabileceği, hızlı IV enjeksiyonu da şiddetli hipotansiyon yaratabileceği için SC enjeksiyonları tercih edilir. Petidin, kimyasal yapısı atropine benzer olduğu için diğer opioidlere göre bradikardi üretme olasılığı daha düşüktür (Clarke vd., 2014; Grimm vd., 2011; Koç vd., 2012).

3.1.4. Fentanil

Fentanil, IV (bolus), IM veya SC uygulandığında kısa süreli etki ile morfinden çok daha güçlü olan bir agonistidir. Fentanil, morfinden daha az bulantı ve kusmaya neden olur ve baskın bir antiemetik etki yaratır (Moyer vd., 2022). Hızlı bir etki başlangıcı vardır. Uzun süreli infüzyonlardan sonra birikme meydana gelmesine rağmen, genellikle bir CRI olarak kullanılır. Yüksek dozlarda kullanıldığında nispeten güçlü bir solunum depresanıdır. Bradikardi, yüksek dozların kullanımıyla da ortaya çıkabilir, ancak infüzyon hızının

düşürülmesi veya antikolinerjiklerle tedavi ile hızla geri döndürülebilir (Clarke vd., 2014; Mathews vd., 2018)

Transdermal fentanil, opioidi 25, 50, 75 ve 100 100 µg/saat gibi farklı hızlarda salan preparatlarda mevcuttur. Bu, transdermal uygulamadan ilaç alımı için yeterli zaman sağlandığı sürece, köpeklerde ve kedilerde sürekli ağrı yönetimi için anestezi öncesi, intraoperatif ve anestezi sonrası kullanılan etkili bir yöntem olabilir. Transdermal fentanilin alımı yavaştır ve köpeklerde yeterli kan seviyelerinin oluşması 20 saate kadar sürebilir. Çıkarıldıktan sonra kandaki seviyesinin düşmesi için gecikme süresi yaklaşık 12 saattir. Isı artışı emilimi arttırdığı için ateşli hayvanlarda kullanılmamalıdır (Pekcan, 2005; Sawyer, 2008).

3.1.5. Buprenorfin ve Butorfanol

Buprenorfin, kısmi bir µ-agonisttir ve minimal kardiyovasküler veya solunum depresyonuna neden olur. Bu da geriatrik kedi ve köpeklerde güvenli bir analjezik seçim olmasını sağlar. IV yol, 30 dakika içinde analjezi sağlar (Thompson, 2009).

Butorfanol, hem agonist, hem de antagonist etkiye sahip sentetik opioid ajandır. Az bir analjezik etkiye sahiptir (Koç vd., 2012; Thompson, 2009).

Tablo 2. Geriatrik hayvanlarda akut ağrıda kullanılan opioid ajanlar.

İlaç	Doz	Etki Süresi
Morfin	0.05–0.2 mg/kg IM/SC	3-4 saat
Oksimorfon/ Hidromorfon	0.05-0.2 mg/kg IV/IM/SC	2-4 saat
Pethidine	1-2 mg/kg IM	1-2 saat
Fentanyl	1–5 µg/kg IV CRI: 2–5 µg/kg/saat Transdermal bant: 2.5-10 kg için 25 µg’lık bant 10-20 kg için 50 µg’lık bant 20-30 kg için 75 µg’lık bant	Tek bolus süresi 20 dk
Buprenorfin	0.01–0.02 mg/kg IM	2-6 saat
Butorfanol	0.2-0.4 mg/kg IV, IM,SC CRI: 0.2-0.4 mg/kg/h IV	

SC(Subkutan): Deri altı, IM(İntramuskular): Kas içi, IV(İntravenöz): Damar içi, CRI: Sabit hızda infüzyon, 1 µg(mikrogram): 0.001 mg (Hoskins, 2004; Thompson, 2009).

3.2. Non-steroidal Antinflatuar İlaçlar (NSAID)

NSAID'ler, çeşitli akut ağrı durumlarında etkili analjeziklerdir. Geniş bir antiinflatuar ve antipiretik etkilere sahiptirler. Tüm türlerde ağrı ve iltihabı gidermek için Veteriner Hekimliğinde en sık kullanılan ilaçlar arasındadırlar (Clarke vd., 2014; Lovich-Sapola vd., 2015)

NSAID'ler, prostaglandin sentezinin inhibisyonu yoluyla ateş, ağrı ve inflamasyonu terapötik olarak azaltmalarıyla bilinir. Tüm beden dokularında bulunan prostaglandinler(PG) doku yaralanmalarında ağrı ve yangı mediatörü olarak görev yapan güçlü kimyasallardır. Siklooksijenaz enzimi (COX), araşidonik asidi eikosanoidlere (PG'ler ve diğer ilgili bileşikler dahil) oksidize eder. Bunlar, tümü çeşitli fonksiyonlara sahip PG'ler PGE₂, PGD₂, PGF₂ ve PGI₂ (prostasiklin) ve tromboksandır. Hem COX-1 hem de COX-2 tarafından üretilen PG'ler vücutta her yerde bulunur ve hem sağlık hem de hastalık sırasında birçok fizyolojik işlevi kolaylaştırmaya hizmet eder. COX 1 gastrik mukozanın korunması ve böbrek kan akımının düzenlenmesini sağlayan prostaglandinlerin sentezinde rol alır. COX 2 ise hasarlı ya da yangılı dokularda aktif hale geçerek ağrıya neden olan prostaglandinleri sentezler. Fizyolojik olarak yararlı prostaglandin üretiminin bozulması, gastrointestinal, renal ve pıhtılaşma fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (Tablo 3) (Grimm vd., 2011; Koç vd., 2012; Mathews vd., 2018; Thompson, 2009).

3.2.1. Carprofen (Rimadyl)

Yeni yapılan çalışmalar, COX-2 tercihli NSAID olduğunu göstermektedir. Osteoartrit ile ilişkili ağrı ve inflamasyonun tedavisi, köpeklerde yumuşak doku ve ortopedik cerrahi ile ilişkili postoperatif ağrının kontrolü için onaylanmıştır. Carprofen, dejeneratif eklem hastalığından kaynaklanan ağrıyı kontrol altına almada oldukça etkilidir. Carprofen, çeşitli ortopedik prosedürlerden sonra uygulandığında 12 ila 18 saat boyunca iyi analjezi sağlar. Carprofen rutin olarak preemptif ve postoperatif analjezi için kullanılır. Cerrahi ağrının kontrolü için kullanıldığında, ilk karprofen dozu işlemiden yaklaşık 2 saat önce verilebilir ve ardından her bir hayvanın ihtiyaçlarına göre ameliyattan sonra devam edilebilir. Antitromboksan aktivitesi minimaldir, bu sayede ameliyat öncesi verilmesi kanama riskini çok fazla etkilemez. Geriatrik hayvanlarda dikkatli kullanılmalıdır ve hepatik, gastrointestinal veya böbrek yetmezliği varlığında kontrendikedir (Beale, 2005; Grimm vd., 2011; Koç vd., 2012; Thompson, 2009).

3.2.2. Ketoprofen

Kedi ve köpeklerde postoperatif ve kronik ağrının sağaltımı için önerilen bir analjeziktir. Hem COX 1, hem de COX 2'yi inhibe ettiği için yan etki oluşturma potansiyeli yüksektir; bu nedenle uygulanacağı hastanın seçimi dikkatli yapılmalıdır. Ameliyat öncesi ketoprofen kullanan birkaç çalışma, ameliyat sonrası ağrıyı kontrol etmedeki etkinliğini göstermesine rağmen, ilacın hemoraji oluşturmaya riskinden dolayı kullanımı ameliyat sonrası döneme bırakılmalıdır. Ketoprofen, kanama için risk faktörleri olan hastalara uygulanmamalıdır. Ketoprofen kronik olarak uygulandığında ara sıra kusma görülebilir (Grimm vd., 2011; Koç vd., 2012).

3.2.3. Etodolac

COX-2 tercihli bir NSAID'dır. Osteoartritisten kaynaklanan ağrı ve yangının tedavisi için tercih edilebilir. Yan etkisi çoğunlukla gastrointestinal kanalla sınırlıdır.

3.2.4. Flunixin Meglumine

Flunixin geleneksel NSAID'lerden biridir ve bu ilaç güçlü antisiklooksijenaz (COX) aktivitesine sahiptir. Şirürjikal ağrının sağaltımında etkilidir. Potansiyel yan etkileri ALT düzeyinde artış, nefrotoksisite ve gastrik ülserasyondur. Özellikle hipotansif hastalarda belirgin renal toksisiteye neden olabilir. Asıl kullanım yeri oftalmik operasyonlardır (Koç vd., 2012). Yapılan bir çalışmada flunixin meglumine uygulamasının, geriatric hayvanlarda gençlere göre daha fazla gastrointestinal lezyon oluşumuna neden olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda, 0.5 ila 1 mg/kg ilaç dozajının kediler için güvenle kullanılabileceği düşünülmektedir (Takata vd., 2011).

3.2.5. Acetaminophen (Paracetamol)

Köpeklerde uzun süreli tedavi için 5 gün boyunca her 8 saatte bir 10–15 mg / kg ve ardından her 12 saatte bir 10 mg/kg analjezi sağlar. Kedilere kesinlikle uygulanmamalıdır. Kedilerde küçük dozlarda ölümcül toksiktir ve methemoglobinemiye neden olur. Kanser hastası geriatric köpeklerde iyi bir analjezik seçim olabilir (Bentham, 2007; Koç vd., 2012).

3.2.6. Meloxicam

Meloksikam, kedi ve köpeklerde ağrıyı çok etkili bir şekilde hafifleten COX-2 tercihli bir anti-inflamatuar analjeziktir. Hepatik oksidatif yollarla metabolize edilir. Oral ve enjekte edilebilir formlar mevcuttur. Oral form, evcil hayvanın mamasına uygulanabilen veya doğrudan ağza uygulanabilen bir

süspansiyondur. Kronik kas iskelet sistemi ağrı ve yangısında iyi bir analjeziktir. Peri-operatif ortamda, 0.2 mg/kg SC meloksikamın, histerektomi geçiren kedilerde ameliyat sonrası ağrıyı hafifletmede etkili olduğu gözlenmiştir (Beale, 2005; Sparkes vd., 2010; Thompson, 2009) .

Yapılan bir çalışma, meloksikamın 0.02 mg / kg / gün dozunda uzun süreli tedavisinin, kronik böbrek yetmezliği bulunan yaşlı kedilere güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir. Sonuçlar ayrıca meloksikamın hem dejeneratif eklem hastalığı hem de kronik böbrek hastalığı olan kedilerde böbrek hastalığının ilerlemesini doğrudan veya dolaylı mekanizmalarla yavaşlatabileceğini göstermektedir. Çalışmanın sonucunda, ağrılı kas-iskelet sistemi bozuklukları olan yaşlı kedileri tedavi etmek için meloksikam kullanımını desteklemişlerdir (Gowan vd., 2011).

Tablo 3. Köpek ve kedilerde kullanılan NSAID ilaçlar.

	Köpek	Kedi
İlaç	Doz	
Caprofen	4.4 mg/kg IV/SC 24 saatte bir 2.2 mg/kg PO 12 saatte bir	4 mg/kg IV/SC yalnızca 1 kez
Ketoprofen	2 mg/kg IV/SC/IM/PO ilk gün İdame dozu ise; 1mg/kg IV/SC/IM/PO 24 saatte bir (en fazla 7-14 gün)	2 mg/kg SC 24 saatte bir 3 güne kadar 1 mg/kg PO 24 saatte bir 5 güne kadar
Flunixin Meglumine	0.25-1 mg/kg IV/SC/IM yalnızca 1 kez	0.25-1 mg/kg SC 12/24 saatte bir
Acetaminophen (Paracetamol)	10-15 mg/kg PO 8 saatte bir (5 gün)	VERİLMEZ
Meloxicam	İlk gün 0.2 mg/kg sonraki günlerde 0.1 mg/kg IV/SC/PO	0.2 mg/kg SC 0.05 mg/kg PO (4 gün) İlk gün 0.1 mg/kg PO sonraki günlerde 0.05 mg/kg PO günde 1 kez (kronik ağrıda)

SC(Subkutan): Deri altı, IM(İntramuskular): Kas içi, IV(İntravenöz): Damar içi, PO: Oral yol (Clarke vd., 2014; Grimm vd., 2011; Koç vd., 2012; Lomas & Grauer, 2015; Thompson, 2009).

3.3. Lokal Analjezikler

Lokal analjezi, opioid gibi ilaçlar ile lokal anestezi ilaçları kullanılarak üretilir. Lokal analjezikler sodyum kanal akışını bozarak, aksiyon potansiyalinin oluşmasını ve dolayısıyla sensorik sinirden ağrı impulsunun geçişini bloke ederek etki gösterirler. Lokal analjeziklerin etkilerinin başlaması

ne kadar hızlı olsada etkileri kısa sürelidir. Lokal anestezikler, periferik sinirlere veya sinir uçlarına çok yakın bir yerden infiltre edilebilir, deri üzerine bantlar veya krem olarak uygulanabilir, epidural / spinal boşluğa enjekte edilebilir ve turnike ile sınırlı bir bölgenin sistemik dolaşımına enjekte edilebilir (Clarke vd., 2014; Cohen ve Schechter, 2005; Mathews vd., 2018; Thompson, 2009)

3.3.1 Lidokain

Hızlı bir etki başlangıcı olan lokal anestetiktir. Lidokainin etkinlik süresi 1-2 saat kadardır. Etki süresi, epinefrin ile formüle edilmediği sürece, derin vazodilatör özellikleri nedeniyle uygulama bölgesinden emilim yoluyla da kısalmır. Dokulara iyi yayılır ve mukozal yüzeylere iyi nüfuz ederek topikal uygulama için uygun bir ajan yapar. Lidokain SC 10 mg/ kg, IV 2 mg/kg uygulanabilir. Lidocaine'in toplam dozu köpekte 12 mg/kg, kedide 6 mg/kg'dan fazla olmamalıdır (Clarke vd., 2014; Koç vd., 2012).

3.3.2. Bupivakain

Etkisinin başlaması 20 dakikayı bulabilir ancak uzun süre etki gösterir(4-6 saat). Bupivakainin dozu 2 mg/kg aşmamalıdır. Bupivakain kalp dokusunun iletimini baskılar ve bu da aritmilere neden olabilir. Bupivakain kardiyotoksik olabileceği için yaşlı hayvanlarda dikkatli kullanılmalıdır ve önerilen doz aşılmamalıdır (Cohen ve Schechter, 2005; Koç vd., 2012; Thompson, 2009).

3.4. Diğer Ajanlar

3.4.1. Alfa 2 Adrenerjik Agonistleri

Dünya çapında, küçük hayvan uygulamalarında en çok kullanılan iki alfa2 adrenerjik agonist, **ksilazin** ve **medetomidin**dir. Alfa2 adrenoseptörleri vücutta beyin, omurilik ve diğer dokularda bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu, analjezi, sedasyon, bradikardi, hipotansiyon, midriyazis ve anksiyetenin giderilmesi gibi etkiler oluşturur. Analjezik etkilerinin süresi kısadır(Ksilazin için 30 dakika). Bu ajanlar analjezik etkileri için genelde genç ve orta yaşlı sağlıklı hayvanlarda kullanılmaktadır, geriatrik hayvanlarda oluşabilecek kardivasküler komplikasyonlar gibi nedenlerden dolayı analjezi sağlanması için kullanılması çok fazla önerilmez. Kullanılacaksa bile azaltılmış dozajlarda ve dikkatli kullanılmalıdır. Örneğin geriatrik bir kedide, analjezi sağlanması için bu ajanlar 0.005-0.01 mg/kg IM/SC dozunda verilebilir (Grimm vd., 2011; Koç vd., 2012; Lemke, 2004; Sawyer, 2008; Thompson, 2009).

3.4.2. Ketamin

Yüzlek ağrıların (deri ve deri altı dokular) sağaltımı için iyi bir analjeziktir, ancak kas ağrısı ve visceral ağrıda yetersizdir. Tek başına yeterli analjezi sağlamaz, ancak anestezi altındaki hayvanlara verildiğinde iyi bir yardımcı analjeziktir. Yapılan bir çalışmada, ameliyat süresince sürekli infüzyon olarak verilen ketamin,yetişkin kedilerde veriler inhalat anesteziğin MAC'ini azaltırken anesteziden uyanma süresinin uzamasına neden olmuştur. Yetişkinler hayvanlarda anestezi sırasında intravenöz olarak ketamin uygulandığında, postoperatif ağrı şiddetini 48 saate kadar azaltır. Ketamin analjezi için 1-2 mg/kg IV dozunda geriatrik kedi ve köpeklerde kullanılabilir. Tudor ve ark. (2019)'larının yapmış oldukları çalışmada, multimodal analjezi protokolü olarak kullandıkları; Fentanil (3 µg / kg / saat) ve Ketamin'in (1 mg / kg / saat) sabit hızlı infüzyonu (CRI)(toplam 5 mg/kg/saati geçmeyecek şekilde) akut ağrıyı önleme için iyi bir yaklaşım olduğunu gözlemlemişlerdir (Aroni vd., 2009; Bell, 2009; Grimm vd., 2011; Hoskins, 2004; Koç vd., 2012; Pascoe vd., 2007).

KAYNAKLAR

- Aroni, F., Iacovidou, N., Dontas, I., Pourzitaki, C., and Xanthos, T. (2009). Pharmacological Aspects and Potential New Clinical Applications of Ketamine: Reevaluation of an Old Drug. *Journal of Clinical Pharmacology*, 49, 957–964. <https://doi.org/10.1177/0091270009337941>.
- Beale, B. S. (2005). Orthopedic Problems in Geriatric Dogs and Cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35(3), 655–674. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2005.01.001>.
- Bell, A. A. (2009). Constant-rate infusions : part two. *Veterinary Times*, 39(27), 1–13. <https://www.vettimes.co.uk>.
- Bellows, J., Center, S., Daristotle, L., Estrada, A. H., Flickinger, E. A., Horwitz, D. F., Lascelles, B. D. X., Lepine, A., Perea, S., Scherk, M., and Shoveller, A. K. (2016). Aging in cats: Common physical and functional changes. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(7), 533–550. <https://doi.org/10.1177/1098612X16649523>.
- Bentham, J. (2007). Pain Control for the Geriatric Cancer Patient. İçinde *Canine and Feline Geriatric Oncology* (2. baskı, ss. 265–299). Wiley-Blackwell.
- Bednarski, R., Grimm, K., Harvey, R., Lukasik, V. M., Penn, W. S., Sargent, B., and Spelts, K. (2011). AAHA anesthesia guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(6), 377–385. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5846>.
- Clarke, K. W., Trim, C. M., and Hall, L. W. (2014). Veterinary Anaesthesia. İçinde *Veterinary Record* (11. Baskı, C. 175, Sayı 3). <https://doi.org/10.1136/vr.g4223>.
- Cohen, M. J., and Schechter, W. P. (2005). Perioperative Pain Control : A Strategy for Management. *Surgical Clinics of North America*, 85, 1243–1257. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2005.09.009>.
- Gowan, R. A., Lingard, A. E., Johnston, L., Stansen, W., Brown, S. A., and Malik, R. (2011). Retrospective case-control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(10), 752–761. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.06.008>.
- Grimm, K. A., Lamont, L. A., Tranquilli, W. J., Greene, S. A., and Robertson, S. A. (2015). *Veterinary Anesthesia and Analgesia-The Fifth Edition of Lumb and Jones* (K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Der.); 5. baskı). Wiley-Blackwell.
- Grimm, K. A., Tranquilli, W. J., and Lamont, L. A. (2011). *Essentials of small animal anesthesia and analgesia* (W. J. T. Leigh A. Lamont, Kurt A. Grimm (Der.); 2. baskı). Wiley-Blackwell.

- Hellyer, P., Rodan, I., Brunt, J., Downing, R., Hagedorn, J. E., and Robertson, S. A. (2007). AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9, 466–480. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.09.001>.
- Hoskins, J. D. (2004). *Geriatrics and Gerontology of The Dog and Cat* (J. D. Hoskins (Der.)). An Imprint of Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-8799-5.X5001-5>.
- Koç, B., Sarıtaş, Z. K., ve Şenel, O. O. (2012). Perioperatif Analjezi. İçinde *Veteriner Anesteziyoloji ve Reanimasyon* (2. baskı, ss. 203–244). Medipres.
- Lemke, K. A. (2004). Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. *The Canadian Veterinary Journal*, 45, 475–480.
- Lomas, A. L., and Grauer, G. F. (2015). The Renal Effects of NSAIDs in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 51(3), 197–203. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6239>.
- Lovich-Sapola, J., Smith, C. E., and Brandt, C. P. (2015). Postoperative Pain Control. *Surgical Clinics of North America*, 95(2), 301–318. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.10.002>.
- Mathews, K. A., Sinclair, M., Steele, A. M., and Grubb, T. (2018). *Analgesia and Anesthesia for the Ill or Injured Dog and Cat*. K. A. Mathews, M. Sinclair, A. M. Steele, and T. Grubb(Der.). Wiley-Blackwell.
- Moyer, A. L., McKee, T. S., Bergman, P. J., & Vinayak, A. (2022). Low incidence of postoperative nausea, vomiting, regurgitation, and aspiration pneumonia in geriatric dogs receiving maropitant, famotidine, and fentanyl as part of an anesthesia protocol. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260(S1), S46-S51.
- Muir, W. W., Acva, D., and Acvecc, D. (2003). Physiology and Pathophysiology of Pain. *American Association of Bovine Practitioners Proceedings of the Annual Conference*, 33–36. <https://doi.org/10.21423/aabppro20034994>.
- Pascoe, P. J., Ilkiw, J. E., Craig, C., and Kollias-Baker, C. (2007). The effects of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34, 31–39. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00297.x>.
- Pekcan, Z. (2005). *Köpeklerde Epidural Morfin ile Fentanil Bantların Postoperatif Analjezi Üzerine Etkileri* (Doktora Tezi)[Ankara Üniversitesi]. <http://hdl.handle.net/20.500.12575/37470>.
- Sawyer, D. C. (2008). The Practice of Veterinary Anesthesia. İçinde *The*

Practice of Veterinary Anesthesia. Teton NewMedia.
<https://doi.org/10.1201/b16183>.

- Sparkes, A. H., Heiene, R., Lascelles, B. D. X., Malik, R., Sampietro, L. R., Robertson, S., Scherk, M., and Taylor, P. (2010). ISFM and AAFP Consensus Guidelines: Long-Term use of NSAIDs in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(7), 521–538. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.05.004>.
- Takata, K., Hikasa, Y., and Satoh, H. (2011). Therapeutic and Adverse Effects of Flunixin-Meglumine in Adult and Young Cats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 73(12), 1591–1596. <https://doi.org/10.1292/jvms.11-0290>.
- Taylor, P. M., and Robertson, S. A. (2004). Pain management in cats - Past, present and future. Part 1. The Cat Is Unique. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6(5), 313–320. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.10.003>.
- Thompson, K. (2009). Approach to analgesia in the feline geriatric patient. *The Veterinary Nurse*, 2(10). <https://doi.org/10.12968/vetn.2011.2.10.582>.

7. Bölüm

Toz Maruziyeti ve Pnömokonyozun İş Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Berkay AKYAZI¹, Aslı Ece ACAR FİLİZCİ², Dilek ÖZTAŞ³
Gerçek BUDAK⁴, Ergün ERASLAN⁵

GİRİŞ

Endüstrileşme ve sanayileşme süreçlerinin hız kazanmasıyla birlikte çalışma alanlarında gerçekleşen özellikle çalışan kısmı etkilemesiyle birlikte karşılaştığımız fiziksel, kimyasal ve biyolojik sıkıntılar solunum yollarını ciddi şekilde etkilemektedir. Bu durum zorlu geçecek bir hastalık ve tedavi sürecini de beraberinde getirmektedir. Meslek hastalıkları kişinin çalışma koşullarındaki risk ve tehlikeler sonucu ortaya çıkan tüm patolojileri kapsar. Mesleksen maruziyetlerde en sık etkilenen sistemlerin başında solunum sistemi gelir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021). Solunum sistemini etkileyen bu risklerin başında karşımıza çıkan ilk başlıklardan biri olan hastalık, toz maruziyetinden kaynaklı pnömokonyozdur. Günümüzün güncel sorunlarından olan pnömokonyoz çeşitli araştırmalara ve makalelere konu olmuştur. Tıbbi olarak akciğer dokusunun uzun süreli toz maruziyeti sonucunda gelişen, geri dönüşü olmayan ve kronik bir fibrozis (skarlaşma) hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

Toz maruziyeti çalışılan ortam, çalışma şartları, çalışma saatleri dahilinde çalışanlara farklı derecelerde etki göstermektedir. Toz maruziyetine maruz kalan çalışma ortamlarına bakacak olursak bunlardan bazıları; maden ve taş ocakları, inşaat sektörü, metal ve kaynak işleri, tekstil ve iplik üretimi, ahşap ve mobilya sektörü, kimya ve seramik sektörü, tarım ve hayvancılık, gıda üretimi, atölyeler ve geri dönüşüm tesisleri, diş ve ortodonti klinikleridir. Görülen üzere pnömokonyoz maruziyet sınırları oldukça geniş kapsamlı olan bir sorundur.

¹ İş Sağlığı ve Güvenliği Yüksek Lisans Öğrencisi, Ankara, Türkiye, ORCID:0009-0007-6159-9538, berkayakyazi10@gmail.com

² Dr., İş Sağlığı ve Güvenliği, Ankara, Türkiye, ORCID:0000-0002-2323-7655, aslieceacar@gmail.com

³ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ORCID:0000-0002-8687-7238, doztas@aybu.edu.tr

⁴ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği, ORCID: 0000-0003-3209-0875, gbudak@aybu.edu.tr

⁵ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, ORCID:0000-0002-5667-0391, eraslan@aybu.edu.tr

Türkiye’de pnömokonyoz kapsamında çeşitli saha araştırılması yapılmıştır. Bunlardan birinde Tor ve arkadaşlarının yaptığı araştırma kapsamında yeni pnömokonyoz olgularının ortaya çıktığı ve çalışanlarda ortalama çalışma süresinin 13-15 yıl arasında toz maruziyetinden kaynaklı toz konsantrasyon ortalaması 0,73 ila 1,66 arasında değişiklik gösterdiği öne sürülmüş. Bu çalışmada ölçüm yapılan çalışma alanlarından 9 tanesi çalışmaya göre %37,5’i mevzuatta izin verilen maruziyet sınır değerinden yüksek toza maruz kalındığı belirtilmiştir (Sert,2014). Bu durum yasal düzenlemelere rağmen çalışma ortamlarında pnömokonyoz sorunun önüne tam anlamıyla geçilemediğini göstermektedir. Bu bilgiler ışığında iş hijyeni uygulamalarının hem maruziyet tespiti için yapılan çalışmalarıyla hem de bu maruziyetleri önleyici tedbirlerin araştırmasıyla ne kadar gerekli olduğu gözler önündedir.

Farklı çalışma alanlarına bakarsak bu alanlarda yapılan araştırmalar, çalışanların toz maruziyetine bağlı hangi düzeylerde etkilendiğini ve bunun çalıştıkları bölümlere göre nasıl değiştiğini ortaya koymuştur. Örneğin; çözümlü örme işletmesinde yapılan çalışmalarda toz maruziyet düzeyleri çalışma süreleriyle net bir şekilde ilişkilendirilmiş ve değişik bölümlerde toz yoğunluğunu ölçerek işçilerin solunum fonksiyonlarındaki değişiklikler çalışma ortamındaki toz yoğunluğuyla ilişkilendirilmiştir (Kodaloğlu; Karankan Günaydın, 2021). Bir başka örnek kaynaklı imalat işlerinde açığa çıkan toz maruziyeti alanında yapılan çalışma sonucu 15 farklı işyeri incelenmiş. Bu işyerleri çalışan sayısı ile orantılı büyük, orta, küçük ve mikro olarak sınıflandırılmış. Farklı alanlarda çalışan bu işyerlerinde yapılan ölçümlere göre çalışanların toz ölçümleri yapılmış. Ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde büyük sınıftaki işyerlerinde ölçüm sonuçları sınır değerinin üstünde seyir göstermiştir. Orta sınıftaki çalışanların yasal sınır değerinin yani 5 mg/m³ ün altında seyrettiği gözlenmiştir. Küçük ve mikro da ise çalışanların çalıştıkları konumlara göre ölçümlerinin yasal sınırın altında veya üstünde olduğu gözlemlenmiştir ve bu çalışma sonucunda kaynak işçilerine yöneltilen sorulara göre belli yüzdelerle tozdan rahatsızlık duydukları dile getirilmiştir (Koç; Arabacı, 2024). Kısacası farklı çalışma ortamlarında toz ve pnömokonyoz belirtileri belirli ölçüde gözlemlenebilir ve bu çalışmalar eşliğinde önlemler alınabilir.

Bu bağlamda pnömokonyozun yalnızca bir sağlık problemi değil aynı zamanda üretim kalitesi, çalışan sürekliliği, iş sürekliliği ve sosyal sorunları etkileyen bir boyutu olduğu anlaşılmaktadır. Bu sorunlara başa çıkmak için gerekli maruziyet sınırlarına uyulması ve bunların düzenli olarak denetlenmesi ve çalışanlara ve işverenlere yönelik çeşitli eğitim programlarının verilmesi hem işin işleyişi hem de çalışan sağlığı olarak önem arz etmektedir.

Türkiye’de pnömokonyozun önlenmesi amacıyla ulusal programlar ve eylem planları yapılmıştır. 2017 ve 2021 yılları arasını kapsayan “II. Ulusal Pnömokonyoz Önleme Eylem Planı” ile bu programlar daha sistemli bir yapıya ulaştırılmıştır. (T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, 2017). Bu plan çalışma alanlarında yapılan toz ve toz maruziyeti ölçümleri standartlarını karşılamayı ve düzenli kontrollere tabi tutmayı amaçlamıştır. Sağlık Bakanlığı’nın yayımladığı protokoller iş güvenliği uzmanları ve işyeri hekimleri tarafından pnömokonyozun erken teşhis edilmesi ve bildirilmesi hususunda yol gösterici olmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2021).

Çalışma alanlarında yapılan araştırmalara ve bakanlığın yayınladığı kararlara göre iş hijyeni ve toz maruziyeti kapsamında veriler ve çeşitli önemler alınmaktadır. Bunlar ışığında pnömokonyozun önlenmesini amaçlayan bir yaklaşım içinde olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler

Pnömokonyoz, Toz maruziyeti, İş hijyeni, Meslek hastalıkları, Sanayileşme, Solunum sistemi, İş sağlığı ve güvenliği.

GELİŞME

Çalışma ortamlarında tozlar, duman, kimyasal partiküller gibi çeşitli solunum yolunu rahatsız edecek etkenlere maruz kalındığında çalışan sağlığını ciddi ölçüde etkileyen sorunlar oluşmaktadır. Bu sorunların başında pnömokonyozlar gelir. Çeşitli pnömokonyoz türleri vardır. Birbirinden farklı koşullarda oluşan bu türlerden bazıları aşağıdaki tabloda nedenleri ile verilmiştir.

Tablo 1 Pnömokonyoz Türleri Tablosu

Tür	Neden olan madde	Çalışma Alanları/ Meslekler	Etkileri	Seyir/Sonuç
Silikozis	Silika (Serbest Kristalin)	Madencilik, taş ocakları, kumlama, seramik, dökümhane	Öksürük, nefes darlığı, radyografide nodüler fibrozis	İleride geri dönüşü olmayan ağır ve ölümcül sonuçlar
Antrakozis	Kömür tozu	Kömür madenciliği	İleriye yönelik solunum yetmezliği	Basit ve komplike formda seyredip kronikleşme
Asbestozis	Asbest lifleri (amyant)	İzolasyon, gemi yapımı, fren balataları, çatı kaplama	Akciğer fibrozisi, plevra plakları	Mezotelyoma ve akciğer kanseri riski

Berilyozis	Berilyum ve bileşikleri	Elektronik, uzay, nükleer, havacılık endüstrisi	Sarkoidoz benzeri granüloamatöz inflamasyon	Maruziyet kesilse bile ilerleyebilir
Siderozis	Demir oksit tozu	Kaynakçılar, metal işleme tesisleri	Hafif seyirli, genelde semptom göstermez	Nadir fibrozis ve İyi huylu pnömokonyoz
Stannozis	Kalay oksit	Lehimleme, Kalay madenciliği	Belirgin bulguları yoktur	Fibrozis oluşumu yok
Baritozis	Baryum sülfat	Boya Sanayi	Semptomsuz, radyolojik yoğunluk artışı	Fibrozis oluşumu yok
Talkozis	Talk(magnezyum silikat)	Seramik, kauçuk, kozmetik sanayi	Fibrozis gelişebilir hatta asbestle karışık maruziyet	Kronik seyirli

Sanayi devriminden günümüze kadar gelen süreçte üretimin artması, mesleki akciğer hastalıklarının görülme sıklığını oldukça yükseltmiştir (Demir; Gedikli; Evcik, 2022). Çeşitli kaynaklarda pnömokonyozla ilgili epidemiyolojik olarak meslek hastalıklarının ve iş kazalarının 2 milyondan fazla ölüme sebep olduğu, bu ölümlerin sanayileşmiş ülkelerde %5 ila %7 arasında pnömokonyoz kaynaklı olduğu ve gelişmekte olan ülkelere ise bu oranın arttığı ve iş dışı etmenlerin oranın sanayileşmiş ülkelere göre daha az olduğu söylenebilir (Demir; Evcik, 2022). İş hastalıkları arasında en yaygın olanı ve kalıcı etkilere sahip olanı pnömokonyozdur. Bu sorun gerek Türkiye’de gerekse uluslararası düzeyde iş hijyeni veyahut iş sağlığı adı altında çeşitli politikalarla çalışma alanları içerisinde her zaman odak noktası olarak kalmıştır. Pnömokonyozun başlıca nedenlerinden biri olan toz maruziyeti, çalışanların hem çalıştıkları ortam hem de çalışma şartları göz önüne alınarak çalışma koşulları T.C Sağlık Bakanlığı’nca işyerlerinin iş hijyeni uygulamalarının yeterliliğini iş güvenliği uzmanlarınca denetlenmektedir.

Pnömokonyoz görülme sıklığı, ülkelerin sanayileşme düzeyleriyle orantılıdır. Ancak bir ülke sanayileşme sürecinin başlangıç dönemlerinde pnömokonyoz vakaları artma eğilimi gösterir daha sonrasında ileri sanayileşme ve gelişmiş iş sağlığı önlemleriyle bu eğilim azalma gösterir. İş güvenliği sanayileşmekte olan veya sanayileşen bir ülkede ne kadar önem arz ediyorsa bu hastalığın görülme oranı da aynı önemde oransal olarak değişir. Türkiye’ de yapılan saha

alışmalarında maden işçileri, kaynakçılar, seramik üretim çalışanları ve diş teknisyenlerinin çalışma alanları başta gelmektedir. Kömür işçilerinin pnömokonyoz vakaları özellikle Zonguldak bölgesi başta alınarak, erken tanı ve tarama programlarının sınırlı düzeyde uygulandığı belirtilmiştir (Tor,2010).

T.C Sağlık Bakanlığı'nın (2021) yayımlı pnömokonyoz protokolünde Türkiye'de pnömokonyozun hâlen önlenebilir durumda olduğu ancak tam anlamıyla yok edilemeyeceği, özellikle küçük sınıfta olan çalışma alanları saydığımız işletmelerde iş hijyeni konusunda yapılan önlemlerin ve ölçümlerin yetersiz seviyede kaldığı vurgulanmaktadır. Bu durumda toz maruziyetine karşı alınan yasal önlemlerin uygulama aşamasında yetersiz kaldığı görülmektedir. Yapılan araştırmalarda özellikle denetim ve kontrol mekanizmalarının etkinliğinin artırılması gerektiği önemle işaret edilmektedir.

Seramik sektöründe yapılan bir çalışmada, toz maruziyeti iş hijyeni açısından değerlendirilmiş sonuç olarak çalışanların solunum fonksiyonlarında ciddi durumda düşüşler tespit edilmiştir. Bu düşüşlerin başlıca nedeni seramik üretim hattında kullanılan silis içeren hammaddelerden kaynaklı kronik silikozis gelişimi olduğu vurgulanmıştır (Ergüven,2015). Benzer şekilde bir imento fabrikasında yapılan araştırmada, toz partikül seviyesinin bir çalışma noktasında sınır değerlerinin üstünde seyrettiği ve bu durumun çalışanlarda kronik derece öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı gibi semptomlara yol açtığı belirtilmiştir (Yıldız, 2022). zgl rme işletmesinde yapılan araştırmada da toz maruziyetinin çalışma süresiyle doğru orantılı olduğu araştırmalar sonucu doğrulanmıştır (Kodalğlu; Karankan Günaydın, 2020). Bu maruziyet çalışanlarda çeşitli sorunlara yol açmış olup bu çalışma bizlere toz maruziyetinin sadece fiziksel evre ve çalışma alanıyla ilgili olmadığını maruz kalım süresi yani çalışma süresi ve iş organizasyonu ile de ilişkilendirilebileceğini ortaya koymuştur.

Çeşitli saha araştırmalarına ve çalışmalara baktığımızda bulguların önemi ve işyerlerinin çalışma şartları ve ortamları ne olursa olsun toz ölçümlerini düzenli bir şekilde yapması ve bu bilgilerin kayıt altına alınması iş hijyeni ve iş sağlığı açısından önem arz ediyor. Pnömokonyozun önlemesi amacıyla oluşturabilecek en önemli strateji, iş hijyeni uygulamalarının etkin bir biçimde yürütülmesidir. İş hijyeni, çalışma ortamındaki fiziksel, kimyasal biyolojik etmenlerin ölçülmesi, tespit edilmesi, değerlendirilmesi ve kontrol altına alma süreçlerinin tamamını kapsayan bir durumdur (Kahraman; Yürüten zdemir, 2022).

Toz maruziyetinin belirlenebilmesi amacıyla kullanılan yöntemler arasında gravimetrik ölçüm, ışık saçılımı prensibine dayalı optik cihazlar ve kişisel maruziyet rneklemesi sistemleri yer almaktadır. Denizli Organize Sanayi Bölgesi'nde gerçekleştirilen iplik ve dokuma işletmelerinde yapılan partikül

ölçümlerinin çalışma alanlarına göre farklılık gösterdiği ve yeterli havalandırma sağlanmayan bölümlerin yasal sınırın üstünde olduğu belirtilmiştir. (Kodaloğlu,2022)

İş hijyeninde temel hedefimiz maruziyet kaynağı nedir ve nasıl önlenebilir olmalıdır. Bu bağlamda tozun yayılımını azaltmak amacıyla lokal sistemlerin kurulması, üretim süreçlerinin kapalı sistemlere dönüştürülmesi, kişisel koruyucu donanımların (KKD) etkin bir şekilde kullanımı ve düzenli bakım onarım faaliyetleri büyük önem taşımaktadır (T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, 2017). Yapılan çalışmalarda maruziyetin azaltılması için kullanılan teknik ve önlemlerin etkinliğinin artırılması ancak düzenli izleme ve kalibrasyon süreçleriyle sağlanabileceği vurgulanmıştır (Sert, 2014).

Türkiye’de pnömokonyozla mücadelede en kapsamlı girişimler işyerlerindeki toz ölçümlerinin standardizasyonunu sağlamayı, kayıt sistemlerini dijitalleştirmeyi ve erken tanı taramalarını yaygınlaştırmayı hedef edinmiş. Ayrıca iş hijyeni konusunda laboratuvarların akreditasyon süreçlerinin hızlandırılması, işverenlerin maruziyet sınır değerlerine ilişkin bilgilendirilmesi ve iş sağlığı uzmanlarının periyodik eğitimlerinin zorunlu hale getirilmesi yönünde kararlar alınmıştır (II. Ulusal Pnömokonyoz Önleme Eylem Planı (2017-2021); T.C Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, 2017).

Sağlık Bakanlığı (2021) tarafından yayınlanan “Pnömokonyozlarda Sağlık Gözetimi Protokolü”, hem maruziyetin erken dönemde tespiti ve hem de hastalık bildirim süreçlerinin standardizasyonu açısından önem taşımaktadır. Ayrıca, pnömokonyoz vakalarının merkezi kayıt sistemine bildirilmesiyle birlikte ülke genelinde epidemiyolojik verilerin izlenebilirliği kolaylaştırılmıştır.

Sarı ve Dilbaz (2019) tarafından yapılan çalışmada Japonya-Türkiye pnömokonyoz karşılaştırmasında, Japonya’ da pnömokonyozun neredeyse ortadan kalktığı, bunun da uzun yıllar yürütülen sıkı denetim, erken tanı ve sürekli eğitim politikalarına bağlı olduğu belirtilmiştir. Türkiye’nin bu deneyimden yararlanarak önleyici yaklaşımlarını güçlendirmesi, sadece yasal düzenlemelerle değil, işyerleri düzeyinde de adeta bir kültür dönüşümünün gerekliliği ortadadır.

Pnömokonyozun önlenmesinde teknik önlemler kadar eğitimin ve farkındalık faaliyetlerini de hayati noktada önem arz etmektedir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada tozlu ortamlarda çalışanların bilgi düzeylerinin düşük olduğu ve koruyucu ekipman kullanımında ciddi eksikler bulunduğu tespit edilmiştir. Bu durum sadece işverenin oluşturduğu politikalardan kaynaklı değil, aynı zamanda çalışanların bireysel farkındalık eksikliğinden de meydana gelmiştir (Özkan; Yıldız, 2021)

Ankara’da yapılan bir çalışmada dış teknisyenlerinde pnömokonyoz riski konu alınmış. Ulaşılan verilere göre çalışmada katılımcı olan 440 dış

teknisyeninden %11,1 oranda pnömokonyoz vakası tespit edilmiştir (Ergün, 2016). Bu orana bakacak olursak dış teknisyenliği alanında maruziyet önemli bir sağlık sorunu olarak göze çarpmaktadır. Diğer çalışma alanlarında olduğu gibi dış teknisyenliğinde de solunum fonksiyon testlerinin yapılması erken tanı ve tedavi için önemlidir.

Kaynak işçileri üzerinde çalışma ortamları baz alınarak yapılan bir başka çalışmada yoğun metal dumanına maruz kalmaları sebebiyle pnömokonyoz riskine tabi olmaları kaçınılmaz olarak belirlenmiştir. Araştırmada kaynak dumanında bulunan demir, manganez ve silika gibi partiküllere uzun süreli maruz kalım durumunda akciğerde fibrotik diyebileceğimiz değişimler gerçekleştiği göz önüne serilmiştir. Bu sorun “kaynakçı pnömokonyozu” olarak adlandırılan mesleki hastalığa zemin hazırlamaktadır. Radyolojik bulgulara göre üst akciğer zonlarında opasiteler gözlenmiş ve öksürük, nefes darlığı gibi sorunlar tespit edilmiştir (Gebeşoğlu; Gülgösteren; Üzmezoğlu; Şimşek, 2016). Bu araştırmada söz edilen alanlarda çalışanların düzenli sağlık gözetimine tutulmasını ve iş yerlerinde etkin havalandırma sistemleriyle kişisel koruyucu donanım kullanılmasının pnömokonyozun önlenmesindeki önemini vurgulamıştır.

Tablo 2 Farklı Sektörlerde Toz Maruziyeti ve Pnömokonyoz Riski

Sektör	Toz türü	Ortalama Ölçülen Toz Konsantrasyonu (mg/m ³)	Pnömokonyoz Riski
Kömür Madenciliği	Silika	1,5-6,8	Yüksek Maruziyet; 10 yıl ve üzeri çalışanlarda silikozis vakaları saptanmıştır. ⁶
Taş ve Mermer Kesme	Kuvars ve Mermer	2,1-5,4	Çalışanlarda %18 oranında erken dönem pnömokonyoz bulgusu bildirilmiştir. ⁷
Dış Teknisyenliği	Alçı, Silika, Metal	0,3-1,2	Ankara’daki teknisyenlerin %11’inde radyolojik pnömokonyoz bulgusu saptanmıştır. ⁸
Metal İşleme	Metal oksit, Silika, Karbon	1,8-4,2	Uzun süreli çalışanlarda fibrotik lezyonlar ve solunum fonksiyon kaybı belirlenmiştir. ⁹

⁶ Şener, S., & Dursun, Ş. (2015). Zonguldak kömür ocaklarında toz maruziyeti ve solunum sağlığı ilişkisi. *Türk Toraks Dergisi*, 16(4), 230–238.

⁷ Yıldız, Z. (2022). Mermer sektöründe pnömokonyoz prevalansı. *İş ve Sağlık Dergisi*, 9(2), 145–153.

⁸ Ergün, D., Ergün, R., Evcik, E., & Öziş, T. N. (2016). Ankara’da dış teknisyeni pnömokonyozu sıklığı ve ilişkili olduğu faktörler. *TTB Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*.

⁹ Demir, T., & Özkan, Z. (2021). Tozlu ortamlarda çalışanların sağlığı üzerine tozun etkileri. *KİSGD*, 5(3), 237–245. doi:10.33720/kisgd.972706

Seramik Üretimi	Silika, Alüminyum Oksit	0,9-2,7	%10-15 arasında hafif pnömokonyoz olgusu tespit edilmiştir. ¹⁰
Kaynak İşleri	Metan oksit	0,4-2	Kaynakçı pnömokonyozu vakaları görülmüştür. ¹¹
Pamuk ve Tekstil İşçiliği	Organik Pamuk	0,8-1,6	Bissinozis ve erken pnömokonyoz bulguları saptanmıştır. ¹²

Not: Veriler sektörlerdeki araştırmalarda saptanan ortalama değerlerdir.

T.C Sağlık Bakanlığı (2021) ve T.C Çalışma ve Sosyal Güvenlik bakanlığı (2017 tarafından yürütülen çeşitli programlarda, işyerleri hekimleriyle çalışanlara verilen sağlık eğitimleri, risk farkındalığını arttırmak amacı güdülen yapılmıştır. Eğitimlerin sürekliliği ve ölçülebilirliği, pnömokonyozla mücadelede sürdürülebilir bir başarılı sonuç için gereklidir ve iş hijyeni ölçümlerinin sonuçlarının çalışanlarla da paylaşılması ve katılımcı bir iş sağlığı kültürünün oluşturulması önemlidir.

Bu anlayışta değerlendirme yaptığımızda, pnömokonyoz bir solunum hastalığı olmanın dışında aynı zamanda iş sağlığı ve yönetiminin etkinliği, çalışma alanlarındaki farkındalık düzeyi ve ulusal denetim politikalarındaki doğru adımlarla çözüme ulaşması beklenen bir sorundur. Farklı sektörlerde yapılan araştırmalarda hem teknik hem de davranışsal önlemlerin toplu bir şekilde ele alınması pnömokonyozun önlenmesi için gerekli bir adımdır. Bundan ötürü multidisipliner bir yaklaşımın pnömokonyozla mücadele de önemi büyüktür. Türkiye’de pnömokonyozla mücadele de önem arz eden nokta sürdürülebilir bir iş hijyeni kültürünün oluşturulmasıdır.

Sonuç

Endüstrileşme ve sanayileşmenin hız kazanmasıyla üretim faaliyetlerini, iş sağlığını ve güvenliğini etkileyen pnömokonyozun çalışanlar üzerinde yarattığı ciddi sağlık problemlerini azaltmak amacıyla gerek ülkemizde gerekse uluslararası düzeyde yakın ve uzak tarihli birçok çalışma yapılmıştır. Bu hastalığın hala günümüzde önem koruyan bir düzeyde olduğunu söylemek mümkündür. Önlenbilir olmasına rağmen tamamen ortadan kaldırılamamış bir sağlık sorunu olduğu açıkça ortadadır. Gerek saha araştırmaları olsun gerekse

¹⁰ Sert, M. (2014). *Seramik işçilerinde toz maruziyeti ve akciğer etkileri*. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 9(3), 215–223.

¹¹ Gebeşoğlu, B. E., Gülgösteren, S., Üzmezoglu, B., & Şimşek, C. (2016). *Kaynakçı pnömokonyozu*. Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

¹² Koç, A., & Arabacı, D. (2020). *Tekstil sektöründe toz maruziyeti ve solunum semptomları*. Çalışma Sağlığı Dergisi, 5(1), 56–63.

akademik incelemelerde, toz maruziyetinin günümüzde birçok sektörde yasal sınırların üzerinde seyrettiğini belgelemiş olup bu durum iş hijyeni uygulamalarının etkinliğinin artırılması gerektiğini bizlere göstermektedir. Sadece bu uygulamaların etkinliğinin artırılması elbette kesin çözüm değildir. Bununla birlikte mevcut yasal düzenlemelerin uygulama sahalarında yeterince uygulanabilir ve denetlenebilir olması gereklidir.

Türkiye’de pnömokonyozun en sık görüldüğü sektörlerin başında madencilik, taş ocakları, metal kaynak işleri, seramik üretimi ve diş teknisyenliği gelmektedir. Bu birbirinden farklı sektörlerde yapılan araştırmalar ve ölçümler çalışanların uzun süreli toz maruziyeti altında kaldığını ve bu durumdan doğrudan etkilendiklerini solunum fonksiyonlarında ciddi bozulmaların meydana geldiğini göstermiştir Silika, kuvars ve metal oksit gibi partiküllere maruz kalan çalışanların kronik ve geri dönüşü olmayan hastalıklara yakalandığını gördük. T.C. Sağlık Bakanlığı’nın (2021) yayımlı pnömokonyoz protokolü ve T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı’nın (2017) yayımlı yürürlüğe koyduğu eylem planında bu konuyla ilgili önemli adımlar atıldığını göstermektedir. Fakat sahadaki uygulamaların düzenli, tutarlı ve ölçüm olarak sıklıkları kontrol mekanizmasının sürdürülebilirliğinin gelişmeye açık olduğu bir gerçektir. Bu araştırmalarda ele alınan bulgular, pnömokonyozun yalnızca tıbbi olmadığını aynı zamanda çalışma alanlarında üretim verimliliğini, kalitesini ve sürdürülebilirliği etkilediğini çok boyutlu bir şekilde etkilediğini göstermektedir. İş hijyeni tamamen bir kontrol aracı değil, önleyici sağlık yaklaşımının temel taşı olarak görülmelidir. İş hijyenin amaçları arasında; maruziyet kaynaklarının belirlenmesi, toz ölçümlerinin yapılması, uygun havalandırma sistemlerinin kurulması, kişisel koruyucu donanımların doğru bir şekilde kullanılması ve kullanımının denetlenmesi bu temel kavramlar içinde eğitim süreçlerinin sürekli olması yer almaktadır. Bu önlemlerin yalnızca mevzuatlar gereği olmadığı çalışma alanı dediğimiz çeşitli kurumlardaki çalışan sağlığının uzun vadede korunması amaçlı olduğu bir kültür olarak benimsenmeli uzun vadede pnömokonyoz vakalarının düşmesi amacıyla çalışılmalıdır.

Uluslararası karşılaştırmada Japonya örneğinde görüldüğü üzere pnömokonyoz tamamen ortadan kaldırılabilmesi mümkün bir meslek hastalığıdır. Bunu başarmak için sıkı denetim, sürekli eğitim ve düzenli tarama programları gerekmektedir. Türkiye’nin de benzer şekilde bu örneklerden yararlanarak, iş sağlığı politikalarında sürekli iyileştirmeler yaparak kalıcı bir iş sağlığı ve güvenliği kültürü oluşturması gereklidir. Bu kültür çalışanlar, işveren, çeşitli denetim kurumları ve mevzuat hazırlayan kurumlarla birlikte çok yönlü bir yaklaşım ve özveriyle katılımcı aynı zamanda bilinçli bir iş sağlığı kültürü oluşturulabilir.

Pnömokonyoz gerekli teknik önlemler, eğitimsel ve yönetsel hamlelerle günümüzdeki durumundan daha iyi bir hale getirilebilir. Yapılan araştırmalar da bunu amaçlamıştır. Bu nedenle pnömokonyozla mücadele iş birliği ile sınıf fark etmeksizin yönetici, mühendis, işyeri hekimi, iş sağlığı uzmanı ve çalışanlar dahilinde sağlam bir koordinasyon içinde ele alınmalıdır. Böylece hem çalışan sağlığını koruyan, üretim kalitesini artıran, sürdüren ve toplumsal refaha katkı sağlayan bir iş kültürü inşa edilebilir. Son olarak pnömokonyoz sadece bireysel bir sağlık sorunu değil gelişmişlik göstergesidir. Bu doğrultuda Türkiye'nin sanayileşme sürecinde bir sağlık kültürünün oluşturulması geleceğin daha sağlıklı ve güvenli çalışma ortamlarına ulaşmasının temel anahtarı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Demir, C., Demir, A. U., & Evik, E. (2022). *alışma yaşamında pnömokonyoz* (ÇSGB Raporu). T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü.
- Ergüven, E. U. (2015). *Seramik yer ve duvar kaplama sektöründe toz maruziyetinin iş hijyeni açısından değerlendirilmesi* (Uzmanlık tezi). T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü.
- Ergün, D., Ergün, R., Evcik, E., & ziş, T. N. (2016). Ankara'da diş teknisyeni pnömokonyozu sıklığı ve ilişkili olduğu faktörler. *TTB Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*, 16(60), 39–48.
- Gebeşoğlu, B. E., Gülgösteren, S., zmezoğlu, B., & şimşek, C. (2016). Kaynak pnömokonyozu. *Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi*.
- Kahraman, Z., & Yürüten zdemir, K. (2022). Tozlu çalışmalarda meslek hastalıkları ve tozla mücadele. *Soma Meslek Yüksekokulu Teknik Bilimler Dergisi*, 2(34), 13–29. <https://doi.org/10.47118/somatbd.1119380>
- Kodaloğlu, M. (2022). Evaluation of particular material and exposure measurements in terms of occupational health and safety in a yarn and weaving in Denizli Organized Industry Region. *Teknik Bilimler Dergisi*, 12(1), 43–50. <https://doi.org/10.35354/tbed.945158>
- Kodaloğlu, M., & Karakan Günaydın, G. (2021). zgl rme işletmesinde toz maruziyet ölçümlerinin iş sağlığı ve güvenliği açısından değerlendirilmesi. *International Journal of Engineering and Innovative Research*, 3(1), 1–11. <https://doi.org/10.47933/ijeir.779659>
- Koç, S., & Arabacı, U. (2024). Kaynaklı imalat işlerinde açığa çıkan toz maruziyetinin belirlenmesine yönelik bir araştırma. *KİSGD*, 8(1), 1–16. <https://doi.org/10.33720/kisgd.1443265>
- zkan, T., & Yıldız, Z. (2021). Tozlu ortamlarda çalışanların sağlığı üzerine tozun etkileri. *KİSGD*, 5(3), 237–245. <https://doi.org/10.33720/kisgd.972706>
- Sarı, G., & Dilbaz, B. (2019). Pnömokonyozu nlemek: Japonya–Türkiye karşılaştırması. *Bozok Tıp Dergisi*, 9(4), 162–167. <https://doi.org/10.16919/bozoktip.460550>
- Sert, . (2014). *İşyerlerinde aerosol maruziyeti ve alınan nlemler* (Uzmanlık tezi). T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü.
- T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. (2017). *II. Ulusal pnömokonyoz nleme eylem planı* (2017–2021).

<https://www.csgeb.gov.tr/Media/k4rhz5mb/ii-ulusal-pn%C3%B6mokonyoz-%C3%B6nleme-eylem-plan%C4%B1-2017-2021.pdf>

- T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2021). *Pnömokonyozlarda sağlık gözetimi, klinik tanı, kayıt, bildirim ve izlem protokolü*. <https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Yayin/603>
- Tor, M. (2010). Kömür işçisi pnömokonyozu. *Klinik Gelişim*, 23(4), 38–48.
- Yıldız, Z. (2022). Bir çimento fabrikasında toz seviyelerinin belirlenmesi ve çalışan sağlığı üzerine etkileri. *Health Academy Kastamonu*, 7(3), 548–563. <https://doi.org/10.25279/sak.872489>
- Şener, S., & Dursun, Ş. (2015). *Zonguldak kömür ocaklarında toz maruziyeti ve solunum sağlığı ilişkisi*. *Türk Toraks Dergisi*, 16(4), 230–238.
- Yıldız, Z. (2022). *Mermer sektöründe pnömokonyoz prevalansı*. *İş ve Sağlık Dergisi*, 9(2), 145–153.
- Koç, A., & Arabacı, D. (2020). *Tekstil sektöründe toz maruziyeti ve solunum semptomları*. *Çalışma Sağlığı Dergisi*, 5(1), 56–63.
- Demir, T., & Özkan, Z. (2021). *Tozlu ortamlarda çalışanların sağlığı üzerine tozun etkileri*. *KİSGD*, 5(3), 237–245. doi:10.33720/kisgd.972706

İş Yerlerinde Gıda Hijyenini Sağlamanın Yolları

Ömer ERİLİ¹, Aslı Ece ACAR FİLİZCİ²,
Dilek ÖZTAŞ³, Ergün ERASLAN⁴

1. GİRİŞ

Gıda hijyeni, belki de en çok konuşulan ama en çok ihmal edilen konulardan biridir. Bir iş yerinde yemek hazırlanırken, tezgâhta biriken kırıntılar, yıkanmadan kullanılan bıçaklar veya doğru saklanmayan malzemeler düşündüğümüzden çok daha büyük sağlık sorunlarına yol açabilir. Çoğu zaman “bir şey olmaz” diyerek geçirtilen ufak ihmaller, gıda zehirlenmesi, enfeksiyon ya da salgın hastalık gibi sonuçlar doğurabilir. (Ceyhun Sezgin & Artık, 2015). İş yerlerinde hijyen sadece temizlik olarak görülmektedir. Oysa hijyen, temizliğin ötesinde bir disiplin, bir alışkanlık meselesidir.

Gıda hijyeni, en basit haliyle yediğimiz içtiğimiz şeylerin temiz ve güvenli olmasıdır. (Çetin & Şahin, 2017). Yani yemek hazırlanırken, pişirilirken, taşınırken ve saklanırken mikroplardan uzak tutulması demektir. Örneğin bir lokantada; yemek hazırlayan personelin hijyen kurallarına uymaması (eldiven kullanmaması, tırnaklarının uzun ve bakımsız olması, çalışma tezgahının temiz olmaması vb.) ciddi gıda güvenliği riski oluşturabilir. Bu tür hijyen eksiklikleri, tüketilen gıdanın mikrobiyolojik açıdan kontamine olmasına yol açarak, bireylerde sindirim sistemi rahatsızlıklarına ve hatta gıda kaynaklı zehirlenmelere neden olabilir. İşte gıda hijyeni, bu tür olayların olmaması için alınan bütün önlemlerin adıdır (Ceyhun Sezgin & Artık, 2015). Gıda hijyenin sağlanması için mikropların uzak tutulması en önemli kriterdir (Çetin & Şahin, 2017).

Gıda hijyeni sadece lokantalarda değil; askeri birliklerde, fabrikalarda, hastanelerde, okul yemekhanelerinde, hatta küçük büfelerde bile çok önemlidir. Çünkü bir kişi bile kurallara uymazsa, onlarca kişi hasta olabilir. (Şener & Çılgınoğlu, 2021). Özellikle yiyecek-içecek hizmetleri sektöründe (restoran,

¹ İş Sağlığı ve Güvenliği Yüksek Lisans Öğrencisi, Ankara, Türkiye, ORCID:0009-0005-5383-2833, Omerili95@hotmail.com

²Dr., İş Sağlığı ve Güvenliği, Ankara, Türkiye, ORCID:0000-0002-2323-7655, aslieceacar@gmail.com

³Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, ORCID:0000-0002-8687-7238, doztas@aybu.edu.tr

⁴ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İş Sağlığı ve Güvenliği Bölümü, ORCID:0000-0002-5667-0391, eraslan@aybu.edu.tr

yemekhane, kafe, fabrika mutfağı, otel mutfağı vb.) gıda hijyeni dikkat edilmemesi hayati öneme sahiptir. Bu tür ortamlarda aynı yemek birçok kişiye servis edildiğinden, bireysel bir çalışanın hijyen kurallarına uymaması, geniş çaplı gıda kaynaklı hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle iş yerlerinde hijyen bir tercih değil, zorunluluktur. (Yalım Kaya & İlhan, 2018).

Bu çalışmanın amacı, iş yerlerinde gıda hijyeninin nasıl sağlanacağına ilişkin basit, uygulanabilir ve açık bilgiler sunmaktır. Gıda güvenliği açısından kritik öneme sahip olan hijyen uygulamalarının yalnızca genel temizlik çağrılarından ibaret olmadığı; bunun ötesinde, hijyenin nasıl sağlanacağı, hangi uygulamaların temel olduğu ve sık yapılan hataların neler olduğu gibi konulara da açıklık getirilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda, yemek hazırlama sürecinde dikkat edilmesi gereken hususlar, temel temizlik kuralları, kontaminasyona yol açabilecek yaygın hatalar ve işletmelerin çalışanlarını bu konuda nasıl bilinçlendirebileceği üzerinde durulacaktır. Amaç yalnızca "temiz olun" mesajı vermek değil; aynı zamanda bu temizliğin nasıl sağlanacağına, hangi alışkanlıkların hijyen açısından vazgeçilmez olduğuna ve hangi davranışların risk oluşturduğuna dair somut ve anlaşılır örneklerle yol göstermektir.

2. GIDA HIJYENİNİN ÖNEMİ

Gıda hijyeninin temel amacı, bireylerin sağlığını korumak ve toplum genelinde gıda kaynaklı hastalıkların önüne geçmektir. Uygun olmayan koşullarda hazırlanan, taşınan veya depolanan gıdalar; bakteri, virüs, küf ve parazitlerin çoğalmasına elverişli bir ortam yaratır. Bu mikroorganizmaları, özellikle yaz aylarına artış gösteren mide bulantısı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi sağlık sorunlarına neden olan gıda zehirlenmelerine yol açabilir. Örneğin, bir gıda çalışanın çığ etle temas ettikten sonra ellerini yıkamadan tüketime hazır yiyeceklerle çalışması, çapraz kontaminasyona sebep olarak onlarca kişiyi etkileyebilecek bir salgın başlatabilir. Bu bağlamda hijyen yalnızca yüzeysel temizlik uygulamalarını değil, aynı zamanda sistematik, önleyici ve sürekli kontrol altında tutulan bir güvenlik zincirini ifade etmektedir.

2.1. İŞ YERLERİNDE GIDA KAYNAKLI RİSKLER

İş yerlerinde en büyük risk, mikroorganizmaların kontrolsüz yayılmasıdır. Bu mikroplar çoğu zaman görünmezdir. Hatalı saklama, yanlış pişirme, kişisel hijyen eksikliği gibi nedenlerle çoğalırlar.

Benim bir askeri birlik yemekhane ziyaretinde fark ettiğim bir durum vardı: Soğuk dolap kapısı tam kapanmadığı için içindeki et ürünleri ılık hale gelmişti. Personel fark etmemişti bile. Oysa birkaç saat içinde etin yüzeyinde zararlı

bakteriler üremeye başlamıştı. Bu tür küçük detaylar bile, gıda güvenliği zincirinde büyük bir gedik açabilir (Şener & Çılgınoğlu, 2021).

Aslında iş yerlerinde karşılaşılan gıda kaynaklı risklerin çoğu, fark edilmeyen basit ihmallerden doğar. Bir dolap kapağının açık kalması, bir eldivenin zamanında değiştirilmemesi ya da çiğ etle sebzelerin aynı tezgâhta kesilmesi. Bunların her biri mikrobiyolojik risklerin yayılmasına zemin hazırlar.

Salmonella, Listeria monocytogenes veya E. coli gibi bakteriler, özellikle et ve süt ürünlerinde hızla çoğalır. Bu bakteriler, uygun sıcaklıkta tutulmayan veya yeterince pişirilmeyen gıdalarda çoğalarak hem çalışan hem tüketici sağlığını tehdit eder (Ceyhun Sezgin & Artık, 2015).

Bunun yanında kimyasal riskler de oldukça yaygındır. Temizlik malzemelerinin yanlış kullanımı, yetersiz durulama veya ambalaj malzemelerinin sıcak gıdalarla teması sonucu, zararlı kimyasallar gıdaya geçebilir.

Birçok işletmede, özellikle yoğun servis dönemlerinde, hızlı temizlik yapılırken ekipmanlar tam durulanmadan yeniden kullanılır. Bu tür küçük hatalar, uzun vadede alerjik reaksiyonlara, mide rahatsızlıklarına ve toksik etkilere neden olabilir (Ayhan & Bilici, 2015).

Fiziksel riskler ise genellikle dikkatsizlik sonucu ortaya çıkar. Cam, metal, saç teli ya da ambalaj kalıntısı gibi yabancı cisimlerin gıdaya karışması, üretim sürecinde yeterli dikkat gösterilmemesinin bir sonucudur.

Bir iş yerinde, çalışanların takı, toka veya gevşek kıyafetle mutfağa girmesi yasak olmalıdır. Ayrıca mutfak ekipmanlarının düzenli kontrolü ve kırılan malzemelerin hemen değiştirilmesi gerekir (Kemer & Etyemez, 2020). Tüm bu riskler, hijyen zincirinin ne kadar hassas olduğunu gösterir. Gıda güvenliği; sadece temiz bir mutfakla değil, düzenli kontrol, eğitim ve farkındalıkla mümkündür. Her çalışan, kendi sorumluluk alanında bu zincirin bir halkası olduğunu bilmelidir.

Bir dolap kapağının açık kalması, bir elin yıkanmaması veya bir sıcaklık değerinin kaydedilmemesi bile bu zinciri kırar. Bu nedenle işletmeler, HACCP (Tehlike Analizi ve Kritik Kontrol Noktaları) sistemi gibi önleyici yöntemlerle riskleri sürekli izlemeli, kayıt tutmalı ve olası hataları erkenden fark etmelidir (Ünsal & Çoşkun, 2020).

Sonuç olarak, gıda kaynaklı risklerin yönetimi yalnızca teknik bilgi değil, aynı zamanda bir disiplin ve farkındalık meselesidir. Hijyenin gerçek gücü, en küçük ayrıntılarda gizlidir. Çünkü bir mutfağın temizliği, sadece sabunla değil, dikkatle başlar.

3. GIDA HİJYENİNİ SAĞLAMANIN TEMEL YOLLARI

3.1. Kişisel Hijyen ve Gıda Hijyeni

Bir mutfakın hijyen düzeyi, yalnızca fiziksel ortamın temizliğiyle değil, çalışanların bireysel hijyen alışkanlıklarıyla da doğrudan ilişkilidir. Bu bağlamda, mutfaktaki en kirli birey, hijyen zincirinin en zayıf halkasını oluşturur. Dolayısıyla hijyenin temeli bireyden başlar ve çalışanların kişisel hijyen kurallarına uyması, gıda güvenliğinin sağlanmasında ilk ve en kritik adımdır. Ellerin sabunla en az 20 saniye yıkanması, tırnakların kısa ve temiz tutulması, saçların toplanması, maske ve bone gibi kişisel koruyucu ekipmanların kullanılması, temel hijyen kuralları arasında yer almaktadır. Bunun yanı sıra, enfeksiyon riski taşıyan çalışanların (grip, gastrointestinal enfeksiyonlar veya solunum yolu hastalıkları vb.) mutfakta görev almaması gerekmektedir. Aksi durumda, bulaşıcı mikroorganizmaların gıdayla temas etmesi yoluyla tüketicilerde ciddi sağlık sorunlarına yol açabilecek kontaminasyon riski artmaktadır.

Kişisel Hijyen ve Gıda Hijyeni Kapsamında Doğru Uygulamalar:

- El Hijyenine Özen Gösterilmelidir: Gıda ile doğrudan temas eden çalışanlar, özellikle aşağıdaki durumların ardından ellerini sabunla ve uygun teknikle en az 20 saniye boyunca yıkamalıdır:
 - Tuvalet kullanımından sonra,
 - Çiğ et, tavuk veya balıkla temas ettikten sonra,
 - Para, telefon veya kirli yüzeylere dokunduktan sonra,
 - Burun silme, hapşırma veya öksürme sonrası.
- Koruyucu Kıyafet Kullanımı Zorunludur: İş kıyafetleri gıda üretim alanlarında hijyen bariyeri görevi görür. Çalışanların bone, maske, eldiven ve önlük gibi koruyucu ekipmanları düzenli olarak kullanmaları gerekmektedir. Bu ekipmanlar, hem çalışanın vücut kaynaklı kontaminasyonu önler hem de gıdaya dışsal kirleticilerin bulaşmasını engeller.
- Tırnaklar Kısa ve Temiz Tutulmalıdır: Uzun ve kirli tırnaklar, mikroorganizmaların barınması için uygun alanlar oluşturur. Tırnak altlarında biriken patojenler, doğrudan gıdaya bulaşarak ciddi sağlık riskleri oluşturabilir. Bu nedenle tırnakların düzenli olarak kesilmesi, oje veya yapay tırnak kullanılmaması önemlidir.
- Hasta Personelin Üretim Alanına Girişi Engellenmelidir: Soğuk algınlığı, grip, ishal, mide enfeksiyonları gibi bulaşıcı hastalıklar sırasında çalışanların mutfakta görev alması, gıda kontaminasyonu riskini önemli ölçüde artırır. Enfekte bireyler çoğu zaman taşıyıcı olduklarının farkında

olmadan mikroorganizmaları çevreye yayabilir. Bu nedenle hastalık belirtileri gösteren personelin dinlenmeye yönlendirilmesi hem bireysel hem toplumsal sağlık açısından gereklidir.

Kişisel Hijyen ve Gıda Hijyeni Kapsamında Sık Yapılan Hatalı Uygulamalar

- Koruyucu eldiven kullanmadan hamur yoğurmak: Gıdaya doğrudan elle temas etmek, özellikle uzun süreli işlemlerde, el temizliği mükemmel olsa bile kontaminasyon riskini artırır. Koruyucu eldiven kullanılmaması durumunda, ellerde bulunan bakteri ve virüsler doğrudan hamura geçebilir. Bu durum, özellikle mayalı hamurlar gibi uzun süre ortamda bekletilen gıdalarda mikrobiyal gelişmeyi hızlandırabilir.
- Burnu silip ardından yemeğe temas etmek: Burna temas, ellerin enfekte yüzeylerle kontamine olmasına neden olur. Ardından gıdaya dokunmak, bu patojenlerin gıdaya taşınmasına yol açar. Soğuk algınlığı gibi solunum yolu hastalıklarında, bireyler farkında olmadan mikropları elleri aracılığıyla yayabilir.
- Mutfak ortamında sigara içmek veya yüksek sesle konuşmak: Sigara içmek, yalnızca yasal olarak yasak olmakla kalmaz, aynı zamanda ağız yoluyla partikül saçılmasına ve çevresel kontaminasyona yol açar. Benzer şekilde, yüksek sesle konuşmak, öksürmek ya da bağırarak gibi davranışlar ağız yoluyla tükürük partiküllerinin ortama yayılmasına neden olur ve bu durum gıdaların güvenliğini tehlikeye atar.
- Eldivenin uzun süre değiştirilmemesi: Eldiven kullanımı, doğru yapılmadığında hijyen sağlamaz, aksine risk yaratabilir. Gün boyu aynı eldiveni takmak, eldivenin yüzeyinde biriken mikroorganizmaların yayılmasına sebep olur. Eldiven, yalnızca kısa süreli işlem bazlı kullanımlar için geçerlidir ve her görev değişiminde mutlaka değiştirilmelidir. Ayrıca eldiven takılsa bile, ellerin düzenli olarak yıkanması ihmal edilmemelidir.
- Kişisel eşyaların (cep telefonu, takı, saat vb.) mutfakta kullanılması: Cep telefonları, yüzük, bileklik ve saat gibi kişisel eşyalar, sık dokunulan ve yüksek oranda mikrop taşıyan yüzeylerdir. Bu eşyalar mutfak alanına sokulmamalı, özellikle ellerle temas sonrası yeniden hijyen sağlanmalıdır.
- Yetersiz personel hijyen eğitimi: Hijyen kurallarının çalışanlar tarafından bilinmemesi ya da yanlış uygulanması, tüm sistemin en zayıf halkası haline gelir. Periyodik eğitimlerin yapılmaması, yeni personelin bilgilendirilmemesi ve sorumlulukların açık tanımlanmaması, işletmelerde risk faktörlerini artırır.

3.2. Çalışma Alanının Temizliği

Mutfaklarda hijyenin sağlanmasında temizlik en temel unsurlardan biridir; ancak bu kavramın doğru anlaşılması büyük önem taşır. Genellikle aynı anlamda kullanılsa da, temizlik ve dezenfeksiyon birbirinden farklı süreçlerdir. Temizlik, yüzeylerdeki görünür kir, yağ ve artık maddelerin fiziksel yöntemlerle—örneğin su ve deterjan kullanılarak—ortadan kaldırılmasıdır. Bu işlem mikroorganizmaların sayısını azaltabilir; ancak tamamen yok etmeye yetmez. Dezenfeksiyon ise temizlikten sonra uygulanan ikinci aşamadır ve yüzeylerdeki bakteri, virüs ve diğer patojen mikroorganizmaların kimyasal (örneğin dezenfektanlar) veya fiziksel (örneğin sıcak su veya buhar) yöntemlerle etkisiz hale getirilmesini hedefler. Dolayısıyla etkili hijyen uygulamaları, bu iki adımın birbiriyle karıştırılmadan ve uygun sırayla uygulanmasını gerektirir.

Çalışma Alanı Temizliği ile İlgili Sık Yapılan Hatalı Uygulamalar

- Temizlik bezlerinin ortak ve uzun süreli kullanımı: Aynı bezin farklı yüzeylerde tekrar tekrar kullanılması, temizlenmiş alanlarda bile mikrobiyal yayılmaya neden olur. Bezlerin günlük değiştirilmesi ve renk kodlamasıyla ayrıştırılması gerekir.
- Atıkların düzenli ve kapalı şekilde uzaklaştırılmaması: Çöp kutularının kapaksız olması, çöplerin mutfakta uzun süre bekletilmesi; sinek, böcek gibi zararlıların üremesine ve gıda kontaminasyonuna yol açabilir.
- Mutfakta sigara içmek: Sigara dumanı ve ağız yoluyla yayılan damlacıklar hem havadaki partikül yoğunluğunu artırır hem de gıdaya doğrudan bulaş riski taşır. Bu davranışlar hem hijyen hem iş sağlığı açısından sakıncalıdır.
- Temizlik araçlarının yanlış saklanması ve dezenfekte edilmemesi: Temizlikte kullanılan fırça, süpürge, paspas gibi ekipmanların iş bitiminde nemli bırakılması veya kirli alanlarla temas sonrası uygun şekilde yıkanmadan yeniden kullanılması, mikroorganizmaların çoğalmasına neden olur. Bu araçlar temizlenmeli, kurutulmalı ve uygun alanlarda saklanmalıdır.
- Yüzeylerin tek tip temizlik maddesiyle silinmesi: Tüm yüzeylerin aynı deterjanla temizlenmesi, özellikle yüksek riskli yüzeylerde (tezgâh, kesim tahtası, lavabo çevresi) etkisiz kalabilir. Her yüzeyin risk düzeyine göre farklı temizlik ve dezenfektan ürünleri kullanılmalıdır.
- Hava sirkülasyonu ve havalandırmanın ihmal edilmesi: Kapalı ve yetersiz havalandırılan mutfak ortamları, nemin artmasına ve

mikroorganizma gelişimine uygun bir atmosferin oluşmasına neden olur. Düzenli havalandırma yapılmalı, filtreli havalandırma sistemleri periyodik olarak temizlenmelidir.

- Temizlik planının yazılı ve görünür olmaması: Temizlik işlemlerinin belirsiz kişilerce, belirsiz aralıklarla yapılması, standardizasyonu bozar. İşletmede görünür bir yere asılmış yazılı “temizlik planı” bulunmalı, görevli kişiler ve temizlik sıklığı net şekilde belirtilmelidir.
- Temizlik kuralları: Çalışma alanlarında hijyenin sürdürülebilirliği için, belirli ve standartlaştırılmış temizlik kurallarının oluşturulması gereklidir. Bu kurallar, hem personelin sorumluluklarını netleştirir hem de gıda güvenliği ve iş sağlığı açısından riskleri en aza indirir.

3.3. Gıdaların Saklanması ve Depolama Kuralları

Gıdaların doğru sıcaklıkta saklanması hayati öneme sahiptir. Çünkü bakteriler 5°C ile 60°C arasındaki sıcaklıklarda çok hızlı çoğalır. Bu aralık “tehlikeli sıcaklık bölgesi” olarak bilinir (Ceyhun Sezgin & Artık, 2015).

Et, süt, yumurta gibi ürünler 0–4°C arasında tutulmalı; dondurulmuş ürünler -18°C altında muhafaza edilmelidir. Pişmiş yemekler ise uzun süre oda sıcaklığında bekletilmemelidir (Oğan, 2020).

Birçok işletmede hijyen eksikliği saklama aşamasında olur. Yani gıdalar düzgün sıcaklıkta ya da doğru yerde tutulmaz. Gıdaların saklandığı yerler ve sıcaklık dereceleri de hijyenin en kritik noktasıdır.

Soğuk Ürünler:

- Et, tavuk, süt, peynir gibi ürünler 0–4°C arasında tutulmalı.
- Dondurulmuş ürünler -18°C altında olmalı.

Sıcak Ürünler:

- Pişmiş yemekler 60°C’nin altına düşmeden servis edilmeli.
- Uzun süre bekleyecekse soğutulmalı ve kapalı şekilde saklanmalı.

Örnek: Bir iş yerinde yapılan pilav, akşam saatlerinde dışarıda bekletilirse, sabaha kadar bozulabilir. Ertesi gün ısıtılıp tekrar servis edilirse zehirlenme kaçınılmazdır.

Gıdaların Saklanması ve Depolanması Sürecinde Dikkat Edilmesi Gerekenler:

- Buzdolabında çiğ etler alt raflarda, pişmiş gıdalar üst raflarda olmalıdır. Çünkü çiğ etten damlayan su, diğer yiyecekleri kirletebilir.
- Sıcak yemekler oda sıcaklığında uzun süre bekletilmemelidir. Maksimum 2 saat içinde buzdolabına kaldırılmalıdır.
- Dondurulmuş ürünler çözüldükten sonra tekrar dondurulmamalıdır.

- Son kullanma tarihleri düzenli kontrol edilmelidir. İlk giren, ilk çıkart kuralı uygulanmalıdır.
- Kuru gıdalar serin, kuru ve havalandırılan alanlarda depolanmalıdır.
- Temizlik malzemeleri ile gıdalar ayrı yerlerde depolanmalıdır.

3.4. Atık Yönetimi ve Çöp Kontrolü

Temizlik sadece yemeğin hazırlandığı alanla sınırlı değildir. Atıkların nasıl toplandığı da aynı derecede önemlidir. Çöplerin açıkta bırakılması sinek ve böcekleri çeker. Bu haşereler de mikropları gıdalara taşır.

Atık Yönetimi ve Çöp Kontrolü Sürecinde Dikkat Edilmesi Gerekenler:

- Atıklar düzenli olarak ve zamanında uzaklaştırılmalıdır.
- Çöp kutuları elle teması engelleyecek şekilde kapaklı ve pedallı olmalıdır.
- Çöp kutuları kolay temizlenebilir olmalıdır.
- Atıklar, türlerine göre ayrılmalıdır.
- Gıda hazırlanma alanı ile çöp kutularının konumu kontaminasyona neden olmayacak şekilde uzak olmalıdır.
- Gıda depolarında haşere izleri (dışkı, kemirilmiş ambalaj vs.) kontrol edilmelidir.
- Çalışanlar atık yönetimi konusunda gerekli eğitimleri almış olmalıdır.
- Çöp kutularını çöp konteynırlarına boşaltan personelin hijyen kurallarına dikkat etmesi gerekmektedir.

Örnek: Bir otel mutfağında yemek hazırlanan yerin hemen yanında açık bir çöp kovası varsa, oradaki bakteriler havayla yiyeceğe bulaşabilir. Bu, görünmeyen ama en sık yaşanan hatalardandır. (Şener & Çilginoğlu, 2021).

3.5. Denetim, Eğitim ve Kontrol

Hijyen uygulamalarının sürdürülebilirliği, yalnızca çalışanların bireysel çabalarına değil, işletme yönetiminin sistematik yaklaşımına da bağlıdır. İş yerlerinde hijyen, tek seferlik temizlik uygulamalarıyla sağlanamaz; düzenli, planlı ve denetimli bir süreci gerektirir. Bu bağlamda, personelin hijyen kurallarını bilmesi ve içselleştirmesi için eğitimlerin yalnızca işe başlarken değil, belirli periyotlarla tekrarlanması büyük önem taşır. Çünkü eğitim verilmediği veya güncellenmediği takdirde, çalışanlar zamanla temel temizlik kurallarını ihmal etmeye başlayabilir. Hijyen kültürünün kurumsal bir alışkanlık haline gelmesi için, yöneticilerin hem eğitim süreçlerini organize etmesi hem de uygulamaların takibini yapması gerekmektedir. Bu durum, gıda güvenliğinin sağlanmasının yanı sıra, çalışan sağlığı ve tüketici memnuniyeti açısından da kritik rol oynamaktadır.

Ayrıca denetim mekanizması şarttır. Hijyen listeleri hazırlanmalı, her gün doldurulmalı, kontrol eden biri ya da birileri bulunmalıdır. Kurallar kâğıt üzerinde kalmamalı, uygulanmalıdır (Kemer & Etyemez, 2020).

Bir işletmede hijyenin kalıcı olması için denetim ve eğitim şarttır. Çalışanlar, sadece işe başlarken değil, belirli aralıklarla tekrar eğitilmelidir (Kemer & Etyemez, 2020).

Gıda hijyeni kapsamında personellere verilen eğitimlerde anlatılması gereken temel konular:

- Kişisel hijyen kuralları
- Gıda hijyeni
- Çapraz bulaşma ve önlenmesi
- Gıda saklama ve depolama kuralları
- Temizlik ve dezenfeksiyon teknikleri
- Çalışma alanı hijyeni
- Atık yönetimi ve çöp kontrolü
- Kişisel koruyucu ekipmanların kullanımı
- Zehirlenme belirtileri ve ilk yardım

Şeklinde. İşin şartlarına ve gereklerine uygun olarak verilen eğitimler işe özgü riskleri içerecek şekilde güncellenebilmektedir.

3.6. Çapraz Bulaşma

“Çapraz bulaşma” demek, bir gıdadaki mikropların başka bir gıdaya geçmesi demektir (Ceyhun Sezgin & Artık, 2015).

Bu genellikle çiğ gıdalarla pişmiş gıdaların karışmasından olur. Çapraz bulaşma, gıda hijyeninin en sinsi düşmanıdır. Bir gıdadaki mikropların başka bir gıdaya geçmesidir. Bu, çoğu zaman fark edilmeden olur.

Örnek:

- Çiğ tavuk doğranan tahtada sonra pişmiş köfte kesilirse → mikroplar geçer.
- Aynı bıçakla çiğ soğan ve et doğranırsa → bulaşma olur.
- Eldiven değişmeden farklı gıdalara dokunmak da aynıdır.

Çapraz bulaşmayı önlemek için her gıda türüne farklı renk kesme tahtaları kullanılır:

- Kırmızı: Et
- Mavi: Balık
- Yeşil: Sebze
- Sarı: Tavuk

(Kemer & Etyemez, 2020)

Bu küçük gibi görünen ayırım, aslında büyük bir sağlık korumasıdır.

3.7. Gerçek Hayattan Kesitler

Hijyen uygulamalarının etkili ya da yetersiz oluşu, doğrudan işletmenin güvenilirliğini, müşteri sağlığını ve yasal sorumluluklarını etkiler. Aşağıda hijyen kurallarına uyumun yaratabileceği olumlu sonuçlara ve ihmalkârlığın yol açabileceği ciddi risklere dair örnekler sunulmuştur.

- Olumlu örnek:

Ankara'daki bir kafe zinciri, her vardiya sonunda çalışanların “hijyen kontrol listesini doldurmasını zorunlu hale getirmiş. Böylece kimse görevini atlamıyor. Sonuçta hem müşteri memnuniyeti hem satışlar artmış (Kemer & Etyemez, 2020).

- Olumlu örnek 2:

İzmir'deki bir otel mutfağında, çalışanlara yılda iki kez düzenli hijyen eğitimi verilmiştir. Eğitim sonrasında yapılan denetimlerde, çapraz bulaşma vakaları ve gıda atıkları belirgin biçimde azalmış, otel uluslararası hijyen sertifikası almaya hak kazanmıştır (Ünsal & Çoşkun, 2020).

- Olumsuz örnek:

Bir düğün salonunda tavuğun uygun sıcaklıkta pişirilmemesi sonucu 30 kişi gıda zehirlenmesi yaşamış. İnceleme sonucu, mutfakta termometre kullanılmadığı ortaya çıkmış (Ceyhun Sezgin & Artık, 2015).

- Olumsuz örnek 2:

Bir hazır yemek firmasında, sebzelerin yıkama suyu gün boyunca değiştirilmemiştir. Günün sonunda yemek yiyen 18 çalışan mide bulantısı ve ishal şikâyetiyle hastaneye başvurmuştur. Laboratuvar testlerinde sebze yemeklerinde E.coli bakterisi saptanmıştır (Çanakçı & Cihangir, 2025).

4. SONUÇ

Gıda hijyeni, yalnızca bireysel temizlik alışkanlıklarından ibaret değildir; üretimden tüketime kadar uzanan tüm süreçlerin dikkatle yönetilmesini gerektiren çok yönlü bir disiplindir. Gıda ile temas eden her bireyin, hijyen kurallarını bilmesi ve uygulaması halk sağlığının korunması açısından kritik önem taşır. Özellikle yiyecek-içecek hizmeti sunan işletmelerde, çapraz bulaşma riskini en aza indirmek, sıcaklık kontrolünü sağlamak ve temizlik–dezenfeksiyon ayrımını doğru yapmak, sadece yasal zorunluluk değil, aynı zamanda etik bir sorumluluktur. Bu bağlamda hijyen, tek seferlik bir uygulama değil; süreklilik ve denetim gerektiren bir süreçtir.

İşletme yönetimi ve çalışanlar arasında hijyen kültürünün içselleştirilmesi, eğitim, denetim ve motivasyonla desteklenmelidir. Periyodik hijyen eğitimleri, temizlik planlarının yazılı hale getirilmesi ve bireysel sorumlulukların netleştirilmesi, sistemin sürdürülebilirliğini sağlar. Aksi takdirde, küçük

ihmaller büyük sağlık sorunlarına, prestij kayıplarına ve yasal yaptırımlara yol açabilir. Sonuç olarak, güvenli ve sağlıklı bir gıda zinciri oluşturmak, ancak bilinçli personel, güçlü yönetim ve sistematik hijyen uygulamaları ile mümkündür.

Kaynakça

- Ayhan, B., & Bilici, S. (2015). Toplu beslenme sistemlerinde kullanılan gıda dezenfektanları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 72(4).
- Ceyhun Sezgin, A., & Artık, N. (2015). Toplu tüketim yerlerinde gıda güvenliği ve HACCP uygulamaları. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*, 3(2), 56–62.
- Çanakçı, T., & Cihangir Sümeyye, N. (2025). Türkiye’de gastronomi alan yazınında gıda hijyeni ve gıda güvenliğine yönelik yapılan çalışmaların bibliyometrik analizi. *Safran Kültür ve Turizm Araştırmaları Dergileri*, 8(2), 358–375.
- Çetin Seydi, A., & Şahin, B. (2017). Gıda güvenliğinde risk faktörleri ve hijyenin önemi. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*, 5(Special Issue 2), 310–321.
- Doğan, M. (2022). *Toplu beslenme sistemleri ve catering hizmetleri yönetimi*.
- Kemer, E., & Etyemez, S. (2020). Otel işletmeleri mutfaklarında kişisel hijyen uygulamaları üzerine nitel bir çalışma (Nevşehir ili örneği). *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*, 8(3), 1787–1801.
- Koç, G., & Uzmay, A. (2015). Gıda güvencesi ve gıda güvenliği: Kavramsal çerçeve, gelişmeler ve Türkiye. *Tarım Ekonomisi Dergisi*, 21(1), 39–48.
- Oğan, Y. (2020). Yiyecek içecek hizmetleri (1), 102–125.
- Özgel, Ö., & Yıldız, Z. (2020). Mersin’de bulunan hazır yemek firmalarının mutfak hijyeni koşullarının değerlendirilmesi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (19), 778–785.
- Parlak, T. (2020). Gıda ürünleri üretiminde hijyen kavramına farklı bir bakış. *OHS ACADEMY İş Sağlığı ve Güvenliği Akademi Dergisi*, 3(2).
- Sezgin, A. C., & Özkaya, F. D. (2014). [Makale başlığı eksik – lütfen belirtin]. *Akademik Gıda*, 12(1), 124–128.
- Şener, Y., & Çılgınoğlu, H. (2021). Yiyecek-içecek işletmelerinin konveksiyonel mutfaklarında işgörenlerin güvenilir gıda ve iyi hijyen uygulamaları: Kastamonu örneği. *New Era International Journal of Interdisciplinary Social Researches*, 7(Mayıs), [sayfa numarası eksik – lütfen ekleyin].
- Ünlüören, K., & Cömert, M. (2013). Otel işletmeleri mutfak çalışanlarının personel hijyeni bilgi düzeylerinin belirlenmesi. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*, 1(1), 3–12.
- Ünsal, C., & Coşkun, F. (2020). Hazır yemek üretim ve toplu tüketim sektöründe çalışanların gıda hijyeni bilgi düzeylerinin ölçülmesi: Tekirdağ / Hayrabolu örneği. *Trakya Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 21(1), 15–37.

Yalım Kaya, S., & İlhan, S. (2018). Toplu yemek (hazır yemek) sektöründe yaşanan problemler ve çözüm önerileri. *Güncel Turizm Araştırmaları Dergisi*, 2(Ek.1), 553–581.

9. Bölüm

Akut Tip A Aort Diseksiyonunda Malperfüzyon Yönetim Stratejileri

Şenol YAVUZ¹

ÖZET

Aort diseksiyonu, aortun intimal tabakasında bir yırtılma sonucu oluşan ve aort duvarı içinde yalancı bir lümen oluşturarak distal aortik yan dallarında malperfüzyona yol açabilen bir durumdur. Akut Tip A Aort Diseksiyonu (TAAD) acil cerrahi müdahale ve tedavi gerektiren bir patolojidir. Bu patolojiden kaynaklanan birçok komplikasyondan biri, diseksiyona sekonder gerçek lümen obstrüksiyonunun bir sonucu olan malperfüzyondur. Akut TAAD ve malperfüzyon sendromları (MPS) ile komplike olan hastalar, kardiyovasküler cerrahlar için en yüksek cerrahi risk gruplarından birini oluşturur.

Malperfüzyon, akut aort diseksiyonunun aort rüptüründen sonra en sık görülen ikinci ölümcül komplikasyonudur. Akut TAAD ile başvuran hastaların %16-34'ünde malperfüzyon meydana gelir.[5]. Tedavi edilmediği takdirde, malperfüzyon neredeyse tüm hayati organların damar yataklarında dolaşımı tehlikeye atabilir. Hangi damar yatağının etkilendiğine bağlı olarak, serebral, miyokardiyal, mezenterik perfüzyon gibi farklı MPS'ler ortaya çıkabilir.

Erken tanı ve malperfüzyonun yaygınlığı, yönetim stratejisinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Malperfüzyonun tanısında veya donanımlı aort merkezine sevk edilmesinde gecikme, ölüm oranını artırabilir ve sağ kalımı azaltabilir. Akut TAAD ile daha sonraki tanı ve tedavi arasındaki sürenin daha uzun olması, hastanın ölümüyle sonuçlanan geri dönüşümsüz uç organ iskemisi olasılığının daha yüksek olmasına neden olacaktır.

Malperfüzyonla ilişkili akut TAAD için optimal tedavi yönetimi tartışmalıdır ve bu potansiyel olarak ölümcül patolojinin tespiti ve yönetimini iyileştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Malperfüze olmuş bölgelere kan akışını yeniden sağlamanın 3 yöntemi vardır: proksimal santral aort onarım, fenestrasyon ve etkilenen arterlerin doğrudan revaskülarizasyonu. Bunlar arasında, rüptür riskini en hızlı şekilde ortadan kaldırdığı için acil santral aort onarımı kabul edilen primer

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi
Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bursa, Türkiye
Email: dr.syavuz@hotmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5246-0808>

stratejidir. Ancak, proksimal santral aort onarım, malperfüzyonu gidermek için en uygun strateji olmayabilir ve bazı hastalarda, proksimal santral aort onarımına rağmen malperfüzyon devam edebilir. Aort diseksiyonunun kompleks lezyonlarında hibrid onarım alternatif stratejidir. Bu bölümde, akut TAAD'ye bağlı malperfüzyon komplikasyonlarını ve bunların tedavilerine yönelik yönetim stratejilerini inceleyeceğiz.

1. GİRİŞ

Aort diseksiyonu, aortun intimal tabakasında bir yırtılma sonucu oluşan ve aort duvarı içinde yalancı bir lümen oluşturarak distal aortik yan dallarında malperfüzyona yol açabilen bir durumdur. Akut Tip A Aort Diseksiyonu (TAAD) acil cerrahi müdahale ve tedavi gerektiren bir patolojidir.[1] Akut TAAD, cerrahi müdahale yapılmadığı takdirde ilk 48 saat içinde saatte %1 oranında ölüm oranına sahip bir vasküler felakettir.[2] Bu patolojiden kaynaklanan birçok komplikasyondan biri, diseksiyona sekonder gerçek lümen obstrüksiyonunun bir sonucu olan malperfüzyondur. Akut TAAD ve malperfüzyon sendromları (MPS) ile komplike olan hastalar, kardiyovasküler cerrahlar için en yüksek cerrahi risk gruplarından birini oluşturur.

Malperfüzyon, akut aort diseksiyonunun aort rüptüründen sonra en sık görülen ikinci ölümcül komplikasyonudur.[3,4] Akut TAAD ile başvuran hastaların %16-34'ünde malperfüzyon meydana gelir.[5]. Tedavi edilmediği takdirde, malperfüzyon neredeyse tüm hayati organların damar yataklarında dolaşımı tehlikeye atabilir.[1] Hangi damar yatağının etkilendiğine bağlı olarak, serebral, miyokardiyal, mezenterik perfüzyon gibi farklı MPS'ler ortaya çıkabilir.

Akut aort diseksiyonu ile başvuran hastalarda MPS, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen, genellikle yıkıcı bir durumdur. Başvuru sırasında herhangi bir organ sisteminde klinik olarak belirgin malperfüzyon varlığı, artmış mortalite ile ilişkilidir. Lawton ve ark.[6], malperfüzyonu ve şiddetli asidozu olan hastalarda %92'lik bir operatif mortalite bildirmişlerdir.

Erken tanı ve malperfüzyonun yaygınlığı, yönetim stratejisinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Malperfüzyonun tanısında veya donanımlı aort merkezine sevk edilmesinde gecikme, ölüm oranını artırabilir ve sağ kalımı azaltabilir.[7,8]. Akut TAAD ile daha sonraki tanı ve tedavi arasındaki sürenin daha uzun olması, hastanın ölümüyle sonuçlanan geri dönüşümsüz uç organ iskemisi olasılığının daha yüksek olmasına neden olacaktır.[9].

Malperfüzyonla ilişkili akut TAAD için optimal tedavi yönetimi tartışmalıdır ve bu potansiyel olarak ölümcül patolojinin tespitini ve yönetimini iyileştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Malperfüze olmuş bölgelere kan akışını yeniden sağlamanın 3 yöntemi vardır: proksimal santral aort onarım, fenestrasyon

ve etkilenen arterlerin doğrudan revaskülarizasyonu. Bunlar arasında, rüptür riskini en hızlı şekilde ortadan kaldırdığı için acil santral aort onarımı kabul edilen primer stratejidir.[2] Ancak, proksimal santral aort onarım, malperfüzyonu gidermek için en uygun strateji olmayabilir ve bazı hastalarda, proksimal santral aort onarımına rağmen malperfüzyon devam edebilir. Bazı çalışmalar, hastaların malperfüzyonu düzelene kadar başlangıçta perkütan reperfüzyona tabi tutulmasını ve ardından gecikmiş (aşamalı) cerrahi prosedüre alınmasını önermektedir.[5,8,9] Patel ve ark.[10], reperfüzyon için başlangıçta periferik müdahale uygulanan akut TAAD hastalarının %33'ünün proksimal aort onarımı gerçekleşmeden öldüğünü bildirmiştir. Bu nedenle, malperfüzyonun seçici tedavisinde proksimal aort onarımına mı yoksa periferik müdahaleye mi öncelik verilmesi gerektiği tartışmalıdır. Aort diseksiyonunun kompleks lezyonlarında hibrid onarım alternatif stratejidir. Bu bölümde, akut TAAD'ye bağlı malperfüzyon komplikasyonlarını ve bunların tedavilerine yönelik yönetim stratejilerini inceleyeceğiz.

2. MALPERFÜZYON VE MALPERFÜZYON SENDROMU

Malperfüzyon ve MPS arasındaki ayrım, optimal tedavi ve operatif planlamanın yönetiminde kritik öneme sahiptir.[3] Malperfüzyon, aort ve dallarının diseksiyonla ilişkili obstrüksiyon (tıkanklık) nedeniyle uç (hedef) organlara yetersiz kan akımı olarak tanımlanırken, MPS ise nekroz ve/veya uç organ disfonksiyonu gibi doku/organ hasarına yol açan malperfüzyonun geç evresidir.[5,11-13]

Aort diseksiyonu, aortun intimal tabakasında bir yırtıkla karakterize akut bir durumdur ve kanın giriş yırtığından intimal ve medial tabakalar arasındaki yalancı lümen akmasına neden olur. Yalancı lümen aort boyunca yayılabilir ve diseksiyonun sınıflandırılmasını belirleyen giriş yırtığının yeridir (yırtık çıkan aortada ise tip A; inen aortada ise tip B).[11] Yalancı lümen gerçek lümeninden intimal-medial septum ile ayrılır. Bu mobil septum ile gerçek lümen arasındaki ilişki karmaşıktır. Akut TAAD'yi komplike hale getiren malperfüzyon, diseksiyon membranının çeşitli konfigürasyonları aort veya yan dallarında kısmi veya tam obstrüksiyona yol açmasıyla ortaya çıkar. Malperfüzyon dinamik (zamanla veya her kardiyak döngüde değişen), statik (kopmuş bir yan daldan kaynaklanan sabit bir oklüzyon) veya her ikisi olarak kategorize edilen birden fazla obstrüksiyon mekanizmasından kaynaklanabilir. Her durumda, gerçek ve yalancı lümenlerdeki bağıl basınçlara bağlı olarak distal akım tehlikeye girebilir veya ortadan kalkabilir.[2,5,14,15]

Dinamik obstrüksiyonda, intimal flebin aort lümeni içindeki salınımlı hareketinden kaynaklanır ve bu hareket uç organa giden aortik yan dal

ostiyumunu kapatarak iskemiye neden olabilir. Bu mekanizma, malperfüzyonun en yaygın nedenidir (%80) ve oklüzyonun dinamik yapısı göz önüne alındığında değişken semptomlara yol açar. Statik obstrüksiyon ise diseksiyon flebinin aortik yan dal ostiyumunu sürekli olarak oklüze etmesi veya aortik yan dalda diseksiyonun distale doğru uzanması sonucu oluşur ve çoğunlukla yalancı lümenin trombozu ve gerçek lümenin sıkışması veya tıkanması sonucu ortaya çıkar.[11,14]

Tedavi stratejisine karar verirken malperfüzyonun mekanizması (dinamik veya statik) ve kapsamının belirlenmesi önemlidir. Dinamik obstrüksiyon, kan basıncı ve hemodinamik kuvvetlerdeki değişikliklere bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedenle, başlangıçta kan basıncı ve hemodinami kontrol edilerek tıbbi tedaviyle yeterli şekilde yönetilebilir. Ancak, bu başarısız olursa proksimal santral aort onarımı ile giderilebilmektedir. Buna karşılık, statik malperfüzyon genellikle proksimal santral aort onarımı ek invaziv müdahaleler gerektirir.[5,11,14,16-19]

MPS herhangi bir vasküler yatağı etkileyebilmesine rağmen, koroner, serebral ve viseral dolaşımın iskemiye en duyarlı olanlardır ve bu alanları içeren MPS en ölümcül olanlarıdır.[2] Akut Aort Diseksiyonu Tip A için Alman Kayıt Sicili (GERAADA) verilerinden yayınlanan bir raporda 2,137 akut TAAD'li hastanın 717'sinde (%33.6) preoperatif MPS bildirilmiş ve bunların dağılımı koroner (%10), serebral (%11), spinal (%2), viseral (%6), renal (%9) ve periferik (%13) dolaşımı içeriyordu.[18] Akut Aort Diseksiyonunun Uluslararası Kaydı (IRAD) kohortundan bir rapor, hastanede ölen hastalar arasında görülen malperfüzyon komplikasyonlarından nörolojik defisitler (%24'e karşı %15), miyokardiyal iskemi (%15'e karşı %9), viseral iskemi (%6'ya karşı %2), böbrek yetmezliği (%11'e karşı %3) ve ekstremité iskemisi (%14'e karşı %7) sağ kalanlara kıyasla daha yüksek oranda görüldüğü bildirmiştir ($P<0.05$).[20]

Malperfüzyonun olası bölgeleri arasında koroner, serebral, spinal, viseral ve ekstremité vasküler yatakları bulunur ve bunlar sırasıyla elektrokardiyogram değişiklikleri, felç, parezi, karın ağrısı, böbrek yetmezliği veya nabız eksikliği olarak ortaya çıkar.[14,21] Malperfüzyonla komplike akut TAAD'nin mortalitesi yüksektir (yaklaşık %30) ve birden fazla malperfüzyon bölgesiyle (örneğin, üç sistem), 30 günlük mortalite önemli ölçüde (%43.4 kadar) artar.[7,18]

Semptomların şiddeti, aortik yan dalların obstrüksiyonlarının derecesine, hastanın mevcut klinik durumuna ve vücudun anjiyogenez ve kollateral kolların düzenlenmesi potansiyeline bağlı olarak değişir ve bu da tanı ve tedaviyi zorlaştırır.[4,15]

MPS'nin kendisi, uç organ iskemisi, artmış miyeloperoksidaz üretimi ve kompleman tüketiminden kaynaklanan bir inflamatuvar kaskad ile sonuçlanır.

İskemik dokuda nötrofil aktivasyonu, serbest radikal oluşumu, sitokin salınımı endotel hasarına aracılık eder ve membran bütünlüğünü tehlikeye atar. Uç organ iskemisinin neden olduğu inflamatuvar kaskad, diseksiyonun başarılı bir cerrahi onarımından sonra bile klinik sonuçları önemli ölçüde bozar.[4,14,15] Bu nedenle, organ fonksiyonunu korumak, morbiditeyi azaltmak ve akut TAAD'den sağkalım oranlarını iyileştirmek için malperfüzyonun erken tanı ve tedavisi esastır.

3. MALPERFÜZYONUN TANISI

MPS bir sendrom olarak genellikle bir dizi klinik özellikler (karın ağrısı, kanlı ishal, motor fonksiyon kaybı, nabızsızlık, idrar çıkışında azalma), laboratuvar bulguları (laktik asidoz, karaciğer ve pankreas enzimlerinde yükselme, kreatinin yükselmesi) ve hasarlı organa/organlara kan akışının azalmasına veya yokluğuna neden olan dinamik veya statik obstrüksiyonun radyografik bulgularını içerir.[5,11-14]

Hasta öyküsü, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik tetkiklerin kombinasyonu malperfüzyon tanısını koymak için çok önemlidir. Akut aort diseksiyonlu hastanın genel klinik durumu, uygun tanısal görüntüleme yöntemlerinin seçimine rehberlik edebilir. Tanı için bu çabaların amacı, perfüzyonu yeniden sağlamak ve aortu stabilize etmek için en uygun yönetim stratejisini belirlemeyi, olumsuz sonuçları azaltmayı, uç organ perfüzyonunu ile ilgili organı ve aynı zamanda hastayı kurtarmayı ve dolayısıyla sağkalım oranlarını iyileştirmeyi hedefler.[4]

İlk klinik değerlendirme, belirli organ sistemlerine perfüzyonun bozulduğunu gösteren belirti ve semptomları belirlemek için ayrıntılı hasta öyküsü ve fizik muayene ile başlar. Akut TAAD için en yaygın ve klasik başvuru şekli, yalnızca sırtla sınırlı kalmayıp aynı zamanda boyun, karın, pelvis ve ekstremitelere de yayılabilen dayanılmaz ağrıdır. Aort diseksiyonu tanısı için en güvenilir semptom olan ağrı öyküsünün belgelenmesi, ağrının başlangıcı, süresi ve niteliği sorgulanmalıdır. MPS'nin ilk belirtisi genellikle ağrı olabilir. Diğer vücut bölgelerinden herhangi birinde devam eden ağrı, malperfüzyon ve MPS ile birlikte aortik yan dal obstrüksiyon olasılığını akla getirmelidir. Ağrının semptomatolojisini ve özelliklerini dikkatlice tanımlamak, ortaya çıkış şiddetini ayırt etmeye ve hastada MPS riskini belirlemeye yardımcı olabilir.[4,5,22]

Değerlendirilmesi gereken yaygın semptomlar arasında miyokard infarktüsü ve muhtemelen aort kökü tutulumunu düşündüren göğüs ağrısı, serebrovasküler bozukluğunu gösteren focal nörolojik defisitler, abdominal aorttan kaynaklanan mezenterik iskemiyi düşündüren karın ağrısı ve periferik ekstremitelerde iskemisini gösteren ekstremitelerde ağrısı, parestezi, solukluk ve parezi bulunur.[4,22] Kapsamlı

bir öykü, hipertansiyon, aterosklerotik hastalık, bağ dokusu bozuklukları ve ailede aort hastalığı öyküsü gibi aort diseksiyonu risk faktörlerini de içermelidir.

Akut TAAD şüphesi ile acile başvuran hastaların fizik muayenesinde periferik nabızların olmaması malperfüzyon olasılığını akla getirmelidir. Nabız defisitleri, IRAD verilerinde hastaların yaklaşık üçte birinde tespit edilmiş ve erken mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu bulunmuştur.[23] Hastane mortalitesi, tutulan damar sayısına göre önemli ölçüde artış göstermektedir. Nabız defisiti olmayan hastalarda hastane mortalitesi %24.7 iken 1, 2 ve 3 damarda nabızların azalması veya hiç alınamayan hastalarda ise mortalite sırasıyla %36.2, %48.9 ve %55.9 olarak bulunmuştur ($P<0.001$). Nabız alınamayan hastalarda nabız alınanlara göre üç kat nörolojik defisitler (%35'e karşı %11) ve koma (%27'ye karşı %9.1) görülürken böbrek yetmezliği 2 kat (%10'a karşı %4.6) ve ekstremit iskemisi yaklaşık 14 kat (%29'a karşı %2.1) daha sık görülmüştür.

Sistolik kan basıncının ≤ 90 mmHg olarak tanımlandığı hipotansiyon, IRAD hastalarının %25'inden fazlasında belgelenmiş ve çok daha yüksek oranda malperfüzyon komplikasyonları ve hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir (%55'e karşı %10, $P<0.001$).[24] Akut aort diseksiyonlu 1,073 hastadan oluşan bir seride, Tsai ve ark.[24], hipotansiyonlu hastalarda malperfüzyon oranlarını hipotansiyonu olmayan hastalardan daha yüksek olarak bildirmişlerdir: nörolojik defisit (%23'e karşı %12), miyokardiyal iskemi (%15'e karşı %7), mezenterik iskemi (%7 karşı %3) ve ekstremit iskemisi (%15 karşı %7) (hepsi için $P<0.001$). Bu nedenle, IRAD verileri, hem nabız defisitlerinin hem de hipotansiyonun malperfüzyon komplikasyonlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir.[23,24] Bu nedenle malperfüzyonlu hastaların yönetim stratejisi olarak hayati organlara kan akışını yeniden sağlamak için zamanında cerrahi veya perkütan müdahalelere yönelilmelidir.[5]

Ayrıca, karın hassasiyeti, defans ve/veya rebound hassasiyeti ve yan hassasiyeti, muayene eden kişiyi olası mezenterik iskemi konusunda uyarmalıdır. Bir ekstremitede yeni bir motor veya duysal defisit de ekstremitelerin MPS'sinin bir özelliğidir. Açıkçası, yeni bir nörolojik defisit, muayene eden kişiyi nörolojik iskemi olasılığı konusunda uyarmalıdır.[5]

Akut TAAD'nin ilk semptomları ile tanının doğrulanması ve ardından tedavi uygulanması arasındaki uzun süreler, kötü hasta prognozu ile birlikte geri dönüşümsüz uç organ iskemisi olasılığını artıracaktır. Ameliyata kadar geçen süre, bu yüksek riskli hasta kategorisinde sağkalımı öngören bir faktördür.[5]

Laboratuvar testleri, malperfüzyona bağlı miyokardiyal hasarı gösterebilen troponinler ve kreatin kinaz-MB gibi kardiyak biyobelirteçleri içerir. Renal arter tutulumuna bağlı akut böbrek hasarını tespit etmek için serum kreatinin ve kan

üre azotu seviyelerini içeren böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, ALP) hepatik iskemi veya enfarktüsü düşündürebilir. Yüksek laktat seviyeleri, doku hipoperfüzyonunun spesifik olmayan bir belirteçidir ve yaygın iskemiyi gösterebilir. Tam kan sayımı, hastanın volüm durumu ve devam eden kan kaybı hakkında ipuçları sağlarken, cerrahi tedaviyi ve postoperatif bakımı zorlaştırabilen koagülopatiyi değerlendirmek için PT/INR ve aPTT dahil olmak üzere bir pıhtılaşma profili ölçülmelidir.[1,4-6,11]

MPS semptomları, yaşamı tehdit eden diğer yaygın durumlarla örtüşür ve geniş ayırıcı tanılar oluşturarak ileri tanı testleri olmadan ayırıcı tanıyı zorlaştırır.[4] Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), manyetik rezonans anjiyografi (MRA), intravasküler ultrason (IVUS), Doppler ultrason (US) ve transözofageal eko-kardiyografi (TEE) ile görüntüleme, diseksiyonun kapsamı ve niteliği, kan akışı ve perfüzyon hakkında ayrıntılı bilgiler sağlar. Üç boyutlu rekonstrüksiyonun ortaya çıkmasıyla birlikte, gerçek lümen ve yalancı lümenin topografik ilişkileri aydınlatılabilmektedir. İntraluminal trombüs, yalancı lümenin tanımlanmasında faydalıdır, ancak tamamen spesifik değildir. Diseksiyonların %90'ından fazlasında yalancı lümen çapı gerçek lümeninden daha büyüktür.[3-5,11]

Klinik durum ve görüntüleme bulgularının ilişkilendirilmesi, tanıyı doğrulayabilir ve endike olduğunda endovasküler veya cerrahi müdahaleleri içeren kişiselleştirilmiş bir tedavi planının geliştirilmesini sağlar.[4]

4. MALPERFÜZYONUN YÖNETİM STRATEJİLERİ

Malperfüzyon ile komplike olan akut TAAD'li hastalar için optimal yönetim stratejisi, özellikle proksimal santral aort onarımının zamanlaması konusunda tartışmalıdır.[3] İlk semptomlar ile tedavi arasında geçen sürenin uzaması, geri dönüşümsüz uç organ yetmezliği olan hastaların postoperatif seyrini olumsuz etkiler. İster acil proksimal santral aort onarımı isterse periferik revaskülarizasyon ve/veya periferik endovasküler girişim olsun, stabil olmayan hastalardaki erken mortalite oranı, stabil hastalara kıyasla çok daha yüksektir.[8]

Organ sistemlerinin iskemiyeye toleransı farklılık gösterse de, reperfüzyon süresini en aza indirmek, iskemi ve reperfüzyon hasarının olumsuz etkilerini azaltmada kritik öneme sahiptir. Esasen, yetersiz kanlanmış damarları revaskülarize etmek için 3 cerrahi yöntem vardır: (1) santral onarım, en yaygın uygulanan birinci basamak yaklaşımdır; burada hedefler, gerçek lümeni içine kan akışını yeniden yönlendirerek genişletmek ve giriş yırtığını rezeke ederek yalancı lümeni dekomprese etmektir; (2) fenestasyon, diseksiyon membranının bozularak yalancı lümeni dekomprese ederek gerçek lümeni ve yan dal akışının

yeniden sağlandığı bir prosedürdür; (3) oklüze bir aortik yan dalın doğrudan bir bypass grefti aracılığıyla reperfüze edildiği ekstra-anatomik bypass.[2] Son zamanlarda, bu hedeflerin çoğu endovasküler tekniklerle elde edilebilmektedir. Şiddetli MPS'de, bu prosedürlerin iskemiye en aza indirmedeki rolü ve zamanlaması şu anda araştırma konusudur.[2]

Malperfüzyonlu akut TAAD'nin geleneksel tedavisi, gerçek lümen akışını yeniden sağlamak, dinamik malperfüzyonu gidermek ve yalancı lümendeki basıncı azaltmak için acil proksimal santral aort onarımıdır.[25]. Ancak, preoperatif malperfüzyonlu hastalarda artan operatif mortalite nedeniyle, bazı hastalarda başlangıçta periferik reperfüzyon ve ardından gecikmiş proksimal santral aort onarımı stratejisi benimsenmiştir. Her akut TAAD yönetim stratejisi, hastanın anatomisi ve başvuru anındaki klinik durumu dikkate alınarak, her hastaya özel olarak tasarlanmalıdır.[11]

Akut TAAD ve malperfüzyon sendromlu stabil hastalarda alternatif bir strateji, aşamalı bir yaklaşımdır. Burada proksimal santral aort onarımından önce ilk müdahale olarak perkütan veya cerrahi revaskülarizasyon uygulanır. Özellikle mezenterik malperfüzyonu kullanan bu yaklaşım, malperfüzyon sendromunu çözmeyi, proksimal aort onarımının operatif riskini azaltmayı ve genel sağkalımı iyileştirmeyi amaçlar. Bununla birlikte, proksimal aort onarımı zorunlu olarak geciktiğinden ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım esas olduğundan, bu strateji aort rüptürü riskine neden olabilir.[3,26]

5. KORONER MALPERFÜZYON

Koroner malperfüzyon ve akut miyokard enfarktüsü (MI) (koroner MPS), akut TAAD'li hastaların %1.7 ila %15'ini komplike hale getirir.[2,11,18,27-31] Çoğu hastada bypasstan ayrılamama nedeniyle %25'in üzerinde mortalite oranlarına yol açabilir. Bu patoloji, aort diseksiyonunun koroner arter ostiyumuna doğru ilerlemesi ve tromboz nedeniyle oluşan statik obstrüksiyondan, diastolde koroner ostiyumları kaplayan koroner sinüsler seviyesinde dinamik flep obstrüksiyondan, önceden var olan koroner hastalıktan, hipotansiyondan veya bunların bir kombinasyonundan kaynaklanabilir.[1,32-34]

Sağ koroner arter (RCA), sol koroner artere (LCA) göre malperfüzyondan daha sık etkilenir. Neri ve ark.[30], 211 akut TAAD hastası arasında 24 (%11,3) klinik koroner malperfüzyon hastası bildirmiş, RCA ve LCA tutulum oranlarının sırasıyla %83 ve %54 olduğunu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada Imoto ve ark.[31], 516 akut TAAD hastası arasında 75 (%15) radyografik koroner malperfüzyon hastası bildirerek, RCA ve LCA tutulum oranlarının sırasıyla %39 ve %29 olduğunu bulmuşlardır.

Koroner arter tutulumlardaki bu farklılıkların nedeni, muhtemelen intimal yırtıkların aortun sağ taraflı büyük eğriliğini etkileme eğiliminde olmasından ve RCA ile LCA tutulduğu durumlarda mortalitedeki farklılıktan kaynaklanmaktadır. LCA'yı içeren diseksiyon hastalarının daha azı hastaneye yetiştirilebilmektedir.[2,11]. Hastaneye yetiştirilen, LCA tutulumu olan hastalarda hastane mortalitesi, RCA tutulumu olanlara göre daha yüksektir (%47'ye karşı %15) ve bilateral LCA ve RCA tutulumu olan hastalarda hastane içi mortalite %100'dür.[31].

Değerlendirmeye kadar hayatta kalan hastalarda EKG değişiklikleri, kardiyak enzimlerde yükselme ve ekokardiyografide duvar hareket anormalliklerinden belirgin kardiyojenik şoka kadar değişen derecelerde miyokardiyal disfonksiyon görülebilir.[2]

Eşlik eden koroner malperfüzyonla birlikte aort diseksiyonu, ST yükselmeleri veya çökmeleri ve Q dalgaları gibi iskemik elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleriyle ilişkilendirilmiştir. Göğüs ağrısı, EKG iskemik anormallikleri ve yüksek kardiyak belirteçler, klinisyenleri olası bir akut koroner sendrom tanısını düşünmeye yönlendirebilir ve hastayı uygunsuz ve potansiyel olarak zararlı koroner anjiyograma ve antitrombotik ajanlarla tedavilere maruz bırakabilir.[5,32-36] D-dimer spesifik olmasa da, EKG'de iskemik değişiklikler ve D-dimer yükselmesiyle ilişkili göğüs ağrısı nadiren AKS'den değil, aort diseksiyonundan kaynaklanır. Akut TAAD şüphesi varsa, derhal transözofageal ekokardiyografi veya göğüs BT taramaları istenmelidir.[1]

Koroner malperfüzyon operatif mortalite riskini artırmış olsa da, koroner perfüzyonu yeniden sağlayan zamanında müdahale, bu kritik hastalarda tek uygulanabilir tedavi yöntemidir ve revaskülarizasyonlu veya revaskülarizasyonsuz cerrahi aort onarımı hala tercih edilen tedavi yöntemidir. Gerçek lümeni geri kazandırmak için cerrahi aort onarımı, uç organlara perfüzyonu önemli ölçüde artırır ve en etkili tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.[1] Koroner arterlerdeki kan akımının yeniden sağlanması ya koroner ostiumun reimplantasyonu ya da koroner revaskülarizasyon ile düşünülmelidir.[3]

Koroner malperfüzyon, diseksiyon koroner artere uzanmıyorsa ve koroner ostiumdaki intimal yırtık sonlanmış olarak görülüyorsa, aort kökü onarımı veya replasmanı ile koroner ostial onarımı yoluyla intraoperatif olarak yönetilebilir.[37] Koroner arter malperfüzyonla diseke olmuşsa, koroner arter baypas greftlemesi (KABG), button tarzda koroner arter reimplantasyonu ile birlikte veya tek başına yapılmalıdır.[11,28,30,37].

Neri'nin akut aort diseksiyonunda koroner malperfüzyon tanımına göre, operatif bulgulara göre üç tip diseksiyon vardır: tip A, iç tabakanın bozulmasıyla

ancak koroner ostiyumla sınırlı ostial diseksiyon; Tip B, koroner artere uzanan diseksiyon; tip C ise, koroner disfonksiyon (yani intimal dekolman).[30] Bazı gruplar tüm hastalarda KABG onarımını savunurken[28], diğerleri ise ilgili lezyonun türüne göre daha özel bir strateji önermiştir. Tip A koroner lezyonu için, reimplantasyondan önce düzeltme ve Teflon şeritlerle güçlendirmeyi içeren doğrudan onarım uygulanmış, tip B ve tip C için ise safen ven ile KABG gerçekleştirilmiştir.[5,30]

Koroner arter malperfüzyonu olan 76 hastayı analiz eden Kreibich ve ark.[29], tip A hastalarının %88'inde, tip B hastalarının %63'ünde ve tip C hastalarının %0'ında başarılı ostial onarım bildirmiştir. Bu nedenle, KABG'yi öncelikle tip C lezyonları olan veya optimal kardiyopleji uygulanamayan altta yatan koroner arter hastalığı olan hastalar için önermişlerdir.

Seçilmiş hastalarda cerrahi müdahaleden önce perkütan koroner girişim (PKG) düşünülebilir; Ancak, kesin bir tedavi stratejisi olarak kabul edilmemektedir.[11,32,36,38] Imoto ve ark.[31], proksimal santral aort onarımından önce LCA bölgesi iskemisine koroner stent uygulanmasının, postoperatif düşük kardiyak debi sendromunu önlemede faydalı olabileceğini, RCA bölgesi iskemisinin ise cerrahi müdahale ile tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir.

PKG, miyokard perfüzyonunu geçici olarak artırır ve cerrahiye geçiş olarak bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Ancak, PKG akut TAAD'de teknik olarak zorlayıcı ve potansiyel olarak zaman alıcı olabilir ve devam eden diseksiyon sürecini tedavi etmede hiçbir etkisi yoktur, aort duvarında daha fazla hasara yol açabilir ve işlem sonrası kanama, rüptür ve/veya tamponad riskini artıran antitrombotik ilaçlar gerektirir. Bu nedenle, PKG özellikle cerrahi aday olmayan hastalarda koroner MPS tedavisinde rol oynar.[1,5,11,35]

Koroner malperfüzyonu olan akut TAAD hastalarının tedavisinde cerrahi müdahalenin (proksimal santral aort onarımı) ilk basamak olduğu konusunda genel bir görüş birliği olmasına rağmen, cerrahi onarımdan önce koroner stentleme ile erken revaskülarizasyondan hangi akut TAAD hastalarının fayda göreceğini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.[21]

6. SEREBRAL MALPERFÜZYON

Serebral malperfüzyon, akut TAAD'li hastalarının %4.7 ila %15'ini komplike hale getirir.[7,8,11,18,22,32,39-43] Serebral malperfüzyona, intimal-medial flep tarafından aortik ark damarları lümeninin kısmi veya tam obstrüksiyonu, hipotansiyon veya kardiyak tamponada sekonder hipoksik ensefalopati ve/veya yalancı lümendeki trombüsten kaynaklanan beyin embolisi neden olabilir.[18,22,32,39-46] Pacini ve ark.[19], serebral malperfüzyonu inme veya

geçici iskemik atak olarak tanımlarken, Morimoto ve ark.[47], karotis arterlerinde kan akışının azaldığına dair BT veya karotis ultrasonografisi kanıtıyla birlikte yeni gelişen nörolojik defisitler olarak tanımlamıştır.

Sultan ve ark.[48] akut TAAD cerrahi onarımı geçiren 2,402 hastayı kapsayan bir IRAD çalışmasında, hastaların %15.1'inde serebral malperfüzyon ve nörolojik defisit bildirmişlerdir. Normal serebral perfüzyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında, serebral malperfüzyonu olan hastalarda postoperatif serebrovasküler olay (%17.5'e karşı %7.2; $P<0.001$), akut böbrek hasarı (%28.3'e karşı %18.1; $P<0.001$) ve hastane içi mortalite (%25.7'ye karşı %12.0; $P<0.001$) insidansının arttığını gözlemlemişlerdir.

Koma ile başvuran hastalar, hemodinamik olarak daha fazla risk altındadır ve hipotansiyon, şok ve/veya tamponad insidansı daha yüksek olup, uç organ disfonksiyonuna adaydırlar. Bu nedenle, hasta sağ kalımı, serebrovasküler olay ve koma hastaları için sırasıyla iki veya üç kat daha yüksek bir mortaliteye sahiptir (Mortalite oranı: serebrovasküler olay için %40; koma için %60; beyin hasarı olmayan hastalar için %23, $P<0.001$).[32]

Nörolojik defisiti olan akut TAAD hastalarında, diseksiyonun tam pozisyonunu belirlemek için rutin olarak TEE yapılmalıdır. Trombüs tespiti ve serebrovasküler olayların önlenmesi için karotis doppler incelemeleri de dahil edilmelidir.[38] BT anjiyografi görüntülenmesi, serebral MPS'nin tanısına yardımcı olmak için çok önemlidir.

Beyin, iskemiyeye karşı en savunmasız organdır. Serebral malperfüzyona bağlı komplikasyonlar, akut TAAD hastalarının postoperatif sonuçlarını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler. İnme veya koma gibi klinik belirtilerin, olumsuz sonuçların öngörücüleri olduğu gösterilmiştir. Serebral malperfüzyon ve inme hastane içi mortalite artışının öngörücüleri olarak tanımlanmıştır.[14,42,43] Serebral MPS'li akut TAAD hastalarının optimal yönetimi tartışmalı olmaya devam etmektedir.

Serebral malperfüzyonlu akut TAAD hastalarında kalıcı nörolojik defisiti önlemek/iyileştirmek için proksimal santral aort onarımını mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirmek altın standart stratejidir. Gecikmiş santral aort onarımı öncesinde nörolojik durumda iyileşmeler sağlayan karotis arter stentleme ve/veya eksternal şant (femoral arterden ortak karotis artere) ile endovasküler yaklaşım gibi karotis arterinin seçici reperfüzyonuna dair bazı raporlar mevcuttur.[14,21,44]

Furukawa ve ark.[45] nörolojik semptomları veya serebral malperfüzyonu olan akut TAAD'li hastalarda 'cutdown' ile karotis kanülasyonu hızlı serebral reperfüzyon ve ardından proksimal aort onarımının kabul edilebilir sonuçlarını

bildirmişlerdir. İntraoperatif serebral perfüzyonu transkütan karotis eko ve bölgesel oksijen satürasyonu ile izlemişlerdir.

Serebral malperfüzyonu olan akut TAAD hastalarının cerrahi müdahale için en uygun aday ve zamanın ne olduğu sorusuna yanıt zordur. Özellikle koma ile birlikte şiddetli nörolojik disfonksiyonu olan akut TAAD hastalarının prognozu çok kötüdür ve bu nedenle bu gibi durumlarda proksimal aort onarımı kontrendike bile kabul edilebilir.[39] Başlangıçta majör beyin hasarı, uzun zamandır acil cerrahi için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmekte olup, bazı yazarlar nörolojik durum iyileştikten sonra gecikmiş bir cerrahi yaklaşım önermektedir.[43,46]. Endişe, kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında kan akışının yeniden sağlanması ve antikoagülasyon kullanımı sonrasında hemorajik enfarktüse dönüşme riskidir.

Beyin iskemik hasara karşı hassas olduğundan, iskemik sürenin en aza indirilmesi, başarılı nörolojik iyileşme şansını artırmak için hayati önem taşır. Son on yılda, bir dizi rapor acil aort onarımının değerini belgelemiş ve nörolojik iyileşme eksikliğini öngörmek için 9-10 saatlik bir sınır değeri önermiştir.[46,47,49,50] Birkaç araştırmacı sınırlı sayıda hastada proksimal aort onarımı ile erken serebral reperfüzyon ile nörolojik iyileşme bildirmişlerdir.[46,50] Estrera ve ark.[46], inme ile başvuran akut TAAD hastalarının %14'ünde nörolojik iyileşme bildirmiştir.

Her ne kadar biraz tartışmalı olsa da, IRAD verileri komadaki akut TAAD hastalarında cerrahi müdahalenin rolünü destekleyecek kanıtlar olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda, müdahalenin zamanlaması özellikle kritik hale gelmektedir çünkü müdahale ne kadar erken yapılırsa sonuçlar o kadar iyileşmektedir. Tsukube ve ark.[50], 27'si koma ile başvuran (Glasgow koma skoru <11) ve hastaneye yatışta santral aort onarımı ile tedavi edilen 181 akut TAAD hastasının sonuçlarını analiz etmiştir. Bu gruptan 21 hasta, başvurudan sonraki 5 saat içinde (erken girişim) hemen cerrahiye alınmış ve geri kalanlar tıbbi tedavi görmüş, bunlardan üçü sonunda (5 saatten fazla sürede; geç girişim) onarım geçirmiştir. Hastane mortalitesi acil grupta %14, gecikmiş grupta %67 olup, bilincin tam olarak iyileşmesi acil grupta %86, gecikmiş grupta ise %17 olarak görülmüştür. Mevcut veriler yetersiz olsa da, beyin malperfüzyonu veya serebral disfonksiyonun varlığının cerrahi müdahaleye kontrendikasyon olmadığını ve optimal hasta sonuçları için bireyselleştirilmiş bir yaklaşımın dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.[14]

Di Eusanio ve ark.[51] tarafından yapılan bir başka IRAD analizinde akut TAAD ile başvuran 1,873 hastadan, 87'si (%4.7) inme ve 54'ü (%2.9) koma olmak üzere, cerrahi tedavi için seçilen hastalarda sağ kalımda iyileşme ve çoğu zaman nörolojik defisitlerin gerilemesi gözlenmiştir. Koma ile başvuran tüm

hastalar ve inme geçirenlerin %76.2'si izole tıbbi tedavi ile hayatını kaybetmiştir. Cerrahi onarım uygulanan hastalarda, inme ile başvuran hastalarda mortalite oranı %27, koma ile başvuran hastalarda ise %44 olarak bulunmuştur ($P<0.001$). Serebral malperfüzyon ile başvuran akut TAAD hastalarında cerrahinin mortaliteye karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. Ayrıca, semptomlardan ameliyata kadar geçen sürenin daha uzun olmasına rağmen (serebrovasküler olay 12.3 saat, koma 13.8 saat), postoperatif inme ve koma hastalarının sırasıyla %84.3'ünde ve %78.8'inde düzeldiği görülmüştür. Bu nedenle, IRAD'dan elde edilen gözlemler, nörolojik hasarı olan akut TAAD hastalarının, özellikle erken ameliyat mümkünse ve hemorajik inme gibi nörolojik yıkım belirtileri yoksa, her zaman müdahale için değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.[5,14]

Proksimal santral aort onarımı öncesinde/sırasında serebral dolaşımı korumak ve iyileştirmek için kanülasyon stratejisi, antegrad/retrograd serebral perfüzyon, terapötik hipotermi ve ardından olumlu sonuçları artırmak için postoperatif olarak magnezyum uygulamasını içeren birçok cerrahi strateji önerilmiştir. Serebral malperfüzyonlu akut TAAD'yi tedavi etmek için hangi stratejinin en iyi olduğu bilimsel olarak açık değildir. Dokuz klinik çalışmayı inceleyen bir meta-analizde, akut TAAD onarımlarında kullanılan kanülasyon bölgesinin (femoral ve aksiller arter) etkisi değerlendirilmiştir. Aksiller arter kanülasyonunun kısa dönem mortaliteyi ve nörolojik disfonksiyonu azaltabileceğini özetlemişlerdir.[38,52]

Hemorajik inme olmadığı ve hastanın semptomların başlangıcından sonraki 10 saat içinde başvurması durumunda, acil aort onarımı ve ardından erken rehabilitasyon uygun bir stratejidir. Kanülasyon seçeneği, derin hipotermik sirkülatuar arrest (22 °C) ve yerleşik bir serebral MPS için selektif antegrad serebral perfüzyon kullanılarak sağ aksiller arterden kanülasyon yapmaktır. Proksimal olarak hasar gören karotis arteri hemiark replasmanı ile doğrudan onarılabilir veya rekonstrükte edilebilir. Diseksiyon karotis arterinin üçte birini aşarsa, karotis arterine bypass yapmak uygun bir seçenektir. Aortik arkı ve birden fazla aortik ark damarını ilgilendiren yaygın intimal yırtıklarda, ark damarlarının ayrı anastomozları ile dondurulmuş fil hortumu ile kombine kök replasmanı ve total ark replasmanı düşünülebilir.[5]

7. MEZENTERİK MALPERFÜZYON

Mezenterik malperfüzyon, akut TAAD'li hastalarda görülebilen en sinsi ve zararlı iskemik uç organ komplikasyonlarından biridir. Büyük çok merkezli GERAADA ve IRAD kayıtlarında, mezenterik iske mi insidansının yaklaşık %4-6 olduğu bildirilmiştir.[18,51]. Mezenterik malperfüzyonla komplike akut TAAD'li hastalar yüksek morbidite ve mortalite ile birlikte dir.[53]. IRAD

verilerinde hastaların neredeyse üçte ikisi hastanede yatış sırasında hayatını kaybetmiştir; bu oran, malperfüzyonu olmayan hastalara kıyasla neredeyse üç kat daha fazladır (%63.2'ye karşı %23.8, $P<0.001$). Ayrıca, mezenterik malperfüzyonun erken mortalite için en güçlü risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir.[51]

Mezenterik malperfüzyonla komplike akut TAAD'lerde tanı ve tedavi kararları sıklıkla zorlayıcıdır ve tartışmalı olmaya devam etmektedir. Cerrahi olarak yönetimi zordur çünkü akut TAAD'nin diğer komplikasyonlarıyla karşılaştırıldığında, geleneksel santral aort onarım yaklaşımından sonra bile mezenterik malperfüzyon son derece kötü bir prognoz ve %55.8 ile %75'lik bir hastane mortalite oranıyla ilişkilidir.[8,46,54] Proksimal aort onarımını takiben nekrotik bağırsak rezeksiyonu ile veya rezeksiyon olmaksızın eksploratuvar laparotomi yapılsa bile klinik sonuçlar tatmin edici değildir.

Mezenterik malperfüzyon tanısı, karın ağrısı, bağırsak hareketlerinde azalma, laboratuvar ve radyolojik bulgular gibi klinik özelliklerin bir kombinasyonunu içerir.[8] Şiddetli laktik asidozun varlığı organ iskemisine işaret eder ve müdahale ile neredeyse %100'lük bir mortalite oranıyla ilişkilidir; Asidoz aynı zamanda mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür.[6,55]

IRAD verileri, mezenterik iskemisi olan hastaların %40'ından fazlasında karın ağrısı görülmediğini, mezenterik malperfüzyonu olmayan hastaların yaklaşık %20'sinde ağrı olduğunu göstermiştir.[51] Bu nedenle, karın ağrısı önemli olmakla birlikte, akut mezenterik iskeminin spesifik olmayan bir semptomudur. Sonuç olarak, tanı genellikle hastayı ve bağırsağı kurtarmak için çok geç kalmaktadır.

Mezenterik malperfüzyon sıklıkla koma (%10), iskemik spinal kord hasarı (%6.8), akut böbrek yetmezliği (%52.2) ve ekstremité iskemisi (%38.5) gibi diğer organ hasarlarının klinik veya görüntüleme bulgularıyla ilişkilendirilmiştir ve bu da tanı sürecini daha da karmaşıklştırabilir ve geciktirebilir.[51]

IRAD merkezlerinde, mezenterik malperfüzyonu olan ve olmayan hastalarda diseksiyonun özelliklerini değerlendirmek için BT taraması, MR görüntüleme ve TEE benzer sıklıkta kullanılırken, anjiyografi malperfüzyon grubunda daha sık yapılmıştır (%33.3'e karşı %11). Buna rağmen, semptomların başlangıcı ile tanı ve cerrahi arasındaki gecikme süresi mezenterik iskemisi olan ve olmayan hastalarda benzer bulunmuştur.[51]

Mezenterik malperfüzyonla komplike akut TAAD hastalarında, aort onarımının doğru yönetimi ve zamanlaması hala tartışma konusudur. Mezenterik malperfüzyon için erken reperfüzyonun kritik olduğu konusunda genel bir fikir birliği olsa da, başlangıçtaki proksimal santral aort onarımının mı yoksa perkütan ve/veya ekstra-anatomik reperfüzyonun mu bu amaca en uygun strateji olduğu

net değildir.[7,17,32]. Bazı gruplar, akut TAAD'nin öngörülemez yapısı ve rüptür potansiyeli göz önüne alındığında, acil proksimal santral aort onarımını ve ardından rezidüel malperfüzyonun araştırılmasını ve tedavisini önermektedir.[7] Tersine, birçok çalışma, reperfüzyona izin vermek için bir bekleme süresi ve ardından aort kökü onarımından oluşan aşamalı bir yaklaşımı önermiştir.[8,54-56] Revaskülarizasyon yaklaşımları arasında; endovasküler fenestrasyon, superior mezenterik arter stentleme, cerrahi fenestrasyon ve bypass yer alır.[1]

Proksimal santral aort onarımından (asendan aorta/hemiark sentetik greft replasmanı) önce revaskülarizasyon için cerrahi veya perkütan fenestrasyonun bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.[54] Bununla birlikte, Fabre ve ark.[57] cerrahi fenestrasyonun hala %43'lük bir postoperatif mortalite oranıyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Dahası, perkütan fenestrasyon yaklaşımı tekrarlayan malperfüzyonla ilişkilidir ve bu da terapötik revaskülarizasyonun seçimini daha az tercih edilir hale getirir. Chivasso ve ark.[54] da tedavi yönteminin belirlenmesinde hastanın kendine özgü klinik tablosu, MPS varlığı ve endovasküler revaskülarizasyon göz önünde bulundurularak düşünülmüş bir yaklaşımı savunmaktadır.

Mezenterik malperfüzyonlu akut TAAD'li hastalarda, bu korkunç komplikasyon sonuçlarını iyileştirmek amacıyla bazı kurumlar tarafından Torasik Endovasküler Anevrizma Onarımı (TEVAR) öncelikli stratejisi kullanılmıştır. Leshnower ve ark.[55], merkezi aort onarımından önce 13 hastayı TEVAR öncelikli yaklaşımla tedavi etmiş ve uç organ iskemisinden kurtulmalarını sağlamıştır. Üç hasta aort onarımından önce ölmüş ve 10 hasta hayatta kalıp santral aort onarımı geçirmiştir. Proksimal santral aort onarımı geçirip hayatta kalan 10 kişiden 4'ünde statik malperfüzyon nedeniyle ek aortik yan dala stentleme gerekmiş ve aort onarımı geçiren 10 kişiden 3'ü santral aort onarımını takiben hastanede ölmüştür. TEVAR, santral aort onarımına kıyasla dinamik malperfüzyonu daha az travmatik bir şekilde çözebilse de, Leshnower ve ark.[55] tarafından yapılan çalışmada TEVAR'ı takiben aortik yan dal stentlemesi gerektiren 10 hastadan 4'ü ve aort rüptüründen ölen bir hasta görüldüğü gibi, statik malperfüzyonu çözemez veya aort rüptürünü önleyemez. Bu nedenle, reperfüzyon öncelikli stratejiyi izliyorsanız, hem statik hem de dinamik malperfüzyonu çözebildiği için endovasküler fenestrasyon/stentleme önerilmektedir.[11]

IRAD merkezlerinde, mezenterik malperfüzyonla başvuran hastaların komplikasyonsuz hastalara göre cerrahi/hibrid tedavi görme olasılığı daha düşük (%53'e karşı %88) iken, endovasküler (%16'ya karşı %1) veya tıbbi (%31'e karşı %12) tedavi görme olasılığı ise daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler şüphesiz

cerrahların bu tür hastalarda açık cerrahiye devam etme konusundaki direncini yansıtmaktadır.[51]

Farklı terapötik yönetim stratejilerine göre hastane mortaliteleri değerlendirilmiş, cerrahi/hibrid tedavi ile daha iyi klinik sonuçlar elde edilmiştir; hastane içi mortalite, cerrahi/hibrid, endovasküler ve tıbbi tedavi gören hastalarda sırasıyla %41.7, %72.7 ve %95.2 ($P<0.001$) gözlemlenmiştir. Cerrahi/hibrid tedavi, IRAD araştırmacıları tarafından ameliyat edilebilir olarak değerlendirilen hastalarda erken mortalite için koruyucu bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. Bu durum muhtemelen hem hasta seçiminden hem de santral aort onarımının potansiyel faydasından kaynaklanmaktadır.[51]

Hibrid tedavi (santral aort operasyonu + mezenterik malperfüzyonun perkütan tedavisi) yalnızca çok az sayıda hastada uygulanmış ve bu nedenle mezenterik malperfüzyonlu akut TAAD'de santral aort onarımı hala en yaygın tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir.[51] Bununla birlikte, viseral iskemi klinik olarak belirgin ve ilerlemiş olduğunda, iskemik organları perfüze etmek için stentli veya stentsiz perkütan fenestrasyonu, ilk prosedür olarak ve açık santral onarımdan önce organ yetmezliğinin çözülmesini beklemek, son derece yüksek riskli bireylerde hasta sağkalımını sağlama olasılığı daha yüksek olabilir.[53].

Hibrid ameliyathane, dondurulmuş fil hortumu tekniği gibi ileri cerrahi müdahaleleri de kolaylaştırabilir. Hibrid dondurulmuş fil hortumu tekniği, proksimal aort onarımını ve distal gerçek lümen intraoperatif stent yerleştirmeyi içerir; bu da gerçek lümen akışının artmasına ve üstün organ reperfüzyonuna neden olur. Hofferberth ve ark.[58], tek başına standart proksimal aort onarımı ile hibrid cerrahi ve dondurulmuş fil tekniği ile distal çıplak metal stent yerleştirme arasında bir karşılaştırma bildirmiştir. Ameliyat öncesi visseral malperfüzyonu olan 11 akut TAAD hastasından, konvansiyonel aort onarımı yapılan hastaların %60'ında (3/5) ve hibrid cerrahi uygulanan hastaların hiçbirinde (0/6) ameliyat sonrası kalıcı visseral malperfüzyon görüldü; mortalite oranları sırasıyla %40 ve %0 idi.

Malperfüzyonu olan ancak önemli ileri uç organ disfonksiyonu olmayan veya peritoniti olmayan hastalarda, önce proksimal onarım yapılmalıdır.[17,32] Bu nedenle, bu tür hastalarda yönetimin karmaşıklıkları, tam bir girişimsel, hibrid ve cerrahi teknik yelpazesine sahip kardiyak, endovasküler ve vasküler cerrahları içeren özel multidisipliner ekiplere derhal sevk edilmesini gerektirir.[59]

8. RENAL MALPERFÜZYON

Böbrekler, akut TAAD'ye bağlı malperfüzyondan en sık etkilenen organ sistemlerinden biri olmaya devam etmektedir.[7] Renal malperfüzyon akut TAAD'li hastaların %2.3 ila %12'sini komplike eder.[9,11,13,18,27,39] Akut

böbrek hasarı birden fazla yatkınlık faktörü nedeniyle %20'ye kadar çıkabilir.[18,22,38]

Akut tübüler nekroz aort diseksiyonlu hastalarda birçok nedene bağlı olarak gelişebilir.[5] Diseksiyon flebine bağlı renal arter obstrüksiyonu, diseksiyon tanısı için görüntülemeye bağlı kontrast madde kaynaklı hasar ve hatta sıkı kan basıncı kontrolünden kaynaklanan göreceli hipotansiyonla devam eden hipoperfüzyondan kaynaklanabilir ve böbrek fonksiyonunu önemli ölçüde etkilenir. İyotlu kontrast maddeler nefrotoksik olsa da, hem gerçek lümen hem de yalancı lümeni doğru bir şekilde ayırt edebilmek ve organ perfüzyonunu belirlemek için sıklıkla klinik uygulamada kullanılmaktadır. Kontrast madde kaynaklı nefropati, özellikle zayıf perfüze böbreklere uygulandığında nispeten yaygındır. Bu hasta grubuna daha dikkatle yaklaşılmalıdır.

Renal malperfüzyonun erken tanısı için seri kreatinin testleri ve idrar çıkışının izlenmesi gereklidir.[5] Akut böbrek yetmezliği hem uzun vadeli morbiditenin hem de operatif mortalitenin bağımsız bir öngörücüsüdür. Renal malperfüzyonu tespit edip etkisini azaltmak için atılacak adımlar hayati önem taşır.[5,20]

İzole renal malperfüzyon için agresif renal replasman tedavisi ile acil proksimal aort onarımı önerilirken böbrek yetmezliği kötüleşen bilateral renal malperfüzyon durumunda renal iskemiye hafifletmek için stentli veya stentsiz acil fenestrasyon ve ardından gecikmeli proksimal santral aort onarımı stratejisi önerilmektedir.[13]

9. SPİNAL KORD MALPERFÜZYONU

İzole spinal kord (omurilik) malperfüzyon, akut TAAD hastalarının yaklaşık %0.3 ila %4.8'inü komplike hale getirir. Spinal kord malperfüzyonu, özellikle T10-T12 bölgesinde diseksiyonun genişlemesiyle birlikte Adamkiewicz arteri de dahil olmak üzere interkostal veya lomber arterlere kan akışını engellemesinden kaynaklanır.[14,18,22,39,40,50,60]

Hasta, alt ekstremité nabızlarının varlığıyla birlikte akut paraparezi veya parapleji ile başvurabilir. Ancak, spinal kord malperfüzyonu daha sıklıkla belirti ve semptomları maskeleyen mezenterik ve alt ekstremité iskemisi ile ilişkilidir. Ani spinal kord hasarlanması genellikle geçicidir.[7]

Spinal kord malperfüzyonu olan hastalar için şu anda spesifik bir tedavi bulunmamaktadır ve geleneksel strateji, gerçek lümen (özellikle anterior spinal artere) kan akışını yeniden sağlamak için acil proksimal santral aort onarımıdır.[5,7,14] Ameliyattan sonra kalıcı parapleji ve dolaşımı iyileştirmek için daha yüksek perfüzyon basıncı ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) drenajı gerektirebilir.[61,62]

Sandhu ve ark.[63], 23 hastanın %17'sinde santral aort onarımından sonra spinal kord iskemisinin düzeldiğini ve %65'inde müdahale olmaksızın bir dereceye kadar düzelme olduğunu bildirmiştir.

Proksimal santral aort onarımından önce spinal kord malperfüzyon sendromunun endovasküler fenestrasyonu/stentlenmesinin de rolü olabilir. Desendan veya torakoabdominal aort diseksiyonu tutulumu olan hastalarda, asıl tedavi, yalancı lümen trombozu ve interkostal arterlerin obstrüksiyonu durumunda endovasküler fenestrasyonu ve/veya stentlemeyi içeren TEVAR'dır.[11,14]

10. EKSTREMİTE MALPERFÜZYONU

Ekstremitel malperfüzyonu, akut TAAD'li hastaların %4 ila %23'ünü komplike hale getirir, ancak sonuçları diğer malperfüzyon sendromlarından daha az şiddetlidir.[1,5,11,64] Ekstremitel malperfüzyonu akut böbrek yetmezliği, akut mezenterik iske mi ve mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili bulunduğundan, etkili bir şekilde zamanlanmış yönetim stratejisi hayati önem taşımaktadır.[5,7,39,65]

Ekstremitel malperfüzyonunun erken klinik göstergeleri, aort diseksiyonuyla ilişkili klasik yırtılma tarzında göğüs ağrısına ek olarak, ekstremitelerde nabızların zayıflaması veya alınamaması, kan basıncı değışkenliği ve BT anjiyografi ile malperfüzyonun doğrulanmasını içerir.[1] Femoral nabızın alınamaması, iliak arter obstrüksiyonunu gösterir ve kısa vadede iyi tolere edilebilir. Bu durum, muhtemelen, aralıklı akışa izin veren dinamik bir flep obstrüksiyonunun varlığı, statik bir diseksiyon flebinden kaynaklanan kısmi obstrüksiyon veya iliolumbar, internal iliak, derin sirkumfleks, epigastrik ve derin femoral arterler dahil olmak üzere yeterli kollaterallerin varlığı gibi diseksiyonun bir veya daha fazla iyileştirici anatomik özelliğinden kaynaklanabilir.[5]

Ekstremitel malperfüzyonu için tedavi yaklaşımında, tarihsel olarak, daha önce periferik revaskülarizasyon yapılmadan proksimal santral aort onarımı ilk seçenek olmuştur.[1,64] Rte il ve ark.[66], 62 hastada ekstremitel malperfüzyonunun %61'inin, daha fazla müdahaleye gerek kalmadan akut TAAD'yi proksimal aort onarımıyla düzelmesi nedeniyle bu yaklaşımı desteklemişlerdir. Ancak, bu çalışmadaki hastaların dörtte biri, kanül destekli bypass ile alt ekstremitelerin reperfüzyonu için ek vasküler müdahale gerektirmiştir.

Teorik olarak, önerilen yaklaşımlar periferik reperfüzyon ve ardından proksimal santral aort onarımıdır. Ancak, ilk 48 saat içinde tedavi edilmeyen diseksiyona eşlik eden yüksek başlangıç mortalite oranı göz önüne alındığında, bu yaklaşım hala risklidir.[1,67]. Patel ve ark.[10], perkütan reperfüzyonu takiben gecikmiş operatif proksimal aort onarım stratejisinin hala önemli erken ve geç

mortalite riski taşıdığını bildirmişlerdir. Üçüncü bir seçenek olarak, eş zamanlı reperfüzyon ve proksimal aort cerrahisini içeren kombine bir yaklaşımdır.[1,65,68]. Li ve ark.[65], proksimal aort cerrahisi terapötik yaklaşımıyla eş zamanlı modifiye aksillo-femoral perfüzyon uygulanan 30 hastada iyi sonuçlar bildirmiştir.

Charlton-Ouw ve ark.[64], ekstremit iskemisinin çoğu hastada proksimal aort onarımından sonra düzeleceğini bildirmiştir. Alt ekstremit iskemisi olan hastaların yalnızca %21.6'sında proksimal aort onarımı sonrası periferik revaskülarizasyon gerekmiştir. Preoperatif üst ekstremit iskemisi olan tüm hastalarda postoperatif semptomlarda iyileşme görülmüştür. Doğrudan proksimal santral aort onarım stratejisi uygulanarak periferik revaskülarizasyon ile proksimal aort onarımı arasındaki dönemde gereksiz periferik revaskülarizasyon prosedürlerinden ve %33'e kadar çıkabilen mortalite oranından kaçınılabilir.[17,64] Nadiren rastlanılan iki taraflı kalıcı alt ekstremit iskemi olan hastalara aksillo-femoral bypass ve tek taraflı iskemik ekstremiteli hastalarda ise femoral-femoral cross-over bypass önerilmektedirler. Perkütan aort fenestrasyonu ve ilgili dal arterinin stentlemesini içeren endovasküler revaskülarizasyon, ekstremiti kurtarmak ve metabolik bozuklukları düzeltmek için proksimal santral aort onarımına bir köprü olarak da tanımlanmıştır.[13,16]

Agresif bir yaklaşımla ilişkili mortalite riski, ekstremitelerin korunma şansına rağmen yüksek olduğundan, müdahalede gecikmeyi savunan az sayıda yazar vardır.[1,10,69] Ayrıca, primer onarımda gecikmeyle ilişkili ekstremit dokusu nekrozu riskinin de bulunduğunu belirtmek gerekir; bu da ekstremit iskemisinin uzamasıyla hastayı daha fazla morbiditeye karşı savunmasız hale getirir.[1,65,69] Kalıcı postoperatif iskemi devam ederse, ekstremit amputasyonu gibi daha radikal bir tedavinin gerekebileceği bildirilmiştir.[1,68,70]

11. ÇOKLU VASKÜLER YATAK MALPERFÜZYONU

Akut TAAD'de malperfüzyon, koroner, serebral, spinal kord, çölyak/hepatik, mezenterik, renal ve ekstremit dahil olmak üzere bir veya daha fazla vasküler yatağı etkileyebilir. Etkilenen çeşitli vasküler yataklar klinik tabloyu değiştirir. Karın ağrısı, palpasyonda hassasiyet, idrar çıkışında azalma, laktat, karaciğer veya pankreas enzimlerinde yükselme, bilirubin veya kreatinin değerlerinin artışı, periferik nabızın alınamaması ve motor veya duyuşal fonksiyon bozukluğu gibi bulgularla karşımıza çıkar.[11]

Malperfüzyonu olan akut TAAD'li hastalarda, çoğunlukla (%73-81) bir vasküler yatak etkilenirken, %13-23 oranında iki vasküler yatak, %4-7 oranında ise üç veya daha fazla vasküler yatak etkilenir. Etkilenen vasküler yatak sayısı

arttıkça hastane içi mortalite ve postoperatif komplikasyonlarda da artış görülür.[8,11,25,27,71]

Endovasküler fenestrasyon/stentleme, aynı prosedürle tüm viseral ve ekstremité malperfüzyonlarını çözebilir. Eş zamanlı serebral ve viseral malperfüzyon sendromunun (inme ve mezenterik iskemi/nekroz) tedavisi özellikle zordur, çünkü şu anda serebral malperfüzyon acil açık onarım gerektirirken, statik viseral malperfüzyon endovasküler fenestrasyon/stentleme gerektirir. Endovasküler fenestrasyon/stentleme ve karotis arter gerçek lümen stentlemesi potansiyel bir çözüm olabilir.[11]

Viseral ve ekstremité malperfüzyonu olan hastalarda, giriş yırtığı rezeksiyonu ile acil proksimal santral aort onarımı gerçek lümen akışını geri kazandırır ve yalnızca dinamik malperfüzyonu çözebilir. Operatif mortalite %40-75 arasında değişmektedir.[8,11,36] Bu durum, bazı uzmanları proksimal santral aort onarımından önce endovasküler reperfüzyonu düşünmeye sevk etmiş ve malperfüzyonlu akut TAAD tedavisinde sonuçları iyileştirmek amacıyla, nispeten stabil (tamponad/rüptür olmayan) malperfüzyonlu hastalarda uç organ yetmezliğini en acil yaşamı tehdit eden endişe olarak görülmüştür.[11]

12. ÖNERİLER

Akut TAAD'de malperfüzyon tek veya birden fazla organ sistemini etkileyebilir ve optimal tedavi, etkilenen organa/organlara bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu nedenle, tedavi stratejisi hasta bazında belirlenmelidir. Ekstremité malperfüzyonu olan akut TAAD hastalarında erken proksimal santral aort onarımı önerilir, çünkü çoğu sadece proksimal aort onarımı ile düzelir ve proksimal aort onarımı sonrası periferik müdahalenin klinik sonuçları da mükemmeldir. Koroner malperfüzyonu, anatomik konumu ve olası periferik reperfüzyon tedavisi (yani KABG) nedeniyle acil proksimal aort onarımını da gerektirir. Serebral malperfüzyon durumunda, cerrahi endikasyon varsa, önce proksimal santral aort onarımı yapılmalıdır. Serebral perfüzyon takibi önemlidir ve malperfüzyon gözlenirse veya ameliyat sırasında yeni oluşmuşsa, karotis arterinin direkt kanülasyonu ile hızlı reperfüzyon, nörolojik sonuçları iyileştirmek için seçeneklerden biri olacaktır. Visseral malperfüzyonda, sadece proksimal aort onarımı ile yüksek mortalite oranı nedeniyle, seçilmiş hastalardalarda proksimal aort onarımından önce cerrahi veya endovasküler tekniklerle erken periferik müdahale önerilir. Hibrid ameliyathaneler, proksimal aort onarımından önce/sırasında/sonra periferik müdahaleleri kolaylaştırabilir ve yeni cerrahi tekniklere (örneğin dondurulmuş fil hortumu tekniği) olanak tanıyabilir.[3,21]

2021 Amerikan Göğüs Cerrahisi Derneği uzman konsensüs belgesinde malperfüzyon önerileri Tablo 1’de görülmektedir.[26]

Tablo 1. Malperfüzyon yönetiminde AATS 2021 konsensüs önerileri[26]

Sınıf	Kanıt düzeyi	Öneri
Ila	B	Mezenterik malperfüzyonun kesin tedavisi bitene kadar proksimal aort onarımını ertelemek mantıklıdır
Ila	C	Desandan TEVAR, aortik fenestrasyon ve dal damar stentleme, mezenterik malperfüzyon için makul tedavi seçenekleridir
Ilb	C	Duyusal/motor defisitli bacak iskemisi için proksimal aort onarımından önce revaskülarizasyon yapılması mantıklı olabilir
AATS= Amerikan Göğüs Cerrahisi Derneği, TEVAR=Toraksik Endovasküler Aort Onarımı		

13. SONUÇ

Malperfüzyon ile komplike TAAD’li hastalar, kardiyovasküler cerrahlar için en yüksek cerrahi risk gruplarından birini temsil etmektedir. Bu hasta alt grubunda, özellikle mezenterik iskemisi olanlarda cerrahi sonuçlar tatmin edici değildir. Bu nedenle bu hasta alt grubunda tedavinin optimize edilmesi, akut TAAD’de cerrahi sonuçları iyileştirmek için hayati önem taşımaktadır.

MPS ile komplike olan akut TAAD’li hastaların tedavisi, multidisipliner bir ekip ve hastaya özel bir yaklaşım gerektirir. Son çalışmalar, uç organ disfonksiyonu ve yetmezliğine yol açan malperfüzyonlu hastalarda öncelikli periferik reperfüzyonun sağlanması ve ardından proksimal santral aort onarımının faydalı olduğunu ve multidisipliner aort ekip çalışmasının önemini vurgulamıştır.

Akut TAAD’li hastalarda MPS yönetimi, endovasküler stratejilerin ilerlemesiyle birlikte gelişmiş ve geleneksel açık cerrahiye göre daha az invaziv ancak etkili bir alternatif sunmuştur. Bununla birlikte, diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında, erken proksimal santral aort onarımının daha üstün klinik sonuçlarla ilişkili olduğu ve bu nedenle tüm hastalarda düşünülmesi gerektiği görülmektedir. Optimal tedavi yaklaşımı, her hasta için başvuru özelliklerine, malperfüzyon tipine ve cerrahi/endovasküler girişime kadar geçen süreye göre kişiselleştirilmelidir.

14. KAYNAKLAR

1. Jaffar-Karballai M, Tran TT, Oremakinde O, Zafar S, Harky A. Malperfusion in Acute Type A Aortic Dissection: Management Strategies. *Vasc Endovascular Surg.* 2021;55(7):721-9.
2. Goldberg JB, Lansman SL, Kai M, Tang GHL, Malekan R, Spielvogel D. Malperfusion in Type A Dissection: Consider Reperfusion First. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;29(2):181-5.
3. Yavuz Ş. Aort Diseksiyonlarında Cerrahi Kararı. Şu kitapta: BALON: Anevrizma ve Diseksiyon. Akay HT, Polat A. Editörler. İstanbul Tıp Kitabevleri. 2024: pp. 248-72.
4. Habash N, Park J, Lukasik N, Abai B. Endovascular Strategies for Addressing Acute Malperfusion in Aortic Dissection. In: Buioni D, Bassano C, editors. *Advances in Vascular Surgery - From the Diagnostic Phase to the Use of Hybrid and Endovascular Techniques in the Management of Aortic Dissection.* IntechOpen; 2024.
5. Moorthy PSK, Sakijan AS. Malperfusion in acute type A aortic dissection: how we handle the challenge? *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;38(Suppl 1):122-31.
6. Lawton JS, Moon MR, Liu J, et al. The profound impact of combined severe acidosis and malperfusion on operative mortality in the surgical treatment of type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(3):897-904.
7. Geirsson A, Szeto WY, Pochettino A, et al. Significance of malperfusion syndromes prior to contemporary surgical repair for acute type A dissection: outcomes and need for additional revascularizations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(2):255-62.
8. Girdauskas E, Kuntze T, Borger MA, Falk V, Mohr FW. Surgical risk of preoperative malperfusion in acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(6):1363-9.
9. Narayan P, Rogers CA, Benedetto U, Caputo M, Angelini GD, Bryan AJ. Malperfusion rather than merely timing of operative repair determines early and late outcome in type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(1):81-6.
10. Patel HJ, Williams DM, Dasika NL, Suzuki Y, Deeb GM. Operative delay for peripheral malperfusion syndrome in acute type A aortic dissection: a long-term analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(6):1288-95.
11. Norton EL, Khaja MS, Williams DM, Yang B. Type A aortic dissection complicated by malperfusion syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(6):610-5.

12. Yang B, Norton EL, Rosati CM, et al. Managing patients with acute type A aortic dissection and mesenteric malperfusion syndrome: A 20-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(3):675-87.e4.
13. Yang B, Rosati CM, Norton EL, et al. Endovascular Fenestration/Stenting First Followed by Delayed Open Aortic Repair for Acute Type A Aortic Dissection With Malperfusion Syndrome. *Circulation.* 2018;138(19):2091-103.
14. Lou X, Chen EP. Malperfusion syndromes in acute type A aortic dissection. *Vessel Plus.* 2022;6:38.
15. Crawford TC, Beaulieu RJ, Ehlert BA, Ratchford EV, Black JH 3rd. Malperfusion syndromes in aortic dissections. *Vasc Med.* 2016;21(3):264-73.
16. Slonim SM, Miller DC, Mitchell RS, Semba CP, Razavi MK, Dake MD. Percutaneous balloon fenestration and stenting for life-threatening ischemic complications in patients with acute aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(6):1118-26.
17. Deeb GM, Patel HJ, Williams DM. Treatment for malperfusion syndrome in acute type A and B aortic dissection: A long-term analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(6 Suppl):S98-100.
18. Czerny M, Schoenhoff F, Etz C, et al. The Impact of Pre-Operative Malperfusion on Outcome in Acute Type A Aortic Dissection: Results From the GERAADA Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(24):2628-35.
19. Pacini D, Leone A, Belotti LM, et al; RERIC (Emilia Romagna Cardiac Surgery Registry) Investigators. Acute type A aortic dissection: significance of multiorgan malperfusion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(4):820-6.
20. Mehta RH, Suzuki T, Hagan PG, et al; International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Predicting death in patients with acute type a aortic dissection. *Circulation.* 2002;105(2):200-6.
21. Kitahara H, Tanaka A, Ota T. Management of Malperfusion Syndrome in Acute Type A Aortic Dissection. In: Lonchyna VA, editor. *Difficult Decisions in Cardiothoracic Critical Care Surgery, Difficult Decisions in Surgery: An Evidence-Based Approach.* Springer Nature Switzerland AG. 2019: pp. 681-92.
22. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA.* 2000;283(7):897-903.
23. Bossone E, Rampoldi V, Nienaber CA, et al; International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Usefulness of pulse deficit to predict in-hospital complications and mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Am J Cardiol.* 2002;89(7):851-5.

24. Tsai TT, Bossone E, Isselbacher EM, et al; International Registry of Acute Aortic Dissection. Clinical characteristics of hypotension in patients with acute aortic dissection. *Am J Cardiol.* 2005;95(1):48-52.
25. Chiu P, Tsou S, Goldstone AB, Louie M, Woo YJ, Fischbein MP. Immediate operation for acute type A aortic dissection complicated by visceral or peripheral malperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(1):18-24.e3.
26. Malaisrie SC, Szeto WY, Halas M, et al; AATS Clinical Practice Standards Committee: Adult Cardiac Surgery. 2021 The American Association for Thoracic Surgery expert consensus document: Surgical treatment of acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(3):735-58.e2.
27. Kawahito K, Kimura N, Yamaguchi A, Aizawa K. Malperfusion in type A aortic dissection: results of emergency central aortic repair. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(7):594-601.
28. Kawahito K, Adachi H, Murata S, Yamaguchi A, Ino T. Coronary malperfusion due to type A aortic dissection: mechanism and surgical management. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(5):1471-6.
29. Kreibich M, Bavaria JE, Branchetti E, et al. Management of Patients With Coronary Artery Malperfusion Secondary to Type A Aortic Dissection. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(4):1174-80.
30. Neri E, Toscano T, Papalia U, et al. Proximal aortic dissection with coronary malperfusion: presentation, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(3):552-60.
31. Imoto K, Uchida K, Karube N, et al. Risk analysis and improvement of strategies in patients who have acute type A aortic dissection with coronary artery dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(3):419-24.
32. Berretta P, Trimarchi S, Patel HJ, Gleason TG, Eagle KA, Di Eusanio M. Malperfusion syndromes in type A aortic dissection: what we have learned from IRAD. *J Vis Surg.* 2018;4:65.
33. Jánosi RA, Buck T, Erbel R. Mechanism of coronary malperfusion due to type-a aortic dissection. *Herz.* 2009;34(6):478.
34. Lentini S, Perrotta S. Aortic dissection with concomitant acute myocardial infarction: From diagnosis to management. *J Emerg Trauma Shock.* 2011;4(2):273-8.
35. Hansen MS, Nogareda GJ, Hutchison SJ. Frequency of and inappropriate treatment of misdiagnosis of acute aortic dissection. *Am J Cardiol.* 2007;99(6):852-6.
36. Uchida K, Karube N, Kasama K, et al. Early reperfusion strategy improves the outcomes of surgery for type A acute aortic dissection with malperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(2):483-9.

37. Yang B, Malik A, Waidley V, et al. Short-term outcomes of a simple and effective approach to aortic root and arch repair in acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(4):1360-70.e1.
38. Orihashi K. Acute type a aortic dissection: for further improvement of outcomes. *Ann Vasc Dis.* 2012;5(3):310-20.
39. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, et al; International Registry of Acute Aortic Dissection Investigators. Contemporary results of surgery in acute type A aortic dissection: The International Registry of Acute Aortic Dissection experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(1):112-22.
40. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, et al; IRAD Investigators. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research. *Circulation.* 2018;137(17):1846-60.
41. Di Eusano M, Patel HJ, Nienaber CA, et al. Patients with type A acute aortic dissection presenting with major brain injury: should we operate on them? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(3 Suppl):S213-21.e1.
42. Pacini D, Murana G, Di Marco L, et al. Cerebral perfusion issues in type A aortic dissection. *J Vis Surg.* 2018;4:77.
43. Tanaka H, Okada K, Yamashita T, Morimoto Y, Kawanishi Y, Okita Y. Surgical results of acute aortic dissection complicated with cerebral malperfusion. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(1):72-6.
44. Okita Y, Matsumori M, Kano H. Direct reperfusion of the right common carotid artery prior to cardiopulmonary bypass in patients with brain malperfusion complicated with acute aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(4):1282-4.
45. Furukawa T, Uchida N, Takahashi S, et al. Management of cerebral malperfusion in surgical repair of acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(2):327-32.
46. Estrera AL, Garami Z, Miller CC, et al. Acute type A aortic dissection complicated by stroke: can immediate repair be performed safely? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(6):1404-8.
47. Morimoto N, Okada K, Okita Y. Lack of neurologic improvement after aortic repair for acute type A aortic dissection complicated by cerebral malperfusion: predictors and association with survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(6):1540-4.
48. Sultan I, Bianco V, Patel HJ, et al. Surgery for type A aortic dissection in patients with cerebral malperfusion: Results from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(5):1713-20.e1.

49. Nakamura Y, Tagusari O, Ichikawa Y, Morita A. Impact of immediate aortic repair on early and midterm neurologic status in patients with acute type a aortic dissection complicated by cerebral malperfusion. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(1):336-8.
50. Tsukube T, Hayashi T, Kawahira T, et al. Neurological outcomes after immediate aortic repair for acute type A aortic dissection complicated by coma. *Circulation.* 2011;124(11 Suppl):S163-7.
51. Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, et al. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(2):385-90.e1.
52. Ren Z, Wang Z, Hu R, et al. Which cannulation (axillary cannulation or femoral cannulation) is better for acute type A aortic dissection repair? A meta-analysis of nine clinical studies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(3):408-15.
53. Perera NK, Galvin SD, Seevanayagam S, Matalanis G. Optimal management of acute type A aortic dissection with mesenteric malperfusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19(2):290-4.
54. Chivasso P, Bruno VD. Commentary: Management of mesenteric malperfusion syndrome in patients with type A aortic dissection: An unsettled issue. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(3):690-1.
55. Leshnower BG, Keeling WB, Duwayri YM, Jordan WD Jr, Chen EP. The "thoracic endovascular aortic repair-first" strategy for acute type A dissection with mesenteric malperfusion: Initial results compared with conventional algorithms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(6):1516-24.
56. Girardi LN, Krieger KH, Lee LY, Mack CA, Tortolani AJ, Isom OW. Management strategies for type A dissection complicated by peripheral vascular malperfusion. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(4):1309-14.
57. Fabre O, Vincentelli A, Willoteaux S, Beregi JP, Prat A. Preoperative fenestration for type A acute aortic dissection with mesenteric malperfusion. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(3):950-1.
58. Hofferberth SC, Newcomb AE, Yii MY, et al. Hybrid proximal surgery plus adjunctive retrograde endovascular repair in acute DeBakey type I dissection: superior outcomes to conventional surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(2):349-54.
59. Tsagakis K, Konorza T, Dohle DS, et al. Hybrid operating room concept for combined diagnostics, intervention and surgery in acute type A dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(2):397-404.

60. Lauterbach SR, Cambria RP, Brewster DC, et al. Contemporary management of aortic branch compromise resulting from acute aortic dissection. *J Vasc Surg.* 2001;33(6):1185-92.
61. Medalion B, Bder O, Cohen AJ, Hauptman E, Schachner A. Delayed postoperative paraplegia complicating repair of type A dissection. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(4):1389-91.
62. Zhou C, Hou B, Zhang K, et al. Protective Effect on Spinal Cord Injury of Prophylactic Cerebrospinal Fluid Drainage in Extensive Aortic Arch Repair for Type A Aortic Dissection: A Retrospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(5):e039427.
63. Sandhu HK, Charlton-Ouw KM, Jeffress K, et al. Risk of Mortality After Resolution of Spinal Malperfusion in Acute Dissection. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(2):473-81.
64. Charlton-Ouw KM, Sritharan K, Leake SS, et al. Management of limb ischemia in acute proximal aortic dissection. *J Vasc Surg.* 2013;57(4):1023-9.
65. Li Q, Chen L, Shen Y, Li J, Dong Y. A modified axillo-femoral perfusion for acute type a aortic dissection accompanied with lower limb malperfusion. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):10.
66. Rteil A, Shepard A, Nypaver T, et al. Lower limb malperfusion in Acute Type A Dissection. *J Vasc Surg.* 2019;70(3):e63.
67. Theologou T, Harky A, Shaw M, et al. Management of Lower Limb Ischemia During Operative Repair of Acute Type A Aortic Dissection by Distal Crossover Grafts: a Case Series. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(5):607-13.
68. Gottardi R, Resetar M, Bacher B, et al. Concomitant femoro-femoral bypass graft during surgery for acute type A dissection to treat lower limb malperfusion. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(1):307-9.
69. Howe KL, Harlock J, Parry D. Management of Lower Extremity Ischaemia During Type A Dissection Repair. *EJVES Short Rep.* 2018;39:44-6.
70. Pemberton M, Varty K, Nydahl S, Bell PR. The surgical management of acute limb ischaemia due to native vessel occlusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;17(1):72-6.
71. Zindovic I, Gudbjartsson T, Ahlsson A, et al. Malperfusion in acute type A aortic dissection: An update from the Nordic Consortium for Acute Type A Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(4):1324-33.e6.