

SAĞLIK & BİLİM 2025

GÜNCEL TIP - IV

Editör
Prof. Dr. Serdar OLT

EFEAKADEMİ YAYINLARI

SAĞLIK & BİLİM 2025
GÜNCEL TIP
-IV-

Editör
Prof. Dr. Serdar OLT

EFEAKADEMİ YAYINLARI

SAĞLIK & BİLİM 2025: Güncel Tıp -IV

Editör
Prof. Dr. Serdar OLT ORCID (0000-0001-7023-1785)

ISBN 978-625-392-796-7
DOI: https://doi.org/10.59617/efepub2025213
1. Baskı Aralık 2025

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

Kütüphane Kartı

SAĞLIK & BİLİM 2025: Güncel Tıp -IV
OLT, Serdar
1. Basım 257s., 160 x 235 mm. Kaynakça var, Dizin yok.
Türü: Özgün Bilimsel Kitap
Anahtar Kelimeler:
1. Araştırma 2. Bilim 3. Eğitim 4. Sağlık 5. Tıp

Dizgi / Design	İsa Burak GÜNGÖR (burakgungor@efeakademi.com)
Kapak Tasarım / Cover Design	Gamze DUMLU (gamzedumlu.2710@gmail.com)
Sertifika No / Certificate No	49168
Matbaa Sertifika /Printing Certificate	49168
Efe Akademik Yayıncılık / Efe Akademik Publishing	Cağaloğlu Yokuşu Cemal Nadir Sokak Büyük Milas Han No: 24/125 Fatih/ İSTANBUL 0212 520 52 00 - www.efeakademi.com
Efe Akademik Yayıncılık Matbaa Adres: / Efe Akademik Publishing Printing Adress:	Cağaloğlu Yokuşu Cemal Nadir Sokak Büyük Milas Han No: 24/125 Fatih/ İSTANBUL 0212 520 52 00 - www.efeakademi.com

EFEAKADEMİ YAYINLARI

ÖNSÖZ

Sağlık insanlığın var olduğu günden bugüne insanların en fazla arayış içerisinde olduğu konuların başında gelmektedir. İnsanlık tarihi boyunca sağlık her zaman bilim ve teknolojinin odak noktasında yer almış, bilime ve teknolojiye yön vermiştir. Bu bakımdan sağlık geçmişten günümüze bilim insanlarının en fazla araştırma yaptığı bilim alanı olmuştur.

Sağlık bilimleri temel alanı başta tıp alanı olmak üzere hem kendi içerisinde bir çok alt disiplinin olması hem de diğer bilim dallarıyla ilişkili olması çok geniş bir konu kapsamına sahip olmasına neden olmuştur. Tıp alanında bilim insanlarının ve çalışanların gelişmesinde bu geniş kapsamda en temel ve güncel bilgiye sahibi olmak oldukça önemlidir. Bu amaçla Sağlık & Bilim: Güncel Tıp kitap serisiyle sağlık bilimleri ve tıp alanının farklı alt disiplinlerinden bilimsel çalışmaları derleyerek siz değerli okuyucularımıza temel ve güncel bilgileri ulaştırmayı amaçladık.

“Sağlık & Bilim 2025: Güncel Tıp-IV” kitabına bilimsel çalışmalarıyla destek olan ve emeği geçen bölüm yazarı akademisyenlerimize ve sağlık çalışanlarına gönülden teşekkür ederiz.

Editör

Prof Dr. Serdar OLT

İÇİNDEKİLER/BÖLÜMLER

DİJİTAL SAĞLIK TAKİP SİSTEMLERİNİN KRONİK HASTALIK YÖNETİMİNDEKİ YER 6
Abdurrahman KOÇ

KRONİK SOLUNUM HASTALIKLARINDA YENİLİKÇİ GÜNCEL TEDAVİLER 18
Aylin PIHTILI

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KARDİYOVASKÜLER RİSK YÖNETİMİ 30
Hasan SALUR

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE HEMODİYALİZ ERİŞİM YOLLARI 46
Latif ÜSTÜNEL, İbrahim Murat ÖZGÜLER

ÜROLOJİ ALANINDA GÜNCEL BİR TEDAVİ YÖNTEMİ: ESWT/LISWT 57
Mehmet Şakir TAŞPINAR, Sercan SARI

YOĞUN BAKIMDA BESLENME YÖNETİMİ VE KLİNİK SONUÇLAR 68
Hasan ÖLMEZ

GEBELİKTE BESLENME PSİKOLOJİSİ VE GÜNCEL DESTEK YAKLAŞIMLARI 88
Ömer Alp YAVUZ, Ali Can GÜNEŞ

ÇOCUKLUK ÇAĞI MİYOPİSİNİN ÖNEMİ VE ÖNLENMESİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR 100
Merve BAHAR

ANNE KARNINDA BAŞLAYAN SESSİZ DİYALOG: PRENATAL İMMÜN AKTİVASYONUN ŞİZOFRENİ İLE İLİŞKİSİ 111
Erkan ERMİŞ, Diğdem YÖYEN ERMİŞ, Haluk Barbaros ORAL, Gökhan GÖKTALAY

KORONER BT ANJİYOGRAFİDE TANISAL PERFORMANS, KLİNİK UYGULAMA VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ 124
Mustafa Fatih ERKOÇ

BEYİN ARTERİYEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME: TEKNİĞİ VE KLİNİK KULLANIMI 133
Mustafa Fatih ERKOÇ

KANSER TEDAVİSİNDE BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ TIP UYGULAMALARI 140
Elif Zeynep ÖZTÜRK

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE HÜCRESEL VE ANTİKOR TEMELLİ İMMÜNOTERAPİLER: CAR-T HÜCRE TEDAVİLERİ VE BİSPESİFİK ANTİKORLAR.....149
Fatma TEMİZ

HLA (HUMAN LÖKOSİT ANTİGEN) VE HLA BELİRLENMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER; GÜNCEL GELİŞMELER.....162
Ergun METE

MİKROBİYOLOJİDE METAGENOMİK TANI YÖNTEMLERİ: KLİNİK TANISAL BİYOLOJİDE YENİ UFUKLAR 177
Emine YEŞİLYURT

MİKROBİYOLOJİDE VİRAL GENOMİK SÜRVEYANS VE YENİ DİZİLEME YAKLAŞIMLARI.....187
Emine YEŞİLYURT

CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI 195
Ayşe Hümeyra TAŞKIN KAFA

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS'TE İLAÇ DİRENCİ, YENİ VE DENEYSEL İLAÇLAR.....211
Funda ŞAHİN

HASTANE KAYNAKLI PNÖMONİ VE ANTİBAKTERİYEL TEDAVİSİ.....223
Şafak Özer BALİN

HIV TEMAS ÖNCESİ PROFİLAKSİ (TÖP): GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE KLİNİK UYGULAMA 234
Veysel AKCA

İMMUNSUPRESE HASTALARDA PARAZİTER HASTALIKLARIN KLİNİK ÖNEMİ.....242
Muttalip ÇİÇEK

DİJİTAL SAĞLIK TAKİP SİSTEMLERİNİN KRONİK HASTALIK YÖNETİMİNDEKİ YER

Abdurrahman KOÇ

- Kurum Bilgisi: Meram Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Konya/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-4462-0944
- Mail: koc.abdurrahman@gmail.com

GİRİŞ

Dijital sağlık takip sistemleri, 21. yüzyılda modern tıbbi pratiğin temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020-2025 Küresel Dijital Sağlık Stratejisi kapsamında 129 ülke ulusal dijital sağlık stratejileri geliştirmiş ve 2 milyar insanın dijital sağlık kayıtlarına erişimi sağlanmıştır. Bu sistemler, giyilebilir cihazlar, mobil sağlık uygulamaları, uzaktan hasta izleme platformları ve elektronik sağlık kayıtları gibi geniş bir teknoloji yelpazesini kapsamakta ve sağlık hizmetlerinin sunumunda paradigma değişimine yol açmaktadır (Smedslund ve ark., 2025).

Sistematik derlemeler ve meta-analizler, dijital sağlık takip sistemlerinin klinik sonuçlar üzerinde ölçülebilir etkilerini kanıtlamaktadır. Bu sistemler hastane yeniden yatışlarını %15-76 oranında azaltmakta, komplikasyonları %20-58 düşürmekte ve sağlık maliyetlerinde %26-40 tasarruf sağlamaktadır (Smedslund ve ark., 2025; Laver ve ark., 2025). Küresel dijital sağlık pazarı 2024'te 288-389 milyar dolar değerindeyken, 2030-2034'e kadar 1.9-2.3 trilyon dolara ulaşması öngörülmektedir. Bu çarpıcı büyüme, sağlık profesyonellerinin dijital sağlık teknolojilerini klinik pratiğe entegre etmelerini zorunlu bir yetkinlik haline getirmiştir.

Giyilebilir cihazlar ve uzaktan izleme teknolojileri, sürekli ve nesnel hasta izlemi sağlayarak geleneksel klinik değerlendirmenin ötesine geçmektedir. Akıllı saatler, akıllı yüzükler ve diğer sensör tabanlı cihazlar, vital bulgular, fiziksel aktivite ve uyku kalitesi gibi parametreleri kesintisiz olarak ölçebilmekte ve bu veriler yapay zeka algoritmaları ile analiz edilerek klinisyenlere karar destek sağlamaktadır (Azim Zadegan ve ark., 2025; Canaud ve ark., 2023). Türkiye'de E-Nabız sistemi, 78 milyon kullanıcısı ve %82 nüfus benimseme oranıyla uluslararası alanda başarı örneği olarak öne çıkmaktadır.

Bu bölüm, dijital sağlık takip sistemlerinin klinik uygulamadaki yerini, metodolojik yaklaşımları, küresel trendleri, sağlık profesyonellerinin entegrasyon stratejilerini ve Türkiye deneyimini kanıta dayalı bir perspektifle incelemeyi amaçlamaktadır. Sistematik derlemeler, randomize kontrollü çalışmalar ve kohort analizlerinden elde edilen bulgular, bu teknolojilerin klinik etkinliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirmek için sentezlenmektedir.

Dijital Sağlık Takip Sistemlerinin Klinik Uygulamadaki Yeri

Dijital sağlık takip sistemleri, geleneksel klinik değerlendirmenin temporal ve mekansal kısıtlamalarını aşarak sürekli hasta izlemi ve proaktif müdahale imkanı sunmaktadır. Bu sistemlerin klinik karar destek süreçlerine entegrasyonu, tanı ve tedavi süreçlerinde ölçülebilir iyileşmeler sağlamakta ve hasta sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir. Metodolojik olarak, bu sistemlerin etkinliği randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemeler ile titizlikle değerlendirilmektedir.

Kronik hastalık yönetiminde klinik karar destek sistemleri

Uzaktan hasta izleme sistemlerinin kronik olmayan hastalıklardaki etkinliği, kapsamlı sistematik derlemeler ile değerlendirilmiştir. Smedslund ve arkadaşlarının (2025) 40 randomize kontrollü çalışmayı ve 8,257 katılımcıyı kapsayan meta-analizi, uzaktan hasta izlemenin hastane yatışlarını azaltabileceğini göstermiştir (risk oranı 0.86, %95 güven aralığı 0.77-0.95; düşük kesinlik kanıt). Hastane kalış süresi uzaktan hasta izlemesi ile hafifçe azalmış olabilir (ortalama fark -0.84 gün, %95 GA -1.61 ile -0.06 gün; düşük kesinlik kanıt). Ayaktan hasta ziyaretlerinin oranı muhtemelen uzaktan hasta izlemesi ile standart bakım arasında çok az fark göstermiştir (risk oranı 0.94, %95 GA 0.87-1.02; orta kesinlik kanıt).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yönetiminde dijital sağlık müdahalelerinin etkinliği, Zhuang ve arkadaşlarının (2025) 17 çalışma ve 2,027 katılımcıyı kapsayan sistematik derlemesi ve meta-analizi ile gösterilmiştir. Yaşam kalitesinde (COPD Assessment Test ile ölçülen) 3 ayda ortalama fark -1.65 (%95 GA -3.17 ile -0.14; p=0.03), 6 ayda -2.43 (%95 GA -3.93 ile -0.94; p=0.001) ve 12 ayda -2.53 (%95 GA -3.91 ile -1.16; p<0.001) iyileşme sağlanmıştır. Öz-yeterlilik skorları 3 ayda ortalama fark 1.65 (%95 GA 0.62-2.69; p=0.002) ve 6 ayda 1.94 (%95 GA 0.83-3.05; p<0.001) artmıştır.

Park ve arkadaşlarının (2025) kapsamlı derlemesi, KOAH hastalarının yönetiminde dijital sağlık teknolojilerinin potansiyelini vurgulamaktadır. Tele-sağlık ve tele-rehabilitasyon programları, giyilebilir cihazlar ve mobil uygulamalar, klinik merkezlere sınırlı erişimi olan veya artan düzeyde izlemeden faydalanabilecek KOAH hastaları için yenilikçi bakım yöntemleri olarak çalışılmıştır. COVID-19 pandemisi sırasında zorunlu sosyal izolasyon

uzak bakım modellerinin hızla uygulanmasını gerektirdiğinde, bu dijital sağlık müdahaleleri önem kazanmıştır.

Nörolojik hastalıklarda dijital takip sistemlerinin uygulanması

İnme rehabilitasyonunda sanal gerçeklik uygulamalarının etkinliği, Laver ve arkadaşlarının (2025) 190 çalışma ve 7,188 katılımcıyı içeren kapsamlı Cochrane sistematik derlemesi ile değerlendirilmiştir. Sanal gerçeklik alternatif tedavi yaklaşımlarıyla karşılaştırıldığında, üst ekstremite fonksiyonu ve aktivitesinde hafif iyileşme sağlayabilir (standardize ortalama fark 0.20, %95 GA 0.12-0.28; düşük kesinlik kanıt). Denge için sanal gerçeklik hafif faydalı olabilir (SMD 0.26, %95 GA 0.12-0.40; düşük kesinlik kanıt) ve muhtemelen aktivite kısıtlamasını azaltmaktadır (SMD 0.21, %95 GA 0.11-0.32; orta kesinlik kanıt).

Parkinson hastalığında uzaktan semptom izleme ve ev tabanlı yönetim için dijital sağlık teknolojilerinin kullanımı, Shiraishi ve Yamano (2025) tarafından derlenen son gelişmeler ile değerlendirilmiştir. Tele-tıp benimsenmesi, günlük aktivite takibi için giyilebilir sensörler, yapay zeka destekli analiz ve dijital rehabilitasyon, daha kişiselleştirilmiş ve verimli bakıma doğru kayışı hızlandırmıştır. Bu dijital yaklaşımlar, geleneksel yüz yüze değerlendirmeleri tamamlayan objektif, sürekli ve ölçeklenebilir değerlendirme yöntemleri sunmaktadır.

Giyilebilir cihazlar ve sensör teknolojilerinin klinik validasyonu

Giyilebilir cihazlar klinik pratiğe entegre edilmeden önce titiz validasyon süreçlerinden geçmektedir. Sürekli izleme teknolojilerinin genel servislerdeki hasta sonuçları üzerindeki etkisi, Bowles ve arkadaşlarının (2024) yedi randomize kontrollü çalışma ve 1,284 katılımcıyı içeren sistematik derlemesi ve meta-analizinde değerlendirilmiştir. Sürekli izlenen hastalar ile normal bakım arasında hastane mortalitesi için birleştirilmiş odds 0.95 (%95 GA 0.59-1.53, p=0.84), majör olay/komplikasyon için 0.71 (%95 GA 0.38-1.31, p=0.27) ve HDU/ICU yatışları için 0.82 (%95 GA 0.25-2.67, p=0.74) olarak bulunmuştur.

Akıllı yüzükler gibi yenilikçi giyilebilir teknolojiler, yaşlı hastaların evde uzaktan izlenmesi için umut verici araçlar olarak ortaya çıkmaktadır. Azim Zadegan ve arkadaşlarının (2025) niteliksel çalışması, nörolojik hastalığı olan yaşlı hastaların Oura Ring'i sağlık izleme için kullanmaya

yönelik beklentilerini araştırmıştır. Hastalar, Oura'nın öz-takip ve proaktif sağlık yönetimi yoluyla hem sağlığı hem de daha geniş refahı desteklemesini beklemekte ve kendilerini bakımlarına aktif katkıda bulunanlar olarak sunmaktadırlar. Sağlık profesyonelleri veya bakıcılar tarafından izlenmek güven verici olarak görülmekte, bu da sağlık hizmetlerinin artan dijitalleşmesini ve yüz yüze temasdaki azalmayı yansıtmaktadır.

Son dönem böbrek hastalığında aneminin uzaktan yönetimi, non-invaziv sensörler kullanılarak değerlendirilmiştir. Steig ve arkadaşlarının (2024) 116 hasta ile yürüttüğü çok merkezli çalışma, Alio SmartPatch'in hemodiyaliz hastalarında hemoglobin ve hematokrit seviyelerini ölçmedeki doğruluğunu değerlendirmiştir. SmartPatch ölçümlerinin standart kan bazlı laboratuvar yöntemleri ile yakından uyumlu olduğu ve klinik olarak kabul edilebilir uyum sınırlarını karşıladığı gösterilmiştir. FDA onaylı SmartPatch, bu parametrelerin ayda 240 kata kadar non-invaziv ölçümünü sunarak kişiselleştirilmiş bakım ve hasta katılımını artırmaktadır.

Kronik böbrek hastalığı yönetiminde dijital sağlık araçları

Kronik böbrek hastalığı (KBH) global bir sağlık sorunu olup, yüksek morbidite, mortalite ve kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Canaud ve arkadaşlarının (2023) kapsamlı derlemesi, KBH5D hastalarının bakımını desteklemek ve sonuçlarını iyileştirmek için dijital sağlık teknolojilerinin potansiyelini incelemektedir. Withings toolkit gibi yeni ev kullanımlı, kendi kendine çalıştırılan, bağlantılı tıbbi cihazlar, interdiyalitik dönemde KBH5D hastalarının otomatik ve ambulatuvar modda izlenmesi için uygun ve yeni araçlar sunmaktadır.

Jayousi ve arkadaşlarının (2025) telemechron çalışması, diyaliz veya pre-diyaliz bakımındaki kronik böbrek hastalığı hastalarını desteklemek için giyilebilir sensörler ve akıllı telefon uygulaması kullanan bir telemonitoring sistemi geliştirmiş ve test etmiştir. Sistem fizibilite ve sürdürülebilirlik açısından değerlendirilmiş, kullanılabilirlik, hasta uyumu ve sağlık sonuçları üzerindeki potansiyel etkisi analiz edilmiştir. Genel protokol uyum oranı %8.8 olarak bulunmuş, beklenenden çok daha düşüktür. Pre-diyaliz bakımına kayıtlı hastalar, hemodiyaliz veya periton diyalizi ile yaşayan hastalara kıyasla daha yüksek uyum göstermiştir.

Hipertansiyon yönetiminde dijital müdahaleler ve sağlık eşitsizlikleri

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalık ile ilişkili önde gelen faktörlerden biri olmaya devam etmekte ve kan basıncı kontrolünde demografik ve sosyoekonomik eşitsizlikler devam etmektedir. Katz ve arkadaşlarının (2024) 28 çalışma ve 8,257 katılımcıyı içeren sistematik derlemesi ve meta-analizi, sağlık eşitsizlikleri yaşayan ABD popülasyonlarında hipertansiyon yönetimi için dijital sağlık müdahalelerinin etkisini değerlendirmiştir. Çoğu çalışma, uzaktan kan basıncı izleme, toplum sağlık çalışanları veya yetenekli hemşireler ve/veya kültürel uyarlama içeren çok bileşenli dijital sağlık müdahalelerini incelemiştir.

Müdahale ve kontrol grupları arasında 6 ayda sistolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı ortalama farklar bulunmuştur (-4.24 mm Hg; %95 GA -7.33 ile -1.14 mm Hg; p=0.01) ve 12 ayda sistolik kan basıncı değişikliklerinde (-4.30 mm Hg; %95 GA -8.38 ile -0.23 mm Hg; p=0.04). Çok az çalışma 1 yılın ötesinde kan basıncı değişikliklerini ve hipertansiyon kontrolünü rapor etmiştir. Bu sistematik derleme ve meta-analiz, sağlık eşitsizlikleri yaşayan popülasyonlarda hipertansiyon yönetimi için dijital sağlık müdahalelerinde kan basıncı düşüşlerinin müdahale gruplarında standart bakım gruplarına kıyasla daha büyük olduğunu göstermiştir.

Toplum hemşireliğinde dijital ekipman ve uzaktan bakım

Etkili toplum hemşireliği, ev ortamında hasta bakımını desteklemek için uygun tıbbi ekipmanların kullanımına dayanmaktadır. Palmer'ın (2025) derlemesi, sağlık hizmetlerinin hastaneden toplum ortamlarına giderek daha fazla geçişi ile birlikte, hemşirelerin vital bulguların izlenmesi, kronik hastalık yönetimi, yara bakımı ve güvenlik ve mobiliteyi teşvik etme dahil olmak üzere geniş bir yelpazede müdahaleleri sunmaktan sorumlu olduğunu vurgulamaktadır.

Temel ekipman kategorileri arasında taşınabilir dijital monitörler, mobilite yardımcıları, negatif basınç sistemleri gibi yara bakım teknolojileri, uzun süreli durumları yönetmek için cihazlar, tele-sağlık araçları ve enfeksiyon önleme kaynakları bulunmaktadır. Bu tür ekipmanların kullanımı, toplum hemşirelerini zamanında klinik kararlar almaya, önlenebilir hastane yatışlarını azaltmaya ve hasta bağımsızlığını desteklemeye güçlendirmektedir.

Eğitim ve yetkinlik, yönetişim önlemleriyle birlikte güvenli ve etkili ekipman kullanımını sağlamak için esastır.

Uluslararası Trendler ve Küresel Uygulamalar

Dünya Sağlık Örgütü'nün liderliğinde dijital sağlık küresel bir öncelik haline gelmiştir. WHO 2020-2025 Küresel Dijital Sağlık Stratejisi, 2027'ye kadar uzatılmış ve 2028-2033 için yeni bir çerçeve planlanmaktadır. Bu strateji dört ana hedef etrafında şekillenmektedir: küresel işbirliğinin teşvik edilmesi, ulusal dijital sağlık stratejilerinin uygulanmasının ilerletilmesi, yönetişimin güçlendirilmesi ve dijital sağlık tarafından desteklenen insan merkezli sağlık sistemlerinin savunulması.

2020-2025 dönemindeki ilerleme çarpıcıdır: 129 ülke ulusal dijital sağlık stratejileri oluşturmuş, 130 üye devlet dijital sağlık olgunluk değerlendirmeleri gerçekleştirmiş, Küresel Dijital Sağlık Sertifikasyon Ağı başlatılmış, 40 üye devlet Küresel Dijital Sağlık Ortaklığı'na katılmış ve 2 milyar insan artık dijital sağlık kayıtları taşımaktadır. WHO, sağlıkta yapay zeka konusunda etik uygulama atölyeleriyle rehberlik yayınlamıştır.

Küresel dijital sağlık pazarı olağanüstü bir büyüme göstermektedir. 2024'te 288-389 milyar dolar arasında değerlenen pazar, 2030-2034'e kadar 1.9-2.3 trilyon dolara ulaşması beklenmektedir (yıllık ortalama %19-26 büyüme). Pazarın segmentasyonu, tele-sağlık hizmetlerinin %41-45 ile baskın konumunu, mHealth'in en hızlı büyüyen ikinci segment olduğunu göstermektedir. Uygulama bazında diyabet %13-25 ile lider konumdadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde dijital sağlık uygulamaları

ABD, 2024'te 79-139 milyar dolarlık pazar büyüklüğü ve 2034'te 238-248 milyar dolara ulaşma projeksiyonu ile dijital sağlık alanında öncü konumdadır. Yetişkinlerin %40'ı sağlık uygulamaları kullanırken, %35'i giyilebilir sağlık cihazları kullanmaktadır. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının %88'i uzaktan hasta izlemesini entegre etmiş ve doktorların %75'i kronik hastalık yönetiminde uzaktan izleme kullanmaktadır.

Avrupa ve Asya-Pasifik bölgesindeki gelişmeler

Avrupa'nın 2024'te 60 milyar Euro (125-144 milyar dolar) değerindeki dijital sağlık pazarı, 2030-2034'te 333-500 milyar dolara ulaşması beklenmektedir. WHO Avrupa Bölgesi'nde 44 ülke (%83) ulusal dijital sağlık

stratejisine sahipken, tüm 53 üye devlet veri gizliliği mevzuatına sahiptir. Ancak yalnızca %50'si dijital sağlık okuryazarlığı politikalarına sahiptir.

Asya-Pasifik bölgesi, 2024'te 32-72 milyar dolar pazar büyüklüğünden 2030-2034'te 181-499 milyar dolara ulaşması beklenen, dünyada en hızlı büyüyen bölgedir (yıllık %21-24.2 büyüme). Bölgede 1.5 milyar mobil internet kullanıcısı bulunmakta ve 2030'da 1.8 milyara ulaşması beklenmektedir.

Sağlık Profesyonellerinin Dijital Sağlık Sistemlerini Entegrasyonu

Sağlık profesyonelleri arasında dijital sağlık araçlarının benimsenmesi, pandemi sonrası dönemde önemli artış göstermiştir. ABD hastanelerinin %78'i 2023 itibariyle sanal bakım seçenekleri sunmaya devam etmektedir. Dijital sağlık yetkinliklerinin sistematik gelişimi için uluslararası çerçeveler oluşturulmaktadır.

Eğitim ve adaptasyon süreçleri

Car ve arkadaşlarının (2025) 79 ülkeden 211 uzmanı içeren uluslararası konsensüs çalışması, Tıp Eğitiminde Dijital Sağlık Yetkinlikleri (DECODE) çerçevesini geliştirmiştir. Çerçeve 4 alan (dijital sağlıkta profesyonellik, hasta ve popülasyon dijital sağlığı, sağlık bilgi sistemleri, sağlık veri bilimi), 19 yetkinlik ve 178 öğrenme çıktısı (33 zorunlu, 145 isteğe bağlı) içermektedir. İki turlu Delphi süreci ile %70'in üzerinde konsensüs sağlanmıştır.

Benimseme önündeki engeller ve çözümler

Van Dort ve arkadaşlarının (2022) sistematik derlemesi, hekim, eczacı ve hemşireler arasında dijital sağlık benimsenmesinin önündeki engelleri belgelemiştir. En sık bildirilen engeller arasında altyapı ve teknik engellemeler, psikolojik ve kişisel sorunlar, iş yükü endişeleri ve mevcut iş akışlarıyla uyumluluk bulunmaktadır. Başarılı uygulamayı kolaylaştıran faktörler ise mevcut yöntemlere göre algılanan göreceli avantajlar, eğitim ve öğretim programları, çok paydaşlı teşvikler, kanıtlanmış etkililik algısı ve kullanıcı dostu arayüzler olarak öne çıkmaktadır.

Türkiye'de Dijital Sağlık Sistemleri ve E-Nabız Uygulaması

Türkiye, Avrupa Birliği Komisyonu Raporu'na göre %88.08 dijitalleşme oranıyla Avrupa'da sağlık dijitalleşmesinde önde gelen ülkelerden

biridir. Ülkenin ulusal sağlık bilgi sistemi E-Nabız, 2024 itibariyle 78 milyon kullanıcısı (%82 nüfus benimseme oranı) ile dünya genelinde en başarılı ulusal kişisel sağlık kaydı sistemlerinden biri haline gelmiştir.

E-Nabız sisteminin özellikleri ve başarısı

E-Nabız, Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü tarafından 2015'te başlatılan, 2016-2017'de modern gereksinimleri karşılamak üzere sıfırdan yeniden geliştirilen entegre ulusal kişisel sağlık kaydı ve elektronik sağlık kaydı sistemidir. Sistem, tedavi, koruma, sağlık geliştirme ve ilgili alanlarda 30 farklı hizmet sunmakta, 7/24 erişim sağlamakta, iki dilli arayüz bulundurmakta ve giyilebilir cihazlarla entegre olabilmektedir.

Kullanıcı büyümesi çarpıcıdır: 2018'de 11 milyon kullanıcıdan 2024'te 78 milyon kullanıcıya ulaşılmıştır. Günlük ortalama 1.7 milyon giriş yapılmaktadır. 2023'e kadar 4.5 milyar işlem gerçekleştirilmiş, 220 milyon hekim sorgusu yapılmış, 7.7 milyar ilaç girişi ve 6.3 milyar test işlemi kaydedilmiştir. 240,000 sağlık profesyoneli sistem üzerinden 500 milyon sorgu gerçekleştirmiştir.

Maliyet tasarrufları ve klinik etki

E-Nabız'ın ekonomik etkisi önemlidir. Tekrarlanan radyolojik görüntüleme taleplerinin ortadan kaldırılmasıyla %27.5 tasarruf (750 milyon TL) sağlanmıştır. SGK Medula Sistemi entegrasyonu yoluyla 20 milyar TL kontrol bazlı tasarruf elde edilmiştir. Tekrarlanan test tekrarlarında %50 azalma, laboratuvar incelemelerinde %8 azalma, belirli testlerde %42 azalma ve antibiyotik reçetelerinde %24.3'e düşüş gerçekleşmiştir.

Uluslararası tanınma ve gelecek perspektifi

E-Nabız, World Summit Award "En İyi Sağlık Uygulaması" ödülünü kazanmış ve İngiltere sağlık yetkilileri tarafından model sistem olarak tanınmıştır. 4 Mart 2025'te HIMSS ile imzalanan Dijital Dönüşüm Programı (2025-2027), HIMSS Olgunluk Modellerinin dağıtımını ve doğrulamalarını içermektedir. Türkiye'nin dijital sağlık pazarı 2023'te 1.10 milyar dolar değerinde olup, 2030'da 3.05 milyar dolara ulaşması beklenmektedir.

SONUÇ

Dijital sağlık takip sistemleri 2020-2025 döneminde deneysel uygulamalardan kanıta dayalı klinik pratiğe doğru belirgin bir evrim geçirmiştir. Sistematik derlemeler, randomize kontrollü çalışmalar ve meta-

analizler, bu sistemlerin hastane yeniden yatışlarını %15-76, komplikasyonları %20-58 ve sağlık maliyetlerini %26-40 oranında azalttığını göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün liderliğinde 129 ülke ulusal stratejiler geliştirmiş ve küresel pazar 2030-2034'te 1.9-2.3 trilyon dolara ulaşacaktır.

Giyilebilir cihazlar ve sensör teknolojileri, akıllı saatlerden akıllı yüzüklere, non-invaziv anemi monitörlerinden çok parametreli vücut sensörlerine kadar geniş bir yelpazede klinik uygulamalar sunmaktadır. Bu cihazların validasyon çalışmaları, klinik kabul edilebilir doğruluk seviyelerine ulaştıklarını ve standart kan bazlı laboratuvar yöntemleriyle karşılaştırılabilir sonuçlar verdiklerini göstermektedir.

Sağlık profesyonelleri için başarılı entegrasyon, kapsamlı eğitim programları, iş akışına dikkatli entegrasyon ve sürekli izleme gerektirir. DECODE çerçevesi gibi uluslararası yetkinlik standartları, pratisyen hekimlerin dijital sağlık araçlarını etkili şekilde kullanmalarını desteklemektedir. Benimseme önündeki engeller teknik altyapı, psikolojik direnç ve iş akışı uyumluluk sorunlarını içermekte, ancak kanıtlanmış klinik faydalar, kullanıcı dostu arayüzler ve yeterli eğitim bu engellerin aşılmasına yardımcı olmaktadır.

Türkiye'nin E-Nabız sistemi, 78 milyon kullanıcısı, 28,608 entegre sağlık tesisi ve yıllık milyarlarca liralık tasarruf sağlayan kapsamlı özellik seti ile ulusal ölçekli dijital sağlık dönüşümünün başarılı bir modelini sunmaktadır. Sistem, Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa kurumları tarafından uluslararası alanda referans alınmaktadır. HIMSS ile 2025-2027 Dijital Dönüşüm Programı ortaklığı, Türkiye'nin dijital sağlık liderliğini gelecek on yılda daha da güçlendirecektir.

Önümüzdeki dönemde yapay zeka ve makine öğrenmesinin klinik karar desteğine daha derin entegrasyonu, 5G altyapısının yaygınlaşmasıyla gerçek zamanlı izleme kapasitesinin artması, blok zincir teknolojisinin veri güvenliğini güçlendirmesi ve kişiselleştirilmiş tıp platformlarının geliştirilmesi beklenmektedir. Ancak bu teknolojik ilerlemenin başarısı, dijital eşitsizliklerin giderilmesi, kapsamlı eğitim programlarının sürdürülmesi, birlikte çalışabilirlik standartlarının evrensel olarak benimsenmesi ve hasta merkezli bakım ilkelerinin korunmasına bağlıdır. Sağlık profesyonelleri için dijital sağlık takip sistemleri artık isteğe bağlı değil, 21. yüzyıl tıbbi pratiğinin temel bileşenidir.

KAYNAKLAR

Azim Zadegan M, Aromaa E, Montonen T, Sahlström R, Eriksson P, Leinonen V. (2025). Smart rings in remote monitoring at home: Older patients' perceptions and expectations. Health Expectations, 28(5), e70407. https://doi.org/10.1111/hex.70407

Bowles T, Trentino KM, Lloyd A, Trentino L, Jones G, Murray K, Thompson A, Halpin S, Waterer G. (2024). Outcomes in patients receiving continuous monitoring of vital signs on general wards: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Digital Health, 10, 20552076241288826. https://doi.org/10.1177/20552076241288826

Canaud B, Kooman J, Davenport A, Campo D, Carreel E, Morena-Carrere M, Cristol JP. (2023). Digital health technology to support care and improve outcomes of chronic kidney disease patients: As a case illustration, the Withings toolkit health sensing tools. Frontiers in Nephrology, 3, 1148565. https://doi.org/10.3389/fneph.2023.1148565

Jayousi S, Cinelli M, Bigazzi R, Bianchi S. (2025). Functionality and sustainability of telemedicine for home-based management of patients with chronic kidney disease: The telemechron study. Journal of Nephrology. https://doi.org/10.1007/s40620-025-02348-9

Katz ME, Mszar R, Grimshaw AA, Gunderson CG, Onuma OK, Lu Y, Spatz ES. (2024). Digital health interventions for hypertension management in US populations experiencing health disparities: A systematic review and meta-analysis. JAMA Network Open, 7(2), e2356070. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.56070

Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Chapman M, Crotty M. (2025). Virtual reality for stroke rehabilitation. Cochrane Database of Systematic Reviews, 6(6), CD008349. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub5

Palmer SJ. (2025). Essential medical equipment in community nursing to support patient care at home. British Journal of Community Nursing, 30(9), 427-430. https://doi.org/10.12968/bjcn.2025.0115

Park HY, Kong S, Lee M, Ryu H, Hamakawa Y, Luppi F, Leung JM. (2025). Digital health technologies for improving the management of people with chronic obstructive pulmonary disease. Frontiers in Digital Health, 7, 1640585. https://doi.org/10.3389/fdgth.2025.1640585

Shiraishi M, Yamano Y. (2025). Frontiers in digital technology for remote monitoring and home management in Parkinson's disease. Brain and Nerve, 77(9), 975-980. https://doi.org/10.11477/mf.188160960770090975

Smedslund G, Østerås N, Hestevik CH. (2025). Effects of remote patient monitoring on health care utilization in patients with noncommunicable diseases: Systematic review and meta-analysis. JMIR mHealth and uHealth, 13(1), e68464. https://doi.org/10.2196/68464

Steig A, Miller F, Shreim S, Wilcox J, Sykes C, Whittaker D, Sivaprakasam R, Gupta S, Kuraguntla D. (2024). Remote management of anaemia in patients with end-stage kidney disease using a wearable, non-invasive sensor. Clinical Kidney Journal, 18(1), sfae375. https://doi.org/10.1093/ckj/sfae375

Van Dort BA, Penm J, Ritchie A, Baysari MT. (2022). The impact of digital interventions on antimicrobial stewardship in hospitals: A qualitative synthesis of systematic reviews. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 77(7), 1828-1837. https://doi.org/10.1093/jac/dkac112

Zhuang M, Hassan II, W Ahmad WMA, Abdul Kadir A, Liu X, Li F, Gao Y, Guan Y, Song S. (2025). Effectiveness of digital health interventions for chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. Journal of Medical Internet Research, 27(1), e76323. https://doi.org/10.2196/76323

KRONİK SOLUNUM HASTALIKLARINDA YENİLİKÇİ GÜNCEL TEDAVİLER

Aylin PIHTILI

- Kurum Bilgisi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı, İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-8846-048X
- Mail: draylin02@yahoo.com

1. GİRİŞ

Kronik solunum hastalıkları – başta astım, KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı), interstisyel akciğer hastalıkları (İAH), kistik fibrozis (KF)– dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Son 10–15 yıl içinde bu hastalıkların patobiyolojisinin daha iyi anlaşılması; hedefe yönelik biyolojik ajanlar, antifibrotikler, kistik fibrozis transmembran (CFTR) modülatörleri, dijital sağlık uygulamaları ve yapay zekâ destekli yaklaşımların klinik pratiğe girmesine yol açmıştır. Geleneksel bronkodilatör ve inhaler kortikosteroid temelli tedavilere ek olarak bugün artık:

- Alevlenmeleri ve oral steroid ihtiyacını anlamlı azaltan biyolojik ajanlar,
- Mortalite ve zorlu ekspiratuar 1. sn volüm (FEV_1) kaybını etkileyen tek inhalerde üçlü tedaviler,
- Akciğer fonksiyon kaybını yavaşlatan antifibrotik ilaçlar,
- Genetik düzeyde bozukluğu düzeltmeyi hedefleyen CFTR modülatörleri,
- Tele-tıp, telerehabilitasyon ve yapay zekâ ile kişiselleştirilmiş izlem güncel yönetimin temel bileşenleri hâline gelmiştir.

2. Astımda Yenilikçi Güncel Tedaviler

2.1. Güncel farmakolojik yaklaşım: İnhale kortikosteroid (ICS)–formoterol stratejisi

GINA 2024 raporuna göre erişkin ve adölesan astımda hem hafif hem de orta–ağır basamaklarda gerektikçe veya idame/rahatlatıcı olarak düşük doz ICS–formoterol kullanımı, alevlenme riskini belirgin azaltan "tercih edilen" strateji hâline gelmiştir. Bu paradigma değişimi; sadece kısa etkili β_2 agonist (SABA) kullanımının alevlenme ve mortaliteyi artırdığını gösteren veriler ve ICS içermeyen rahatlatıcı tedaviden kaçınılması önerisine dayanmaktadır.

2.2. Biyolojik tedaviler

Ağır astımda biyolojik tedaviler, son yılların en önemli yeniliğini oluşturmaktadır. Güncel kılavuzlar ve derlemelere göre ağır eozinofilik veya Tip 2 astımda onaylı biyolojik ajanlar şunlardır: omalizumab (anti-IgE), mepolizumab ve reslizumab (anti-IL-5), benralizumab (anti-IL-5Rα), dupilumab (anti-IL-4Rα) ve tezepelumab (anti-TSLP). Bu ajanlar yüksek doz

ICS/uzun etkili β_2 agonist (LABA)'e rağmen kontrolsüz kalan hastalarda yıllık ağır alevlenmeleri %40–70 oranında azaltmakta, oral kortikosteroid (OKS) ihtiyacını düşürmekte, akciğer fonksiyonunu ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir.

2.2.a. Omalizumab (anti-IgE): Omalizumab, serbest IgE'ye bağlanarak IgE'nin mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli FcεRI reseptörlerine bağlanmasını engelleyen bir monoklonal antikordur. Alerjenle tetiklenen erken ve geç faz yanıtını baskılayarak özellikle alerjik fenotipli ağır astım olgularında alevlenme sıklığını ve semptom yükünü azaltır, oral kortikosteroid gereksinimini düşürebilir.

2.2.b. Mepolizumab (anti-IL-5): Mepolizumab, IL-5'i nötralize eden bir IgG1 monoklonal antikordur. Eozinofillerin kemik iliğinde olgunlaşmasını, dolaşıma çıkışını ve dokuda hayatta kalmasını azaltır. Ağır eozinofilik astımda yıllık alevlenme oranını düşürür, kan eozinofil düzeylerini belirgin azaltır ve sıklıkla idame oral kortikosteroid dozunu azaltmaya olanak tanır.

2.2.c. Reslizumab (anti-IL-5): Reslizumab da çözünür IL-5'e bağlanarak eozinofilik inflamasyonu baskılayan bir biyolojik ajandır ve intravenöz yoldan uygulanır. Özellikle yüksek kan eozinofili (örneğin ≥400 hücre/μL) ile seyreden ağır astım olgularında alevlenmeleri azaltır, semptom kontrolünü ve FEV_1 değerlerini iyileştirir.

2.2.d. Benralizumab (anti-IL-5Rα): Benralizumab, IL-5 reseptörünün α alt ünitesine bağlanarak eozinofil ve bazofiller üzerinde belirgin antikor-bağımlı hücresel sitotoksisite (ADCC) yoluyla hücre deplesyonu sağlar. Bu mekanizma sayesinde ağır eozinofilik astımda alevlenmeleri ve OKS kullanımını anlamlı ölçüde azaltır; gerçek yaşam çalışmalarında "remisyon benzeri" klinik duruma ulaşan hasta oranlarının arttığı bildirilmektedir.

2.2.e. Dupilumab (anti-IL-4Rα): Dupilumab, IL-4Rα alt birimine bağlanarak hem IL-4 hem de IL-13 sinyal yolaklarını bloke eder ve Tip 2 inflamasyonu (eozinofili, ekshale nitrik oksit [FeNO] yüksekliği, IgE artışı vb.) baskılar. Ağır Tip 2 astımda alevlenme sayısını azaltır, FEV_1 ve yaşam kalitesini iyileştirir; eşlik eden nazal polipli kronik rinosinüzitli hastalarda da semptom ve polip yükünü anlamlı azaltır.

2.2.f. Tezepelumab (anti-TSLP): Tezepelumab, hava yolu epitelinden salınan "alarmin" sitokinlerinden timik stromal lenfopoietin (TSLP)'i hedefleyen bir monoklonal antikordur. TSLP blokajı ile hem Tip 2 hem de Tip

2 dışı inflamatuvar yolakların üst basamakta baskılanması hedeflenir. Ağır astımda, kan eozinofil düzeyinden bağımsız olarak alevlenmeleri azaltabilmesi, fenotipten görece bağımsız bir biyolojik seçenek olmasını sağlamaktadır.

3. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları ve Fibrotik Süreçlerde Yenilikçi Tedaviler

3.1. Antifibrotik tedaviler: pirfenidon ve nintedanib

İdyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tedavisinde pirfenidon ve nintedanib, uzun süredir antifibrotik temel ajanlar olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda yayınlanan gerçek yaşam kohortlarında her iki ilacın zorlu vital kapasite (FVC) yıllık düşüş hızını yaklaşık %50 oranında azalttığı**,** hastaneye yatışları ve muhtemelen mortaliteyi azalttığı, benzer uzun dönem etkinlik gösterdikleri, ancak yan etki profilleri ve doz ayarlama gereksinimlerinin farklı olduğu bildirilmiştir.

3.1. a. Pirfenidon: Pirfenidon, antifibrotik ve antiinflamatuvar etkileri olan, özellikle idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tedavisinde kullanılan bir ajandır. TGF-β ve diğer profibrotik sitokinlerin ekspresyonunu baskılayarak fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini azaltır; böylece FVC kaybını yavaşlatır ve hastalığın progresyon hızını düşürür. Başlıca yan etkileri arasında iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, dispepsi ve özellikle fotosensitivite ile seyreden deri döküntüleri yer alır. Karaciğer enzimlerinde yükselme sık görülebileceği için tedavi öncesi ve tedavi süresince düzenli karaciğer fonksiyon testleri önerilir. Güneşten korunma, doz titrasyonu ve gastrointestinal yan etkiler için destekleyici tedaviler, ilaca uyumu artırmak açısından önemlidir.

3.1.b. Nintedanib: Nintedanib, çoklu tirozin kinaz inhibitörü olarak VEGFR, FGFR ve PDGFR dâhil çeşitli reseptörleri hedefleyen bir antifibrotik ajandır. İPF'nin yanı sıra çeşitli progresif fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarında da FVC kaybını yavaşlattığı gösterilmiş ve bu alanlarda önemli bir tedavi seçeneği hâline gelmiştir. En sık görülen yan etki gastrointestinal yakınmalar, özellikle diyaredir; bazen doz azaltımı veya geçici kesinti gerektirebilir. Bulantı, kusma ve karın ağrısı da görülebilir. Karaciğer enzim yüksekliği, nadiren hepatik disfonksiyon gelişebileceği için düzenli karaciğer fonksiyon testi takibi önerilir. Ayrıca artmış kanama ve tromboembolik olay

riski nedeniyle kardiyovasküler komorbiditesi olan hastalarda dikkatli hasta seçimi ve yakın izlem gereklidir.

4.KOAH'ta Yenilikçi Güncel Tedaviler

4.1. GOLD 2024 ve fenotip temelli yaklaşım

GOLD 2024 raporu, KOAH yönetiminde semptom düzeyi, alevlenme öyküsü ve eozinofil sayısına dayalı bir kategori sistemi (A, B, E) ile fenotip temelli tedavi yaklaşımını güçlendirmiştir. Özellikle eozinofili ≥300 hücre/μL olan ve sık alevlenen hastalarda başlangıç tedavisi olarak tek inhalerde üçlü tedavi (ICS/LABA/uzun etkili antimuskarinik [LAMA]) önerilmesi, 2024 raporunun önemli yeniliklerindendir.

4.2. Tek inhalerde üçlü tedaviler

Budesonid/glikopironyum/formoterol fumarat ya da flutikazon/umeklidinyum/vilanterol ve benzeri tek inhaler üçlü kombinasyon, hem randomize kontrollü çalışmalarda hem de gerçek yaşam verilerinde; FEV_1 ve akciğer fonksiyonunda anlamlı düzelme, orta–ağır KOAH alevlenmelerinde azalma ve bazı çalışmaların birleşik analizlerinde tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma ile ilişkilendirilmiştir. Üçlü tedavi alan hastalarda, yalnızca bronkodilatör içeren rejimlere kıyasla hastaneye yatış gerektiren alevlenme oranlarında ve acil başvurularda da belirgin azalma bildirilmiştir.

Tek inhalerde üçlü kombinasyon kullanımı, özellikle birden fazla inhaleri olan hastalarda görülen tedaviye uyum sorunlarını azaltarak pratikte önemli bir avantaj sağlar; günlük inhaler sayısının azalması, inhalasyon tekniğinin standartlaşması ve doz atlama riskinin düşmesi ile sonuçlanır. GOLD 2024 raporunda, sık alevlenme öyküsü olan ve kan eozinofil düzeyi yüksek hastalarda başlangıç veya intensifikasyon tedavisi olarak üçlü kombinasyonların önerilmesi, bu klinik verilerin bir yansımasıdır. Böylece, uygun hastalarda tek inhalerde üçlü tedavi; semptom kontrolü, alevlenme önlenmesi ve olası mortalite kazanımları nedeniyle KOAH tedavi algoritmasında merkezi bir konuma yerleşmiştir.

4.3. Klinik Çalışmalardan Kanıtlar

4.3.a. Randomize kontrollü çalışmalar

Büyük faz III çalışmalarda tek inhalerde üçlü tedavinin, ikili tedavilere kıyasla anlamlı üstünlükleri gösterilmiştir. IMPACT çalışmasında, günde tek

doz flutikazon furoat (FF) /umeklidinyum (UMEC) /vilanterol (VI**)** kullanan hastalarda, FF/VI (İKS/LABA) veya UMEC/VI (LAMA/LABA) alan hastalara göre orta–şiddetli alevlenme oranının belirgin derecede azaldığı, FEV_1 değerlerinde ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde (St. George Respiratuvar Anketi) anlamlı iyileşme sağlandığı bildirilmektedir.

Benzer şekilde TRIBUTE ve diğer çalışmalar, tek inhalerde üçlü tedaviyi ikili bronkodilatör kombinasyonları ile karşılaştırmış; orta–çok ağır KOAH'lı, sık alevlenme geçiren hastalarda alevlenme sıklığında ek azalma ve akciğer fonksiyonlarında ek düzelme olduğunu göstermişlerdir.

Ekstra ince partiküllü BDP/FF/GB içeren tek inhaler üçlü kombinasyonla yapılan çalışmalarda ise hem klinik çalışmalarda hem de gerçek yaşam verilerinde FEV_1'de artış, semptom ve dispne skorlarında iyileşme ve alevlenmelerde azalma rapor edilmiştir.

5. Kistik Fibrozda CFTR Modülatörleri

Kistik fibroz (KF), *CFTR* genindeki (7q31.2) patojenik varyantlara bağlı, otozomal resesif geçişli, çok sistemli bir hastalıktır. CFTR, hava yolları, pankreas, gastrointestinal sistem, hepatobiliyer sistem, ter bezleri ve genital sistem gibi birçok epitelyal dokuda klor ve bikarbonat transportundan sorumlu kanaldır. Gen düzeyinde >2.000'den fazla varyant tanımlanmış olup, en sık görülen mutasyon F508del'dir; bu mutasyon, yanlış katlanan CFTR proteininin endoplazmik retikulumda yıkılmasına, hücre yüzeyine ulaşamamasına ve ağır fonksiyon kaybına yol açar.

Klasik KF fenotipinde; kronik bronşiolit/bronşektazi, mukus tıkaçları, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, ekzokrin pankreas yetmezliği, malnütrisyon, KF ilişkili diyabet, KF hepatopatisi ve erkeklerde konjenital bilateral vas deferens agenezisi gibi bulgular izlenir. Multidisipliner bakım ve enfeksiyon/nutrisyon yönetimindeki gelişmelerle birlikte, modern kohortlarda median sağkalım 40 yaşın üzerine çıkmış olsa da, solunum yetmezliği hâlâ temel mortalite nedenidir.

5.1. Üçlü kombinasyon: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) Mekanizma ve Endikasyonlar

Elexacaftor ve tezacaftor, F508del başta olmak üzere sınıf II mutasyonlara bağlı yanlış katlanan CFTR proteinini stabilize eden ve hücre yüzeyine taşınmasını artıran korektör moleküllerdir; ivakaftor ise hücre membranına ulaşmış CFTR kanallarının açık kalma olasılığını artıran bir

potansiyatördür. Aynı anda iki farklı korektörün (ELX + TEZ) ve bir potansiyatörün (IVA) kullanılması, F508del-CFTR ekspresyonunu ve fonksiyonunu tek başına TEZ/IVA'ya göre belirgin olarak artırmaktadır. İn vitro modellerde CFTR fonksiyonunun normalin %50'sine yaklaşan düzeylere kadar kurtarılabildiği gösterilmektedir.

ETI, ilk olarak 2019'da ABD'de ≥12 yaş ve en az bir F508del aleli taşıyan kişilerde onay almış, daha sonra yaş sınırı giderek 6 yaşa ve ardından 2–5 yaş grubuna kadar genişletilmiştir. Avrupa ve birçok ulusal rehberde, uygun genotipe sahip ve yaş kriterlerini karşılayan bireylerde temel CFTR modülatör seçeneği olarak konumlanmaktadır.

5.2. Randomize kontrollü çalışmalar

Orijinal faz 3 çalışmalar, ETI'nin klinik etkinliğini çok net biçimde ortaya koymuştur:

- **Middleton ve ark.**: F508del/minimal fonksiyon (F/MF) genotipli, daha önce modülatör tedaviye yanıt alınamayan erişkin ve adölesan KF hastalarında ETI, 24 hafta sonunda
    - $ppFEV_1$'de ~%14 civarında mutlak artış,
    - CFQ-R solunum alanında klinik anlamlı iyileşme,
    - Pulmoner alevlenmelerde ve hastane yatışlarında belirgin azalma sağlamıştır.
- **Heijerman ve ark.**: F508del homozigot hastalarda ETI, TEZ/IVA'ya kıyasla
    - $ppFEV_1$'de ~10 puanlık ek artış,
    - Alevlenme oranlarında azalma,
    - Beslenme durumu ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme ile üstünlüğünü göstermiştir.
- **Zemanick ve ark.**: 6–11 yaş arası, en az bir F508del aleli taşıyan çocuklarda 24 haftalık faz 3, açık etiketli çalışmada ETI'nin
    - FEV_1, vücut kitle indeksi, CFQ-R skorları ve ter klorürü üzerinde erişkinlere benzer bir fayda sağladığı ve çocuk yaş grubunda da güvenli ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

Bu veriler, yaş grupları ve genotipler arasında tutarlı şekilde ETI'nin güçlü ve hızlı klinik etki sağladığını ortaya koymuştur. Uzun süreli faz 3 uzatma çalışmalarında 96–144 haftaya kadar izlemde FEV_1, vücut kitle indeksi ve alevlenme oranlarındaki kazanımların büyük ölçüde korunduğu bildirilmiştir.

6. Dijital Sağlık, Tele-Tıp ve Yapay Zekâ ile Entegre Yönetim

Kronik solunum hastalıklarının yönetiminde yenilikçi tedaviler yalnızca ilaç molekülleriyle sınırlı değildir; bakım modelleri de hızla dönüşmektedir.

6.1. Dijital sağlık ve e-sağlık platformları

Akıllı telefon uygulamaları, giyilebilir cihazlar ve web temelli platformlar, astım ve KOAH hastalarında semptom takibi, inhaler kullanımı, egzersiz ve tedavi uyumunun izlenmesine olanak tanımaktadır. 2024–2025 tarihli meta-analizler, bu dijital müdahalelerin dispne, FEV_1, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve alevlenme oranları üzerine pozitif etkisi olduğunu göstermektedir.

6.2. Tele-tıp ve uzaktan izlem

Tele tıp, sağlık profesyoneli ile hastanın coğrafi olarak farklı konumlarda olduğu durumlarda bilgi ve iletişim teknolojileri aracılığıyla tanı, tedavi ve izlem hizmetlerinin sunulması olarak tanımlanır. KOAH ve astım gibi kronik hastalıklarda tele tıp;

- Evden tele-izlem (telemonitoring),
- Görüntülü konsultasyon,
- Uzaktan solunum rehabilitasyonu,
- E-reçete ve dijital eğitim programları

gibi farklı bileşenlerden oluşabilmektedir

KOAH için yapılan randomize kontrollü çalışmalar, ev temelli telemonitoring programlarının alevlenmeler sırasında erken uyarı sağlayarak hastaneye yatış sayısını ve acil başvuruları azaltabildiğini göstermiştir. Telemonitoring sistemlerinde hastalar genellikle günlük semptom skorlarını, oksijen satürasyonu, kalp hızı ve bazen de ev spirometresi veya osilometri ile ölçülen akciğer fonksiyon parametrelerini sisteme iletmektedir. Bu veriler

klinisyenler tarafından izlenebilmekte veya otomatik karar destek algoritmalarına entegre edilmektedir. Tele-tıp uygulamaları; inhaler tekniğinin video görüşme ile düzeltilmesi, sürekli oksijen veya noninvaziv ventilasyon kullanan hastaların uzaktan izlenmesi, erken alevlenme tespiti ve sigara bırakma desteği gibi alanlarda yaygınlaşmaktadır. Sistematik derlemeler, tele-tıp programlarının KOAH'ta inhaler tekniği, ilaç uyumu ve sağlık eğitimi üzerinde anlamlı iyileşme sağladığını bildirmektedir.

6.3. Yapay zekâ ve büyük veri

Yapay zekâ (YZ) ve özellikle makine öğrenmesi ile derin öğrenme yöntemleri, son yıllarda solunum tıbbına güçlü biçimde entegre olmaya başlamıştır. YZ uygulamaları; görüntü analizi, solunum fonksiyon testlerinin yorumlanması, alevlenme tahmini, risk sınıflaması ve kişiselleştirilmiş tedavi planlaması gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Astım ve KOAH başta olmak üzere kronik solunum hastalıklarında YZ algoritmaları:

- Elektronik sağlık kayıtları, spirometri, giyilebilir sensör verileri ve çevresel maruziyetleri birleştirerek alevlenme tahmini,
- Hastalık fenotiplemesi ve endotiplemesi,
- Tedavi yanıtının öngörülmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi planlanması konularında umut vaat etmektedir.

YZ algoritmaları, spirometri, difüzyon kapasitesi ve osilometri gibi solunum fonksiyon testlerinden elde edilen çok boyutlu verilerle eğitilerek astım ve KOAH'ı daha doğru sınıflandırabilmekte, obstrüktif ve restriktif paternleri ayırt edebilmekte ve hastalık şiddetini tahmin edebilmektedir. Ayrıca akciğer tomografileri ve radyografi görüntülerinin otomatik analizi ile amfizem dağılımı, bronş duvar kalınlığı ve diğer yapısal değişiklikler nicel olarak ölçülebilmekte, bu da fenotip temelli tedavi yaklaşımlarını desteklemektedir.

Makine öğrenmesi tabanlı modeller, semptom skorları, inhaler kullanımı, fiziksel aktivite düzeyi, uyku parametreleri ve çevresel hava kirliliği gibi çok sayıda girdiyi kullanarak KOAH ve astım alevlenmelerini günler öncesinden tahmin etmeye yönelik olarak geliştirilmiştir. Bu sayede, alevlenme riski yüksek hastalar için proaktif ilaç ayarlamaları veya daha sık takip planlanabilmektedir. Astım ve KOAH yönetiminde YZ, kişiselleştirilmiş inhaler tedavi rejimlerinin oluşturulması, hedefe yönelik

biyolojik tedavi adaylarının belirlenmesi ve rehabilitasyon programlarının yoğunluğunun bireye göre ayarlanması gibi alanlarda da kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

Althobiani, M. A., Russell, A.-M., Jacob, J., et al. (2025). The role of digital health in respiratory diseases management: A narrative review of recent literature. Frontiers in Medicine, 12, Article 1361667.doi:10.3389/fmed.2025.1361667.

Barbosa, M. T., Sousa, C. S., & Morais-Almeida, M. (2022). Telemedicine in the management of chronic obstructive respiratory diseases: An overview. In S. L. Linwood (Ed.), Digital health (Chap. 10). Exon Publications. PMID: 35605079.

Chronic Respiratory Diseases Collaborators. (2023). Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: An update from the Global Burden of Disease Study 2019. EClinicalMedicine, 59, Article 101936.doi:10.1016/j.eclinm.2023.101936.

Global Initiative for Asthma. (2024). Global strategy for asthma management and prevention (2024 update). Fontana, WI: GINA; 2024. Available from: ginasthma.org.

Heijerman, H. G. M., McKone, E. F., Downey, D. G., Van Braeckel, E., Rowe, S. M., Tullis, E., Mall, M. A., Welter, J. J., Ramsey, B. W., McKee, C. M., Marigowda, G., Moskowitz, S. M., Waltz, D., Sosnay, P. R., Simard, C., Ahluwalia, N., Xuan, F., Zhang, Y., Taylor-Cousar, J. L., & McCoy, K. S. (for the VX17-445-103 Trial Group). (2019). Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: A double-blind, randomised, phase 3 trial. The Lancet, 394(10212), 1940–1948.

Huh, J. Y., Lee, J. H., & Song, J. W. (2023). Efficacy and safety of combination therapy with pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Frontiers in Pharmacology, 14, Article 1301923. doi:10.3389/fphar.2023.1301923.

Hussain, A., Marlowe, S., Ali, M., et al. (2024). A systematic review of artificial intelligence applications in the management of lung disorders. Cureus, 16(1), e51581doi:10.7759/cureus.51581

Kolb, M., Flaherty, K. R., Fell, C. D., et al. (2023). Long-term treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with pirfenidone: Safety and real-world experience from European registries. European Respiratory Journal, 61(2), Article 2201015.

Lalla, F., Latella, A., Varone, F., et al. (2025). Long-term treatment with nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: A comparative, real-world cohort study. BMC Pulmonary Medicine, 25, Article 455. https://doi.org/10.1186/s12890-025-03916-2

Lipson, D. A., Barnhart, F., Brealey, N., Brooks, J., Criner, G. J., Day, N. C., Dransfield, M. T., Halpin, D. M. G., Han, M. K., Jones, C. E., Kilbride, S., Lange, P., Lomas, D. A., Martinez, F. J., Singh, D., Tabberer, M., Wise, R. A., & Pascoe, S. J. (for the IMPACT Investigators). (2018). Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. The New England Journal of Medicine, 378(18), 1671–1680. doi: 10.1056/NEJMoa1713901.

McBennett, K. A., Davis, P. B., & Konstan, M. W. (2022). Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges. Pediatric Pulmonology, 57(Suppl 1), S5–S12. doi: 10.1002/ppul.25733.

Maher, T. M., Brown, K. K., Kreuter, M., et al. (2024). Safety and effectiveness of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and other progressive fibrosing interstitial lung diseases: Pooled analysis of real-world data. Respiratory Medicine, 216, Article 107496.

Middleton, P. G., Mall, M. A., Dřevínek, P., Lands, L. C., McKone, E. F., Polineni, D., Ramsey, B. W., Taylor-Cousar, J. L., Tullis, E., Vermeulen, F., Marigowda, G., McKee, C. M., Moskowitz, S. M., Nair, N., Savage, J., Simard, C., Tian, S., Waltz, D., Xuan, F., Rowe, S. M., & Jain, R. (for the VX17-445-102 Study Group). (2019). Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. The New England Journal of Medicine, 381(19), 1809–1819.

Muro, S., Seki, M., Hurst, J. R., Petullo, D., Marshall, J., Bowen, K., Darken, P. F., Duncan, E. A., Megally, A., & Patel, M. (2024). Triple therapy with budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate versus dual therapies for patients with COPD and phenotypic features of asthma: A pooled post hoc analysis of KRONOS and ETHOS. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 19, 2729–2737 doi: 10.2147/COPD.S478349.

Papi, A., Vestbo, J., Fabbri, L., Corradi, M., Prunier, H., Cohuet, G., Guasconi, A., Montagna, I., Vezzoli, S., Petruzzelli, S., Scuri, M., Roche, N., & Singh, D. (2018). Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. The Lancet, 391(10125), 1076–1084. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.

Shah, P. A., & Brightling, C. (2023). Biologics for severe asthma—Which, when and why? Respirology, 28(8), 709–721. doi: 10.1111/resp.14520

Singh, D. (2018). Single inhaler triple therapy with extrafine beclomethasone, formoterol, and glycopyrronium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 19(11), 1279–1287.doi: 10.1080/14656566.2018.1498841

Tan, L. D., Nguyen, N., Lopez, E., Peverini, D., Shedd, M., Alismail, A., & Nguyen, H. B. (2025). Artificial intelligence in the management of asthma: A review of a new frontier in patient care. Journal of Asthma and Allergy, 18, 1179–1191.doi: 10.2147/JAA.S535264.

Venkatesan, P. (2024). GOLD COPD report: 2024 update. The Lancet Respiratory Medicine, 12(1), 15–16. doi:10.1016/S2213-2600(23)00461-7.

Walker, P. P., Pompilio, P. P., Zanaboni, P., Bergmo, T. S., Prikk, K., Malinovschi, A., Montserrat, J. M., Middlemass, J., Šonc, S., Munaro, G., Marušič, D., Sepper, R., Rosso, R., Siriwardena, A. N., Janson, C., Farré, R., Calverley, P. M. A., & Dellaca', R. L. (2018). Telemonitoring in chronic obstructive pulmonary disease (CHROMED): A randomized clinical trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 198(5), 620–628.doi: 10.1164/rccm.201712-2404OC.

Xu, W., Wu, T., Zhou, Z., & Zuo, Z. (2023). Efficacy and safety profile of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor triple therapy on cystic fibrosis: A systematic review and single-arm meta-analysis. Frontiers in Pharmacology, 14, Article 1275470 doi:10.3389/fphar.2023.1275470.

Zemanick, E. T., Taylor-Cousar, J. L., Davies, J., Gibson, R. L., Mall, M. A., McKone, E. F., McNally, P., Ramsey, B. W., Rayment, J. H., Rowe, S. M., Tullis, E., Ahluwalia, N., Chu, C., Ho, T., Moskowitz, S. M., Noel, S., Tian, S., Waltz, D., Weinstock, T. G., Xuan, F., Wainwright, C. E., & McColley, S. A. (2021). A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 203(12), 1522–1532 doi: 10.1164/rccm.202102-0509OC.

Zhuang, M., Hassan, I. I., Ahmad, W. M. A. W., Abdul Kadir, A., Liu, X., Li, F., Gao, Y., Guan, Y., & Song, S. (2025). Effectiveness of digital health interventions for chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. Journal of Medical Internet Research, 27, e76323. doi: 10.2196/76323

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KARDİYOVASKÜLER RİSK YÖNETİMİ

Hasan SALUR

- Kurum Bilgisi: İç Hastalıkları, Antalya Şehir Hastanesi, Antalya/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0007-4533-9138
- Mail: hasansalur2013@gmail.com

GİRİŞ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), böbreğin yapısal ve/veya işlevsel özelliklerinde, en az üç ay süreyle devam eden bozulma olarak tanımlanmaktadır. Yapısal veya işlevsel bozukluklar; glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına düşmesi ve/veya böbrek hasarını gösteren bulgulardan en az birinin varlığı ile tanımlanır. Bu bulgular arasında albuminüri, tekrarlayan hematüri, idrar sediment anormallikleri, tubulointerstisyel hastalıklar, görüntüleme yöntemleri ile saptanan patolojiler, histopatolojik olarak böbrek hasarı göstergeleri veya böbrek transplantasyon öyküsü yer alır. KBH, GFR düzeyi ve albuminüri derecesine göre sınıflandırılmaktadır (Şekil-1).

KDIGO: GFR ve Albüminüri Kategorilerine Göre KBH Prognozu

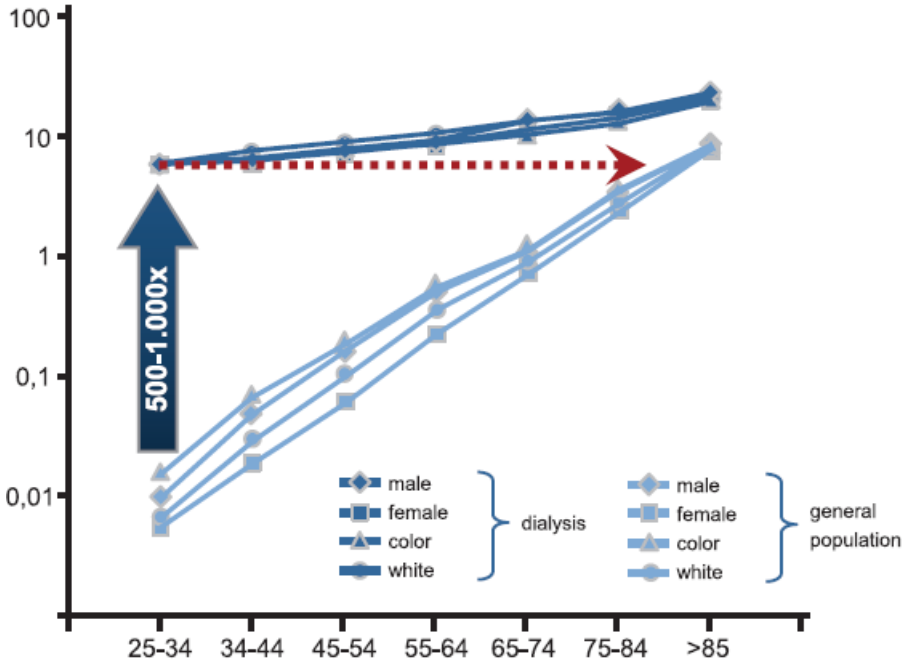
GFR kategorileri (ml/dk/1,73 m²) Tanım ve aralık		Persistan albüminüri kategorileri Tanım ve aralık		
		A1	A2	A3
		Normal–hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi artmış
		<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
G1	Normal veya yüksek	≥90		
G2	Hafif azalmış	60–89		
G3a	Hafif–orta derecede azalmış	45–59		
G3b	Orta–ileri derecede azalmış	30–44		
G4	İleri derecede azalmış	15–29		
G5	Böbrek yetmezliği	<15		

Şekil-1. Küresel Böbrek Hastalığı Sonuçlarını İyileştirme Girişimi (KDIGO) Tarafından Kullanılan KBH Evrelemesi

Şekilde diyaliz gereksinimi gelişme riski ile kardiyovasküler hastalık dâhil olmak üzere klinik açıdan önemli sonlanım noktalarına ilişkin risk düzeyleri gösterilmektedir; yeşil renk düşük riski, sarı renk orta derecede artmış riski, turuncu renk yüksek riski ve kırmızı renk çok yüksek riski temsil etmektedir.

KBH olan hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) insidansı belirgin şekilde yüksektir ve KVH, bu hasta grubunda başlıca mortalite nedenidir. Evre 4–5 KBH'si olan bireylerin yaklaşık yarısında KVH mevcuttur ve bu hasta grubundaki ölümlerin %40–50'si kardiyovasküler (KV)

olaylara bağlı olarak gerçekleşmektedir (Şekil-2). Öte yandan KBH'li hastaların önemli bir kısmı renal replasman tedavisi gerektiren evre 5 hastalığa ilerlemeden önce KV nedenlerle kaybedilmektedir. Albuminüri**,** nefropatinin erken bir göstergesi olup böbrek hastalığı olan ve olmayan popülasyonlarda kardiyorenal risk ile sürekli ve bağımsız bir ilişki göstermektedir. Yüksek albuminüri düzeyleri; GFR'den bağımsız olarak böbrek yetmezliği gelişimi, KVH ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artışla ilişkilidir (Foley RN ve ark., 1998; Stevens PE ve ark., 2007; Liao JN ve ark., 2015).



Şekil-2. Genel Popülasyonda ve Diyaliz Hastalarında Kardiyovasküler Mortalite (Joachim Jankowski ve ark.). *Son dönem böbrek hastalığı bulunan 25–34 yaş grubundaki bireylerde yıllık mortalite oranı 500–1000 kat artmış olup, bu düzey yaklaşık 85 yaşındaki genel popülasyonun mortalite oranına karşılık gelmektedir.*

KBH'nin en sık etyolojik nedenleri diyabet ve hipertansiyon olup, bu iki komorbidite aynı zamanda KVH için başlıca risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle KBH hastaları, genel popülasyona kıyasla KVH açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Bununla birlikte, diyalize girmeyen KBH'lilerde yapılan çalışmalarda diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi majör KV risk faktörleri için düzeltme yapılsa dahi, KBH'nin KVH riski üzerindeki bağımsız etkisinin devam ettiği gösterilmiştir (Liyanage T ve ark., 2015).

KVH riskinin öngörülmesinde, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından önerilen *SCORE* ve *SCORE2-OP* ile Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından önerilen *Pooled Cohort Equation* gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır. KBH'nin KVH riskini artırdığını ortaya koyan çok sayıda çalışmaya rağmen, bu risk tahmin modellerinde KBH'ye özgü parametrelere yer verilmemektedir. Bu nedenle AHA, inme, miyokard infarktüsü (MI) ve kalp yetmezliği gibi KV olayları kapsayan sonlanım noktalarını öngörmek amacıyla; hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon ve sigara kullanımı gibi geleneksel risk faktörlerine ek olarak GFR ve albuminüri düzeylerini de içeren *PREVENT* adlı yeni bir risk skorlama sistemini önermektedir.

KBH olan bireylerde koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), sol ventrikül hipertrofisi, perikardit, inme, aritmi, ani kardiyak ölüm, kalp kapak hastalığı ve periferik vasküler hastalık gibi çeşitli KV hastalıklar görülebilmektedir.

Patogenez

KBH'de KVH gelişimi için geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri tanımlanmıştır. Geleneksel risk faktörleri arasında hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, sigara kullanımı yer alırken geleneksel olmayan risk faktörleri arasında vasküler kalsifikasyon, oksidatif stres, inflamasyon, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu gibi mekanizmalar sayılabilir (Tablo-1). Geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerinin etkileşimi, KBH'li hastalarda KV hastalık gelişimini hızlandırmakta ve komplikasyon riskini artırmaktadır. Bu nedenle geleneksel ve KBH'ye özgü risk faktörlerinin eş zamanlı dikkate alınması, kardiyovasküler komplikasyonları önlemede kritik rol oynar.

Tablo-1. KBH'de Geleneksel ve Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri	Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri
Diyabet	Vasküler kalsifikasyon
Hipertansiyon	İnflamasyon
Dislipidemi	Oksidatif stres
Sigara	RAAS aktivasyonu
Sol ventrikül hipertrofisi	Ekstrasellüler sıvı fazlalığı
İleri Yaş	Albuminüri
Erkek Cinsiyet	Malnutrisyon
Ailede KVH öyküsü	Anemi

Vasküler düz kas hücreleri damar duvarının medial tabakasında yer alır. KBH bulunan bireylerde bu hücreler kontraktil fenotipten sentetik fenotipe geçiş göstererek vasküler kalsifikasyon sürecine aktif olarak katkıda bulunur. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, KBH'li hastalarda vasküler kalsifikasyon prevalansı ve şiddeti belirgin şekilde artmıştır. Kemik-mineral bozukluklarının eşlik ettiği bu süreçte serum fosfor, paratiroid hormon (PTH) ve fibroblast growth faktör-23 (FGF-23) düzeylerindeki artış, vasküler kalsifikasyonu ve kalp kapak kalsifikasyonunu hızlandırmakta; buna bağlı olarak damar duvarı sertliği artmakta ve vasküler kompliyans azalmaktadır. Vasküler kompliyansın azalmasına bağlı olarak arteriyel sertlik artar; bunun sonucunda sistolik kan basıncı yükselirken diyastolik kan basıncı düşer ve nabız basıncı genişler. Artmış sistolik kan basıncı sol ventrikül afterload'unu artırarak sol ventrikül hipertrofisinin gelişimine zemin hazırlar. Öte yandan, diyastolik kan basıncındaki düşüş koroner perfüzyon basıncını azaltır ve buna bağlı olarak miyokardiyal iskemi riski artar (Brandenburg VM ve ark., 2016).

Sol ventrikül hipertrofisi, KBH bulunan bireylerin yaklaşık üçte birinde görülür ve hastalığın tüm evrelerinde tespit edilebilir. KBH'nin tüm evrelerinde artmış mortalite ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Renal replasman tedavisi alan hastalarda görülme sıklığı %70–80 düzeylerine ulaşmaktadır. Hipertansiyon ve hipervolemiye bağlı olarak sol ventrikülün iş yükü artar. Artan iş yüküne karşı başlangıçta kompansatuvar bir yanıt olarak sol ventrikül hipertrofisi ortaya çıkar. Ancak zamanla kardiyak fibroblastların proliferasyonu sonucu kapillerler ile kardiyomiyositler arasında kollajen birikimi artar ve miyokardiyal fibrozis gelişir. Bu süreç, sol ventrikül rijiditesinin artmasına ve diyastolik fonksiyonun bozulmasına yol açarak maladaptif bir sürece dönüşür ve kalp yetmezliği ile sonuçlanır. KBH'de hastalığa özgü bazı spesifik faktörler de sol ventrikül hipertrofisi gelişimine neden olur. Bu faktörler arasında üremik toksinler, elektrolit değişiklikleri, oksidatif stres, inflamasyon ve anemi sayılabilir.

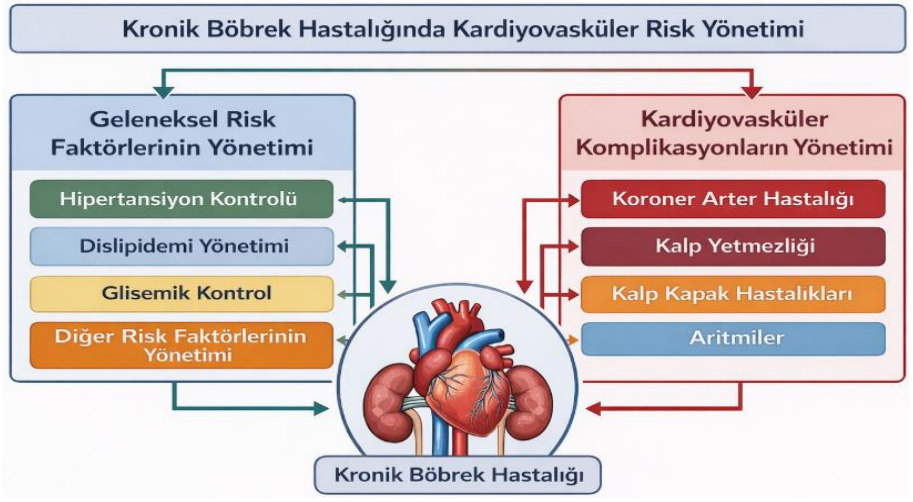
KBH'de böbrek fonksiyonlarının azalmasına paralel olarak sistemik inflamasyon belirginleşir. Artan proinflamatuvar mediyatörler, damar yatağında endotelyal disfonksiyonu tetikler ve inflamatuvar hücrelerin damar duvarına geçişini kolaylaştırır. KBH; üremi, oksidatif stres, tekrarlayan enfeksiyonlar, dislipidemi, malnütrisyon, hipervolemi, diyaliz uygulamaları, periodontal hastalıklar ve inflamatuvar mediyatörlerin yetersiz eliminasyonu gibi çok sayıda mekanizma aracılığıyla artmış inflamatuvar yanıt için uygun bir ortam oluşturur. Süreklilik gösteren bu düşük dereceli inflamatuvar durum,

endotelyal disfonksiyonu derinleştirir ve ateroskleroz gelişimini hızlandırarak KV morbidite ve mortalitenin artmasına yol açar (Kadatane ve ark., 2023).

Sonuç olarak, KBH'de vasküler düz kas hücrelerinde fenotip değişimi, mineral-kemik bozuklukları, persistan düşük dereceli inflamasyon ve hemodinamik yük artışı gibi birbirini tetikleyen patofizyolojik mekanizmalar ilerleyici KV hasara yol açmaktadır. Bu süreçler vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz ve endotelyal disfonksiyonun derinleşmesine; sol ventrikül hipertrofisi ve miyokardiyal fibrozisin gelişimine zemin hazırlamakta, nihayetinde miyokardiyal iskemi ile kalp yetmezliği gelişimine neden olarak KBH'li hastalarda KV morbidite ve mortaliteyi belirgin şekilde artırmaktadır.

KBH'de KVH Risk Yönetimi

Kan basıncının hedef aralığa düşürülmesi, glisemik kontrolün sağlanması ve lipid profilinin optimize edilmesini kapsayan bütüncül risk faktörü yönetimi, KBH'de KVH riskinin azaltılmasındaki temel yaklaşımdır. Bununla birlikte, KBH'de KAH, kalp yetmezliği, aritmiler, kapak hastalıkları ve diğer kardiyak komplikasyonların erken tanı ve etkin tedavisi, riskin daha da azaltılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, KBH'li hastalarda KVH^nin yönetimi; evreye özgü risk değerlendirmesi, renal fonksiyonlar dikkate alınarak tedavi seçeneklerinin bireyselleştirilmesi ve multidisipliner yaklaşımın benimsenmesini gerektirir. Güncel kılavuzlar ve klinik çalışmalar, erken müdahale ve kanıta dayalı tedavi stratejilerinin KV morbidite ve mortaliteyi anlamlı ölçüde azaltabildiğini ortaya koymaktadır (Şekil-3).



Şekil-3. Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Risk Yönetimi

Hipertansiyon Yönetimi

Hipertansiyon, KVH ve KBH gelişiminde başlıca risk faktörlerinden biridir ve kan basıncının hedef aralığa düşürülmesi KBH'li hastalarda hem KV hem de renal sonuçları olumlu yönde etkilemektedir. Sistolik kan basıncında sağlanan her 10 mmHg'lik düşüşün, KVH riskinde anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. RAAS inhibitörleri, KV koruyucu etkilerinin yanı sıra renal fonksiyonların progresyonunu ve miyokardiyal fibrozisi yavaşlatır; bu nedenle KBH'de birinci basamak antihipertansif tedavi olarak tercih edilmektedir (Williams B ve ark., 2018).

Güncel kılavuzlara göre, KBH'de kan basıncı hedefinin belirlenmesinde tolere edilebilirlik, böbrek fonksiyon düzeyi ve eşlik eden klinik durumlar dikkate alınmalı; agresif kan basıncı düşürme stratejileri ise hasta bazında bireyselleştirilmelidir. 2024 KDIGO kılavuzunda, tolere edilebildiği durumlarda standart ofis kan basıncı ölçümleri esas alınarak KBH'li hastalarda sistolik kan basıncının <120 mmHg düzeyine indirilmesi önerilmektedir. Buna karşılık 2024 ESC kılavuzu, GFR'si >30 mL/dk/1,73 m² olan orta ve ileri evre KBH'li erişkinlerde, tolere edilebilirlik koşuluyla hedef sistolik kan basıncını 120–129 mmHg aralığında tanımlamaktadır. Daha düşük GFR'ye sahip bireylerde ve böbrek nakli alıcılarında ise kan basıncı hedefinin bireysel klinik özelliklere göre belirlenmesi tavsiye edilmektedir. 2025 AHA kılavuzu ise, sistolik kan basıncının <130 mmHg olacak şekilde hedeflenmesini ve intensif tedavinin bireysel risk–yarar dengesi gözetilerek uygulanmasını önermektedir. 2025 yılında yayımlanan Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'na göre, KBH'de artmış kan basıncı bulunan (sistolik 130–139 mmHg, diyastolik 80–89 mmHg) ve üç aylık non-farmakolojik yaklaşımlara rağmen kontrol sağlanamayan albüminürik hastalarda (albüminüri >30 mg/gün) tüm olgular için antihipertansif tedavi başlanması önerilmektedir. Bu hastalarda ilk seçenek olarak monoterapi şeklinde RAAS blokörü tercih edilmelidir. Kan basıncının ≥140/90 mmHg olduğu durumlarda ise tedaviye doğrudan kombinasyon tedavisi ile başlanması tavsiye edilmektedir. Tedavi hedefi olarak sistolik/diastolik kan basıncının 120–130/70–80 mmHg aralığında tutulması önerilmekte; günlük proteinüri miktarı >1 g olan hastalar ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı gibi özel KBH gruplarında ise hedef kan basıncının ilgili kılavuzlar doğrultusunda bireyselleştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Glisemik Kontrol

Diyabet, dünya genelinde KBH'nin en sık görülen etyolojik nedeni olup, KBH prevalansındaki artışın başlıca belirleyicilerinden biridir; buna bağlı olarak diyabetik bireylerde hem böbrek yetmezliği progresyonu hem de KV morbidite ve mortalite riski belirgin şekilde artmaktadır. Etkin glisemik kontrol, diyabetik nefropati ve retinopati başta olmak üzere diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonların gelişimini azaltmaktadır. Bununla birlikte, çalışmalar glisemik kontrolün makrovasküler olaylar üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle ileri yaşta, diyabet süresi uzun, eşlik eden komorbiditeleri bulunan ve hipoglisemi riski yüksek tip 2 diyabetli hastalarda daha esnek glisemik kontrol hedeflerinin tercih edilmesi önerilmektedir.

İleri evre KBH, glukoz ve insülin metabolizmasını belirgin biçimde bozar. Azalmış renal insülin klirensi, böbreğe özgü glukoneogenez kapasitesinin kaybı ve üremiye bağlı metabolik değişiklikler glisemik regülasyonu zorlaştırır. Özellikle son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz uygulamalarının da etkisiyle glisemik dalgalanmalar sık görülür; bu durum hem hipoglisemi hem de hiperglisemi ataklarının artmasına yol açar. Ulusal Böbrek Vakfı–Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (NKF-KDOQI) kılavuzları, KBH'li hastaların çoğunda HbA1c hedefini yaklaşık %7 olarak önermektedir. Ancak yaşam beklentisi kısa, komorbidite yükü fazla veya hipoglisemi riski yüksek olan ileri evre KBH hastalarında NKF-KDOQI ve diğer diyabet kılavuzlarında, HbA1c'nin %7–8 aralığında tutulduğu daha esnek ve bireyselleştirilmiş bir yaklaşım önerilmektedir (Galindo ve ark. ,2020).

Sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri ile yürütülen geniş ölçekli KV sonuç çalışmaları, bu ajanların özellikle yüksek KV risk taşıyan tip 2 diyabetli bireylerde kullanımının majör KV olayların azalmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu ajanlar, KV yararlarının yanı sıra böbrek fonksiyon kaybının progresyonunu yavaşlatıcı koruyucu etkiye de sahiptir. Güncel kılavuzlar, KVH öyküsü veya çoklu KV risk faktörü bulunan tip 2 diyabetli hastalarda, KBH varlığına bakılmaksızın SGLT2 inhibitörleri ve/veya GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımını önermektedir (Fernández ve ark. ,2023).

Dislipidemi Yönetimi

KBH'de genellikle hipertrigliseridemi ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri gibi tipik bir lipid profili görülür; buna karşılık düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri çoğunlukla normal sınırlardadır.

Statinler, KBH'de LDL kolesterol düzeyini düşürmede etkin ve güvenli olmakla birlikte, lipit düşürücü tedavilerin KV risk azaltıcı etkisi KBH'nin evresine bağlı olarak değişmektedir. 2776 hemodiyaliz hastası ile yürütülen *AURORA* (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis) çalışmasında, rosuvastatinin plaseboya kıyasla KV olaylara bağlı ölüm, non-fatal MI, non-fatal inme ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir. İleri evre KBH bulunanlarla yürütülen *SHARP* (Study of Heart and Renal Protection) çalışmasında, simvastatin ve ezetimib kombinasyonu plaseboya kıyasla KV ölüm, non-fatal MI, non-fatal inme veya koroner revaskülarizasyonu içeren bileşik sonlanımda %17'lik bir göreli risk azalması sağlamıştır. Ancak kombinasyon tedavisi, diyaliz grubunda belirgin bir risk azaltımı oluşturamamıştır. Bu bulgular, diyaliz alan ve KVH eşlik eden hastalarda statinlerin belirgin bir etkinlik göstermediğini, ancak KBH olup diyaliz almayan hastalarda fayda sağladığını ortaya koymaktadır (Fellstrom ve ark., 2003; Baigent ve ark., 2003).

Bu çalışmalar ışığında KDIGO, lipid tedavisinde 50 yaş ve üzeri evre 1–2 KBH'de statin; evre 3–5 KBH'de ise statin veya statin+ezetimib kombinasyonunu önermektedir. 18–49 yaş grubunda yalnızca yüksek riskli hastalara statin başlanması önerilirken, diyalize giren hastalarda yeni statin tedavisine başlanmaması; halihazırda statin kullanan hastalarda ise tedavinin sürdürülmesi tavsiye edilmektedir. Tedavide hedef LDL kolesterol düzeyi için ESC kılavuzu, evre 3 KBH'de <70 mg/dL, evre 4–5 KBH olup diyalize girmeyen hastalarda <55 mg/dL'yi önermektedir.

KBH'de KV Komplikasyonların Yönetimi

KBH'de KAH Yönetimi

KBH'si bulunan ve akut koroner sendrom (AKS) ile başvuran hastalara, genel popülasyonla benzer tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır. Bununla birlikte, bu grupta kanıta dayalı çalışmalar sınırlı olup, mortalite oranları daha yüksektir.

İleri evre KBH ile birlikte kronik iskemik kalp hastalığı bulunan hastalarda, erken invaziv girişim ve medikal tedavi ile yalnızca konservatif

tedavi modalitelerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda; herhangi bir nedenle ölüm, non-fatal MI, tüm nedenlere bağlı mortalite ve KV mortalite açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Benzer bulgular, renal transplantasyon listesine alınan hastalarda da geçerlidir. Bu nedenle, ileri evre KBH ve kronik iskemik kalp hastalığı bulunan bireylerde, renal transplantasyon bekleme listesine alınmadan önce rutin koroner anjiyografi veya revaskülarizasyon yapılması önerilmemektedir (Bangalore ve ark., 2018).

Genel populasyonda KVH riski yüksek bireylerde antiplatelet tedavi primer korunma amacıyla önerilmektedir. Buna karşın, KBH'li hastalarda antiplatelet tedavinin primer korunmadaki etkinliğine ilişkin bulgular tartışmalıdır. Ayrıca bu hasta grubunda artmış kanama riski, antiplatelet tedavinin potansiyel yararını sınırlayan önemli bir faktördür. Bu nedenle KDIGO; KAH veya klinik aterosklerotik KVH öyküsü bulunmayan KBH'li hastalarda primer korunmada aspirin kullanımını önermemekte, yalnızca sekonder korunma kapsamında değerlendirmektedir. Bununla birlikte, KVH riskinin çok yüksek, kanama riskinin ise düşük olduğu seçilmiş olgularda, hasta ile paylaşılan karar süreci sonrasında düşük doz aspirin tedavisi bireyselleştirilmiş olarak değerlendirilebilir. Ancak bu yaklaşım, güçlü kılavuz önerileriyle desteklenmemektedir. Bu nedenle, hem diyaliz hem de prediyaliz hastalarını kapsayan, antiplatelet tedavinin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KBH'de KKY Yönetimi

KKY, ejeksiyon fraksiyonuna (EF) göre düşük EF'li KY (HFrEF; EF<%40), hafif-düşük EF'li KY (HFmrEF EF %40–49) ve korunmuş EF'li KY (HFpEF; EF≥%50) olmak üzere üç grupta sınıflandırılmaktadır. HFrEF'de KV sonlanım çalışmalarından elde edilen kanıtlar doğrultusunda mortaliteyi azalttığı gösterilen temel tedavi ajanları; anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) , beta-blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), anjiyotensin reseptör–neprilisin inhibitörleri (ARNI) ve SGLT2 inhibitörleridir (Tablo 2-3). Ancak bu verilerin elde edildiği çalışmaların birçoğunda evre 4-5 KBH'li hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle ileri evre KBH'li hastalara yönelik tedavi yaklaşımları, söz konusu çalışmalardan elde edilen verilerden ekstrapole edilmektedir. KBH ile birlikte HFmrEF veya HFpEF bulunan hastalarda, morbidite ve mortaliteyi azaltan tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu hasta grubunda SGLT2 inhibitörleri, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışların azaltılması ve semptom kontrolü

açısından klinik fayda sağlayan önemli tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

HFrEF'li hastalarda ACEİ ve beta-blokerler temel ilk basamak tedavi ajanları olarak kabul edilmektedir. Ancak bu iki ilaç grubuna ilişkin kanıtlar, ağırlıklı olarak KBH evre 1–3 hastaların dahil edildiği çalışmalara dayanmaktadır. İsveç Kalp Yetmezliği Kayıt Sistemi verilerine dayanan ve HFrEF ile birlikte ileri evre KBH'si bulunan (serum kreatinin ≥2,5 mg/dL veya GFR <30 mL/dk/1,73 m²) hastaların değerlendirildiği analizde, RAAS inhibitörü kullanan hastalarda bir yıllık tüm nedenlere bağlı mortalitenin anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir. HFrEF ve evre 3–5 KBH'li hastaları içeren bir meta-analiz, ileri evre KBH varlığında da beta-bloker tedavisinin mortalite ve klinik sonlanımlar üzerinde olumlu etkiler sağladığını göstermiştir (Badve SV ve ark., 2011; Edner M ve ark., 2015).

ACEİ ve β-blokerlere rağmen semptomları devam eden ve EF≤%35 olan HFrEF hastalarında spironolakton ve eplerenon gibi MRA'lar önerilmektedir; ancak evre 4-5 KBH'de hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarında kötüleşme riski nedeniyle kullanımları önerilmemektedir.

Finerenon**,** yeni nesil, selektif ve nonsteroidal bir MRA'dır. Spironolakton ve eplerenon gibi klasik steroidal MRA'lara kıyasla**,** hiperkalemi **ve** antiandrojenik yan etkiler açısından daha iyi bir güvenlilik profiline sahiptir. *FIDELIO-DKD* ve *FIGARO-DKD* çalışmaları, semptomatik HFrEF'li hastaların dışlandığı tip 2 diyabetli KBH popülasyonunda, finerenonun ACEi/ARB tedavisine eklenmesinin proteinüriyi azaltarak diyabetik nefropati progresyonunu yavaşlattığını göstermiştir. *FIDELIO-DKD'de* ileri evre ve belirgin albüminürisi olan hastalarda renal sonlanımlar azalırken, *FIGARO-DKD'de* daha erken evre KBH'de özellikle kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış başta olmak üzere majör KV olaylarda azalma saptanmıştır. Bu bulgular, *FIDELITY* birleşik analizinde finerenonun farklı KBH evrelerinde hem renal hem KV yarar sağladığını doğrulamıştır (Rossing ve ark., 2022).

ACEİ, β-bloker ve MRA tedavisine rağmen semptomları devam eden hastalarda, ARNI sınıfında yer alan sakubitril/valsartan kullanımı önerilmektedir. Evre 1-3 KBH'li hastalarda ARNI kullanımı, KV ölüm ve kalp yetmezliği ilişkili hastaneye yatış riskini anlamlı düzeyde azaltmıştır. Evre 4-5 KBH'de ise ARNI kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Bu hasta grubunda kreatin progresyonu ve hiperkalemi riski nedeniyle tedavi hasta bazında bireyselleştirilmelidir.

Empagliflozin ve dapagliflozin gibi SGLT2 inhibitörleri, diyabet varlığından bağımsız olarak HFrEF'li hastalarda KV ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskini anlamlı biçimde azaltmaktadır. Ayrıca, klinik çalışmalarda bu ajanların renal sonlanımları olumlu yönde etkilediği ve nefropatinin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir (McMurray JJV ve ark., 2019; Packer M ve ark., 2020).

Diüretikler hipervolemiye bağlı semptom ve bulguları olan hastalarda endikedir ancak mortaliteyi azalttıklarına dair kanıt bulunmamaktadır. Klinik pratikte furosemid ve torsemid gibi loop diüretikler tercih edilir. Dirençli olgularda ve GFR>30 mL/dk/1,73 m² olan hastalarda tiyazidler de kullanılabilir.

Tablo.2 KV hastalığı olan hastalarda KBH yönetimi (Marx-Schütt ve ark., 2025)

Eşlik eden durum	Standart bakım	Spesifik tedavi
KBH + KAH	Statin + RAAS inhibitörü + SGLT2 inhibitörü	ASA
KBH + HfrEF		ARNI (ACEi yerine) + Beta-bloker + MRA
KBH + HFrEF / HFpEF		Finerenon

Tablo.3 Tip 2 diyabeti olan KV hastalarda KBH yönetimi (Marx-Schütt ve ark., 2025)

Eşlik eden durum	Standart bakım	Spesifik tedavi
KBH + KAH	Statin + RAAS inhibitörü + SGLT2 inhibitörü + GLP-1 RA	ASA, Finerenon
KBH + HFrEF		ARNI (ACEi yerine) + Beta-bloker + MRA
KBH + HFrEF / HFpEF		Finerenon

KBH'de Aritmi Yönetimi

KBH'de ani kardiyak ölümlerin başlıca nedeni ventriküler aritmilerdir. Antiaritmiklerin KBH'de kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Güncel kılavuzlar, EF ≤%35 olan ve KBH bulunan hastalarda primer profilaksi amacıyla implantabl kardiyoverter-defibrilatör (ICD) uygulamasını

önermektedir. Bununla birlikte, ileri evre KBH veya diyaliz gerektiren hastalarda ICD kullanımına ilişkin kanıtlar sınırlıdır; bu nedenle karar, hasta bazında risk-fayda değerlendirmesi yapılarak verilmelidir.

KBH**,** genel popülasyona kıyasla atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. AF, inme veya sistemik emboli riskini artırarak mortaliteyi yükseltir. Günümüzde AF hastalarında tromboembolik riskin değerlendirilmesinde en sık kullanılan CHA_2DS_2-VA skoru, KBH'yi gösteren GFR veya albüminüri gibi parametreleri içermemektedir; oysa KBH'li bireylerde hem tromboembolizm hem de kanama riski belirgin şekilde artmaktadır. Rivaroksaban, apiksaban gibi yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK), evre 1–3 KBH olan AF hastalarında, varfarinle karşılaştırıldığında benzer etkinlik göstermekte ve kanama riskini daha düşük seviyelerde tutmaktadır. Apiksaban, evre 4 KBH'de sınırlı kanıtlarla düşük doz (2,5 mg günde iki kez) ile kullanılabilmektedir; buna karşın diğer YOAK'ların evre 4–5 KBH'de kullanımı önerilmemektedir. 6 randomize kontrollü ve 19 gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz, hemodiyaliz hastalarında apiksaban ve rivaroksabanın güvenlik açısından kabul edilebilir bir profil sergilediğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, bu hasta grubunda elde edilen bulguların doğrulanabilmesi için daha geniş ve kapsamlı çalışmalara hâlen ihtiyaç vardır (Chen HY ve ark., 2021).

KBH'de Kapak Hastalıklarının Yönetimi

Kalp kapak hastalıkları, özellikle diyaliz uygulanan hastalar olmak üzere böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan bireylerde sık görülür. Vasküler kalsifikasyona paralel olarak gelişen valvüler kalsifikasyon genellikle aort ve mitral kapakları etkiler ve hem kapak yetmezliği hem de stenoz gelişimine neden olabilir.

Hastaların KBH evresi, genel durumu ve prosedürle ilişkili riskler dikkate alınarak tedavi yöntemi bireyselleştirilmelidir. KBH ilerledikçe ve özellikle 75 yaş üstü hastalarda cerrahi ve girişimsel prosedürler sonrası komplikasyon riski artar. Bu nedenle ileri yaş grubunda aort stenozu tedavisinde transfemoral aort kapak implantasyonu (TAVI) genellikle tercih edilen yöntemdir. Hafif ve orta dereceli mitral yetmezliklerde medikal tedavi ön planda tutulurken, ileri derecede semptomatik mitral yetmezlik veya stenoz durumunda cerrahi onarım veya peruktan mitral balon valvuloplasti (PMBV) ve MitraClip gibi transkateter mitral kapak girişimler değerlendirilebilir.

SONUÇ

KBH, KV morbidite ve mortalite açısından yüksek risk oluşturan bir durumdur. KBH'nin ilerlemesiyle birlikte vasküler ve valvüler kalsifikasyon, arteriyel sertlik, sol ventrikül hipertrofisi ve miyokardiyal fibrozis gibi yapısal kardiyak değişiklikler artar; buna bağlı olarak hipertansiyon, KAH, kalp yetmezliği, kapak hastalıkları ve aritmi gibi komplikasyonlar sık görülür. Tedavi yaklaşımları, KV risklerin azaltılması ve böbrek fonksiyonunun korunması açısından bütüncül olmalıdır. Kan basıncının kontrolü, glisemik yönetim ve lipid düzenlemesi temel yaklaşımlar olarak sürdürülmeli; gerekirse RAAS inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri, beta-blokerler ve MRA gibi kardiyoprotektif ilaçlar bireyselleştirilmiş şekilde kullanılmalıdır. KVH, KBH ve tip 2 diyabeti olan hastalarda, KVH riski ve böbrek riskini daha da azaltmak amacıyla finerenon ve GLP-1 agonistlerinin tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Güncel kanıtlar, KBH'li hastalarda KVH'nin erken tanısı, risk faktörlerinin agresif yönetimi ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin uygulanmasıyla mortalite ve morbiditenin anlamlı şekilde azaltılabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

Badve, S. V., Roberts, M. A., Hawley, C. M., Cass, A., Garg, A. X., Krum, H., *et al.* (2011). Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology, 58*(11), 1152–1161.

Bangalore, S., *et al.* (2018). International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches–chronic kidney disease (ISCHEMIA-CKD): Rationale and design. *American Heart Journal, 205*, 42–52.

Brandenburg, V. M., Evenepoel, P., Floege, J., Goldsmith, D., Kramann, R., Massy, Z., *et al.* (2016). Lack of evidence does not justify neglect: How can we address unmet medical needs in calciphylaxis? *Nephrology Dialysis Transplantation, 31*(8), 1211–1219.

Chen, H. Y., Ou, S. H., Huang, C. W., Lee, P. T., Chou, K. J., Lin, P. C., *et al.* (2021). Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with chronic kidney disease and dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Drug Investigation, 41*, 341–353.

Edner, M., Benson, L., Dahlström, U., & Lund, L. H. (2015). Association between renin–angiotensin system antagonist use and mortality in heart

failure with severe renal insufficiency: A prospective propensity score-matched cohort study. *European Heart Journal, 36*(34), 2318–2326.

Fernández-Fernández, B., *et al.* (2023). EMPA-KIDNEY: Expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clinical Kidney Journal, 16*(8), 1187–1198.

Foley, R. N., Parfrey, P. S., & Sarnak, M. J. (1998). Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases, 32*(5 Suppl. 3), S112–S119.

Galindo, R. J., *et al.* (2020). Glycemic monitoring and management in advanced chronic kidney disease. *Endocrine Reviews, 41*(5), 756–774.

Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2025 Hazırlayan Dernekler. (2025). *Türk hipertansiyon uzlaşı raporu 2025*.

Jones, D. W., Ferdinand, K. C., Taler, S. J., Johnson, H. M., Shimbo, D., AbdallaM.,*etal.*(2025).AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/ AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint

Kadatane, S. P., *et al.* (2023). The role of inflammation in chronic kidney disease. *Cells, 12*(12), 1581.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. (2024). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International, 105*(Suppl. 4), S117–S314.

Liao, J. N., Chao, T. F., Liu, C. J., Wang, K. L., Chen, S. J., Lin, Y. J., *et al.* (2015). Incidence and risk factors for new-onset atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease undergoing renal replacement therapy. *Kidney International, 87*(6), 1209–1215.

Liyanage, T., Ninomiya, T., Jha, V., Neal, B., Patrice, H. M., Okpechi, I., *et al.* (2015). Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review. *The Lancet, 385*(9981), 1975–1982.

McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., *et al.* (2019). Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine, 381*(21), 1995–2008.

McEvoy, J. W., McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M. D., Ceconi, C., *et al.* (2024). 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the Task Force on the Management of Elevated Blood Pressure and

Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. Advance online publication.

Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., *et al.* (2020). Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine, 383*(15), 1413–1424.

Rossing, P., *et al.* (2022). Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: The FIDELITY analysis. *Diabetes Care, 45*(12), 2991–2998.

Stevens, P. E., O'Donoghue, D. J., de Lusignan, S., Van Vlymen, J., Klebe, B., Middleton, R., Hague, N., New, J., & Farmer, C. K. (2007). Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney International, 72*(1), 92–99.

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., *et al.* (2018). 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal, 39*(33), 3021–3104.

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE HEMODİYALİZ ERİŞİM YOLLARI

Latif ÜSTÜNEL

- Kurum Bilgisi: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi, Elazığ/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-9692-5654
- Mail: lustunel@hotmail.com
-

İbrahim Murat ÖZGÜLER

- Kurum Bilgisi: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi, Elazığ/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-9928-9056
- Mail: drmuratozg@hotmail.com

GİRİŞ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), ilerleyici renal fonksiyon kaybına bağlı olarak metabolik ve sıvı dengesinin bozulduğu ciddi bir klinik durumdur (Hill ve ark., 2016). KBY' nin görülme sıklığı, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıkların yaygınlığının artışıyla birlikte artış göstermektedir. Türkiye'de yapılan Kronik Böbrek Hastalığı (Chronic Renal Disease in Turkey-CREDIT) çalışmasında, yetişkin bireylerde kronik böbrek yetmezliği prevalansı %15,7 tespit edilmiştir. KBY' nin görülme sıklığının artması, yüksek mortalite oranları, hastaların yaşam konforlarını önemli ölçüde etkilemesi ve tedavi maliyetlerinin yüksekliği sağlık sistemini zorlamakta ve çözüm bulunması gereken bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. KBY oluşmasına ve yetmezlik sürecinin ilerlemesine sebep olan birçok risk faktörü mevcuttur. Bu risk faktörleri arasında; cinsiyet, ileri yaş, genetik faktörler, aile öyküsü, sigara, diabetes mellitus (DM), hiper tansiyon (HT) sayılabilir (Taal & Brenner, 2006).

Uygulama ve kliniğe dayalı çalışmalardaki gelişmelere rağmen ciddi oranda bir hasta popülasyonu renal hastalıklardan etkilenmiştir. Bu hastalık son dönem organ yetmezliği ile sonuçlanmaktadır. Dünya genelinde 2,5 milyondan fazla hasta kronik renal replasman tedavisi almaktadır (Pecoits-Filho ve ark., 2020). Sadece Avrupa'da yarım milyon hasta bu tedaviyi almakta ve 2030 yılı itibarı ile de bu sayıda %50'lik bir artış beklenmektedir. Mevcut hemodiyaliz tedavisi hayat kurtarıcı olup hastalar bu tedavi desteği ile uzun bir süre yaşayabilmektedirler. Ancak bu tedavinin temeltaşı hastanın damaryolunu suni böbrek makinesine ekstrakorporeal dolaşım sağlayacak şekilde bağlanmasından geçer.

Hemodiyaliz tedavisinin güvenli biçimde sürdürülebilmesi için uygun bir damar erişim yolu oluşturulması zorunludur. Klinik uygulamada santral venöz kateter (SVK), arteriyovenöz greft (AVG) ve arteriyovenöz fistül (AVF), erişim seçenekleri olarak kullanılmaktadır (Jindal ve ark., 2006).

Santral Venöz Kateterler

SVK, acil hemodiyaliz gereksiniminde en hızlı erişim yolunu sağlar (Lok ve ark., 2020). Tünelli kateterler orta vadeli kullanılan bir tür santral venöz erişim cihazıdır. Santral venöz hemodiyaliz kataterlerinin arteriyovenöz fistül ve grefte göre bazı kullanım üstünlükleri vardır bunlar; acil hemodiyaliz gerektiğinde kullanılabilmesi, hızlı ve kolayca uygulanabilmesi, kullanılması için bekleme süresine ihtiyaç olmamasıdır.

Dezavantajları ise; sık enfeksiyon riski, santral vende stenoz, vücutta yabancı bir cisim olması nedeniyle günlük yaşamı kısıtlamasıdır.

Santral venöz hemodiyaliz kataterleri tünelsiz veya tünelli olabilmektedir. Tünelsiz santral venöz hemodiyaliz kataterlerinin, akut ve acil durumlar için böbrek replasman tedavisi endike olduğunda kısa süreli erişim için kullanılabileceği söylensede, aşağıda bahsedeceğimiz sakıncalarından dolayı kullanılmalarını tavsiye etmiyoruz.

Tünelli bir santral venöz hemodiyaliz kataterleri, tünelsiz bir santral venöz hemodiyaliz kataterleri ile karşılaştırıldığında birçok açıdan avantajlıdır. İlk olarak, tünelli santral venöz hemodiyaliz kataterlerinde bir keçe bulunur; bu, kateterin yaklaşık dört hafta içinde tünelin içine yapışmasını ve bakteri girişine karşı bariyer oluşturmasını sağlar. Maki ve ark. tarafından yapılan çalışmada tünelli santral venöz hemodiyaliz kataterlerinin, tünelsiz santral venöz hemodiyaliz kataterlerine kıyasla daha düşük sistemik enfeksiyon oranlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Crnich, Maki, & Kluger, 2006). İkincisi, tünelli kateterler yumuşak, esnek uçlu yapıları ve daha sert tünelsiz kateterlerle karşılaştırıldığında ven perforasyonu gibi mekanik komplikasyonlara daha az neden olurlar. Üçüncüsü, tünelli santral venöz hemodiyaliz kataterleri tünelsiz santral venöz hemodiyaliz kataterlerine göre daha yüksek ortalama kan akış hızları sağlar; bunun nedeni sadece daha büyük boyutlarda olmaları değil, aynı zamanda kateter ucunun superior vena kava yerine sağ atriyuma yerleştirilmesi nedeniyledir.

Tünelli santral venöz hemodiyaliz katater yerleştirme işleminde birinci tercih sağ internal juguler ven olmalıdır. Sağ internal juguler venin düz bir şekilde süperior vena cavaya uzanması işlem sırasında ven yaralanma ihtimalini azalttığı gibi açık kalım sürelerinide olumlu yönde etkilemektedir. Öte yandan sol internal juguler ven superior vena kavaya ulaşana kadar yapmış olduğu kıvrımlar nedeniyle komplikasyon gelişme ihtimali daha yüksektir. İnternal juguler veni tıkalı hastalarda kateterizasyon için femoral ven tercih edilir. Hemodiyaliz için subklavyen ven kateterizasyonundan kaçınılmalıdır. Subklavyen kateterlerde komplikasyonların görülme ihtimali subklavyen venin kıvrımlı yapısı nedeniyle çok daha fazladır.

Tünelli Santral Venöz Hemodiyaliz Kateter Komplikasyonları

Tünelli santral venöz hemodiyaliz kataterlere bağlı olarak akut veya geç dönemde komplikasyonlar görülebilir. Vasküler yaralanma, hemoraji,

hematom, pnömotoraks, enfeksiyon, kateter disfonksiyonu, hava ve kılavuz tel embolileri, girişim yapılan vende trombozlar ve pulmoner emboliler görülebilmektedir. Vasküler yaralanma gibi mekanik erişime bağlı komplikasyonlar, santral venöz hemodiyaliz kateteri yerleştirmek için ultrasonun rutin kullanımı ile azaltılabilir. Santral venöz kateterlere ilişkin en çok dikkat edilmesi gereken komplikasyon kateterin çalışmaması ve kateterle ilişkili enfeksiyonlardır.

Kateter Disfonksiyonu

Kateter disfonksiyonu çok sık görülen bir komplikasyondur ve erken veya geç olarak sınıflandırılabilir. Genel olarak teknik problemler erken kateter disfonksiyonuna neden olurken, geç kateter disfonksiyonuna ise tromboz ve fibrin kılıfı oluşumu neden olmaktadır (Lok ve ark., 2020).

Kateter takılmasından hemen sonra kateter ucu ile venöz duvar arasındaki temas sürekli hale gelir ve bu durum, kateter ucunun damar endoteli ile temas ettiği bu kısımda perikateter trombüs oluşmasına neden olur. Farklı tipteki kateterlerin trombüs oluşumu açısından farklı özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Fibrin kılıfı, trombüsün temel yapısal proteinidir ve kateterin tıkanmasına, kateter değişimine ve erişim yerinin kaybına yol açar. Bu nedenle fibrin kılıfının gelişimi kateterin uzun vadeli açık kalım oranlarını belirlemede etkili olacaktır. Fibrin kılıfının oluşumu, kateterin sürekli hareket etmesi ve damar duvarının mekanik tahrişi nedeniyle daha da kötüye gidebilir.

Kateter Enfeksiyonu

Tünelli kateter çıkıs yeri enfeksiyonu; kateterin ciltten çıkış yeri etrafında 2 cm'lik cilt bölgesinde enfeksiyon belirtilerinin olması ancak sistemik enfeksiyon bulgularının olmamasıdır. Tünel enfeksiyonu; tünelli bir kateterin giriş yerinden başlayıp, tünel boyunca uzanan kızarıklık, ağrı ve şişkinlik belirtilerinin olması durumudur. Bakteriyemilerde *S. aureus* en sık sorumlu patojen iken, çıkış yeri enfeksiyonları ve kateter kolonizasyonlarında bu rol *S. epidermidis*'e aittir.

Tünelli santral venöz kateter ile ilişkili enfeksiyonlar, hemodiyaliz hastalarında ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır. Hasta eğitimleri ile hastaların bilinçlendirilmesi ve sağlık çalışanlarının daha dikkatli davranmaları bu riski azaltmak için alınabilecek önlemler arasında sayılabilir.

Santral Ven Stenozu

Hemodiyaliz hastalarında santral ven stenozu genellikle tespit edilmez. Bunun nedeni, kalıcı hemodiyaliz kateterinin yerleştirilmesinden veya çıkarılmasından sonra santral venlerin görüntülenmesi rutin bir uygulama değildir. Kateterin yerleştirilme işleminden sonra çekilen akciğer grafisi ile kateterin yerinde olduğunun tespit edilmesi çoğu zaman yeterli görülmektedir. Bu nedenle santral ven stenozu sıklığı kesin olarak bilinmemekte ve genellikle gözardı edilmektedir. Santral ven stenozu ihtimalini azaltmak için başka bir seçenek varsa subklavyen vene kateter yerleştirilmemelidir.

Vasküler Yaralanma ve Hemoraji/Hematom

Kanama, hematom genellikle giriş yerinde koagülasyon bozukluğu olan hastalarda veya ponksiyon iğnesinin artere isabet etmesinde görülmektedir. Ultrasonıgrafi eşliğinde kateterin takılması vasküler yaralanma riskini azaltacaktır. Görüntüleme yöntemleri yardımı ile kateter takılması bu komplikasyonların azalmasına yardımcı olacaktır.

Pnömotoraks

Subklaviyen yerleştirilen kateterlerde pnömotoraks riski İnternal juguler vene kıyasla daha yüksektir. Soldan yerleştirilen subklaviyen kateterlerde pnömotoraks riski daha da yükselir.

Girişim Yapılan Vende Tromboz ve Pulmoner Emboli

Kateterler ileri teknolojik malzeme olmalarına rağmen trombojenik özelliğe sahiptir. Venöz tromboz, kateterin bulunduğu ven bölgesine göre klinik bulgular gösterir. Femoral ve subklavian katetere bağlı trombozda o ekstremitede belirgin çap artışı, ödem ve ısı artışı izlenir. Juguler katetere bağlı trombozda yüzde ve boyunda ödem izlenir. Santral venöz tromboz gelişmesi kateterin kullanılmasına mani olabilir ve kateterin çıkarılmasını gerektirir. Hastanın antikoagülan tedaviye alınması trombozun yayılmasını engellemek adına önemlidir. Subklavian vende gelişen tromboz, o ekstremiteden kullanılabilir bir fistül oluşturulma imkanını tehlikeye atar. Katatere bağlı gelişen santral venöz sistemde oluşan trombüsün yerinden kopması pulmoner emboli oluşturur. Pulmoner embolide asemptomatik tablodan, ciddi solunum sıkıntısı ve ölüme kadar varan klinik tablolar oluşabilir.

Hava Embolisi

Hava embolisi kullanılan valfli lümenlere bağlı azalmıştır. Küçük hava embolilerinde konservatif tedavi ile takip yeterlidir. İşlem esnasında hava embolisi geliştiğinin farkedildiği anda hiç vakit kaybetmeden hasta sol lateral dekübit pozisyona getirilerek pulmoner artere daha fazla hava kaçması önlenmelidir.

Arteriovenöz Greftler (AVG)

Arteriovenöz greft, arteriovenöz fistül oluşturmada cerrahi zorluk yaşanan yüzeyel ven kalibrasyonları ince veya sklerotik olan hastalar için kabul edilebilir bir damar erişim seçeneğidir (Boero ve ark., 2001). PTFE greftler en sık kullanılan materyaller arasındadır (Coburn ve ark., 1996). AVG yerleştirmenin cerrahi prosedürünü, süresini ve maliyetini AVF oluşturmayla karşılaştıracak olursak, kullanılacak olan senteteik greft hem artere hemde derin vene anastomoz edilmelidir. AVG'de hemodiyalize hazır olma AVF'e kıyasla anlamlı derecede düşüktür. İki hafta gibi bir sürede AVG kullanılabilir hale gelmektedir ancak enfeksiyon ve tromboz riskleri AVF'e kıyasla daha yüksektir (Gradzki ve ark., 2015).

Arteriyovenöz Fistüller

AVF en basit tanımıyla arter ile ven arasında bir bağlantı kurulmasıdır. Hemodiyaliz tedavisi için AVF oluşturulması, ilk kez Bresica ve Cimino tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu iki cerrah hastaların ön kolunda radial arter ve sefalik ven arasında anastomoz yapmış ve sefalik ven ponksiyon için kullanılırken radial arter vasıtasıylada arteryel akımın sağladığı yüksek debi sayesinde hemodiyalizi başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir. Diyaliz amaçlı girişim başarısını ve greft açık kalım oranlarını etkileyen faktörler arasında, aterosklerotik damar yapısı, diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara içimi sayılabilir. AVF için en uygun yer, dominant olmayan üst ekstremitenin mümkün olan en distal yeridir. Daha sonraki seçeneklerde üst ekstremitenin distalinden başlanarak proksimaline doğru var olan damarlar kullanılabilir (Kim, Kim, Kim, ve ark., 1997). İdeal bir AVF; dakikada en az 200 ml kadar bir kan akım hızına sahip olmalıdır. Ayrıca fistül oluşturulmuş ven yeterli uzunlukta, yüzeyel ve kolay ulaşılabilir bir alanda olmalı ve rahatlıkla kanüle edilebilmelidir. Bu nedenle AVF'de mutlak surette yüzeyel venler tercih edilmelidir. Uzun dönem hemodiyalize girecek hastalara mümkün olduğunca otojen venler kullanılarak fistül oluşturmaya çalışılmalıdır.

İdeal bir arteriovenöz fistül, uzun bir süre düzenli ve tekrarlayan diyaliz yapılmasına izin vermelidir. Bunun için; yüksek kan akımı olmalı. İyi bir akımı bulunan arter olduğu kadar iyi bir akımı olan ven de gereklidir, ven kolayca ponksiyon yapılabilecek yeterli çapa sahip olmalı, iki ponksiyon iğnesinin girişine ve kolayca iğne giriş yerlerinin değiştirilebilmesine izin verecek uzunlukta olmalı, enfeksiyon ve tromboz gibi komplikasyon oranları düşük olmalı, uzun açık kalım oranlarına sahip olmalı, görünümü estetik olmalı, rahatsız edici olmamalı, hastanın günlük aktivitelerini olumsuz etkilememeli, gerektiğinde iptal edilmesi kolay olmalıdır.

Başarılı bir AVF oluşturmak için, normal nabız muayenesine sahip yeterli akımı olan bir arter olmalıdır. Ven çapının yeterli olması ve sklerotik yapıda olmamasıda önemlidir. Son olarak, fistül açılmasıyla artmış kan akımını drene edebilecek venöz dönüşün yeterli olmasıda önemlidir. Arteriovenöz bir fistül operasyonu, genellikle lokal anestezi ile yapılır. Hastanın kooperasyon probleminin olması, çocuk olması veya hastanın genel anesteziyi istemesi durumunda genel anestezi uygulanabilir. Fistül için seçilen venin dalları bağlanarak ven hazırlanır. Bu esnada, venin dönmemesine, katlanmamasına özen göstermek gerekir. Venin distali bağlanır. Arter nylon tape ile dönülerek anastomoz için hazırlanır. Arter çapının 1,5 katı bir arteriotomi ile her iki damar da anastomoz için hazırlanır. Venin gerilmediği bir anastomoz yapılmalıdır. Anastomoz çapı gereğinden küçük olduğunda tromboz ya da yetersizlik, büyük olduğunda ise çalma sendromu riski ortaya çıkar. Anastomoz 6/0 ya da 7/0 polipropilen monofilaman çift iğneli sütür ile devamlı dikiş tekniği kullanılarak yapılır. Bir AVF için 4 tip anastomoz yapılabilir. Bu anastomozlar; yan - yan, uç arter - yan ven, uç ven - yan arter ve uc - uca' dır. Yan yana olan anastomozlarda elde venöz hipertansiyon riski diğer anastomoz çeşitlerine göre daha fazladır. Bu komplikasyon başlangıçta nadir olarak görülür çünkü fistül matürasyonu tamamlanıncaya kadar venöz sistemdeki kapakçıklar sayesinde venöz hipertansiyondan korunur. Zamanla kapakçıklarda artan basınca sekonder bozulma olması üzerine elde venöz basınç artar ve siyanoz, ağrı ve ödem gelişmeye başlar. Böyle bir durumla karşılaşılırsa çözüm olarak ven distalinin bağlanması ile eldeki artmış venöz basınç azaltılır. Eğer venöz basınç azaltılamaz ise zamanla enfeksiyon ve atrofi gelişebilir. Uç ven - yan arter şeklinde yapılan anastomoz en sık kullanılan yöntemdir. Elde venöz hipertansiyon oluşma riski en azdır ve en yüksek akımı sağlamaktadır.

Fistülün oluşturulmasından sonra arterden klemplerin kaldırılmasıyla fistül anastomozunda ve venöz trase boyunca "trill" hissedilmelidir. Trill

alınmayan olgularda ameliyat sırasında venöz geçişin olup olmadığı ve incelemeler sırasında atlanmış ya da sonrasında oluşmuş bir venöz tıkanıklık yada rotasyon olup olmadığına bakılmalı ve geçişten emin olunursa olgunlaşmanın beklenmesi uygun olur. Hastaya postoperatif dönemde oluşabilecek venöz hipertansiyon, çalma sendromu ve trombüs açısından açıklayıcı bilgiler verilmelidir. Fistülün matürasyonu için ortalama 6 - 8 haftalık bir süre geçmesi gerekmektedir. Bu süreç içerisinde fistül kan akımı artar ve ven duvarı arteriyalize olur.

Arteriovenöz Fistüllerin Tipleri

Snuff-Box (enfiye çukuru) fistüller:

Radial arterin tenar dalı ile sefalik ven arasında yapılan fistüllerdir. Ekstensor pollicis longus ve ekstensor pollicis brevis tendonları arasında radyal arter ve sefalik ven arasında yapılır. Snuff-Box fistül lokalizasyonu üst ekstremitede AVF oluşturulabilecek en distaldeki anatomik lokalizasyon olduğundan, yüzeyel venöz sistemin etkin kullanılması açısından da son derece yüz güldürücü bir tekniktir. Bu nedenle Snuff-Box fistüller, hemodiyaliz hastalarında vasküler yapı uygun olduğu sürece ilk tercih edilmesi gereken fistül olmalıdır.

Brescia-Cimino (radiosefalik) fistüller:

MJ. Brescia ve JE Cimino tarafından 1966 yılında hemodiyaliz amacı ile ilk tanımlanan AVF'dür. Günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilek hizasındaki radial arter ve sefalik ven arasında yan-yan veya uç-yan olacak şekilde yapılır.

Brakio-sefalik antekübital fistüller:

Antekübital bölgede sefalik ven ile brakial arter arasında yapılan anastomozla oluşturulan fistüllerdir. Brakial arterdeki kuvvetli akım nedeniyle açık kalım oranlarının İyi olmasına rağmen, AVF akımındaki yüksek basınç; çalma sendromunun ve sefalik vende anevrizma oluşma ihtimalinin daha fazla görülmesine neden olmaktadır.

Brakio-bazilik antekübital fistüller:

Bazilik ven distalden bağlanıp kesildikten sonra brakiyal artrere anastomoz edilir. Bu sayede uzun ve iyi çalışan bir fistül veni sağlanmış olur. Ancak bazilik ven sefalik vene kıyasla daha derinden seyrettiği için 3-4 hafta sonra bazilik venin serbestlenmesi gerekir. Aksi takdirde ven ponksiyonu

sırasında sıkıntı yaşanılması kaçınılmazdır. Her iki kolda, daha distalde fistül oluşturulacak yer kalmadığında ve antekübital sefalik venlerin kullanılamaması durumunda, bazilik ven alt ekstremite fistüllerine ve greft kullanılarak oluşturulan fistüllere geçilmeden önce tercih edilmesi gereken bir yöntemdir (Haberal ve ark., 1983).

SONUÇ

Erişim yolu seçimi, nefrolog, damar cerrahı ve hemodiyaliz hekiminin birlikte değerlendirme yapmasını gerektiren multidisipliner bir süreçtir (Gallieni ve ark., 2008). Hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, damar yapısı ve yaşam beklentisi dikkate alınarak en uygun erişim yolu belirlenmelidir (Karkar ve ark., 2015).

Erişim yollarının bakımı, komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (Lok, 2019). Damar erişim yollarında çoğu sorun stenoz, tromboz veya enfeksiyon kaynaklıdır (Feldman ve ark., 1996). Düzenli muayene, fistül trillinin kontrolü, üfürüm dinlenmesi ve greftlerde enfeksiyon belirtilerinin izlenmesi gereklidir. Kateter kullanımında aseptik tekniklere uyulması mortaliteyi azaltan önemli bir etkendir (Nassar & Ayus, 2001).

Komplikasyonlar arasında enfeksiyonlar, tromboz, venöz stenoz, anevrizma ve erişim yolu disfonksiyonu yer almaktadır (Kulbaski ve ark., 1994). Bu komplikasyonların zamanında tespit edilmesi erişim yolu ömrünü uzatır (Swinnen ve ark., 2018). Yeni teknolojiler, biyomühendislik ürünleri ve görüntüleme yöntemleri hemodiyaliz erişim yollarının başarısını artırmaya yönelik çözümler sunmaktadır (Smith ve ark., 2017). Diyaliz hemşirelerine ultrasonografi kursu vererek zor ponksiyonların ultrasonografi eşliğinde yapılması AVF'lerin ömrünü uzatacak bir tedbir olarak uygulanabilir.

Sonuç olarak hemodiyaliz erişim yolları, KBY'li hastalarda yaşam kalitesini doğrudan etkileyen kritik tedavi basamaklarıdır (Hall ve ark., 2017). AVF ideal seçenek olmakla birlikte her hasta için uygun olmadığından AVG ve SVK gibi diğer yöntemler de klinik gereksinimlere göre değerlendirilmelidir (Palder ve ark., 1985). Düzenli bakım, erken komplikasyon tespiti ve ekip çalışması uzun dönem başarıyı artıran bileşenlerdir.

Unutulmamalıdır ki Hemodiyaliz hastaları için damar erişim yolu hayat yoludur.

KAYNAKLAR

Boero, R., et al. (2001). Complications of vascular access for hemodialysis. *Journal of Vascular Surgery*.

Coburn, M., et al. (1996). PTFE graft outcomes. *Journal of Vascular Access*.

Crnich, C. J., Maki, D. G., & Kluger, D. M. (2006). The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: A systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clinic Proceedings, 81*(9), 1159–1171. https://doi.org/10.4065/81.9.1159

Feldman, H. I., et al. (1996). Predictors of vascular access failure. *American Journal of Kidney Diseases*.

Gallieni, M., et al. (2008). Access planning for hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*.

Gradzki, R., et al. (2015). Catheter complications. *Clinical Kidney Journal*.

Haberal, M., Gülay, H., Kaynaroğlu, V., et al. (1983). Snuff-box vascular access for hemodialysis. *Dialysis, Transplantation and Burns, 1*, 63–67.

Hall, R. K., et al. (2017). Outcomes of vascular access. *Hemodialysis International*.

Hill, N. R., et al. (2016). Global prevalence of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*.

Jindal, K., et al. (2006). Vascular access guidelines. *Canadian Society of Nephrology*.

Karkar, A., et al. (2015). Hemodialysis vascular access in the Gulf region. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*.

Kim, D. K., Kim, J. W., Kim, S., et al. (1997). Polymorphism of angiotensin converting enzyme gene is associated with circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 17*(11), 3242–3247.

Kulbaski, M. J., et al. (1994). Long-term results of PTFE grafts. *Surgery*.

Lok, C. E. (2019). Fistula care and monitoring. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.

Lok, C. E., Huber, T. S., Lee, T., Shenoy, S., Yevzlin, A. S., Abreo, K., et al. (2020). KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *American Journal of Kidney Diseases, 75*(4 Suppl 2), S1–S164. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.001

Nassar, G. M., & Ayus, J. C. (2001). Catheter-related infections in hemodialysis patients. *Seminars in Dialysis*.

Palder, S. B., et al. (1985). Review of dialysis access surgery. *Annals of Surgery*.

Pecoits-Filho, R., Okpechi, I. G., Donner, J. A., Harris, D. C. H., Aljubori, H. M., Bello, A. K., et al. (2020). Capturing and monitoring global differences in untreated and treated end-stage kidney disease. *Kidney International Supplements, 10*(1), e3–e9. https://doi.org/10.1016/j.kisu.2019.11.001

Smith, G. E., et al. (2017). Imaging of access stenosis. *Vascular Specialist*.

Swinnen, J., et al. (2018). Endovascular management of arteriovenous fistula stenosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.

Taal, M. W., & Brenner, B. M. (2006). Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney International, 70*(10), 1694–1705.

ÜROLOJİ ALANINDA GÜNCEL BİR TEDAVİ YÖNTEMİ: ESWT/LiSWT

Mehmet Şakir TAŞPINAR

- Kurum Bilgisi: Üroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Yozgat/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-4640-7434
- Mail: mehmetsakirtaspinar@hotmail.com

Sercan SARI

- Kurum Bilgisi: Üroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yozgat Bozok Üniversitesi, Yozgat/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-0994-3799
- Mail: sercansari92@hotmail.com

GİRİŞ

Günümüzde minimal invaziv tedavi yöntemleri, ürolojik hastalıkların yönetiminde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda Vücut Dışı Şok Dalga Tedavisi (Extracorporeal Shock Wave Therapy - ESWT) ve özellikle düşük yoğunluklu versiyonu olan Low-Intensity ESWT (LiSWT) son yıllarda üroloji pratiğinde artan bir klinik ilgi görmektedir. ESWT başlangıçta ürolitiyazisin non-invaziv tedavi yöntemi olan ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy)olarak tanımlanmış ve 50 yıla yakın süredir kullanılagelmektedir (Eisenberger & Chaussy, 1978). Bununla beraber yıllar içinde ESWT'nin özellikle de LiSWT'nin dokular üzerinde rejenerasyon ve neovaskülarizasyonu artırma potansiyeli üzerine araştırmalar yapılmıştır. LiSWT pek çok alanda pek çok konuda araştırılmakla beraber üroloji alanında özellikle erektil disfonksiyon (ED), Peyronie hastalığı (PD) ve kronik pelvik ağrı sendromu (CPPS) gibi hastalıklarda rolü incelenmiştir (Fojecki et al., 2017).

TANIM VE SINIFLANDIRMA

ESWT, şok dalgalarının dokuya extracorporeal (vücut dışında) jeneratörler aracılığıyla verilmesi temeliyle çalışır. Bu şok dalgaları yüksek hızda mekanik enerjiyi hedef dokuya ileterek hücresel yanıtları tetikler. ESWT iki ana formda uygulanır:

Yüksek Enerjili ESWT: Taş kırma (SWL) gibi böbrek taşı tedavisinde kullanılan, yüksek enerji yoğunluğuna sahip şok dalgası uygulamalarıdır.

Düşük Yoğunluklu ESWT (LiSWT): Daha düşük enerji seviyelerinde düzenli pulslarla doku rejenerasyonu ve mikrovasküler iyileşme için kullanılan şok dalgalarıdır.

Bu bölümde bahsedeceğimiz ESWT formu yıllardır ESWL tedavisinde kullandığımız yüksek enerjili ESWT'den ziyade son yıllarda üzerinde çok yoğun araştırmaların yapıldığı ve klinik pratikte kullanımı çok hızlı yaygınlaşan düşük yoğunluklu ESWT (LiSWT) üzerine olacaktır.

LiSWT'de kullanılan şok dalgası, odaklanmış, yüksek basınca sahip, yüksek hızlı, belirli bir penetrasyon derinliğine sahip ve geçtiği dokuyu kalıcı olarak değiştirebilen bir dalgadır.(Chung & Wang, 2017)Şok dalgası 150 Megapascal (MPa)'a kadar ulaşan bir basınç değeriyle ani bir basınç artışına sahiptir. Nanosaniyeler gibi çok kısa süreler içerisinde ani basınç artışı ve düşüşü LiSWT'de kullanılan şok dalgasının temel özelliğidir. Şok

dalgaları sesden daha hızlı dalgalar olup penetre oldukları dokuda basınç düştükten sonra bile uzun süreli sıcaklık artışına ve dansite düşüşüne sebep olurlar (Salter et al., 2020).

Şok dalgaları 3 farklı mekanizma ile üretilebilir: elektrohidrolik, elektromanyetik ve piezoelektrik. Elektrohidrolik teknoloji, bir kıvılcım çıkartmak için elektrotlara yüksek voltaj uygular. Bu, daha sonra bir reflektör tarafından odaklanan küresel şok dalgalarını oluşturur. Elektromanyetik teknolojide, elektromanyetik kuvvetlerin bir metal membranı elektromanyetik bir bobinden ayırarak akustik dalgalar üretmesi esastır. Bu dalgalar daha sonra bir reflektör veya odaklama merceği tarafından odaklanır ve odak noktasına doğru yayılma sırasında şok dalgaları oluşturulur. Piezoelektrik teknoloji, kendi kendine odaklanır ve bir mercek veya reflektör gerektirmez. Bu teknoloji, piezoelektrik kristallerin üzerlerine voltaj uygulanmasıyla genleşmesine ve akustik dalga üretmesine neden olur. Bu dalgalar, kristallerin konumlandırılmasıyla odaklanır ve odak noktasına doğru yayılırken şok dalgaları oluşturur (Salter et al., 2020).

ETKİ MEKANİZMALARI

LiSWT'nin doku üzerindeki makroskobik etkileri, extracorporeal olarak uygulanan şok dalgalarının hedef dokuda oluşturduğu kontrollü mekanik stres ile başlamaktadır. Bu şok dalgaları, özellikle vasküler yapılar üzerinde etkili olup damar duvarları ve mezotelyal hücrelerde mikromekanik deformasyonlara yol açmaktadır. Oluşan bu mekanik uyarı, hücresel düzeyde biyolojik yanıtların tetiklenmesini sağlayarak doku iyileşme süreçlerini başlatmaktadır.

Bu süreç sonucunda; neovaskülarizasyonun indüklenmesi; endotelyal hücre aktivasyonunun artması ve endotel kaynaklı vazodilatör mediyatörlerin salınımının uyarılması; perivasküler hücre fonksiyonlarının güçlenmesi ve mikrosirkülasyonun iyileştirilmesi gerçekleşir. Bu etkiler sayesinde doku perfüzyonu artmakta ve oksijenizasyon iyileşmektedir. Özellikle erektil disfonksiyon gibi vasküler komponentin ön planda olduğu ürolojik hastalıklarda, LiSWT'nin bu vasküler etkileri fonksiyonel iyileşme potansiyelini artıran temel mekanizmalar arasında yer almaktadır. Yine LiSWT ile pasif kas tonusunun azalması, nosiseptörlerin hiperstimülasyonu, sinir impuls iletiminin bloke edilmesi ve ağrı hafızasının nöroplastisitesi sağlanarak kronik pelvik ağrı sendromu/kronik prostatit gibi hastalıklar tedavi edilebilmektedir.

Yapılan çalışmalarda LiSWT'nin diyabetik rat penis dokusunda nNOS-pozitif sinirler, endotelyum ve düz kas içeriğini artırdığı; eNOS ve VEGF gibi diğer anjiyogenik faktörlerin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir(Ortac et al., 2017; Qiu et al., 2013)

Deneysel ve klinik çalışmalarda Li-ESWT'nin uygulandığı dokularda VEGF(Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü), eNOS(Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz) ve PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) gibi rejeneratif büyüme faktörlerinin ekspresyonu yükselirken, pro-inflamatuar sitokinler IL-1β (interlökin-1 beta),TNF-α (tümör nekroz faktörü alfa), COX-2(siklooksijenaz-2) ve NGF(sinir büyüme faktörü)'nin ekspresyonu azalmakta ve diğer nörotrofik sinyaller düzenlenmektedir. TLR4-NFκB (Toll-like reseptör 4 – nükleer faktör kappa B)sinyal yolu inhibe edilmektedir. Bu moleküler düzenlemeler, anjiyogenez, hücre proliferasyonu ve inflamasyonun baskılanması ve ağrı iletim yollarının modülasyonu üzerinden doku iyileşmesine katkı sağlamaktadır (Feng et al., 2021; Jeon et al., 2019; Liu et al., 2019; Wang et al., 2019).

ÜROLOJİK HASTALIKLARDA KULLANIM ALANLARI

LiSWT, üroloji alanında özellikle vaskülarizasyonu artırma, ağrı sinyal modülasyonu ve nörovasküler adaptasyon etkileri sebebiyle erektil disfonksiyon, Peyronie hastalığı ve kronik pelvik ağrı sendromu gibi hastalıklarda terapötik bir seçenek olarak değerlendirilebilmektedir. Bunlar dışında pek çok hastalıkta da deneysel olarak çalışmalar devam etmektedir.

Erektil Disfonksiyon (ED)

Erektil Disfonksiyon, erkeklerde en sık tedavi edilen cinsel işlev bozukluklarından biridir. Sıklığı giderek artmakta olan ED için yaşam tarzı değişiklikleri, vakum cihazları, oral PDE5 inhibitörleri tedavilerinden penil protezlere kadar geniş yelpazede tedavi seçenekleri olup pek çok yeni tedaviler de klinik uygulamalara eklenmektedir. Erektil disfonksiyon (ED) tedavilerindeki gelişmelerin, genel olarak cinsel tıp alanındaki devam eden ilerlemelere paralel olarak gelecekte de sürmesi beklenmektedir. Penis ereksiyonunun vasküler biyolojisi ve nörofizyolojisi alanındaki bilimsel keşifler, özellikle moleküler ve hücresel sinyal yolları ve büyüme faktörü mekanizmalarına odaklanarak, yeni nesil farmakoterapötiklerin yanı sıra gen, kök hücre ve rejeneratif tedavilerin geliştirilmesinde ön plana çıkmaya devam edecektir. (Canguven et al., 2021)

Yenilikçi terapötik yaklaşımlardan biri olarak LiSWT, son on yılda, vaskülojenik ED için giderek daha fazla önerilen bir yöntem hâline gelmiştir. EAU kılavuzlarında mevcut tedaviler arasında, ED'li hastaların çoğu için en istenilen sonucu yani kalıcı iyileşmeyi sağlama potansiyeli taşıyan tek uygulamanın LiSWT olduğu belirtilmiştir ve LiSWT, ED tedavisinde öneriler arasında gösterilmiştir (Salonia et al., 2025). Neovaskülarizasyonun indüklenmesi, endotelyal hücre aktivasyonunun artması ve endotel kaynaklı vazodilatör mediyatörlerin salınımının uyarılması ile LiSWT'nin erektil disfonksiyon tedavisinde yüz güldürücü sonuçları ortaya çıkmaya başlamıştır.

Yapılan pek çok randomize kontrollü çalışmada LiSWT'nin erektil fonksiyona olumlu katkıları gösterilmiştir. Ancak kullanılmış olan LiSWT cihazlarının, verilen şok dalgasının tipinin, ayarlama parametreleri ve tedavi protokollerinin heterojenliği nedeniyle sonuç ölçütlerinde önemli değişkenlikler görülmektedir (Salonia et al., 2025).

LiSWT'nin erektil disfonksiyona etkisi üzerine ilk randomize kontrollü çalışma 2012 yılında yayınlanmıştır. Vardi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada LiSWT'nin ereksiyon fonksiyonu üzerinde olumlu kısa vadeli klinik ve fizyolojik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Vardi et al., 2012).

Sonrasında yapılan bir çalışmada ED'li hastalarda LiSWT sonrası penis hemodinamisindeki değişiklikler gösterilmiştir. Penis Doppler ultrasonografisi (PDU) uygulanan hastalarda peak systolic velocity (PSV)'deki ortalama değişim, LiSWT ile tedavi ve plasebo kontrol grupları için sırasıyla 4,5 ve 0,6 cm/s olarak bulunmuştur. Ayrıca, tedavi ve plasebo grupları için IIEF-EF(IIEF-Ereksiyon Fonksiyonu alanı)'de klinik olarak önemli farklılıklar olduğu gösterilmiştir (Kalyvianakis & Hatzichristou, 2017).

Bir sistematik inceleme Li-ESWT'nin ED tedavisindeki klinik etkinliğini değerlendirmiş; 11 randomize kontrollü çalışmayı(RCT) içeren bu analizde, toplam 920 hastada Li-ESWT tedavisi sonrası 5 RCTda istatistiksel anlamlı klinik iyileşme gözlenmiş, 4 RCTda istatistiksel olarak anlamlı olmayan iyileşme gözlemlenirken 2 çalışmada ise iyileşmeye katkısı gözlenmemiştir. Ancak özellikle tam bir konsensüsün geliştirilemediği tedavi süresi seans aralığı ve cihaz farklılıkları nedeniyle sonuçlar heterojen ve tartışmalı bulunmuştur (Canguven et al., 2021).

2025 yılında yayınlanan bir meta analizde yapılan 21 RCT incelenmiş ve şu sonuçlar bulunmuştur: LiSWT, erektil fonksiyon üzerinde kısa vadede küçük bir etkiye sahip olabilir ancak uzun vadede erektil fonksiyonu anlamlı oranda iyileştirebilir. LiSWT, kısa veya uzun vadede tedaviyle ilişkili ciddi bir yan etki göstermemiştir. LiSWT kısa vadede penis sertliğini iyileştirebilir bununla beraber uzun vadede, LiSWT'nin penis sertliğine küçük bir iyileştirici etkisi görülmüştür.(Ergun et al., 2025).

LiSWT'nin PDE5 inhibitörlerinden fayda görmeyen ya da az fayda gören ED olgularında bile ereksiyona katkısı olduğu ve böylece daha invaziv tedavilere ihtiyacın azalabileceği düşünülmektedir. LiSWT'nin etkisi çoğunlukla tedavi bitiminden 1-3 ay sonra ortaya çıkmaktadır, ancak tedavinin etkisi zamanla azalmaktadır. Bununla beraber, bazı etkilerin tedavi sonrası 5 yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir.(Salonia et al., 2025) Yapılan bazı çalışmalarda LiSWT'nin vakumlu ereksiyon cihazları ya da PDE5 inhibitörleri gibi diğer tedavilerle beraber uygulandığında daha iyi sonuçlar verebileceği gösterilmiştir (Kaynak & Gruenwald, 2024; Tao et al., 2022).

Yapılan çalışmalarda radikal prostatektomi veya sistoprostatektomi sonrası gelişen ED'da da LiSWT tedavisi alan hastalarda IIEF skoru, orgazm, arzu, cinsel ilişki memnuniyeti ve genel memnuniyet alanlarındaki skorlarda kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür ve ED'ye yönelik penil rehabilitasyon sürecinde olumlu katkılarının olabileceği düşünülmektedir (Baccaglini et al., 2020; Zewin et al., 2018).

Peyronie Hastalığı (PD)

Peyronie hastalığı (PD), penis tunikasındaki fibrotik plakların neden olduğu ağrı, deformite, erektil disfonksiyonla karakterize olan ve penetratif cinsel ilişkiyi bozan patolojik eğriliğe neden olan bir penis bozukluğudur. Bildirilen prevalans %0,4-20 arasında değişmekte olup, yaşamın beşinci dekatında prostat kanseri veya diyabeti olan hastalarda daha yüksektir. (Mesquita et al., 2024) Yapılan çalışmalarda LiSWT'nin, plak boyutunu ve ağrıyı azaltmayı hedefleyen non-invaziv bir seçenek olduğu gösterilmiştir.

LiSWT'nin PD'yi tam olarak nasıl etkilediği, pek çok çalışmaya rağmen hala netleşmemiştir. LiSWT, penis plağında değişikliklere ve yeniden yapılandırmaya neden olabilir. Özellikle, LiSWT uygulaması ısı üretebilir ve bu da lokal kan dolaşımının artmasına yol açabilir. Bu da, inflamatuar bir yanıtı tetikleyebilir ve ardından makrofaj aktivitesini

artırabilir. Bu olaylar zinciri, sonunda plağın parçalanmasına ve emilmesine yol açabilir. (Husain et al., 2000; Vieiralves et al., 2023).

Mevcut meta-analizler LiSWT'nin plak boyutunu bir derece azaltabildiğini, ağrı skorlarını iyileştirebildiğini, ancak penil eğrilik üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bu nedenle LiSWT, PD'de ana tedavi yerine destekleyici veya semptomatik bir modalite olarak düşünülmelidir.(Gao et al., 2016) EAU kılavuzları da PD'nin akut fazında penil ağrı tedavisi için LiSWT'yi önerirken penis eğriliğini ve plak boyutunu azaltmak için önermemektedir. (Salonia et al., 2025).

Kronik Prostatit / Kronik Pelvik Ağrı Sendromu (CP/CPPS)

CP/CPPS, kronik pelvik ağrı, disüri ve yaşam kalitesi bozukluğu ile karakterizedir. İdrar ve ereksiyon bozuklukları ile prostat, perineal, inguinal, skrotal ve suprapubik bölgelerde ağrı olabilir ve bu ağrılar son 6 ayda en az 3 ay devam eder. Patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamayan CP/CPPS'da psikiyatrik ve somatik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. LiSWT tedavisiyle pasif kas tonusunun azalması, nosiseptörlerin hiperstimülasyonu, sinir impuls iletiminin bloke edilmesi ve ağrı hafızasının nöroplastisitesi sağlanarak CP/CPPS'da fayda gösterdiği düşünülmektedir. İlk çalışmalar LiSWT'nin NIH-CPSI skoru, IPSS ve VAS gibi semptom skorlarını anlamlı şekilde iyileştirdiğini, etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir (Skaudickas et al., 2020). Ayrıca tedavi 4 haftalık uygulamalar sonrası klinik belirgin iyileşme sağlamıştır.

Ayrıca, moleküler düzeyde yapılan deneysel modeller, LİSWT'nin prostat dokusundaki inflamasyonu baskılayan yolakları aktive ettiğini ortaya koymuştur; COX-2, IL-1β gibi mediyatörlerin ekspresyonunda azalma ve bu yolla ağrı ile inflamasyon yanıtlarında düzelme olduğu gösterilmiştir (Chen et al., 2022).

Diğer Ürolojik Uygulamalar ve Potansiyel Alanlar

LiSWT'nin kronik epididimit, testis ağrısı, aşırı aktif mesane, stres üriner inkontinans, interstisyel sistit veya pelvik taban disfonksiyonu gibi başka kronik rahatsızlıklarda da kullanılabileceğine dair deneysel veriler olsa da, bu alanlar halen düşük kanıt düzeyinde olup kontrollü klinik çalışmaların

sayısı sınırlıdır. Bu nedenle mevcut bulgular yalnızca öncü ve araştırma aşamasındadır (Chen et al., 2022; Lu et al., 2021).

Güvenlik ve Yan Etkiler

ESWT ve LiSWT genellikle iyi tolere edilir ve ciddi komplikasyon oranı düşüktür. Çalışmalar, tedavinin testiküler fonksiyon üzerinde olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir; semen parametreleri ve total testosteron düzeylerinde anlamlı bozulma tespit edilmemiştir. (Manfredi et al., 2022).

Ancak uygulama sonrası hafif ağrı, geçici kızarıklık veya minimal doku hassasiyeti gibi yan etkiler görülebilir. Ciddi advers olaylar nadirdir fakat tedavi protokolü ve cihaz parametreleri standardize edilmediğinden ortaya çıkan yan etki profilinde heterojenlik mevcuttur.

SONUÇ

Son on yıl içinde LiSWT'nin ürolojik alanda kullanımı hızla artmıştır; ED, PD ve CP/CPPS gibi durumlarda klinik çalışmalar protokolleri ve sonuç metrikleri bakımından önemli çeşitlilik göstermektedir. Bu da meta-analizlerde heterojenliğe yol açmakta ve net klinik faydayı kanıtlamayı zorlaştırmaktadır. Bununla beraber, LiSWT'nin mikrovasküler ve anti-inflamatuar etkilerinin biyolojik temelleri desteklenmektedir.

Standart tedavi protokolleri oluşturulmadığı için literatürde sonuçlar çoğu kez çelişkili olup yüksek kalitede, uzun dönemli randomize kontrollü çalışmalar hala gereklidir.

ESWT ve Li-ESWT, ürolojide minimal invaziv, güvenli tedavi modaliteleri olarak ümit vaat etmektedir. Ancak ED için etkisi halen tartışmalıdır ve araştırmalar sürmektedir. PD'de semptomatik iyileşme sağlanabilir fakat eğriliği düzeltici etkisi sınırlıdır. CP/CPPS'de kısa vadeli semptomlarda gelişme izlenmiştir ancak uzun dönem etkileri yetersizdir.

Gelecekte, protokol standardizasyonu, doz-yanıt ilişkisi, uzun dönem etki ve uygun hasta seçim kriterleri üzerine çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Baccaglini, W., Pazeto, C. L., Correa Barros, E. A., Timoteo, F., Monteiro, L., Saad Rached, R. Y., Navas, A., & Glina, S. (2020). The Role of the Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Penile Rehabilitation After Radical Prostatectomy: A Randomized Clinical Trial. *J Sex Med*, *17*(4), 688-694. https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.12.024

Canguven, O., Khalafalla, K., & Al Ansari, A. (2021). Low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction. *Arab J Urol*, *19*(3), 340-345. https://doi.org/10.1080/2090598X.2021.1948158

Chen, P. Y., Cheng, J. H., Wu, Z. S., & Chuang, Y. C. (2022). New Frontiers of Extracorporeal Shock Wave Medicine in Urology from Bench to Clinical Studies. *Biomedicines*, *10*(3). https://doi.org/10.3390/biomedicines10030675

Chung, E., & Wang, J. (2017). A state-of-art review of low intensity extracorporeal shock wave therapy and lithotripter machines for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Rev Med Devices*, *14*(12), 929-934. https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1403897

Eisenberger, F., & Chaussy, C. (1978). Contact-free renal stone fragmentation with shock waves. *Urol Res*, *6*(3), 111. https://doi.org/10.1007/BF00261309

Ergun, O., Kim, K., Kim, M. H., Hwang, E. C., Blair, Y., Gudeloglu, A., Parekattil, S., & Dahm, P. (2025). Low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, *7*(7), CD013166. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013166.pub3

Feng, B., Dong, Z., Wang, Y., Yan, G., Yang, E., Cheng, H., Liang, C., Hao, Z., Zhang, X., Song, Z., Jiang, Z., Chen, M., Yue, Z., & Wang, Z. (2021). Li-ESWT treatment reduces inflammation, oxidative stress, and pain via the PI3K/AKT/FOXO1 pathway in autoimmune prostatitis rat models. *Andrology*, *9*(5), 1593-1602. https://doi.org/10.1111/andr.13027

Fojecki, G. L., Tiessen, S., & Osther, P. J. (2017). Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in urology: a systematic review of outcome in Peyronie's disease, erectile dysfunction and chronic pelvic pain. *World J Urol*, *35*(1), 1-9. https://doi.org/10.1007/s00345-016-1834-2

Gao, L., Qian, S., Tang, Z., Li, J., & Yuan, J. (2016). A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease. *Int J Impot Res*, *28*(5), 161-166. https://doi.org/10.1038/ijir.2016.24

Husain, J., Lynn, N. N., Jones, D. K., Collins, G. N., & O'Reilly, P. H. (2000). Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int*, *86*(4), 466-468. https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00827.x

Jeon, S. H., Zhu, G. Q., Kwon, E. B., Lee, K. W., Cho, H. J., Ha, U. S., Hong, S. H., Lee, J. Y., Bae, W. J., & Kim, S. W. (2019). Extracorporeal shock wave therapy decreases COX-2 by inhibiting TLR4-NFkappaB pathway in a prostatitis rat model. *Prostate*, *79*(13), 1498-1504. https://doi.org/10.1002/pros.23880

Kalyvianakis, D., & Hatzichristou, D. (2017). Low-Intensity Shockwave Therapy Improves Hemodynamic Parameters in Patients With Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Triplex Ultrasonography-Based Sham-Controlled Trial. *J Sex Med*, *14*(7), 891-897. https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.05.012

Kaynak, Y., & Gruenwald, I. (2024). Long-term effects of combination treatment comprising low-intensity extracorporeal shockwave therapy and tadalafil for patients with erectile dysfunction: a retrospective study. *Int J Impot Res*, *36*(6), 601-606. https://doi.org/10.1038/s41443-023-00757-7

Liu, T., Shindel, A. W., Lin, G., & Lue, T. F. (2019). Cellular signaling pathways modulated by low-intensity extracorporeal shock wave therapy. *Int J Impot Res*, *31*(3), 170-176.

Lu, J. H., Chueh, K. S., Chuang, S. M., Wu, Y. H., Lin, K. L., Long, C. Y., Lee, Y. C., Shen, M. C., Sun, T. W., & Juan, Y. S. (2021). Low Intensity Extracorporeal Shock Wave Therapy as a Potential Treatment for Overactive Bladder Syndrome. *Biology (Basel)*, *10*(6).

Manfredi, C., Arcaniolo, D., Amicuzi, U., Spirito, L., Napolitano, L., Crocerossa, F., Paoletta, M., Gisone, S., Cirillo, P., Crocetto, F., Bellastella, G., De Sio, M., & Imbimbo, C. (2022). Impact of extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction and Peyronie's disease on reproductive and hormonal testicular function. *Andrology*, *10*(7), 1368-1375. https://doi.org/10.1111/andr.13240

Mesquita, F. C., Barros, R., Lima, T. F. N., Velasquez, D., Favorito, L. A., Pozzi, E., Dornbush, J., Miller, D., Petrella, F., & Ramasamy, R. (2024). Evidence of restorative therapies in the treatment of Peyronie disease: A narrative review. *Int Braz J Urol*, *50*(6), 703-713.

Ortac, M., Kucukergin, C., Salabas, E., Seckin, S., & Kadioglu, A. (2017). Effect of low-energy shockwave therapy on angiogenic factors in the penile tissue of diabetic rats. *Turk J Urol*, *43*(2), 130-134.

Qiu, X., Lin, G., Xin, Z., Ferretti, L., Zhang, H., Lue, T. F., & Lin, C. S. (2013). Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model. *J Sex Med*, *10*(3), 738-746.

Salonia, A., Capogrosso, P., Boeri, L., Cocci, A., Corona, G., Dinkelman-Smit, M., Falcone, M., Jensen, C. F., Gul, M., Kalkanli, A., Kadioglu, A., Martinez-Salamanca, J. I., Afonso Morgado, L., Russo, G. I., Serefoglu, E. C., Verze, P., & Minhas, S. (2025). European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2025 Update on Male Hypogonadism, Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, and Peyronie's Disease. *Eur Urol*, *88*(1), 76-102. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2025.04.010

Salter, C. A., Lue, T. F., & Mulhall, J. P. (2020). What Is Shockwave Therapy? *J Sex Med*, *17*(4), 565-569.

Skaudickas, D., Telksnys, T., Veikutis, V., Aniulis, P., & Jievaltas, M. (2020). Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome. *Open Med (Wars)*, *15*(1), 580-585.

Tao, R., Chen, J., Wang, D., Li, Y., Xiang, J., Xiong, L., Ji, J., Wu, J., Zhou, S., Jia, C., Lv, J., Yang, J., & Tang, Q. (2022). The Efficacy of Li-ESWT Combined With VED in Diabetic ED Patients Unresponsive to PDE5is: A Single-Center, Randomized Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *13*, 937958.

Vardi, Y., Appel, B., Kilchevsky, A., & Gruenwald, I. (2012). Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol*, *187*(5), 1769-1775.

Vieiralves, R. R., Schuh, M. F., & Favorito, L. A. (2023). Low-intensity extracorporeal shockwave therapy in the treatment of erectile dysfunction - a narrative review. *Int Braz J Urol*, *49*(4), 428-440.

Wang, H. J., Tyagi, P., Chen, Y. M., Chancellor, M. B., & Chuang, Y. C. (2019). Low Energy Shock Wave Therapy Inhibits Inflammatory Molecules and Suppresses Prostatic Pain and Hypersensitivity in a Capsaicin Induced Prostatitis Model in Rats. *Int J Mol Sci*, *20*(19).

Zewin, T. S., El-Assmy, A., Harraz, A. M., Bazeed, M., Shokeir, A. A., Sheir, K., & Mosbah, A. (2018). Efficacy and safety of low-intensity shock wave therapy in penile rehabilitation post nerve-sparing radical cystoprostatectomy: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*, *50*(11), 2007-2014. https://doi.org/10.1007/s11255-018-1987-6

YOĞUN BAKIMDA BESLENME YÖNETİMİ VE KLİNİK SONUÇLAR

Hasan ÖLMEZ

- Kurum Bilgisi: Göğüs Hastalıkları, Tıp Fakültesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Erzincan /TÜRKİYE
- ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4153-9953
- Mail: drhasan2024@gmail.com

GİRİŞ

Yoğun bakım hastaları, homeostazı tehdit eden ağır stres altında hayatta kalma odaklı kompleks bir nöroendokrin yanıt geliştirir. Eskiden destek tedavisi görülen beslenmenin, artık hastalığın seyrini ve immüniteyi doğrudan etkileyen terapotik bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır (Singer ve ark., 2023; McClave ve ark., 2016). Bu metabolik süreç, literatürde Ebb ve Flow fazları üzerinden analiz edilmektedir (Preiser ve ark., 2014).

Ebb Fazında (Şok Fazı) yaralanma veya sepsisin ilk 24-48 saatini kapsayan hipoperfüzyon, düşük metabolizma ve insülin direnci hakimdir. Vital organların öncelendiği bu dönemde agresif beslenme; Refeeding Sendromu (RS) ve bağırsak iskemisi riskini artırabilir (Singer ve ark., 2023). Flow Faz (Katabolik Faz) hemodinamik stabilizasyonla başlayan şiddetli hipermetabolizma ve katabolizma ile karakterizedir. Artan stres hormonları ile pro-inflamatuvar sitokinler, dinlenme enerji tüketimini (REE) dramatik şekilde yükseltir (Preiser ve ark., 2014) Flow fazında organizma, enerji ve substrat ihtiyacı için kendi dokularını yıkar; bu durum literatürde *Autocannibalism (öz-yıkım)* olarak tanımlanır (Preiser ve ark., 2014; Bear ve ark., 2022). Glukoneogenez amacıyla hızla yıkılan iskelet kaslarında, ilk 10 günde %17-30 kütle kaybı yaşanabilir (Puthucheary ve ark., 2013). Bu süreç diyaframı da etkileyerek weaning'i güçleştirir. İnsülin direncine rağmen süren glikoz üretimi stres hiperglisemisine yol açar (Casaer ve Van den Berghe, 2014). Beslenme desteği, katabolizmayı durdurmak yerine kas kaybını azaltmayı ve anabolik direnci kırmayı hedefler (Bear ve ark., 2022). Güncel kılavuzlar ise kalori açığından ziyade beslenmenin zamanlaması ve dozuna odaklanmaktadır (Singer ve ark., 2023; McClave ve ark., 2016).

Erken dönemde (İlk 48-72 saat) *permissive underfeeding (izin verici az besleme)* yaklaşımı önerilmektedir. Erken dönemdeki overfeeding (aşırı besleme), hücresel temizlik mekanizması olan otofajiyi baskılayarak mitokondriyal hasarı ve mortaliteyi artırabilir (Casaer ve Van den Berghe, 2014). Geç dönemde katabolik fazın yatışmasıyla kas kütlesini korumak için protein (1.3 g/kg/gün) ve kalori hedefleri yakalanmalıdır (Singer ve ark., 2023). YBÜ hastalarının yarısında görülen malnütrisyon ve sarkopeni mortaliteyi doğrudan artırırken (Zhang ve ark., 2021); yetersiz protein alımı enfeksiyon riskini ve ventilatör bağımlılığını uzatır (Compher ve ark., 2017).

Beslenme Yolu ve Zamanlaması

Kritik hastada başarının anahtarı beslenmenin içeriği kadar zamanlaması ve uygulama yoludur. Fizyolojik üstünlüğü ve düşük enfeksiyon riski nedeniyle yoğun bakımda ilk tercih Enteral Beslenmedir (EN). EN'nin hayati rolü sadece kalori sağlamak değil, gastrointestinal (Gİ) sistem fonksiyonlarını ve en büyük immün organ olan Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT)'ı korumaktır. Açlık ve splanknik hipoperfüzyon kaynaklı villus atrofisi; bakteriyel translokasyona ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) tetiklenmesine yol açabilir. EN, kan akımını artırarak villus yapısını koruyan ve bağırsak-akciğer ekseni üzerinden organ yetmezliğini önleyen terapötik bir stratejidir. Kılavuzlar (ASPEN 2016, ESPEN 2019), ilk 24-48 saatte başlanan erken EN'nin mortaliteyi ve enfeksiyon oranlarını anlamlı ölçüde azalttığını bildirmektedir.

Erken dönemde (ilk 48-72 saat) hedef %100 kalori değil, bağırsak bütünlüğü için trofik beslenmedir (10-20 ml/saat veya 500 kcal/gün). Akut fazda tam doz zorlaması, Gİ intolerans ve aspirasyon riskini artırabilir. EN fizyolojik olsa da aşağıdaki durumlarda mutlak kontrendikedir:

- Yönetilemeyen hemodinamik instabilite (Şok tablosu).
- Mekanik intestinal obstrüksiyon (İleus).
- Kontrolsüz gastrointestinal kanama.
- Yüksek debili enterokutanöz fistüller.
- Abdominal kompartman sendromu.
- Belirgin bağırsak iskemisi şüphesi.

Şoktaki hastanın beslenmesi, splanknik iskemi endişesiyle sıkça kesilen klinik bir ikilemdir. NUTRIREA-2 çalışması, şokta erken EN'nin barsak nekrozu riskini artırmadan uygulanabileceğini, ancak agresif tam doz beslenmenin komplikasyon yarattığını göstermiştir (Reignier ve ark., 2018). Vazopresör dozları stabilize olmuşsa (örn. Noradrenalin < 0.3 mcg/kg/dk) ve laktat düşüş eğilimindeyse trofik EN başlanabilir. Buna karşın, ortalama arter basıncı (MAP) hedefine ulaşılamayan ve vazopresör ihtiyacı artan instabil hastalarda Non-oklüzif Mezenterik İskemi (NOMI) riski nedeniyle beslenme durdurulmalıdır

Gİ sistem kullanılamadığında hayat kurtarıcı olan parenteral nütrisyon (PN), invazivliği ve komplikasyon riskleri nedeniyle dikkatli zamanlama gerektirir. Zamanlama konusunda ASPEN, düşük riskli hastalarda 7 gün beklenmesini önerirken; ESPEN malnütre hastalarda hemen, diğerlerinde 3-7 gün içinde başlanmasını savunur. ASPEN'e göre erken intravenöz glukoz

yükü, otofajiyi baskılayarak enfeksiyon riskini artırmaktadır. EPaNIC çalışması da geç PN (8. gün) stratejisinin, erken PN'ye göre daha az enfeksiyon ve daha kısa YBÜ kalış süresi sağladığını kanıtlayarak *acele etmeme* görüşünü desteklemiştir.

Hastaların yaklaşık %60'ında tek başına enteral yolla hedeflere ulaşılamamaktadır. Enteral beslenmenin (EN) yetersiz kaldığı durumlarda Supplemental Parenteral Nutrition (SPN) devreye girer. İsviçre kaynaklı Swiss SPN Çalışması (Heidegger ve ark., 2013), 3. günde enerji hedefinin %60'ına ulaşamayan hastalara 4. günden itibaren SPN eklenmesini incelemiştir. Bu yaklaşımla tam kalori hedefine ulaşmak, nosokomiyal enfeksiyon oranlarını ve antibiyotik kullanım süresini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Overfeeding riskinden kaçınmak için SPN başlangıcı, akut fazın en şiddetli dönemi geçtikten sonra (4. gün ve sonrası) planlanmalıdır.

Beslenme yolunda öncelik daima enteral yoldur. Hemodinamik stabilite sağlandığında trofik beslenme başlanmalı; 3-4 gün sonunda hedef enerjinin <%60'ında kalınırsa, kümülatif açığı önlemek için Swiss Protokolü uyarınca SPN eklenmelidir. Standart uygulama olan nazogastrik (NG) yol, midenin rezervuar ve ozmotik tamponlama özelliğinden yararlanır. Ancak yüksek gastrik rezidüel hacim (GRV) ve aspirasyon riskinde strateji değişikliği gereklidir.

Meta-analizler, post-pilorik (jejunal) beslenmenin gastrik yola göre ventilatör ilişkili pnömoni (VAP) oranlarını azalttığını, ancak mortalite ve yatış süresini etkilemediğini göstermektedir (Alkhawaja ve ark., 2015). Standart NG yol ile başlanan hastalarda intolerans gelişirse (GRV > 500 mL, kusma, distansiyon) ilk adım prokinetik (Eritromisin/Metoklopramid) tedavidir. Yanıtsızlık veya yüksek aspirasyon riskinde beslenme ucu post-pilorik bölgeye ilerletilmelidir. Bu yöntem, total parenteral nütrisyona (TPN)' geçişten daima önceliklidir

Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi ve Hedeflerin Belirlenmesi

Kritik hastalarda metabolik yanıt standart hastalardan farklıdır; ödem ve sıvı yükü nedeniyle geleneksel antropometrik ölçümler güvenilir değildir. ESPEN tarafından önerilen NRS-2002, ICU hastalarındaki organ yetmezliği kompleksliğini tam yansıtmayabilir (Singer ve ark., 2019). Bu kısıtlılık nedeniyle ASPEN; yaş, APACHE II ve SOFA gibi parametreleri içeren NUTRIC skorunu ön plana çıkarır. NUTRIC ≥5 (IL-6 ile ≥6) olan yüksek

riskli hastalarda agresif beslenme mortalite avantajı sağlar ve kilo verisine ihtiyaç duyulmadan hesaplanabilir (Heyland ve ark., 2011). Klinik pratikte, NRS-2002 >3 veya NUTRIC ≥5 olan hastalarda beslenme desteğine ilk 24-48 saatte başlanmalıdır. Enerji hedefini belirlemede over/underfeeding riskinden kaçınmak için İndirekt Kalorimetri (IC) ölçümü altın standarttır. Prediktif denklemlerin doğruluk payı düşük olduğundan (%40-70), IC kullanımı özellikle obez ve uzun süreli YBÜ hastalarında elzemdir (McClave ve ark., 2016). ESPEN IC'ye ulaşılamayan durumlarda, özellikle erken fazda 20-25 kcal/kg/gün (İdeal Vücut Ağırlığı) basit formülü güvenli bir başlangıç hedefi olarak önerir (Singer ve ark., 2019).

Yeni nesil mekanik ventilatörlerin ölçebildiği VCO2 miktarı, Weir formülünden türetilen şu denklemle enerji tüketimini tahmin etmeyi sağlar: REE (kcal/gün) = VCO2 (mL/dk) × 8.19. Bu yöntem, tam İC kadar hassas olmasa da prediktif denklemlerden çok daha üstün ve fizyolojiktir (Stapel ve ark., 2016). Enerji ve protein ihtiyaçları; hastalığın akut erken, akut geç ve iyileşme evrelerine göre dinamik olarak revize edilmelidir.

Erken akut fazda (ilk 48-72 saat) yoğun endojen glukoz üretimi nedeniyle tam enerji (izokalorik) hedefinden kaçınılmalıdır. ASPEN, düşük riskli hastalarda ilk hafta trofik/hipokalorik (%50-70) beslenmeyi önerirken (McClave ve ark., 2016); ESPEN, ilk 3 gün hedefin %70'inin aşılmamasını, 4-7. günlerde tam hedefe geçilmesini savunur (Singer ve ark., 2019).

Obez Hastalarda (BMI > 30): hipokalorik-yüksek proteinli yaklaşım (kalori hedefinin %60-70'i; protein 2.0-2.5 g/kg) esastır. Katabolizma ve sarkopeni, mortalitenin temel belirleyicileridir. EFFORT çalışması, özellikle ABY'li ve yüksek riskli hastalarda yüksek doz proteinin (>2.2 g/kg/gün) beklenenin aksine sağkalımı artırmadığını, hatta zararlı olabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca erken dönemde aşırı yüklemeden (üreogenez riski) kaçınılmalıdır. Klinik Uygulama Planı aşağıdaki gibi olmalıdır:

- Erken Dönem (1-2. Gün): Düşük doz protein (0.8 - 1.0 g/kg) ve hipokalorik enerji
- Geç Akut Dönem (3-7. Gün): Protein 1.3 - 1.5 g/kg seviyesine çıkarılmalı.
- Yüksek Katabolik Durumlar (Travma, Yanık, CRRT): Protein hedefi 1.5 - 2.0 g/kg (BUN takibi ile).
- Rehabilitasyon Fazı: Anabolizma için > 2.0 g/kg protein ve tam enerji desteği.

Enerjide *yavaştan al (start low, go slow),* proteinde ise *yeterli ve zamanında (adequate and timely)* prensibi uygulanmalıdır.

Enteral Beslenme Uygulama Detayları: Erişim, Formülasyon ve İzlem

Yoğun bakımda nutrisyonel başarı; intolerans, ishal ve aspirasyon gibi komplikasyonların yönetimine bağlıdır. Bunlar genellikle yanlış yol, formül veya infüzyon stratejisi kaynaklıdır. Erişim yolu; sürece, anatomiye ve aspirasyon riskine göre seçilir. Kısa dönem (<4-6 Hafta) erişim yeterli ise Nazogastrik Yol (NG) standart yaklaşımdır. Uygulaması kolaydır, mideyi rezervuar olarak kullanır ve asit tamponizasyonu sağlar. Orogastrik (OG) yol yüz travması, kafa tabanı kırığı şüphesi, şiddetli sinüzit veya nazal bası yarası varlığında NG yola tercih edilir. Post-Pilorik Beslenme rutin kullanımı önerilmez. Ancak gastrik motilite bozukluğu veya kontrol edilemeyen aspirasyon riskinde kritik önem taşır. Singer ve ark. (ESPEN 2019), post-pilorik beslenmenin ventilatör ilişkili pnömoni (VAP) riskini azalttığını, ancak mortalite üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığını belirtmektedir.

Post-pilorik tüp kullanımı şu durumlarda endikedir:

- Dirençli Gastroparezi de Prokinetik tedaviye (metoklopramid / eritromisin) yanıt vermeyen yüksek gastrik rezidü.
- Yüksek Aspirasyon Riski olan hava yolu refleksleri kaybolmuş veya supin pozisyonda kalması zorunlu (spinal travma vb.) hastalar.
- Akut Pankreatit olan hastalar, Ligamentum Treitz distaline yapılan infüzyon, pankreatik ekzokrin salgısını %70-80 oranında azaltarak pankreası istirahate alır.

Standart Polimerik Formüller yoğun bakım hastalarının %80-90'ı için en güvenli ve maliyet-etkin seçenektir. Genellikle izokalorik (1.0-1.2 kcal/mL) olan bu ürünler, sindirim fonksiyonu gerektiren intakt (parçalanmamış) makro besinler içerir. Gastrointestinal fonksiyonu korunmuş hastalarda primer başlangıç ürünüdür. Lif (fiber) kullanımı, yoğun bakım hastalarında klinik duruma göre dikkatle değerlendirilmesi gereken *iki ucu keskin bir bıçak* niteliğindedir.

Çözünebilir Lifler (Prebiyotikler) kısa zincirli yağ asitlerine (SCFA) fermente edilerek kolonositleri besler. Stabil hastalarda, özellikle diyare yönetiminde ve mikrobiyotayı korumada etkilidir. Çözünmez Lifler gaita hacmini artırır. Ancak motilitesi yavaşlamış veya şok tablosundaki hastalarda bağırsak obstrüksiyonu *(bezoar)* riski taşır. Şoktaki veya yüksek doz inotrop alan hastalarda lifsiz ürünlerle başlanmalı; stabilizasyon sonrası lifli ürünlere

geçilmelidir (McClave ve ark., ASPEN 2016). Çözülebilir lifler düşük karbonhidrat (% 35-40), yüksek tekli doymamış yağ asidi ve lif içerirler. Standart ürünlere kıyasla daha düşük glisemik variabilite sağlarlar. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ)'de glisemik kontrolün birincil aracı insülin infüzyonudur; bu ürünler insülin direnci yüksek hastalarda yardımcı tedavi olarak değerlendirilmelidir.

Pre-diyaliz döneminde sadece diyalize girmeyen ve üremisi yükselen hastalarda düşük proteinli/elektrolitli ürünler kısa süreli kullanılabilir. Diyaliz/ Sürekli Renal Replasman Tedavisi (CRRT) hastalarında protein kaybı yüksektir; kısıtlama yapmak hatadır. Mutlaka yüksek proteinli formüller tercih edilmelidir. Kritik hastada toleransı belirleyen temel faktör beslenmenin verilme hızı ve şeklidir.

Sürekli (Continuous) İnfüzyon beslenme pompasıyla sabit hızda (örn: 50 ml/saat) uygulanır. Mide hacim yükünü minimize ederek aspirasyon riskini düşürür, glisemik kontrolü ve metabolik dengeyi kolaylaştırır. Kritik hastalarda, özellikle entübasyonun erken döneminde altın standarttır. Aralıklı (Intermittent) veya Bolus Beslenme günde 4-6 kez, 250-400 ml'lik dozların 15-30 dakikada verilmesidir. Hızlı mide dolumu alt özefagus sfinkterini zorlayarak aspirasyon riskini artırır. İyileşme fazındaki, ekstübe ve mobil hastalarda sirkadiyen ritmi sağlamak ve servis (rehabilitasyon) sürecine hazırlık için tercih edilir.

Geleneksel 150-200 ml eşiğiyle yapılan rutin GRV takibi, zayıf bir bilimsel temele sahiptir. REGANE Çalışması, GRV sınırının 500 ml olarak kabul edilmesinin pnömoni riskini artırmadığını ve kalori hedeflerine ulaşmayı kolaylaştırdığını göstermiştir (Montejo ve ark., 2010). Nutrirea-1 Çalışması ise GRV takibinin tamamen bırakılmasının VAP oranlarını değiştirmediğini, aksine nutrisyonel başarıyı artırdığını ortaya koymuştur (Reignier ve ark., 2013). GRV; sondanın pozisyonu ve hastanın açısına göre değişebilir; her yüksek değer gastroparezi veya aspirasyon riski değildir. Gereksiz beslenme kesintileri (interruption), yoğun bakımda malnütrisyonun birincil nedenidir. Karın distansiyonu, kusma veya bağırsak seslerinde azalma yoksa 300 ml gibi değerler için beslenme durdurulmamalı; prokinetik tedaviyle sürece devam edilmelidir. Beslenme komplikasyonları genellikle sadece beslenmeye değil, altta yatan hastalığın seyrine ve kullanılan ilaçlara (sedatifler, antibiyotikler) bağlıdır.

Parenteral Beslenme Kompozisyonu

Enteral yolun kullanılamadığı durumlarda hayat kurtarıcı olan PN; sadece kalori kaynağı değil, hastanın metabolik yanıtını ve inflamatuar sürecini doğrudan değiştiren farmakolojik bir ajan olarak yönetilmelidir. Göğüs hastalıkları pratiğinde sıkça gündeme gelen *düşük karbonhidrat-yüksek yağ (Low-CHO, High-Fat)* formüllerinin; CO2 üretimini azaltmak veya ventilatör süresini kısaltmak amacıyla rutin kullanımı güncel ESPEN ve ASPEN kılavuzlarınca önerilmemektedir. Yüksek yağ içeriği gastrik boşalmayı geciktirerek intolerans ve aspirasyon riskini artırabilir. KOAH veya ARDS hastalarında aşırı CO2 üretiminden kaçınmanın anahtarı özel mama seçimi değil, aşırı beslemeden (overfeeding) kaçınmaktır

Parenteral beslenmenin ana kaynağı olan glukozun kullanımı, kritik hastada stres ve insülin direnci nedeniyle kısıtlanır. Oksidasyon hızı sağlıklı bireylerde 5-7 mg/kg/dk iken, kritik hastada 4-5 mg/kg/dk (~7 g/kg/gün) seviyesine geriler (Tappy ve ark., 1998). Bu sınırın aşılması lipogenezi (karaciğer yağlanması) tetikler ve VCO2 üretimini artırır. Artan CO2 yükü, özellikle KOAH ve ARDS hastalarında dakika ventilasyon ihtiyacını artırarak weaning (ventilatörden ayırma) sürecini zorlaştırır. Parenteral beslenme, enteral yola göre daha yüksek hiperglisemi riski taşır. NICE-SUGAR çalışması (2009), sıkı glukoz kontrolünün (80-110 mg/dL) hipoglisemi riski nedeniyle mortaliteyi artırdığını kanıtlamıştır. ASPEN ve ESPEN, kan şekerinin 140-180 mg/dL aralığında tutulmasını önermektedir. Şeker >180 mg/dL olduğunda insülin infüzyonu başlanmalı, ancak beslenme kesilmemelidir.

Lipid emülsiyonları sadece enerji kaynağı değil, hücre membran yapısı ve inflamatuar yanıtın düzenleyicileridir. Kullanılan yağın *tipi* hastanın klinik seyrini doğrudan etkiler: Soya Bazlı Emülsiyonlar (1. Nesil - LCT): Yüksek oranda Omega-6 (Linoleik asit) içerirler. Araşidonik asit yolu üzerinden pro-inflamatuar eikosanoidleri artırarak sepsis ve ARDS'de *yangına benzin dökme* etkisi yaratabilir, retiküloendotelyal sistemi baskılayabilirler (Calder ve ark., 2010). ESPEN 2019 kılavuzu, saf soya yağı yerine Zeytinyağı, Orta Zincirli Trigliseritler (MCT), Balık Yağı karışımların tercih edilmesini güçlü şekilde önermektedir. Zeytinyağı (Omega-9) İmmün nötrdür ve lipid peroksidasyonuna dirençlidir. MCT Karnitine ihtiyaç duymadan mitokondriye girerek hızlı okside olur. Balık Yağı (Omega-3) EPA ve DHA içeriğiyle sitokinleri baskılar ve *resolvini* üreterek inflamasyonu sönümler. Heller ve ark. (2006), balık yağı içeren lipidlerin yoğun bakımda kalış süresini

ve enfeksiyon oranlarını azalttığını göstermiştir. Özellikle ARDS hastalarında Omega-3'ten zengin lipidlerin oksijenasyonu iyileştirebileceği öngörülmektedir.

Yağsız vücut kitlesi ve yara iyileşmesi için protein desteği esastır. Bağırsak ve immün hücre yakıtı olan Glutamin, katabolik stres altında şartlı esansiyeldir; yanık ve majör travmada yararlı olabilir. Ancak, dönüm noktası niteliğindeki REDOXS çalışması (Heyland ve ark., 2013), çoklu organ yetmezliği (MOF) ve şoktaki hastalarda yüksek doz glutaminin mortaliteyi artırdığını kanıtlamıştır. ESPEN IV glutamin (0.3-0.5 g/kg/gün) sadece parenteral beslenen, organ fonksiyonları normal ve stabil hastalarda (örn. cerrahi komplikasyonlar) önerir. Sepsis, şok, MOF veya böbrek yetmezliği olan hastalarda rutin glutamin ilavesinden kaçınılmalıdır.

Vitamin ve Eser Elementlerin TPN torbalarına günlük eklenmesi zorunludur. Suda eriyen vitamin depoları kritik hastalıkta günler içinde tükendiği için bu bileşenler *isteğe bağlı* değil, hayati bileşenlerdir. Çinko (Zn) Hücresel immünite ve yara iyileşmesi için kritiktir; katabolizmada idrarla atılımı artar. Selenyum (Se) Güçlü bir antioksidandır (Glutatyon peroksidaz kofaktörü). Güncel öneri, supranormal dozlar yerine fizyolojik ihtiyacın (100-200 mcg/gün) karşılanmasıdır (Manzanares ve ark., 2016). Tiamin (B1) Karbonhidrat metabolizması için elzemdir. Tiaminsiz glukoz infüzyonu, laktik asidoza ve Wernicke ensefalopatisine yol açabilir. Uzamış yatışlarda ve diyaliz hastalarında vitamin kayıpları arttığı için doz artırımı gerekebilir.

Erişim yolu seçimi, solüsyonun ozmolaritesine göre belirlenir. Periferik Yol (PPN) Ozmolarite < 850-900 mOsm/L ise kullanılabilir. Tromboflebit riski nedeniyle kısa süreli (5-7 gün) veya tamamlayıcı destek için uygundur. Santral Yol (TPN) Ozmolarite > 900 mOsm/L olan solüsyonlar (standart TPN torbaları 1000-1500 mOsm/L'dir), yüksek kan akımının olduğu Vena Cava Superior'a (Subklavian, Juguler veya Periferik Yolla Yerleştirilen Santral Kateter (PICC) yoluyla) verilmelidir. (Pittiruti ve ark., ESPEN Guidelines on Vascular Access, 2009).

Parenteral beslenme torbaları hassas kimyasal dengelere sahiptir; yanlış ilaç veya elektrolit ilavesi solüsyonun bozulmasına (kremleşme) veya çökmesine yol açar. Kalsiyum-Fosfat (Ca++ / PO4) etkileşimi ile bu iki iyonun birleşerek kristal oluşturmasıdır. Gözle görülmeyen bu kristaller, infüze edildiğinde pulmoner mikro-emboli ve akut solunum yetmezliğine neden olabilir (Newton ve ark., 2012). Eklemeler eczacı/klinisyen denetiminde yapılmalı veya ayrı lümenler tercih edilmelidir. TPN hattı

(lümeni) *özel* kalmalı; buradan asla başka ilaç, antibiyotik veya sıvı verilmemelidir. Seftriakson gibi antibiyotiklerin, kalsiyum içeren solüsyonlarla presipitasyon (çökme) riski çok yüksektir.

Özel Hasta Gruplarında Beslenme Stratejileri

Kritik hastalıklar heterojendir. Bir sepsis hastası ile obez ARDS hastasının ihtiyaçları farklıdır. Solunum yetmezliğinde temel amaç; solunum kas gücünü korumak ve weaning sürecini kolaylaştırmaktır. Yıllarca önerilen *düşük karbonhidrat-yüksek yağ (Low-CHO/High-Fat)* formüllerinin klinik faydası sınırlıdır. CO2 retansiyonunun asıl nedeni yakıtın türü değil, aşırı beslemedir (overfeeding). Gereğinden fazla kalori verildiğinde lipogenezis tetiklenir. ASPEN/ESPEN rutin pulmoner formül önermez. Hiperkapniyi önlemek için İC veya 20-25 kcal/kg hedefiyle aşırı beslemeden kaçınılmalıdır.

ARDS de Eikosapentaenoik Asit (EPA) ve Gama-Linolenik Asit (GLA) içeren formüllerin oksijenasyonu (PaO2/FiO2) iyileştirebileceği, ancak mortalite avantajı sağlamadığı; hatta yüksek dozların zararlı olabileceği gösterilmiştir (Stapel ve ark., 2016). Enteral yolda rutin Omega-3 eklenmesi şart değildir; ancak PN gerekiyorsa balık yağı bazlı lipidler tercih edilmelidir. İleri evre KOAH hastalarının %20-40'ında görülen Pulmoner Kaşeksi Sendromu, diyafram kas kaybı ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Strateji ARDS gibidir (aşırı yükten kaçınılmalıdır). Sarkopeni ile mücadele için protein 1.5 g/kg/gün düzeyine çıkarılmalı, dallı zincirli amino asitler (BCAA) desteği düşünülmelidir. Mide distansiyonunun diyafram hareketini kısıtlamaması için sürekli infüzyon veya sık aralıklı küçük hacimli besleme tercih edilmeli; D vitamini eksikliği mutlaka replase edilmelidir

Yoğun bakımda obez hastalar sıklıkla Sarkopenik Obez (yüksek yağ, düşük kas rezervi) tablosundadır. Bu grupta standart yüksek kalorili beslenme (25 kcal/kg), şiddetli hiperglisemi ve hiperkapniye yol açar. Obeziteyi beslemek yerine metabolik desteğe odaklanılmalıdır. Enerji kısıtlanırken, kas kaybını önlemek için protein agresif şekilde artırılmalıdır (Choban ve ark., 2013). Toplam ihtiyacın %60-70'i veya İdeal Vücut Ağırlığı (İVA) üzerinden 11-14 kcal/kg verilmelidir. Protein hedefi (İVA üzerinden): BMI 30-40 kg/m²: 2.0 g/kg/gün BMI > 40 kg/m²: 2.5 g/kg/gündür. Bu yaklaşım insülin direncini kırar ve net nitrojen dengesini korur. Standart ürünler genellikle bu yüksek protein ihtiyacını karşılayamaz; bu nedenle ek protein modülleri (toz/sıvı) veya yüksek proteinli spesifik ürünler kullanılmalıdır.

ARDS yönetiminde prone pozisyonu (PP), artık EN için bir kontrendikasyon değildir. PROPRO Çalışması (Reignier ve ark., 2013), PP ile supin pozisyonun benzer komplikasyon oranlarına sahip olduğunu kanıtlamıştır. Aspirasyon riskine karşı 20-25° Reverse Trendelenburg pozisyonu uygulanmalı ve EN kesilmeyerek trofik dozda sürdürülmelidir. Rutin post-pilorik tüp uygulamasına gerek yoktur. Bu yol yalnızca gastrik intolerans (kusma, yüksek GRV) durumunda tercih edilmelidir. Gastrik boşalmayı kolaylaştırmak için prokinetikler (eritromisin veya metoklopramid) sürece dahil edilebilir.

Sepsis metabolizma Ebb (şok) ve Flow (hipermetabolizma) fazlarından oluşur. Akut fazda (24-48 saat) endojen enerji üretimi zirve yaptığından, tam doz beslenme mitokondriyal toksisiteye ve otofajinin baskılanmasına yol açar. NUTRIREA-2 Çalışması (Reignier ve ark., 2018), erken normokalorik beslenmenin mortalite avantajı sağlamadığını, aksine gastrointestinal intoleransı artırdığını kanıtlamıştır. Besleme için ortalama arter basıncının (MAP) >65 mmHg olması beklenmelidir. Vazopresör dozları stabilize olunca trofik beslenmeye (10-20 ml/saat) geçilmelidir. İlk 3-4 gün kalori kısıtlı tutulmalı (hipokalorik), protein desteği ise renal fonksiyonlara göre kademeli artırılmalıdır.

Hiperkapnik hastada ürün değişikliğinden önce overfeeding (aşırı beslenme) dışlanmalıdır. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) sürecinde pozitif basınç kaynaklı aerofaji, gastrik distansiyona yol açarak diyaframı yukarı iter; bu durum solunum iş yükünü artırarak NIMV başarısızlığına (entübasyon) neden olabilir. Maske kaçağını önlemek için kalın NG tüpler yerine ince lümenli (8-10 Fr) yumuşak poliüretan sondalar tercih edilmelidir. Yüksek Akışlı Nazal Oksijen Tedavisi (HFNO) oral beslenmeye daha uygundur. NIMV'de ise maske çıkarılması hipoksemi riski taşır; beslenme aralıklarında yutma testi ile küçük porsiyonlar denenmelidir. Solunum sayısı >30/dk olan veya aksesuar kas kullanan hastada oral beslenme kesilmeli; enteral veya geçici parenteral yola geçilmelidir.

Geçmişteki iskemi korkusunun aksine, güncel ELSO ve ESPEN kılavuzları ECMO hastalarında erken enteral beslenmeyi (EB) önermektedir. ECMO debisi stabil seyrettiği sürece splanknik perfüzyon korunur ve trofik dozda EN güvenle uygulanabilir. İnflamatuar yanıt ve hızlanmış katabolizma nedeniyle protein desteği agresif tutulmalı, >1.5-2.0 g/kg/gün düzeyine çıkılmalıdır. Lipofilik öğelerin membran oksijenatörde sekestrasyon

(yapışma) riski bulunsa da, bu durum lipid emülsiyonlarının kısıtlanmasını gerektirmez.

Komplikasyonlar ve İzlem

Beslenme desteği, başarısı komplikasyonların proaktif yönetimine bağlı olan bir metabolik müdahaledir. YBÜ'de enfeksiyon riskini artıran stres hiperglisemisi yönetiminde NICE-SUGAR Çalışması, çok sıkı kontrolün (80-110 mg/dL) hipoglisemi ve mortalite riskini artırdığını kanıtlamıştır. Kan şekeri 140-180 mg/dL aralığında stabilize edilmelidir. Glisemik varyabiliteyi (dalgalanmaları) azaltmak için diyabetik enteral formüllerden yararlanılabilir.

Uzun süreli açlık sonrası beslemeyle tetiklenen RS; ciddi elektrolit bozuklukları ve vitamin eksiklikleriyle seyreden, mortalitesi yüksek bir tablodur. Açlıkta baskın olan katabolik süreç, beslenme ile yerini ani insülin deşarjına bırakır. İnsülin; glukoz, fosfor, magnezyum ve potasyumu hücre içine çekerken beraberinde suyun da girmesine (ozmotik kayma) neden olur. Hipofosfatemi ATP yetersizliği, diyafram paralizisi (weaning başarısızlığı) ve aritmilerin temel nedenidir (Khan ve ark., 2011). Tiamin (B1) Eksikliği hızlı tükenme sonucu Wernicke Ensefalopatisi ve laktik asidoz gelişebilir. NICE/ICE Kılavuzları beslenmeden 30 dakika önce 200-300 mg IV Tiamin başlanmasını önerir. (Friedli ve ark., 2020): İlk 48 saatte hedeflenen kalorinin sadece %25-50'si (veya 10 kcal/kg/gün) verilmesini önerir *(Start Low, Go Slow)*. İlk 72 saat elektrolitler günde iki kez bakılmalı, düşüş varsa beslenme hızı artırılmadan replasman yapılmalıdır.

Yoğun bakımda aspirasyonun temel nedeni mamanın kendisinden ziyade; bozulmuş yutma refleksi, supin yatış ve yüksek doz sedasyondur. Metheny ve ark. (2017) verilerine göre, yatak başının 30-45° yükseltilmesi aspirasyon insidansını %50'den fazla azaltan, kanıt düzeyi en yüksek uygulamadır. Gastrik Rezidü (GRV) rutin izlem pnömoni riskini azaltmaz (NUTRIREA-1). Sadece intolerans bulgusu (distansiyon, kusma) varsa kontrol edilmeli ve eşik 500 mL kabul edilmelidir (Reignier ve ark., 2013).. Trakeostomi *Laringeal Ankor Etkisi* ile yutmayı mekanik olarak kısıtlayabilir. Kaf basıncı 20-30 cmH2O'da tutulmalı, klorheksidin ile oral hijyen ve subglottik drenaj sağlanmalıdır. Şişik kaf aspirasyonu tam engellemediği gibi özefagusa bası yapabilir; oral denemelerde (hasta tolere ediyorsa) kaf indirilmelidir. Gastroparezide mide boşalmasını hızlandırmak için eritromisin veya metoklopramid kullanılabilir. Passy-Muir Valfi Kaf indirilerek takılan bir valfdir ve fizyolojik subglottik pozitif basıncı yeniden sağlar. Bu basınç, yutma sırasında vokal kord kapanmasını destekleyerek aspirasyon riskini

azaltır. Valf, sadece konuşma için değil, yutma güvenliğini artırmak için de bir rehabilitasyon aracı olarak kullanılmalıdır. Hastanın yutma fonksiyonunu test etmek için gıdalara metilen mavisi eklenir; eğer bu boya trakeal aspirasyonda (kanül içinden yapılan aspirasyonda) görülürse, hastanın aspire ettiği kesinleşir. Ucuz bir uygulama olsa da duyarlılığı düşüktür (%50 yanlış negatiflik). Testin negatif olması aspirasyonu kesin olarak ekarte etmez; ancak pozitif sonuç klinik olarak anlamlıdır.

ESPEN diyareyi günde 3 kez gevşek dışkılama veya >250-500 mL/gün dışkı miktarı olarak tanımlar. Sanılanın aksine, enteral formüller vakaların sadece <%20'sinden sorumludur (Wischmeyer ve ark., 2017). Olguların %80'i; antibiyotikler, C. difficile enfeksiyonu ve sorbitol/magnezyum içeren ilaçların yol açtığı ozmotik etkiden kaynaklanır. Diyare durumunda beslenme kesilmemeli; hız azaltılmalı veya lifli/prebiyotik ürünlere geçilmelidir. C. difficile mutlaka dışlanmalıdır. İlaç kaynaklı ozmotik diyare şüphesinde, parenteral beslenmeye geçmeden önce elementer (peptid bazlı) formüller denenmelidir (Wischmeyer, 2017).

Yoğun bakımda diyare geliştiğinde enteral ürünlerden önce, sıvı ilaçlarda (şurup, eliksir) tatlandırıcı olarak kullanılan sorbitol sorgulanmalıdır. Emilmeyen bir şeker alkolü olan sorbitol, kolonda yüksek ozmotik yük oluşturarak su çeker ve diyareyi tetikler. Teofilin, asetaminofen (parasetamol), öksürük şurupları ve bazı KCL solüsyonları yüksek oranda sorbitol içerir. Günlük 10-20 gram sorbitol alımı, şiddetli diyare ve gaz sancısı için yeterlidir. Diyare durumunda beslenme kesilmemeli, ilaç listesi taranarak sıvı formlar yerine tablet (ezilerek) veya IV formlara geçilmelidir.

Dışkılamanın 3 günden fazla gecikmesi olarak tanımlanan konstipasyon, yoğun bakım hastalarında %80'e varan oranlarda görülür. Başlıca nedenleri hareketsizlik, opioid kullanımı ve yetersiz sıvı alımıdır. Artan intra-abdominal basınç diyafram hareketini kısıtlayarak weaning başarısızlığına yol açar. Bakteriyel Translokasyon ve barsak motilitesin durması enfeksiyon riskini artırır. Fekal tıkaç (impaksiyon) nedeniyle oluşan taşma ishali, yanlışlıkla diyare olarak tedavi edilebilir. Bowel Regimen Protokol dahilinde profilaktik ozmotik laksatifler (laktuloz, polietilen glikol) veya senna glikozidleri kullanılmalıdır. İleus şüphesi dışlanmalı ve rektal tuşe ile impaksiyon kontrolü rutin hale getirilmelidir.

Enteral beslenme amacıyla kullanılan küçük kalibreli (8-12 Fr) beslenme tüplerin yetersiz yıkama ve ilaç kalıntıları nedeniyle oklüzyon oranı %15-20'ye ulaşır. Tıkanıklığı açmak için kola veya asitli içecek kullanımı

yaygın bir klinik hatadır; asidik ortam proteinlerin çökmesine (presipitasyon) yol açarak tıkanıklığı artırabilir (Sriram ve ark., 2018). İlk Tercih Ilık su ile nazik yıkama olmalı. Sodyum bikarbonat ile aktive edilmiş pankreatik enzim çözeltilerinin de (örn. Creon kapsül içeriğinin bikarbonatlı suyla karışımı) faydası olabilir.

Beslenme tüpünün bronş, plevra veya kafa tabanı kırıklarında intrakraniyal boşluğa girmesi fatal sonuçlar doğurabilir. Oskültasyon güvenilir değildir; infüzyon öncesi radyolojik (Direkt Grafi) teyit zorunludur.

Fenitoinin emilimi NG yolla verildiğinde %50-70 azalır; ilaçtan 1-2 saat önce ve sonra besleme kesilmelidir (Mola Stratejisi). Formüllerdeki K vitamini Warfarinin antikoagülan etkisini antagonize eder, INR takibi şarttır. Florokinolonlar (Siprofloksasin) formüldeki katyonlarla (Ca, Mg, Fe) şelasyon oluşturur. Bu ilaçların biyoyararlanımının %50 düşmesi, YBÜ enfeksiyonlarında tedavi başarısızlığına yol açar. Soya proteinleri ve lifler Levotiroksin emilimini bozar; sürekli beslemede doz artırımı gerekebilir. Hemşirelik uygulamalarında zaman kazanmak için ilaçların karıştırılarak (kokteyl) verilmesi, fiziksel geçimsizliğe ve tüp içinde çökmelere neden olur. İlaçlar mutlaka ayrı ayrı uygulanmalı; her ilaç arasında tüp 15-30 mL su ile yıkanmalıdır *(flushing).* Modifiye Salınımlı İlaçlar (SR, EC, XR): gibi ibareleri taşıyan ilaçların ezilmesi farmakokinetik yapıyı tamamen bozar. İlacın sistemik dolaşıma ani ve yüksek dozda salınmasıyla toksisite gelişebilir. Enterik kaplı (EC) ilaçların midede parçalanarak etkisizleşmesine yol açar. Modifiye salınımlı formlar ezilmemeli; süspansiyon formları veya terapötik eşdeğerleri talep edilmelidir.

Antasitler ve sükralfat gibi gastrik etki beklenen veya digoksin ve ketokonazol gibi çözünmek için asidik ortama ihtiyaç duyan ilaçlar, jejunal (post-pilorik) yoldan verilmemelidir. Bu yol, söz konusu ilaçların biyoyararlanımını tamamen değiştirir. Enteral ürünlerin serbest su oranı, kalori yoğunluğu arttıkça (1.5-2.0 kcal/ml) %70'lere kadar düşer. Yüksek proteinli ve kalorili ürünlerin oluşturduğu ağır solüt yükü (üre vb.), yeterli ek su (flush) desteği sağlanmazsa *Tüp Beslenme Sendromu* olarak bilinen dehidratasyon ve hipernatremiye yol açar. Her 4-6 saatte bir sodyum düzeyi ve sıvı dengesine göre hesaplanan (örn. 30-50 ml) serbest su desteği verilmelidir. Hipernatremi gelişen hastada sorun mama değil, su eksikliğidir; mama kesilmemeli, serbest su artırılmalıdır.

PN, 2 haftadan uzun kullanımda steatoz ve kolestaz oluşmasıyla gelişir *(PN-İlişkili Karaciğer Hastalığı).* Temel nedenler aşırı karbonhidrat yükü ve

pro-inflamatuar soya bazlı lipidlerdir. Korunmak için karaciğeri dinlendiren *Siklik PN* (12-16 saat/gün) tercih edilmeli ve balık yağı/zeytinyağı bazlı lipidler kullanılmalıdır.

Lipid emülsiyonları bakteriler için ideal bir besi yeridir. TPN için kullanılan santral kateter lümeni *kutsal kabul edilmeli;* bu porttan asla kan alınmamalı, antibiyotik verilmemeli veya Santral Venöz Basınç (CVP) ölçümü yapılmamalıdır. Lümen sadece beslenmeye ayrılmalıdır. Kateter İlişkili Enfeksiyonlar (CRBSI) oluşmaması için özen gösterilmelidir.

Propofol, %10'luk lipid emülsiyonu içinde formüle edildiği için 1.1 kcal/mL saf yağ enerjisi sağlar. Yüksek dozlarda günlük enerji hedefinin %20-30'unu karşılayabilir; bu durumun hesaplanmaması overfeeding, CO2 retansiyonu ve hipertrigliseridemiye yol açar. Son 24 saatlik toplam propofol kalorisi hesaplanmalı ve enteral/parenteral hedeften düşülmelidir (ASPEN, 2016). TG düzeyleri bazal seviyede ve ardından her 3-4 günde bir izlenmelidir. TG düzeyi >400-500 mg/dL üzerine çıkarsa, pankreatit riski nedeniyle propofol kesilmeli (midazolam veya deksmedetomidine geçilmeli) veya diyetteki yağ miktarı minimize edilmelidir.

Uzun süreli (>48 saat) entübasyon sonrası hastaların %20-60'ında Post-Ekstübasyon Disfajisi (PED) gelişir (Macht ve ark., 2013). Mekanik travma, laringeal ödem ve körelmiş refleksler; hastanın hissetmeden aspire etmesine *(sessiz aspirasyon)* neden olur. Unutulmamalıdır ki; hastanın konuşabiliyor olması, güvenli yutabildiği anlamına gelmez. Tüp ve kafın epiglot üzerindeki basısı ile yutma kaslarını (farinks/özefagus) etkileyen sarkopeni temel nedenlerdir. Atlanmış bir disfaji re-entübasyon, nozokomiyal pnömoni ve artmış mortalite ile doğrudan ilişkilidir (Schefold ve ark., 2017). Ekstübasyon sonrası en az 4 saat oral alım kapalı tutulmalıdır. Oral diyet öncesi yatak başında Su İçme Testi (öksürük/ses kısıklığı takibi) veya daha kapsamlı olan GUSS (Gugging Swallowing Screen) yapılmalıdır. Test başarısızsa beslenmeye 24-48 saat daha NG ile devam edilmeli; oral geçiş logopedist veya uzman gözetiminde kademeli planlanmalıdır. Sıvı aspirasyonu riski daha yüksek olduğundan, gıdalar kıvam artırıcılarla (nektar/bal kıvamı) yoğunlaştırılmalıdır. Uygulama sırasında hasta dik oturtulmalı ve hava yolunu koruyan *Chin-tuck (çene-göğse)* manevrası yaptırılmalıdır. Yoğun bakımdan servise geçişte; iştahsızlık ve tetkikler nedeniyle enerji alımı %50'nin altına düşebilir. Hasta, günlük ihtiyacının %60-70'ini oral yolla karşılayabildiğini 2-3 gün üst üste kanıtlamadan NG tüpü çekilmemelidir. Gerekirse süreç *Tüp + Oral* hibrit şekilde yönetilmelidir. Yoğun Bakım Sonrası Sendromu (PICS) ile

mücadelede fiziksel iyileşmenin temeli yüksek proteinli beslenmedir. İyileşme dönemindeki anabolik direnci kırmak için öğün aralarında yüksek proteinli (>20g protein/şişe) oral nutrisyonel solüsyonlar (ONS) reçete edilmelidir.

Tıbbi beslenme tedavisi, fayda sağlamadığı terminal evrelerde (kanser, geri dönüşsüz nörolojik hasar) sonlandırılabilir. Agresif yapay beslenme (özellikle TPN) yaşam süresini uzatmadığı gibi metabolik yükü, dispneyi (CO_2 artışı) ve sekresyonları artırarak hastanın konforunu bozar. Terminal dönemde gelişen ketozisin doğal bir analjezik ve öfori yarattığı, agresif beslemenin ise bu huzuru bozabileceği aileye anlatılmalıdır (Druml ve ark., ESPEN). Besleme kararı tek hekimle değil, multidisipliner konsey ve aile görüşmesiyle alınmalıdır. Beslenme kesilse dahi susuzluk hissini giderecek ağız bakımı ve nemlendirme asla ihmal edilmemelidir.

Beslenmenin İmmünolojik ve Fizyolojik Temelleri

Günümüzde beslenme, enerji takviyesinin ötesinde; immün yanıtı modüle eden ve Çoklu Organ Yetmezliği (MODS) kaskadını etkileyen aktif bir tedavi modalitesidir. Bu sürecin odağında, vücut lenfoid dokusunun %70'ini (GALT) barındıran Gİ yer alır (Klingensmith & Coopersmith, 2016). Bakteriyel translokasyon ve mukozal bariyer bağırsak epiteli ve *tight junction* yapılarının bütünlüğü, doğrudan lümen içi besin varlığına (glutamin, kısa zincirli yağ asitleri) bağlıdır. Uzun süreli açlık veya sadece parenteral beslenme (TPN) villus atrofisine ve mukozal geçirgenlik artışına yol açarak bakteri/endotoksinlerin (LPS) sistemik dolaşıma sızmasına (translokasyon) neden olur (Deitch ve ark., 1990). Bağırsak Mezenterik lenf yoluyla duktus torasikusa ulaşan toksik mediatörlerin ilk durağı akciğer kapiller yatağıdır. Bu durum, batın dışı kaynaklı ARDS gelişiminde bağırsağın *MODS motoru* işlevini açıklar (Clark & Coopersmith, 2007). Bu patolojik yolu kapatmak için erken dönemde trofik dozda (10-20 ml/saat) enteral beslenme hayati önemdedir. Arginin, Omega-3 ve glutamin gibi öğelerle immün yanıtı düzenlemeyi hedefleyen farmakonütrisyon kavramı gelişse de; klinik kanıtlar ve kılavuzlar (ASPEN vs. ESPEN) arasında bu konuda halen ciddi görüş ayrılıkları mevcuttur.

Arginin T-lenfosit fonksiyonu ve yara iyileşmesi için elzemdir, aynı zamanda güçlü bir vazodilatör olan Nitrik Oksit'in (NO) öncüsüdür. Cerrahi hastalarda arginin destekli beslenmenin enfeksiyon oranlarını azalttığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı kanıtlanmıştır. Sepsis ve septik şokta, vücutta zaten

kontrolsüz bir NO üretimi ve vazodilatasyon vardır. Bu tabloya dışarıdan Arginin eklemek, vazodilatasyonu derinleştirerek hipotansiyonu ve şoku kötüleştirebilir. Bu nedenle ASPEN ve ESPEN, sepsis hastalarında arginin içeren immünonütrisyon ürünlerinin kullanımını önermemektedir (Bertolini ve ark., 2002).

Hızla çoğalan enterosit ve lenfositler için temel yakıt olan glutamin, katabolik süreçte şartlı esansiyeldir. Ancak geniş kapsamlı REDOXS Çalışması (Heyland ve ark., 2013), özellikle çoklu organ yetmezliğinde yüksek doz glutaminin mortaliteyi artırdığını göstermiştir. Güncel kılavuzlar enteral yolla rutin ilaveyi önermemekte; IV glutamini sadece organ yetmezliği olmayan, parenteral beslenen seçilmiş vakalarla sınırlamaktadır.

Omega-6'nın aksine Omega-3 (EPA ve DHA), sitokin fırtınasını baskılayarak ARDS'de oksijenasyonu düzeltebilir. Ancak MetaPlus gibi çalışmalar bu iyileşmeyi teyit etse de mortalite avantajı kanıtlanamamıştır. ESPEN 2019, parenteral lipid emülsiyonlarında Omega-3'ü önerirken; yüksek doz enteral *anti-inflamatuar kokteyller* için kanıtları yetersiz bulmaktadır.

Elektif cerrahi, travma ve yanıkta endikeyken; ağır sepsis, septik şok ve ağır ARDS'de *mucizevi karışımlar* yerine standart enteral beslenme tercih edilmelidir. Unutulmamalıdır ki; en iyi immünonütrisyon, çalışan bir bağırsaktır.

Yoğun bakımda rutinleşen geniş spektrumlu antibiyotikler, PPI (mide koruyucu) kullanımı ve vazopresörler; yararlı flora (Firmicutes, Bacteroidetes) yerine patojenlerin (Proteobacteria, Pseudomonas) geçtiği disbiyozise yol açar. Mikrobiyotayı korumak için gereksiz antibiyotik ve PPI kullanımından kaçınılmalı; fermente olabilir lif içeren ürünlerle mümkün olan en kısa sürede enteral beslenmeye geçilmelidir.

KAYNAKLAR

Alkhawaja, S., ve ark. (2015). Post-pyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *(8)*.

Bear, D. E., ve ark. (2022). Nutrition in the critically ill: A narrative review. *Medical Journal of Australia*, *216*(10), 532–538.

Bertolini, G., ve ark. (2003). Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: Results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Medicine*, *29*(5), 834–840.

Calder, P. C., ve ark. (2010). Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients. *Proceedings of the Nutrition Society*, *69*(4), 541-556.

Casaer, M. P., ve ark. (2011). Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults (EPaNIC). *New England Journal of Medicine*, *365*(6), 506-517.

Casaer, M. P., & Van den Berghe, G. (2014). Nutrition in the acute phase of critical illness. *New England Journal of Medicine*, *370*(13), 1227–1236.

Choban, P. S., ve ark. (2013). A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition support of hospitalized adult patients with obesity. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN)*, *37*(6), 714-744.

Clark, J. A., & Coopersmith, C. M. (2007). Intestinal crosstalk: A new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock*, *28*(4), 384-393.

Compher, C., ve ark. (2017). Greater protein and energy intake may be associated with improved mortality in higher risk critically ill patients. *Critical Care Medicine*, *45*(2), 156–163.

Deitch, E. A., ve ark. (1990). The gut as a portal of entry for bacteremia: Role of protein malnutrition. *Annals of Surgery*, *212*(4), 481-492.

Druml, C., ve ark. (2016). ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. *Clinical Nutrition*, *35*(3), 545-556.

Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). (2021). ELSO guideline for adult respiratory failure. Ann Arbor, MI: ELSO.

Finfer, S., ve ark. (2009). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients (NICE-SUGAR). *New England Journal of Medicine (NEJM)*, *360*(13), 1283-1297.

Friedli, N., ve ark. (2020). Management and prevention of the refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based algorithm. *Nutrition*, *72*, 110655.

Heidegger, C. P., ve ark. (2013). Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition (Swiss Protocol). *The Lancet*, *381*(9864), 385-393.

Heller, A. R., ve ark. (2006). Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Critical Care Medicine*, *34*(4), 972-979.

Heyland, D. K., ve ark. (2011). Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: NUTRIC Score. *Critical Care*, *15*(6), R268.

Heyland, D. K., ve ark. (2013). A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients (REDOXS). *New England Journal of Medicine (NEJM)*, *368*(16), 1489-1497.

Heyland, D. K., ve ark. (2023). The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (EFFORT Protein). *The Lancet*, *401*(10376), 568-576.

Khan, L. U., ve ark. (2011). Refeeding syndrome: A literature review. *Gastroenterology Research and Practice*, *Article 410971*.

Klingensmith, N. J., & Coopersmith, C. M. (2016). The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Critical Care Clinics*, *32*(2), 203–212.

Macht, M., ve ark. (2013). Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes. *Critical Care*, *17*(3), R119.

Manzanares, W., ve ark. (2016). High-dose intravenous selenium in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, *20*(1), 263.

McClave, S. A., ve ark. (2016). Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN)*, *40*(2), 159-211.

Metheny, N. A. (2017). Preventing aspiration in patients receiving mechanical ventilation. *Critical Care Nurse*, *37*(1), e1–e12.

Montejo, J. C., ve ark. (2010). Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: The REGANE study. *Intensive Care Medicine*, *36*(8), 1386–1393.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2020). Nutrition support for adults: Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition (Clinical Guideline CG32).

Newton, C. A., & Hammond, E. N. (2012). Calcium and phosphate compatibility in parenteral nutrition. Support Line, 34(5), 18-24.

Pittiruti, M., ve ark. (2009). ESPEN guidelines on central venous access. *Clinical Nutrition*, *28*(4), 365-377.

Preiser, J. C., ve ark. (2014). Metabolic response to the stress of critical illness. *British Journal of Anaesthesia*, *113*(6), 945–954.

Puthucheary, Z. A., ve ark. (2013). Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*, *310*(15), 1591–1600.

Reignier, J., ve ark. (2013). Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia (NUTRIREA-1). *JAMA*, *309*(1), 67-75.

Reignier, J., ve ark. (2018). Low-calorie versus full-calorie early enteral nutrition in adults with shock (NUTRIREA-2). *The Lancet*, *391*(10116), 133-143.

Schefold, J. C., ve ark. (2017). Dysphagia in mechanically ventilated ICU patients (DYnAMICS). *Critical Care Medicine*, *45*(12), 2061-2069.

Singer, P., ve ark. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*, *38*(1), 48-79.

Singer, P., ve ark. (2023). ESPEN practical and partially revised guideline. *Clinical Nutrition*, *42*(9), 1671–1689.

Sriram, K. (2018). Enteral access devices: Types, function, care, and challenges. *Nutrition in Clinical Practice*, *33*(1), 16–38.

Stapel, S. N., ve ark. (2016). The effect of a protein-enriched formula on outcomes (MetaPlus). *Critical Care*, *19*, 370.

Tappy, L., & Revelly, J. P. (1998). Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (JPEN)*, *22*(4), 184-188.

Wischmeyer, P. E. (2017). Diarrhea in enterally fed patients: Blame the diet? *Current Opinion in Critical Care*, *23*(2), 114–121.

Zhang, X. M., ve ark. (2021). Sarcopenia as a predictor of mortality among the critically ill. *BMC Geriatrics*, *21*(1), 211.

GEBELİKTE BESLENME PSİKOLOJİSİ VE GÜNCEL DESTEK YAKLAŞIMLARI

Ömer Alp YAVUZ

- Kurum Bilgisi: Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0005-4174-6292
- Mail: omeralpy@gmail.com

Ali Can GÜNEŞ

- Kurum Bilgisi: Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-9298-2720
- Mail: dr.acgunes@gmail.com

GİRİŞ

Prekonsepsiyonel dönemden postpartum sürece kadar kişilerin sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıkları edinmesi, gebeliklerin sorunsuz ilerlemesi ve gebeliğe özgü hastalıkların önlenebilmesi için önemli bir koruyucu faktör olarak kabul edilmektedir (Mate et al., 2021).

Sağlıklı gebeliklere yönelik çalışmaların önemli bir bölümü anne beslenmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Bunun temel nedeni, obezitenin gestasyonel diyabet, gebelik yaşına göre iri bebek ve preeklampsi gibi olumsuz perinatal sonuçlarla yakından ilişkili olmasıdır. Özellikle risk grubunda olan gebelere sebze tüketimi yüksek, esansiyel ve çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin ve lif içeriği yüksek karbonhidratları içeren beslenme modellerinin teşvik edilmesi önerilmektedir.

Gebelik ve emzirme döneminde mikro besin öğelerinin yeterli alımı da maternal ve fetal sağlık açısından kritik öneme sahiptir. Demir, kalsiyum, folat, D vitamini ve karotenoidler bu dönemde öne çıkan başlıca mikro besinlerdir.

Beslenmeye ek olarak fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması, stres ve anksiyetenin azaltılması, uyku kalitesinin iyileştirilmesi gibi davranışsal faktörler de gebelik sürecini etkileyebilmektedir. Ayrıca maternal yaş, genetik özellikler, sosyoekonomik düzey ve eğitim durumu da gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir. Tüm bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde bilinçli bir gebelik süreci geçirmek, olumsuz maternal ve fetal sonuçların görülme sıklığını azaltmaktadır.

Gebelik ve Beslenme

Gebelik, yaşam döngüsünün kritik bir dönemini oluşturur. Bu süreçte yeterli ve dengeli beslenme; annenin artan besin gereksinimlerinin karşılanması, fetüsün sağlıklı büyüme ve gelişiminin güvence altına alınması açısından büyük önem taşımaktadır (Aparicio et al., 2020).

Gebelik döneminde özellikle önem taşıyan başlıca besin öğeleri arasında demir, folik asit, kalsiyum ve D vitamini yer almaktadır. Yetersiz beslenen gebelerde görülen demir eksikliği, maternal anemiye, düşük doğum ağırlığına (< 2500 g); folik asit eksikliği, nöral tüp defektlerine; kalsiyum eksikliği ise gebelikte hipertansiyon riskinde artışa ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açabilmektedir (Blumfield et al., 2013).

Kadınların prekonsepsiyonel dönemde başlayarak birinci trimester sonuna kadar günlük 400 mikrogram folik asit almaları önerilmektedir. Bu yaklaşım, gelişmekte olan nöral dokunun kritik kütleye ulaşmasını sağlamakta, rostrokaudal yönde uygun organizasyonu desteklemekte ve nöral tüpün uzamasına katkıda bulunmaktadır (Seyoum Tola, 2024).

D vitamini, kalsiyum homeostazının düzenlenmesi yoluyla kemik metabolizmasında önemli bir role sahiptir. D vitamini eksikliği olan gebelerde preeklampsi, gestasyonel diyabet ve belirli dokulara özgü bazı gebelik komplikasyonları riskinde artış görülmüştür (Palacios et al., 2019).

Gebelikte D vitamini takviyesine ilişkin öneriler ülkeler ve uzman grupları arasında farklılık göstermektedir. Kanada Pediatri Derneği ve Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı, gebelikte günlük 200 – 400 IU/gün (5 – 10 µg/gün) D vitamini alımını önermektedir ("Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants", 2007).

Gebelik döneminde maternal iyilik hali ve fetus gelişimi için vitamin ve mineral desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. Gebelik döneminde düzenli beslenmeye ek olarak vitamin ve mineral içeren hapların kullanımı yaygındır. Kapsül hapların içerisinde A, D, E, C ve B vitaminleri, magnezyum, demir, bakır, çinko, iyot, selenyum mineralleri ve omega-3 yağ asitleri bulunmaktadır. Gebelikte multivitamin hapların kullanımı birçok klinisyen tarafından tartışma konusu olmuştur. Bu konuyla ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. 2025 yılında yapılan bir çalışmanın sonuçlarında, gebelikte diyet kalitesi ve multivitamin kullanımıyla çocukların iki yaşındaki bilişsel ve dil gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim olduğu gösterilmiştir. Klinik açıdan bu bulgu, beslenmeye yönelik müdahalelerin tüm gebelere homojen biçimde uygulanmasından ziyade diyet kalitesi yetersiz olan ve multivitamin kullanmayan kadınların erken dönemde tanımlanarak hedeflenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu yaklaşım nörogelişimsel açıdan risk altındaki çocukların önlenmesi ve sağlık kaynaklarının daha etkin ve rasyonel kullanımı açısından önem taşımaktadır (Yu et al., 2025).

2018 yılında yapılan bir çalışmada omega-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri alan kadınlarda, omega-3 almayanlara kıyasla 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen preterm doğum ve 34. haftadan önce görülen erken preterm doğum oranlarının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, perinatal ölüm ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi riskinde olası bir azalma ile düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinde azalma saptanmıştır. Buna karşılık, omega-3 yağ asitleri kullanımı ile gebelik yaşına

göre iri bebek doğurma riskinde hafif bir artış olabileceği de bildirilmiştir (Middleton et al., 2018). Bunlara ek olarak anne ve çocuk açısından uzun dönem sonuçların değerlendirilmesi amacıyla tamamlanmış çalışmaların izlem verilerine ihtiyaç vardır. Özellikle metabolik süreçler, büyüme ve nörogelişimsel yolların daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Sonuçların omega-3 yağ asitleri türü, uygulama zamanı ve dozuna ya da anneye ait özelliklere göre farklılık gösterip göstermediğinin ortaya konması için ileri analizler önem taşımaktadır.

Enerji gereksinimi gebelik döneminde kişiden kişiye değişmektedir. Pregestasyonel vücut kitle indeksi, günlük aktivite düzeyi, çoğul gebelik, metabolik hastalıklar gibi birçok neden günlük enerji ihtiyacını değiştirmektedir. Bu nedenle gebelerde tek bir "kalori hedefi" yerine gebelik kilosu artışının izlenmesi ve diyet kalitesinin yükseltilmesi esastır. Bununla birlikte literatürde, 1. trimesterde ek enerji ihtiyacının minimal olduğu, 2. trimesterde yaklaşık 340 kcal/gün ve 3. trimesterde yaklaşık 450 kcal/gün ek enerji alımının gerekli olduğu bildirilmiştir (Kominiarek & Rajan, 2016).

Akdeniz diyetinin sağlıklı beslenme örüntüsünü temel alan yüksek kaliteli bir beslenme modeli olduğu uluslararası düzeyde kabul edilmektedir. Akdeniz tipi diyet, gebelik trimesterine göre artan enerji ve özgül besin öğesi alımı ihtiyacını karşılayan bir beslenme tipidir (Williamson, 2006).

Gebelikte karbonhidrat için önerilen günlük alım miktarı alt sınır 175 g/gün olarak belirtilir. Bu değer fetüs ve maternal beyin için glukoz gereksinimini karşılamayı hedefler (Roskjaer et al., 2021). Akdeniz tipi beslenme modelinde karbonhidrat alımının temelini, besin değeri yüksek ve liften zengin kaynaklar oluşturmalıdır. Bu kapsamda karbonhidratın ana kaynakları; tam tahıllar (tam buğday ekmeği, yulaf, bulgur), baklagiller ile sebze ve meyveler olmalıdır. Bu besinler, glisemik yanıtın daha dengeli olmasına katkı sağlamakta ve uzun süreli tokluk hissini desteklemektedir.

Gebelikte protein gereksinimi artmakta olup, diyet referansları çerçevesinde gebeler için önerilen protein alımı yaklaşık 1,1 g/kg/gün olarak belirtilmektedir. Akdeniz tipi beslenme modelinde önerilen protein kaynakları düşük cıvalı balık ve deniz ürünleri, baklagiller, yumurta ve pastörize süt ürünleri, beyaz et olarak sıralanabilir. Akdeniz tipi diyet düzeninde kırmızı et ve işlenmiş etlerinin fazla miktarda tüketimi önerilmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve diyet rehberleri doğrultusunda gebelikte düşük cıvalı balıklardan haftada yaklaşık 3 porsiyon tüketilmesi tavsiye edilmektedir.

Toplam yağ alımı için kabul edilebilir makrobesin dağılım aralığı, toplam enerjinin %20 ile %35'i olarak tanımlanmaktadır. Doymuş yağ tüketiminin sınırlandırılması özellikle vurgulanmaktadır (Manore, 2005). Akdeniz tipi beslenme modelinde yağ alımında miktardan çok kalite ön plandadır. Bu nedenle başlıca yağ kaynağı olarak tercihen sızma zeytinyağı önerilirken, kuruyemişler, avokado, zeytin ve balık düzenli olarak tüketilmesi gereken sağlıklı yağ kaynakları arasında yer almaktadır.

Klinisyenlerin gebelik takibi sırasında hastaları tarafından en sık karşılaştığı beslenme ile ilişkili sorulardan birisi de gebelikte kafein tüketiminin güvenli sınırlarıdır. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG), gebelikte kafein tüketiminin günde 200 mg'ın altında olacak şekilde sınırlandırılmasını önermektedir ("ACOG CommitteeOpinion No. 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy", 2010).

Gebelikte Beslenme Psikolojisi

Gebelik, anne organizmasında metabolik, endokrin, kardiyovasküler adaptasyonların hızlandığı ve fetüsün büyümesi için enerji ve besin öğesi gereksinimlerinin arttığı özel bir yaşam dönemidir. Özellikle ilk trimesterdeki bulantı, kusma; ikinci ve üçüncü trimesterde artan iştah, insülin direnci ve kilo alımı dinamikleri öğün düzenini klinik açıdan daha kritik hale getirir. Gebelikte beslenme süreci, biyolojik gereksinimlerin yanı sıra davranışsal ve psikososyal faktörlerin etkisi altında şekillenmektedir.

Gebelikte sık karşılaşılan ve yanlış inanışlardan biri olan "iki kişilik yemek" miti, gereksiz ve aşırı enerji alımına yol açmaktadır. Bu nedenle "iki kişilik yemek" ten çok, daha yüksek besin yoğunluğu olan, düzenli ve dengeli bir beslenme örüntüsü hedeflenmelidir. Buna karşılık zararlı veya gereksiz diyet kısıtlamaları da yetersiz beslenme riskini artırabilmektedir. Ayrıca aile, kültürel alışkanlıklar ve sosyal medya kaynaklı bilgi kirliliği gebelerin beslenme davranışlarını önemli ölçüde etkileyerek bilimsel temeli olmayan uygulamaların benimsenmesine neden olabilmektedir.

Gebelik dönemindeki fizyolojik değişiklikler beden imajı memnuniyetsizliğine sebep olabilir. Bu nedenle gebelerin düzenli beslenme ilkelerine sadık kalıp kalmadığı sorgulanmalıdır. Beden imajı memnuniyetsizliği, bireylerin kendi beden görünümlerine yönelik olumsuz düşünce ve duygularını ifade eder ve gebelik sırasında ortaya çıkan fizyolojik değişimlerden etkilendiği düşünülmektedir. Gebeliğin beden imajı memnuniyetsizliği üzerindeki etkisine ilişkin literatürde birbiriyle çelişen iki

temel görüş bulunmaktadır. İlk görüşe göre, gebeliğe bağlı değişiklikler (örneğin kilo alımı) toplumda idealize edilen kadın güzelliği algılarıyla doğrudan çelişmekte ve bu durum beden imajı memnuniyetsizliğini ortaya çıkarmaktadır. İkinci görüş ise, gebelik döneminde bedensel görünüme ilişkin beklentilerin değişmesiyle birlikte kadınların bu dönemde toplumsal güzellik ideallerinden kısmen özgürleştiğini ve buna bağlı olarak beden imajı memnuniyetsizliğinin azaldığını savunmaktadır. Crossland ve arkadaşlarının 2023 yılındaki meta analiz çalışmasındaki genel analiz sonucunda, gebeler ile gebe olmayan kadınlar arasında beden imajı memnuniyetsizliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (Crossland et al., 2023). Bu nedenle beden imajı memnuniyetsizliği olan prekonsepsiyonel dönemdeki kadınlara gebelik sürecindeki düzenli beslenmenin yarattığı olumlu gebelik sonuçlarıyla ilgili bilgilendirme yapılmalıdır.

Mantel ve arkadaşlarının 2019 yılındaki çalışmasında yeme bozukluğu olan kadınlarda gebelik komplikasyonları geliştirme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu gebelerde preterm doğum, gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebek veya mikrosefali ile doğum yapma olasılığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle yeme bozukluğu olan gebelerin yüksek riskli bir grup olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Mantel et al., 2020).

Gebelik, hormonal, fizyolojik ve psikososyal değişimlerin eş zamanlı yaşandığı bir dönem olarak anksiyete, depresyon ve stres seviyelerinin artışını tetikleyebilir ve bu durum yeme davranışlarını doğrudan etkileyebilir. Gebelik döneminde artan stres ve depresif semptomlar, özellikle duygusal tetikleyicilere bağlı olarak duygusal yeme davranışını artırabilir. Yüksek stres ve depresyon düzeyleri, duygularla başa çıkma mekanizması olarak yeme davranışının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık güçlü sosyal desteğin duygusal yeme riskini azaltabileceği bildirilmiştir (Carandang et al., 2024).

Maternal depresyon semptomları ile beslenme kalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, depresyonun yeme davranışında olumsuz değişikliklere yol açtığı görülmüştür. Duyusal açlık ve doyma sinyalleriyle uyumun bozulması ve diyet kalitesinin düşmesi arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir (Jin et al., 2024).

Gebelikte Beslenme Psikolojisi Temelli Destek Yaklaşımları

Gebelikte beslenme davranışlarının iyileştirilmesinde bireysel müdahaleler temel bir yer tutmaktadır. Bu yaklaşımda, diyetisyen ve psikolojik danışmanlığın beraber yürütülmesi, hem besin alımına ilişkin teknik bilgilerin hem de yeme davranışını etkileyen psikolojik süreçlerin eş zamanlı ele alınmasına olanak tanır. Yargılayıcı olmayan iletişim tarzı benimsenerek gebelerin beslenme önerilerine uyumunu artırmak amaçlanır. Bireysel danışmanlık, beslenme planının kişiselleştirilmesine (vücut kitle indeksi, metabolik risk, iştah, sosyokültürel tercihler) olanak verir. Bireysel müdahaleler sayesinde gebelere psikolojik destek verilerek yeme davranışını sürdüren stres, anksiyete, dürtüsel yeme ve düşük özyeterlilik gibi faktörler hedeflenir. Bu yaklaşım özellikle kilo alma riski yüksek, gestasyonel diyabet riski artmış veya yeme bozukluğu olan gebelerde faydalı olacaktır.

Grup temelli programların düzenlenmesi, sosyal destek mekanizmalarını harekete geçirerek davranış değişimini kolaylaştıran etkili yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bu kapsamda, gebe okulları gebelere yönelik beslenme, fiziksel aktivite ve psikososyal uyum konularında yapılandırılmış eğitimler sunmaktadır. Ayrıca psikolojik eğitim ve davranış değiştirme atölyeleri, grup etkileşimi yoluyla deneyim paylaşımını teşvik etmekte ve sağlıklı yaşam alışkanlıklarının benimsenmesini desteklemektedir.

Son yıllarda giderek artan biçimde kullanılan dijital uygulamalar, gebelikte davranışsal destek programlarının erişilebilirliğini artırmaktadır. Mobil uygulamalarda besin alımının izlenebilmesi, hatırlatıcılar ve geri bildirimlerin aracılığıyla gebelerin kendini değerlendirmesi kolaylaşmaktadır. Online takip sistemleri ve telesağlık uygulamaları, yüz yüze görüşmelere ek olarak süreklilik sağlayan destek modelleri sunmaktadır. Uzaktan danışmanlık hizmetleri, özellikle zaman veya mekan kısıtlılığı olan gebeler için etkili bir alternatif oluşturmaktadır (Ming et al., 2016).

Kanıta Dayalı Yaklaşımlar

Gebelikte davranışsal destek programları, yalnızca beslenme eğitimi vermekle sınırlı olmayan, davranış değişikliği tekniklerini içeren yapılandırılmış müdahaleler olarak tanımlanmaktadır. Literatürde kabul görmüş programlar genellikle motivasyonel görüşme, hedef belirleme, öz izlem, geri bildirim, eylem planlama ve sosyal destek bileşenlerini içermektedir. Sistematik derlemeler ve meta analizler, beslenme ve fiziksel

aktiviteyi birlikte ele alan çok bileşenli müdahalelerin, gestasyonel kilo alımını azaltmada ve sağlıklı yaşam tarzı davranışlarının benimsenmesinde daha etkili olduğunu göstermektedir (Teede et al., 2022). Bu programlar, gebelerin davranış değişikliğine yönelik öz yeterlilik inançlarını güçlendirmekte ve edinilen sağlıklı davranışların sürdürülmesini kolaylaştırmaktadır (Harrison et al., 2023).

Motivasyonel görüşme, bireyin davranış değişimine yönelik kararsızlığını azaltmayı ve içsel motivasyonu güçlendirmeyi amaçlayan hasta merkezli bir yaklaşımdır. Gebelikte motivasyonel görüşme temelli yaklaşımlar, sağlıklı beslenme, gestasyonel kilo alımının kontrolü ve fiziksel aktivitenin artırılması amacıyla kullanılmaktadır (Li & Li, 2025).

Bilişsel davranışçı terapi (BDT), yeme davranışına sebep olan düşünce kalıplarını, duygu ve davranış ilişkisini hedef alır. Gebelikte BDT temelli yaklaşımlar, duygusal yeme, stres ilişkili yeme davranışı ve yeme bozukluğu öyküsü olan kadınlarda etkili bulunmuştur (Hofmann et al., 2012). Bu programların diyet kalitesini artırdığı ve psikolojik iyilik halini desteklediği bildirilmiştir. Bu nedenle BDT temelli programlar psikolojik kırılganlığı olan gebelerde hedefe yönelik bir seçenek olarak değerlendirilebilir (van der Windt et al., 2021).

Beslenme danışmanlığı, fiziksel aktivite önerileri ve davranış değişikliği tekniklerini birlikte içeren çok bileşenli yaşam tarzı müdahaleleri mevcuttur (Teede et al., 2022). Meta analizler ve randomize kontrollü çalışmalar, bu müdahalelerin gestasyonel kilo alımını azalttığını ve bazı çalışmalarda gestasyonel diyabet riskini düşürebildiğini göstermektedir (International Weight Management in Pregnancy Collaborative, 2017). Akdeniz tipi beslenmeyi temel alan ve davranışsal destekle güçlendirilmiş programlar bu gruba örnek oluşturmaktadır (Tsironikos et al., 2023).

Grup tabanlı programların içeriğinde sosyal destek, model alma ve deneyim paylaşımı gibi davranış değişimini kolaylaştıran unsurlar bulunmaktadır. Gebe okulları ve psikoeğitim atölyeleri, beslenme ve psikososyal uyuma yönelik bilgi sunmanın yanı sıra öz yeterlilik algısını güçlendirmektedir. (Azhar et al., 2020)

Tele sağlık hizmetleri, mobil uygulamalar gebelikte davranışsal destek programlarının önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Bu müdahaleler, kendini takip edebilme, geri bildirim, hatırlatıcılar ve uzaktan danışmanlık yoluyla davranış değişimini destekleyen düşük maliyetli ve geniş kitlelere ulaşma potansiyeline sahip uygulamalar olarak değerlendirilmektedir (Carraca et al.,

2021; Wei et al., 2023). Dijital araçların yüz yüze klinik takiple birlikte kullanıldığı hibrit modellerde daha etkili sonuçların elde edildiği bildirilmektedir (Mohamed et al., 2025).

Klinik uygulamada, gebelikte beslenme ve yaşam tarzı davranışlarının yönetiminde yalnızca standart beslenme önerilerinin sunulması çoğu zaman yeterli olmamaktadır. Özellikle gestasyonel kilo alımı riski yüksek, duygusal yeme eğilimi olan, yeme bozukluğu öyküsü bulunan veya düşük motivasyon gösteren gebelerde, davranışsal destek programlarına yönlendirme erken dönemde düşünülmelidir. Bu hastaların hastanedeki psikiyatri ve nütrisyon birimleriyle beraber multidisipliner yönetimi uygun yaklaşım olacaktır. Poliklinik pratiğinde kısa süreli görüşmelerde motivasyonel görüşme tekniklerinin kullanılması, beslenme danışmanlığına uyumu artırabilir. Psikolojik kırılganlığı olan olgularda multidisipliner yaklaşım ve BDT temelli müdahaleler öncelikli seçenek olarak değerlendirilmelidir. Çok bileşenli yaşam tarzı programları, grup tabanlı eğitimler (gebe okulları) ve uygun hastalarda dijital destek araçları, bireysel risk profiline göre kombine edilerek kullanılabilmektedir. Gebelikte, özellikle gestasyonel diyabet gibi yakın izlem gerektiren durumlarda hibrit bakım yaklaşımı, dijital araçların erişilebilirliği ile yüz yüze klinik değerlendirmenin güvenilirliğini birleştirerek bakımın sürekliliğini, hasta uyumunu ve klinik etkinliği artıran önemli bir model olarak öne çıkmaktadır. (Axelrod et al., 2025)

SONUÇ

Gebelik, beslenme davranışları, psikolojik durum ve çevresel etmenlerin bir arada etkili olduğu çok boyutlu bir süreçtir. Prekonsepsiyonel dönemden doğuma kadar yüksek kaliteli ve dengeli beslenme, gebeliğe özgü komplikasyonların önlenmesi ve optimal maternal, fetal sonuçların elde edilmesinde temel bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda Akdeniz tipi beslenme modeli, dengeli makro ve mikro besin içeriğiyle gebelikte uygulanabilir ve kanıta dayalı bir beslenme düzeni sunmaktadır.

Gebelikte beslenme yalnızca besin alımıyla sınırlı değildir. Beden imajı, anksiyete, depresyon, stres ve yeme davranışları gibi psikososyal faktörler gebelikte beslenme düzenini önemli ölçüde etkilemektedir. Özellikle yeme bozukluğu öyküsü olan veya yüksek psikolojik yük taşıyan gebelerin, olumsuz gebelik sonuçları açısından yüksek riskli gruplar olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu nedenle gebelikte beslenme yaklaşımı, davranış bilimi temelli ve multidisipliner bir çerçevede ele alınmalıdır. Bireysel, grup tabanlı ve dijital davranışsal destek programlarının hedefe yönelik kullanımı, beslenme önerilerine uyumu artırarak anne ve çocuk sağlığına kısa ve uzun vadede katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

ACOG CommitteeOpinion No. 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. (2010). *Obstet Gynecol*, *116*(2 Pt 1), 467–468. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181eeb2a1

Aparicio, E., Jardi, C., Bedmar, C., Palleja, M., Basora, J., Arija, V., & The Eclipses Study, G. (2020). Nutrient Intake during Pregnancy and Post-Partum: ECLIPSES Study. *Nutrients*, *12*(5). https://doi.org/10.3390/nu12051325

Axelrod, M., Lahav Ezra, H., Galler, E., Nir, O., Ofir, K., Barkai, G., Sivan, E., Mazaki-Tovi, S., & Tsur, A. (2025). Hybrid remote and in-clinic maternal-fetal surveillance for women with gestational diabetes: A prospective pilot study. *Int J Gynaecol Obstet*, *170*(1), 430–438. https://doi.org/10.1002/ijgo.16148

Azhar, K., Dharmayanti, I., Tjandrarini, D. H., & Hidayangsih, P. S. (2020). The influence of pregnancy classes on the use of maternal health services in Indonesia. *BMC Public Health*, *20*(1), 372. https://doi.org/10.1186/s12889-020-08492-0

Blumfield, M. L., Hure, A. J., Macdonald-Wicks, L., Smith, R., & Collins, C. E. (2013). A systematic review and meta-analysis of micronutrient intakes during pregnancy in developed countries. *Nutr Rev*, *71*(2), 118–132. https://doi.org/10.1111/nure.12003

Carandang, R. R., Epel, E., Radin, R., Lewis, J. B., Ickovics, J. R., & Cunningham, S. D. (2024). Perceived Stress and Depressive Symptoms Are Associated With Emotional Eating but Not Nutritional Intake During Pregnancy: A Prospective Cohort Study. *J Midwifery Womens Health*, *69*(1), 64–70. https://doi.org/10.1111/jmwh.13537

Carraca, E., Encantado, J., Battista, F., Beaulieu, K., Blundell, J., Busetto, L., van Baak, M., Dicker, D., Ermolao, A., Farpour-Lambert, N., Pramono, A., Woodward, E., Bellicha, A., & Oppert, J. M. (2021). Effective behavior change techniques to promote physical activity in adults with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, *22 Suppl 4*(Suppl 4), e13258. https://doi.org/10.1111/obr.13258

Crossland, A. E., Munns, L., Kirk, E., & Preston, C. E. J. (2023). Comparing body image dissatisfaction between pregnant women and non-pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC*

Pregnancy Childbirth, *23*(1), 709. https://doi.org/10.1186/s12884-023-05930-w

Harrison, C. L., Bahri Khomami, M., Enticott, J., Thangaratinam, S., Rogozinska, E., & Teede, H. J. (2023). Key Components of Antenatal Lifestyle Interventions to Optimize Gestational Weight Gain: Secondary Analysis of a Systematic Review. *JAMA Netw Open*, *6*(6), e2318031. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.18031

Hofmann, S. G., Asnaani, A., Vonk, I. J., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2012). The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognit Ther Res*, *36*(5), 427–440.

International Weight Management in Pregnancy Collaborative, G. (2017). Effect of diet and physical activity based interventions in pregnancy on gestational weight gain and pregnancy outcomes: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ*, *358*, j3119.

Jin, X., Zhu, J., Wang, N., Sun, L., Yu, J., Wang, S., & Sun, G. (2024). Eating behavior during pregnancy mediates the association between depression and diet quality--a new strategy for intervention in pregnancy. *Front Public Health*, *12*, 1339149.

Kominiarek, M. A., & Rajan, P. (2016). Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation. *Med Clin North Am*, *100*(6), 1199–1215. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.06.004

Li, Q., & Li, J. (2025). Behavior change techniques in pregnancy dietary interventions: a systematic review through the lens of the COM-B model. *BMC Pregnancy Childbirth*, *25*(1), 798.

Manore, M. M. (2005). Exercise and the Institute of Medicine recommendations for nutrition. *Curr Sports Med Rep*, *4*(4), 193–198.

Mantel, A., Hirschberg, A. L., & Stephansson, O. (2020). Association of Maternal Eating Disorders With Pregnancy and Neonatal Outcomes. *JAMA Psychiatry*, *77*(3), 285–293.

Mate, A., Reyes-Goya, C., Santana-Garrido, A., & Vazquez, C. M. (2021). Lifestyle, Maternal Nutrition and Healthy Pregnancy. *Curr Vasc Pharmacol*, *19*(2), 132–140.

Middleton, P., Gomersall, J. C., Gould, J. F., Shepherd, E., Olsen, S. F., & Makrides, M. (2018). Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, *11*(11), CD003402.

Ming, W. K., Mackillop, L. H., Farmer, A. J., Loerup, L., Bartlett, K., Levy, J. C., Tarassenko, L., Velardo, C., Kenworthy, Y., & Hirst, J. E. (2016). Telemedicine Technologies for Diabetes in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*, *18*(11), e290. https://doi.org/10.2196/jmir.6556

Mohamed, H., Ismail, A., Sutan, R., Rahman, R. A., & Juval, K. (2025). A scoping review of digital technologies in antenatal care: recent progress and applications of digital technologies. *BMC Pregnancy Childbirth*, *25*(1), 153. https://doi.org/10.1186/s12884-025-07209-8

Palacios, C., Kostiuk, L. K., & Pena-Rosas, J. P. (2019). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, *7*(7), CD008873. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub4

Roskjaer, A. B., Asbjornsdottir, B., Tetens, I., Larnkjaer, A., Molgaard, C., & Mathiesen, E. R. (2021). Dietary intake of carbohydrates in pregnant women with type 1 diabetes-A narrative review. *Food Sci Nutr*, *9*(1), 17–24. https://doi.org/10.1002/fsn3.1982

Seyoum Tola, F. (2024). The concept of folic acid supplementation and its role in prevention of neural tube defect among pregnant women: PRISMA. *Medicine (Baltimore)*, *103*(19), e38154. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000038154

Teede, H. J., Bailey, C., Moran, L. J., Bahri Khomami, M., Enticott, J., Ranasinha, S., Rogozinska, E., Skouteris, H., Boyle, J. A., Thangaratinam, S., & Harrison, C. L. (2022). Association of Antenatal Diet and Physical Activity-Based Interventions With Gestational Weight Gain and Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*, *182*(2), 106–114. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6373

Tsironikos, G. I., Potamianos, P., Zakynthinos, G. E., Tsolaki, V., Tatsioni, A., & Bargiota, A. (2023). Effectiveness of Lifestyle Interventions during Pregnancy on Preventing Gestational Diabetes Mellitus in High-Risk Women: A Systematic Review and Meta-Analyses of Published RCTs. *J Clin Med*, *12*(22). https://doi.org/10.3390/jcm12227038

van der Windt, M., van Zundert, S. K. M., Schoenmakers, S., Jansen, P. W., van Rossem, L., & Steegers-Theunissen, R. P. M. (2021). Effective psychological therapies to improve lifestyle behaviors in (pre)pregnant women: A systematic review. *Prev Med Rep*, *24*, 101631. https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101631

Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. (2007). *Paediatr Child Health*, *12*(7), 583–598.

Wei, H. X., Yang, Y. L., Luo, T. Y., & Chen, W. Q. (2023). Effectiveness of mobile health interventions for pregnant women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*, *43*(2), 2245906.

Williamson, C. (2006). Nutrition in pregnancy. *Nutrition bulletin*, *31*(1), 28–59.

Yu, Y., Liu, H., Feng, C., Seguin, J. R., Hardy, I. S., Sun, W., Ramsay, T., Little, J., Potter, B., Simard, M. N., Muckle, G., MacLeod, A., Fraser, W. D., & Dubois, L. (2025). Maternal Diet Quality and Multivitamin Intake During Pregnancy Interact in the Association with Offspring Neurodevelopment at 2 Years of Age. *Nutrients*, *17*(12).

ÇOCUKLUK ÇAĞI MİYOPİSİNİN ÖNEMİ VE ÖNLENMESİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Merve BAHAR

- Kurum Bilgisi: Göz Hastalıkları, Tıp Fakültesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-3800-7617
- Mail: drmervebahar@gmail.com

GİRİŞ

Miyopi; çocuk ve adölesan çağda sık görülen refraktif kusurlardan biridir. Göze giren ışınlar miyoplarda retina önünde odaklanır. Çocuklarda miyopi, sıklıkla göz ön - arka aksının aşırı uzaması kaynaklı aksiyel miyopi şeklindedir. Küçük yaşlarda ortaya çıktığında progresyon daha hızlı olabilmektedir. Sikloplejin sonrası ölçümde - 6.00 diyoptri üzeri değer yüksek miyopi olarak kabul edilmektedir (Flitcroft et al., 2019). Asya ülkelerinde daha yaygın olmakla birlikte adölesan dönemde miyopi sıklığı %30 ' lara; yüksek miyopi sıklığı ise %10 ' lara ulaşmıştır (Y & J, 2025).

Miyopi progresyonu ve eşlik eden aksiyel uzama ile birlikte koroid ve sklerada incelme görülür. Tilted disk, Bruch membran açıklığında incelme ve defektle birlikte peripapiller atrofi gelişir. Miyopi; sadece bir refraksiyon kusuru olmayıp tüm göz tabakalarını etkiler. Katarakt, glokom, retina dekolmanı, miyopiye bağlı makulopati, koroidal neovaskülarizasyon, miyopik optik nöropati gibi patolojilere sebep olabilir. Bu durumlarda refraksiyon kusuru düzeltilse dahi kalıcı görme azlığı görülmektedir. Miyopi derecesi arttıkça ilişkili patoloji sıklığı ve şiddeti de artmaktadır. Ciddi görme azlığı ve körlüğe neden olabilmektedir. Göz ve görme ile ilişkili morbiditenin yanında psikolojik ve sosyal etkileri de olmaktadır. Depresyon gibi psikiyatrik problemlerin sıklığı artmıştır (Li et al., 2022).

Miyopi prevalansındaki farklılıklar hem genetik hem de çevresel faktörlerle ilişkilidir. Daha fazla yakın aktivitesi olan, açık havada daha az zaman geçiren ve miyop ebeveynleri olan çocuklarda miyopi riskinin arttığı saptanmıştır. Özellikle dijitalleşmenin arttığı son yıllarda önemli bir küresel halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), düzeltilmemiş veya yetersiz düzeltilmiş miyopinin dünya çapında görme bozukluğunun önemli bir nedeni olduğunu bildirmiştir. 2050 yılına gelindiğinde dünya nüfusunun neredeyse yarısını etkileyeceği tahmin edilmektedir (Holden et al., 2016). Halk sağlığı açısından da miyopiye bağlı morbiditelerin önüne geçmek için özellikle çocuklarda miyopi gelişiminin ve ilerlemesinin önlenmesi hedeflenmektedir. Küçük yaşlarda miyopi başlangıcı olan, aile öyküsü olan çocuklarda erken dönemden itibaren progresyonu durdurucu önlemler alınmalıdır.

Miyopi kontrolünde genel ilke aksiyel uzunluk artış hızını azaltmak ve sonucunda miyopi progresyonunu önlemektir. Miyopi ile mücadele için Uluslararası Miyopi Enstitüsü (IMI); çevresel, davranışsal, optik, farmakolojik, tekrarlanan düşük seviyeli kırmızı ışık terdavisi yaklaşımlarını

önermektedir. Bu yöntemler aksiyel uzamayı ve miyopik kaymayı yavaşlatmada umut vaat etmektedir (He et al., 2023).

Yaşam Tarzı Değişikliği

Modern yaşam koşulları, kentleşme ve dijitalleşme ile birlikte; özellikle miyopi progresyonu için önemli bir dönem olan çocukluk çağında okulda ve ekran başında geçirilen süre artmıştır. Özellikle Covid-19 pandemisinin etkisiyle de tablet ve bilgisayar ekranları eğitimin önemli bir parçası haline gelmiştir. Bu dönemde yoğun yakın aktivite, artmış dijital ekran maruziyeti, evde geçirilen sürenin uzaması ve uyku düzensizlikleri miyopi progresyonu için tetikleyici faktörler olmuştur. Sürekli yakın mesafeye odaklanan çocuklarda, akomodasyona eşlik eden mekanizmalar aracılığıyla miyopi indüklenmektedir. (Jonas et al., 2021). Buna karşın günde yaklaşık 2 saat açık havada vakit geçirmek çocuklarda yoğun yakın maruziyeti olsa dahi miyopi progresyonunu önlemiştir. Kolay uygulanabilir ve oldukça etkin bir önleyicidir (Rose et al., 2008). Lineer doz-yanıt ilişkisini inceleyen meta-analizde; günlük ekran süresinde bir saatlik bir artışın bile önemli bir risk taşıdığı ve miyopi başlangıç riskinin %21 daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ha et al., 2025).

Farmakolojik tedaviler

Atropin (A) damla tedavisi

Atropin etki mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Etkisini birden fazla yol aracılığıyla gösteriyor olması mümkündür. İlk açıklanan mekanizmalardan bir tanesi atropin kullanımıyla miyopiye neden olan aşırı akomodasyonun önlenmesidir. Atropin non selektif muskarinik reseptör antagonisti olması nedeniyle silyer kasta asetilkolinin etkisini bloke eder. Ancak yapılan hayvan çalışmalarında silyer kasta muskarinik reseptörlere rastlanmamıştır. Bu sonuç çalışmaların atropinin retina, koroid ve sklera üzerine etkisine yoğunlaşmasını sağlamıştır. Atropin damla, retina ve skleradaki muskarinik reseptörleri modüle ederek etki gösterir; bu etki, skleral fibroblast proliferasyonunun baskılanmasına ve buna bağlı olarak aksiyel uzunluk artışının inhibe edilmesine yol açar. Retinadaki muskarinik reseptör yolları aracılığıyla etkisini retinal nörotransmisyonu değiştirerek gösterdiği de düşünülmektedir (Tang et al., 2024). Yüksek doz atropinin, retinadaki hücresel depolardan dopamin salınımını artırarak koroidal ve skleral kalınlığı artırdığı ve böylece aksiyel uzama artışını kontrol ettiği ileri sürülmektedir. Birçok deneysel hayvan çalışmasında, dopamin veya seçici olmayan dopamin

reseptör agonistlerinin kullanımının miyopi gelişimini engellediği saptanmıştır (Schwahn et al., 2000).

Atropinin etkisini araştıran ATOM çift kör randomize kontrollü bir çalışma olup %1 konsantrasyonda atropini etkisini incelemiştir. Damla kullanımı sırasında miyopi progresyonu belirgin azalmış olup damlanın kesilmesiyle plaseboyla arasındaki fark azalmıştır. İleri çalışmalarla atropinin %0,01 gibi düşük dozlarının da etkin olduğu ispatlanmıştır (Chua et al., 2006). Yan etki profili değerlendirildiğinde düşük doz atropinin daha avantajlı olduğu bildirilmektedir. Buna karşın, tedavinin optimal süresi ile tedavinin sonlandırılmasını takiben rebound etki gelişimi konuları literatürde hâlen tartışmalıdır.

Atropinin yan etki profiline bakıldığında artık kullanılmayan %1 oranında yüksek konsantrasyonda karşımıza çıkan; midriazis, fotofobi ve yakın görme bulanıklığı vardır. Düşük konsantrasyonda tedavinin yaygınlaşmasıyla yan etkiler önemli derecede azalmıştır. Tek başına kullanılabildiği gibi, sıklıkla daha etkin kontrol sağlamak amacıyla optik müdahalelerle kombine edilmektedir.

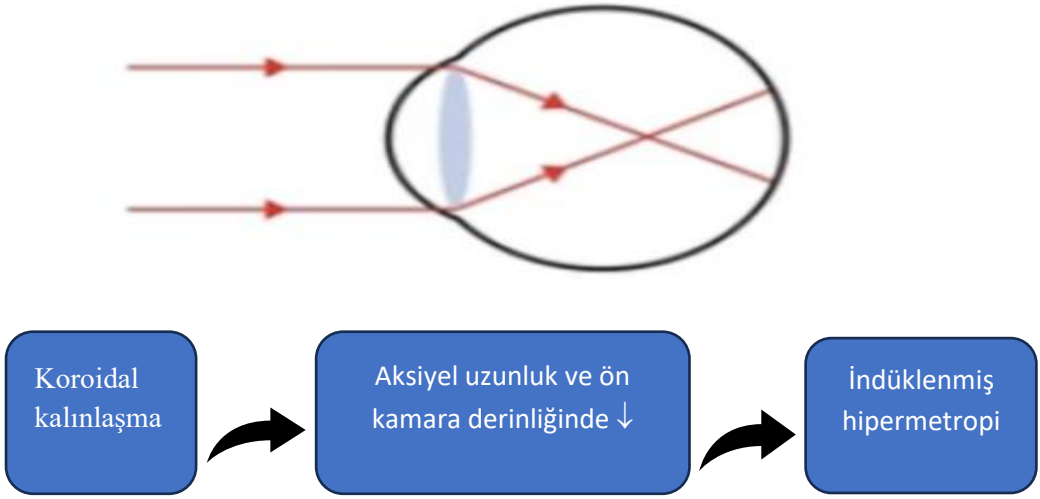
Optik Temelli Tedaviler

Optik temelli tedavi yöntemlerinden olan ortokeratoloji (OK) lensleri ve de miyopi kontrol gözlükleri, periferik defokus prensibiyle çalışır. (Şekil 1) Perifer alandaki hipermetropik defokusu miyopik defokusa dönüştürür ve böylece aksiyel uzunluk artışını azaltarak miyopi ilerlemesinin kontrolünü sağlar.

Ortokeratoloji (OK) Lensleri

Korneanın sert gaz geçirgen kontakt lensler ile yeniden şekillenmesi prensibine dayanır. Gece boyunca takılan lensler sabah çıkarılır ve etkisi gün boyunca devam eder. Kornea santrali düzleşirken midperiferde göreceli diklik oluşur. Bu etki kornea epitel tabakasında gerçekleşen değişimlerle sağlanmaktadır. Santral kısımda epitelde incelme görülür. Gece takılan kontakt lensler sayesinde ertesi gün boyunca gözlük veya lensten bağımsız görüş sağlanır. Zamanla bu etkisinin yanında OK lenslerinin miyopi progresyonunu yavaşlatıcı etkisi gösterilmiştir. Bu etki midperiferde oluşan diklik ile periferdeki göreceli hipermetropinin azalması sonucudur. Yapılan meta-analizler sonucu OK lenslerinin miyopi progresyonu ve aksiyel uzunluktaki artışı yavaşlatma etkisi monofokal kontakt lenslerden üstün bulunmuştur. Çalışmalar sonucunda OK lenslerinin, aksiyel uzunluk

ilerlemesini yaklaşık %36-56 oranında azaltabildiği gösterilmiştir (M. Chen et al., 2025a). Yan etki sıklığı monofokal lenslere benzer bulunmuş olup en korkulanı mikrobiyal keratittir.



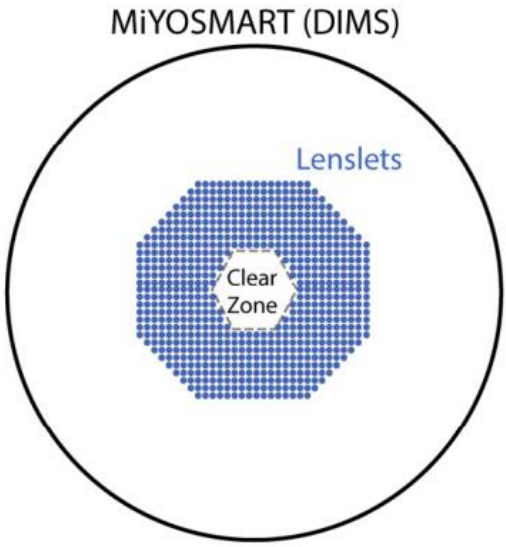
Şekil1: Miyopik defokus etki mekanizması

Miyopi Kontrol Gözlükleri

Modern miyopi kontrol gözlüklerinin ortak amacı; göze düzeltilmiş santral net görüntüye ilave eş zamanlı periferik miyopik defokus sunmak ve böylece retinanın aksiyel büyümesini yavaşlatmaktır. Standart tek odaklı camların aksine, bu özel camlar çok odaklılık yaratır. Santral alan refraksiyonu düzelterek ışığı foveaya düşürürken, periferik alandan gelen ışınlar retinanın önüne düşecek şekilde ayarlanmıştır. Bu durum gözün aksiyel uzunluğunun artışı için bir inhibe edici sinyal işlevi görür. Bu gözlük camlarının tasarımındaki en temel zorluk; santral net ve kaliteli görüşü bozmadan terapötik açıdan anlamlı bir periferik miyopik defokus sağlayabilmektir (Singh & De Gracia, 2025).

Son dönemlerde etkin şekilde kullanılan miyopi progresyonunu önleyen yeni nesil gözlük camlarından biri; defokus içeren çok segmentli tasarım (Defocus Incorporated Multiple Segments - DIMS) teknolojisiyle üretilenlerdir. Uzak görüş için 9 mm ' lik merkezi bir bölgeye sahiptir ve bu bölge, her biri 1 mm çapında yaklaşık 400 adet + 3,50 D ek güç sağlayan küçük segmentlerden oluşan bir bal peteği şeklinde tasarlanmıştır (Lam et al., 2014) (Şekil 2). Segmentlerin gücü (+ 3,50 D) ve yerleşimi, içlerinden geçen

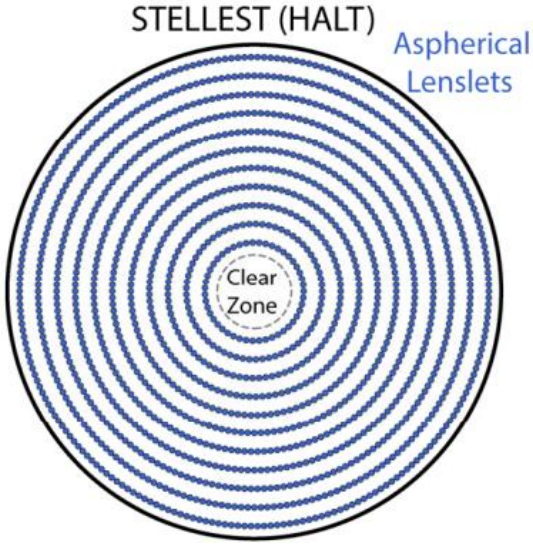
ışığın retinanın önünde (yaklaşık 0,7 mm) odaklanmasını sağlarken, merkezi kısımdan gelen ışınlar retina üzerine düşer. Sonuç olarak, görme alanın bir kısmı net iken; diğer kısmında ise miyopik defokus vardır. Böylece miyopik defokus çocuğun bifokal gözlükte olduğu gibi farklı bölgelerden bilinçli olarak bakmasını gerektirmeden tüm görüş mesafelerinde sağlanır. Lam ve ark. ise DIMS lenslerin aksiyel uzamayı 0,11 ± 0,02 mm ' ye düşürdüğünü (kontrol grubunda 0,32 ± 0,02 mm ' ye karşılık %66 etkinlik) göstermiştir (Lam et al., 2020). Küçük odak dışı defokus segmentlerini yüksek yoğunluklu bir dizide dağıtması sonucu DIMS tasarımında görme sorunları, bulanıklık gibi yan etkiler görülmemiştir. Bu sayede kullanıcıların uyumu kolay ve hızlı olmuştur.



Şekil 2: DIMS Gözlük Camı Tasarımı

İkinci etkili tasarım ise, yüksek derecede asferik lens (Highly Aspherical Lenslets Target - HALT) teknolojisini içermektedir. 9 mm ' lik bir merkezi bölge etrafında 11 halkaya bölünmüş yaklaşık 1021 merceğe sahiptir. DIMS ' in tekdüze + 3,50 D gücünün aksine, HALT mercekleri halka başına değişen güç ve asiferisiteye sahiptir; merkezden dışa doğru hareket ederken defokus güç gradyanı oluşturur. (Şekil 3) HALT ' ın yenilikçi yönü, tek bir ek güç düzlemi yerine bir “miyopik defokus volümü” oluşturulmasıdır. Yüksek oranda asferik mercekler, odaklanmamış ışığı retinanın önünde bir dizi

diyoptrik güç üzerine yayar; kavramsal olarak üç boyutlu olarak yayar (HALT tasarımı için retinanın önünde ~ 0,7 mm derinlikte ve 1,2 mm genişliğinde) (Gantes-Nuñez et al., 2023).



Şekil 3: HAL Gözlük Camı Tasarımı

Tek bir odak düzlemi yerine, dizayn edilen defokus volümünün aksiyel uzunluk artışını yavaşlattığı gösterilmiştir. Özetle HALT merceği aynı anda göze hem net görüntü hem de retinanın önünde hafif bulanık bir görüntü oluşturur. Gözün aksiyel uzama geri bildirim mekanizmasının, ağırlıklı olarak miyopik defokus bileşenine yanıt verdiği düşünülmektedir. Bao ve ark. yüksek asferik lenslerin (HAL) bir yıl boyunca AL uzamasını 0,13±0,02 mm ile sınırladığını (kontrol grubunda 0,36±0,02 mm'ye karşılık %64 etkinlik) bildirmiştir.(Bao et al., 2022)

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; OK lenslerinin, HAL gözlükleri ve monofokal gözlüklerin %0,01 atropin ilavesiyle birlikte kullanıldığı kombine tedavi, miyopi ilerlemesini yavaşlatmada etkin bulunmuştur. OK+A ve monofokal gözlük+A, daha yüksek miyopiye sahip daha büyük çocuklarda üstün kontrol etkinliği sergilerken, HAL+A özellikle düşük miyopiye sahip daha büyük miyop çocuklarda daha iyi sonuçlar elde etmiştir.(M. Chen et al., 2025b)

Önerilen bu özellikteki camlara uyum ve tolerans çoğunlukla hızlı ve sorunsuz olmaktadır. Bazı kullanıcılarda yeni başlanan dönemde geceleri silik

hayalet imajlar görülebilmektedir. Ancak nöroadaptasyon gelişimi hızlı olduğundan gözlük kullanımını olumsuz etkilememektedir. Santral net görüntü devam ederken görsel açıdan sorun yaratmayan, çoğunlukla fark edilmeyen periferik defokus sağlanabilmektedir. Kontakt lenslerde görülen enfeksiyon riski olmaması ve atropin kullanımına bağlı görülebilecek sistemik etkiler olmaması nedeniyle de avantajlıdır ve bazı hassas gruplar için tercih sebebi olabilmektedir.

Bu yeni teknoloji tasarımla üretilen camların kullanımında belli kısıtlılıklar vardır. Üretilen derece sınırlı olduğundan çok yüksek miyop hastalarda kullanılamamakta; şaşılığı, ambliyopisi, anizometropisi olan hastalarda önerilmemektedir.

Multifokal Yumuşak Kontakt Lensler

Uzak düzeltmeye ek +2.50 D miyopik defokus halkaları ile değişen eş merkezli optik bölgeler kullanarak, aksiyel uzunluk artışını yavaşlatırken refraksiyon bozukluğunu düzeltir. Miyopinin yaygın olduğu Çin'li çocuklarda Han ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada multifokal yumuşak kontakt lenslerin miyopi ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir. Görsel kalitesi, kozmetik olması ve fiziksel aktivite toleransı açısından avantajlı bulunmuştur (Han et al., 2023).

Multifokal yumuşak kontakt lensler; monofokal lenslere göre anlamlı yüksek miyopi kontrolü sağlamıştır. Ortokeratoloji lensleriyle karşılaştırıldığında ise benzer etkinlik gösterilmiştir. Yan etkiler ve yaşam kalitesi açısından karşılaştırıldığında multifokal lensler avantajlı ve konforlu bulunmuştur (Han et al., 2023).

Deneysel ve Yenilikçi Tedaviler

Kırmızı Işın Terapisi

Çocuklarda, her gün belirlenen saatlerde kırmızı ışık maruziyeti sağlanır. Etkisini mekanizması belirsizliğini koruyan bir şekilde koroid kalınlığını artırarak gösterdiği öne sürülmektedir. Nöroproteksiyon, oksidatif stres ve inflamasyonun düzenlenmesi, dopamin salınımı ve nitrik oksit (NO) üretimi, koroid kalınlaşması ve sklera yeniden şekillenmesi üzerine etkili bulunmuştur. Koroid kalınlaşmasının potansiyel bir mekanizması, kırmızı ışığın retina tarafından dopamin (DA) sentezini ve salınımını uyarmasıdır (Q. Chen et al., 2025). Olası retina ve fotoreseptör hasarı konusunda tartışmalar bulunmaktadır. Miyopik defokustan farklı bir mekanizması olduğu

düşünüldüğünden optik temelli önlemlerle kombine kullanımın daha faydalı olacağı kabul görmektedir. Tedavinin etkinliği ve güvenlik profili konusunda çalışmalar devam etmektedir.

Oküler ve sistemik morbiditeye yol açabilen miyopi ile mücadele, riskli popülasyonun yoğun olduğu Asya ülkeleri başta olmak üzere küresel ölçekte giderek yaygınlaşmaktadır. Çevresel ve kalıtsal risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile ayrıntılı oküler muayene bulguları doğrultusunda yatkın bireyler için koruyucu önlemler alınmaktadır. Bu önleyici yaklaşımlar, bireysel risk profiline göre tek başına veya gerekli durumlarda kombine şekilde uygulanabilmektedir. Miyopi ile mücadelede etkinliği artırmaya yönelik yeni yöntemlerin geliştirilmesi amacıyla bu alandaki bilimsel araştırmalar her geçen gün artış göstermektedir.

Sonuç olarak, miyop popülasyonun prevalansı çağın gerekliliklerileyle paralel olarak artış göstermektedir. Miyopi progresyonunun önlenmesinde yaşam tarzı değişiklikleri başta olmak üzere uygulanan koruyucu yaklaşımlar, uygulanabilirlikleri ve düşük yan etki profilleri ile ön plana çıkmaktadır. Bu stratejiler, oküler ve sistemik morbiditenin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması açısından yüksek etkinliğe sahiptir. Güncel çalışmalar, miyopi ile mücadelede kullanılan mevcut yöntemlerin daha da geliştirilmesine odaklanmaktadır.

KAYNAKLAR

Bao, J., Huang, Y., Li, X., Yang, A., Zhou, F., Wu, J., Wang, C., Li, Y., Lim, E. W., Spiegel, D. P., Drobe, B., & Chen, H. (2022). Spectacle Lenses With Aspherical Lenslets for Myopia Control vs Single-Vision Spectacle Lenses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, *140*(5), 472–478.

Chen, M., Lei, H., Yang, X., Deng, Z., Qu, J., & Mao, X. (2025a). Comparative efficacy of optical correction methods combined with 0.01% atropine in myopia control. *BMC Ophthalmology*. https://doi.org/10.1186/s12886-025-04523-9

Chen, M., Lei, H., Yang, X., Deng, Z., Qu, J., & Mao, X. (2025b). Comparative efficacy of optical correction methods combined with 0.01% atropine in myopia control. *BMC Ophthalmology*. https://doi.org/10.1186/s12886-025-04523-9

Chen, Q., Wei, H., Soh, Z. Da, Zhu, Q., Shao, X., Xue, C., Li, H., Tao, Y., Hu, M., Cheng, C.-Y., & Zhong, H. (2025). The effectiveness of red-light therapy on myopia control depends on its direct effect: a mediation analysis. *Journal of Translational Medicine 2025*.

Chua, W. H., Balakrishnan, V., Chan, Y. H., Tong, L., Ling, Y., Quah, B. L., & Tan, D. (2006). Atropine for the Treatment of Childhood Myopia. *Ophthalmology*, *113*(12), 2285–2291. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.05.062

Flitcroft, D. I., He, M., Jonas, J. B., Jong, M., Naidoo, K., Ohno-Matsui, K., Rahi, J., Resnikoff, S., Vitale, S., & Yannuzzi, L. (2019). IMI – Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *60*(3), M20–M30. https://doi.org/10.1167/IOVS.18-25957

Gantes-Nuñez, J., Jaskulski, M., López-Gil, N., & Kollbaum, P. S. (2023). Optical characterisation of two novel myopia control spectacle lenses. *Ophthalmic & Physiological Optics : The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, *43*(3), 388–401. https://doi.org/10.1111/OPO.13098

Ha, A., Lee, Y. J., Lee, M., Shim, S. R., & Kim, Y. K. (2025). Digital Screen Time and Myopia: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, *8*(2), e2460026–e2460026. https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2024.60026

Han, D., Zhang, Z., Du, B., Liu, L., He, M., Liu, Z., & Wei, R. (2023). A comparison of vision-related quality of life between Defocus Incorporated Soft Contact (DISC) lenses and single-vision spectacles in Chinese children. *Contact Lens and Anterior Eye*, *46*(1). https://doi.org/10.1016/j.clae.2022.101748

He, X., Wang, J., Zhu, Z., Xiang, K., Zhang, X., Zhang, B., Chen, J., Yang, J., Du, L., Niu, C., Leng, M., Huang, J., Liu, K., Zou, H., He, M., & Xu, X. (2023). Effect of Repeated Low-level Red Light on Myopia Prevention Among Children in China With Premyopia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, *6*(4), E239612. https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2023.9612

Holden, B. A., Fricke, T. R., Wilson, D. A., Jong, M., Naidoo, K. S., Sankaridurg, P., Wong, T. Y., Naduvilath, T. J., & Resnikoff, S. (2016). Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, *123*(5), 1036–1042. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006

Jonas, J. B., Ang, M., Cho, P., Guggenheim, J. A., He, M. G., Jong, M., Logan, N. S., Liu, M., Morgan, I., Ohno-Matsui, K., Pärssinen, O., Resnikoff, S., Sankaridurg, P., Saw, S. M., Smith, E. L., Tan, D. T. H., Walline, J. J., Wildsoet, C. F., Wu, P. C., … Wolffsohn, J. S. (2021). IMI Prevention of Myopia and Its Progression. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *62*(5), 6–6. https://doi.org/10.1167/IOVS.62.5.6

Lam, C. S. Y., Tang, W. C., Tse, D. Y. Y., Lee, R. P. K., Chun, R. K. M., Hasegawa, K., Qi, H., Hatanaka, T., & To, C. H. (2020). Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *The British Journal of Ophthalmology*, *104*(3), 363–368. https://doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2018-313739

Lam, C. S. Y., Tang, W. C., Tse, D. Y. Y., Tang, Y. Y., & To, C. H. (2014). Defocus Incorporated Soft Contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial. *The British Journal of Ophthalmology*, *98*(1), 40–45. https://doi.org/10.1136/BJOPHTHALMOL-2013-303914

Li, D., Chan, V. F., Virgili, G., Piyasena, P., Negash, H., Whitestone, N., O'Connor, S., Xiao, B., Clarke, M., Cherwek, D. H., Singh, M. K., She, X., Wang, H., Boswell, M., Prakalapakorn, S. G., Patnaik, J. L., & Congdon, N. (2022). Impact of Vision Impairment and Ocular Morbidity and Their Treatment on Depression and Anxiety in Children: A Systematic Review. *Ophthalmology*, *129*(10), 1152–1170. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2022.05.020

Rose, K. A., Morgan, I. G., Ip, J., Kifley, A., Huynh, S., Smith, W., & Mitchell, P. (2008). Outdoor Activity Reduces the Prevalence of Myopia in Children. *Ophthalmology*, *115*(8), 1279–1285. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.12.019

Schwahn, H. N., Kaymak, H., & Schaeffel, F. (2000). Effects of atropine on refractive development, dopamine release, and slow retinal potentials in the chick. *Visual Neuroscience*, *17*(2), 165–176. https://doi.org/10.1017/S0952523800171184

Singh, N. K., & De Gracia, P. (2025). Next-Generation Spectacle Lenses for Myopia Control: Optical Designs, Mechanisms, and Clinical Efficacy. *Journal of Clinical Medicine*, *14*(21), 7872. https://doi.org/10.3390/JCM14217872

Tang, T., Lu, Y., Li, X., Zhao, H., Wang, K., Li, Y., & Zhao, M. (2024). Comparison of the long-term effects of atropine in combination with Orthokeratology and defocus incorporated multiple segment lenses for myopia control in Chinese children and adolescents. *Eye (London, England)*, *38*(9), 1660–1667. https://doi.org/10.1038/S41433-024-02987-5

Y, C., & J, L. (2025). Clinical advantages of multifocal soft contact lenses in myopia control for adolescents. *American Journal of Translational Research*, *17*(8), 6009–6018. https://doi.org/10.62347/ZURH1418

ANNE KARNINDA BAŞLAYAN SESSİZ DİYALOG: PRENATAL İMMÜN AKTİVASYONUN ŞİZOFRENİ İLE İLİŞKİSİ

Erkan ERMİŞ

- Kurum Bilgisi: Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Bursa/TÜRKİYE
- Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi (DENHAB), Bursa/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-5359-3477
- Mail: erermis84@gmail.com

Diğdem YÖYEN ERMİŞ

- Kurum Bilgisi: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa/TÜRKİYE
- Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi (DENHAB), Bursa/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-5871-8769
- Mail: dyoyenermis@uludag.edu.tr

Haluk Barbaros ORAL

- Kurum Bilgisi: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa/TÜRKİYE
- Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi (DENHAB), Bursa/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-0463-6818
- Mail: oralb@uludag.edu.tr

Gökhan GÖKTALAY

- Kurum Bilgisi: Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Bursa/TÜRKİYE
- Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi (DENHAB)
- ORCID: 0000-0001-6261-4233
- Mail: goktalay@uludag.edu.tr

GİRİŞ

Şizofreni, klinik belirtileri genellikle geç ergenlik veya erken erişkinlik döneminde ortaya çıkan; ancak kökenleri çok daha erken dönemlere, hatta prenatal yaşama uzanan kompleks bir nörogelişimsel bozukluktur. Güncel nörobiyolojik yaklaşımlar, şizofreninin yalnızca sinaptik iletim veya nörotransmitter dengesizlikleriyle açıklanamayacağını, aksine beyin gelişiminin erken evrelerinde şekillenen çok katmanlı biyolojik süreçlerin bir sonucu olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, prenatal dönemde maruz kalınan çevresel faktörlerin (özellikle maternal enfeksiyonlar ve buna eşlik eden immün yanıtların) hastalığın etiyopatogenezinde kritik bir rol oynadığı giderek daha net biçimde anlaşılmaktadır (Knuesel ve ark., 2014; Estes & McAllister, 2016).

Epidemiyolojik çalışmalar, gebelik sırasında geçirilen viral, bakteriyel veya parazitik enfeksiyonların, doğan bireylerde şizofreni ve diğer nörogelişimsel bozuklukların görülme riskini artırdığını göstermektedir. 1918 influenza pandemisinden başlayarak günümüze uzanan geniş kohort analizleri, gebelik döneminde enfeksiyona maruz kalan annelerin çocuklarında şizofreni insidansının anlamlı biçimde yükseldiğini ortaya koymuştur. Bu gözlemler, enfeksiyonun kendisinden ziyade, enfeksiyon sırasında aktive olan **maternal immün yanıtın** fetal beyin gelişimini etkileyebileceği hipotezini gündeme getirmiştir. Bu kavramsal çerçeve günümüzde **prenatal immün aktivasyon (maternal immune activation, MIA)** olarak tanımlanmaktadır (Meyer ve ark., 2009; Meyer, 2014).

Prenatal immün aktivasyon, annenin bağışıklık sisteminin enfeksiyon, inflamasyon veya diğer stresörlere yanıt olarak aktive olması ve bu bu yanıtın immün hücreler ve salgıladıkları faktörler/proteinler (sitokin, kemokin vb.) aracılığıyla fetüse iletilmesi sürecini ifade eder (Hsiao ve Patterson, 2011; Wu ve ark., 2017). Deneysel hayvan modelleri, özellikle viral enfeksiyonları taklit eden polyinosinik:polycytidylic asit (poly(I:C)) ve bakteriyel endotoksinleri temsil eden lipopolisakkarit (LPS) uygulamaları, MIA'nın fetal beyin gelişimi üzerindeki etkilerini ayrıntılı biçimde ortaya koymuştur (Meyer ve ark., 2009; Meyer, 2014). Bu modellerde prenatal immün aktivasyonun, erişkin dönemde sosyal etkileşim bozuklukları, bilişsel defisitler ve sensorimotor gating kusurları gibi şizofreniyle ilişkili davranışsal fenotiplere yol açtığı gösterilmiştir (Zuckerman ve ark., 2003; Meyer ve ark., 2019; Aguilar-Valles ve ark., 2020).

MIA'nın nörogelişim üzerindeki etkilerinin merkezinde, maternal dolaşıma salınan proinflamatuvar sitokinler yer almaktadır. Özellikle interlökin-6 (IL-6), interlökin-1β (IL-1β) ve interlökin-17A (IL-17A), plasenta aracılığıyla fetal ortama ulaşarak nörogenez, nöronal migrasyon ve sinaptik organizasyon süreçlerini doğrudan veya dolaylı biçimde etkilemektedir (Hsiao ve Patterson, 2011; Wu ve ark., 2017). Plasentanın yalnızca pasif bir bariyer değil, aynı zamanda aktif bir immün ve endokrin arayüz olduğu artık açıkça kabul edilmektedir (Hsiao ve Patterson, 2012). Maternal sitokin profili, plasental sinyalizasyon yolaklarını değiştirerek fetal beyinde uzun süreli yapısal ve fonksiyonel yeniden programlamalara neden olabilmektedir (Wu ve ark., 2017).

Bu immün sinyallerin en kritik hedeflerinden biri ise **mikroglial hücrelerdir**. Beynin doku yerleşik makrofajları olan mikroglialar, prenatal ve erken postnatal dönemde sinaptik budanma, devre organizasyonu ve nörogelişimsel homeostazın sağlanmasında hayati rol oynar (Wang ve ark., 2019). Prenatal immün aktivasyon sırasında mikroglial hücrelerin erken ve uygunsuz aktivasyonu, sinaptik budanmanın bozulmasına, nöronal ağların hatalı biçimde şekillenmesine ve şizofreni patofizyolojisiyle uyumlu yapısal değişikliklere yol açabilmektedir (Estes ve McAllister, 2016; Snijders ve ark., 2021). Güncel literatür, mikroglial disfonksiyonun yalnızca bir sonuç değil, şizofreninin gelişimsel sürecinde belirleyici bir ara mekanizma olduğunu güçlü biçimde desteklemektedir (Choudhury ve Lennox, 2021).

Bu kitap bölümünde, prenatal immün aktivasyonun şizofreni ile ilişkisi; epidemiyolojik kanıtlar, deneysel hayvan modelleri ve hücresel-moleküler mekanizmalar ışığında ele alınacaktır. Özellikle mikroglial hücrelerin bu "sessiz diyalog" içindeki merkezi konumu vurgulanacak; maternal sitokinler, plasental sinyalizasyon ve dopaminerjik sistem gelişimi arasındaki etkileşimler bütüncül bir bakış açısıyla tartışılacaktır. Son olarak, bu erken immün yeniden programlamanın gelecekteki önleyici ve terapötik stratejiler açısından sunduğu olanaklar değerlendirilecektir.

Prenatal İmmün Aktivasyonda Mikroglianın Merkezi Rolü

Mikroglial hücreler, merkezi sinir sisteminin yerleşik immün hücreleri olmanın ötesinde, prenatal ve erken postnatal dönemde beyin gelişiminin yönlendirilmesinde aktif roller üstlenen dinamik düzenleyicilerdir (Estes ve McAllister, 2016; Wang ve ark., 2019). Embriyonik dönemde yolk sac kökenli

öncüllerden gelişen mikroglialar, nöral tüpün erken evrelerinden itibaren beyne yerleşerek nörogenez, nöronal migrasyon, sinaptik olgunlaşma ve devre organizasyonu süreçlerine katkıda bulunur (Wang ve ark., 2019). Bu nedenle mikroglial fonksiyonların erken dönemde bozulması, kalıcı nörogelişimsel sonuçlara zemin hazırlayabilmektedir (Choudhury ve Lennox, 2021).

Prenatal immün aktivasyon (MIA) sırasında maternal dolaşımda artan sitokin ve kemokinler, plasenta aracılığıyla fetal beyin mikroçevresini etkileyerek mikroglial hücrelerin aktivasyon durumunu değiştirebilir (Estes ve McAllister, 2016). Ancak güncel veriler, bu etkinin **immün uyarının türüne bağlı olarak niteliksel farklılıklar gösterdiğini** ortaya koymaktadır. Özellikle Toll-like reseptör (TLR) alt tipleri üzerinden tetiklenen immün yanıtların, mikroglial aktivasyon profillerini belirgin biçimde farklılaştırdığı gösterilmiştir (Kwon ve ark., 2021; Missig ve ark., 2020).

Yakın tarihli deneysel çalışmalar, viral enfeksiyonları taklit eden çift sarmallı RNA analoğu poly(I:C) (TLR3 aktivasyonu) ile tek sarmallı viral enfeksiyonları taklit eden resikimod (TLR7/8 aktivasyonu) arasında, fetal beyin mikroglial yanıtı açısından belirgin farklar bulunduğunu göstermektedir (Kwon ve ark., 2021). Her iki ajan maternal plazmada güçlü bir immün yanıt oluşturmasına rağmen, fetal beyin düzeyinde mikroglial aktivasyonun özellikle **TLR7/8 uyarımı sonrası belirginleştiği** bildirilmiştir (Missig ve ark., 2020; Kwon ve ark., 2021). Bu durum, maternal immün aktivasyonun fetal beyne etkisinin yalnızca sitokin düzeylerine bağlı olmadığını, aynı zamanda immün sinyalin niteliğiyle yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Brown ve Meyer, 2018).

TLR7/8 aracılı MIA modellerinde fetal beyinde, mikroglial aktivasyonla uyumlu bir moleküler imza tanımlanmıştır. Bu imza; mikroglial aktivasyon belirteci olan **Aif1 (Iba-1)** ekspresyonunda artış ile birlikte, homeostatik mikroglial fenotipin göstergeleri olan **Tmem119** ve **Cx3cr1** ekspresyonlarında azalma ile karakterizedir (Missig ve ark., 2020; Kwon ve ark., 2021). İlginç biçimde, bu moleküler profilin benzeri, postmortem şizofreni beyin dokularında da rapor edilmiştir. Bu paralellik, prenatal dönemde şekillenen mikroglial yeniden programlamanın, erişkin dönemde gözlenen patolojik mikroglial fenotiplerin temelini oluşturabileceği fikrini desteklemektedir (Choudhury ve Lennox, 2021).

Mikroglial aktivasyonun bu biçimi, klasik inflamatuvar hücre infiltrasyonundan ziyade, yerleşik mikroglial hücrelerin fenotipik dönüşümünü yansıtmaktadır. Fetal beyinde monosit veya makrofaj

infiltrasyonuna işaret eden belirteçlerde anlamlı bir artış saptanmamış olması, MIA sonrası gözlenen değişimlerin esas olarak mikroglial hücrelere özgü olduğunu göstermektedir (Kwon ve ark., 2021). Bu bulgu, prenatal immün aktivasyonun beyin gelişimini, periferik immün hücrelerin doğrudan istilasından ziyade, mikroglial fonksiyonların ince ayarlı bozulması yoluyla etkilediğini düşündürmektedir (Estes ve McAllister, 2016; Choudhury ve Lennox, 2021).

Fonksiyonel açıdan değerlendirildiğinde, MIA'ya bağlı mikroglial aktivasyonun en kritik sonuçlarından biri sinaptik budanmanın düzenlenmesindeki aksaklıklardır. Mikroglialar, gelişimsel dönemde gereksiz veya zayıf sinapsların elimine edilmesinde merkezi rol oynar (Wang ve ark., 2019). Bu sürecin zamanlamasında veya yoğunluğunda meydana gelen bozulmalar, nöral ağların hatalı biçimde şekillenmesine yol açabilir (Estes ve McAllister, 2016). Şizofreniyle ilişkili kortikal gri madde azalması ve sinaptik yoğunluk kaybı, bu gelişimsel mikroglial disfonksiyon hipoteziyle uyumlu bulgular olarak değerlendirilmektedir (Wang ve ark., 2019; Snijders ve ark., 2021).

Ayrıca, mikroglial hücrelerin dopaminerjik sistem gelişimi üzerindeki dolaylı etkileri de şizofreni patofizyolojisi açısından önemlidir. Prenatal dönemde mikroglial kaynaklı sitokinler ve kemokinler, mezokortikolimbik devrelerin olgunlaşmasını etkileyerek erişkin dönemde ortaya çıkan dopamin dengesizliklerine zemin hazırlayabilir (Aguilar-Valles ve ark., 2020; Brown ve Meyer, 2018). Bu erken gelişimsel etkiler, pozitif ve bilişsel semptomların nörobiyolojik altyapısını şekillendiren süreçlerle örtüşmektedir (Aguilar-Valles ve ark., 2020).

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, mikroglial hücreler prenatal immün aktivasyon bağlamında anne ile fetüs arasındaki "sessiz diyalog"un merkezinde yer almaktadır (Estes ve McAllister, 2016; Choudhury ve Lennox, 2021). Özellikle TLR7/8 aracılı immün uyarıların fetal beyinde doğrudan mikroglial aktivasyon oluşturabilmesi, şizofreni riskinin yalnızca genel inflamasyonla değil, immün yanıtın niteliğiyle de yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Kwon ve ark., 2021; Missig ve ark., 2020). Bu nedenle mikroglial fenotipin erken dönemde nasıl yeniden programlandığının anlaşılması hem hastalığın gelişimsel kökenlerini aydınlatmak hem de gelecekteki önleyici stratejileri şekillendirmek açısından kritik öneme sahiptir (Brown ve Meyer, 2018; Knuesel ve ark., 2014).

Maternal Sitokinler ve Plasental Arayüz: Fetüse Ulaşan İmmün Sinyaller

Prenatal immün aktivasyonun (MIA) fetal beyin gelişimi üzerindeki etkilerinin anlaşılmasında, plasenta kritik bir biyolojik arayüz olarak öne çıkmaktadır. Uzun süre pasif bir bariyer olarak değerlendirilen plasenta, güncel yaklaşımlarla birlikte maternal ve fetal sistemler arasında aktif bir immün, endokrin ve metabolik düzenleyici olarak kabul edilmektedir (Hsiao ve Patterson, 2012). Maternal dolaşımda enfeksiyon veya inflamasyon sırasında artan sitokin ve kemokinler, plasental yapı ve fonksiyonları etkileyerek fetal beyne ulaşan sinyallerin niteliğini ve yoğunluğunu belirlemektedir (Hsiao ve Patterson, 2011; Wu ve ark., 2017).

MIA bağlamında en sık vurgulanan sitokin interlökin-6 (IL-6) olmakla birlikte, tek bir sitokinin fetal nörogelişim üzerindeki etkileri açıklamakta yetersiz kaldığı giderek daha net biçimde ortaya konmuştur. Deneysel hayvan modellerinde IL-6'nın maternal dolaşımda yükselmesinin, yavrularda sensorimotor gating bozuklukları ve bilişsel defisitlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hsiao ve Patterson, 2011; Wu ve ark., 2017). Ancak son yıllarda elde edilen bulgular, maternal immün yanıtın kalitatif özelliklerinin— yani hangi immün yolakların aktive edildiğinin— fetal beyin üzerindeki etkiler açısından en az sitokin düzeyleri kadar belirleyici olduğunu düşündürmektedir (Brown ve Meyer, 2018).

Bu noktada plasentanın, maternal immün sinyalleri fetal ortama birebir aktaran pasif bir filtre değil, bu sinyalleri seçici olarak dönüştüren ve yeniden programlayan bir yapı olduğu anlaşılmaktadır. Plasental hücreler, Toll-like reseptörler (TLR'ler) başta olmak üzere çeşitli örüntü tanıma reseptörlerini (pattern recognition receptors) eksprese ederek maternal immün aktivasyona özgül yanıtlar oluşturur (Hsiao ve Patterson, 2012). Böylece annenin maruz kaldığı patojenin türüne ve tetiklediği immün yanıtın karakterine bağlı olarak, fetal beyne iletilen sinyaller farklılaşır (Kwon ve ark., 2021).

Yakın tarihli çalışmalar, viral enfeksiyonları taklit eden farklı TLR uyarılarının plasenta ve fetal beyin üzerindeki etkilerinin belirgin biçimde ayrıştığını göstermiştir. Özellikle TLR3 aracılı çift sarmallı RNA benzeri uyarılar ile TLR7/8 aracılı tek sarmallı RNA uyarılarının, maternal dolaşımda benzer düzeyde sitokin artışına yol açmasına rağmen, plasenta ve fetal beyinde oluşturdukları yanıtların niteliksel olarak farklı olduğu bildirilmiştir (Kwon ve ark., 2021). TLR7/8 aktivasyonunun, plasental inflamatuvar yanıtı

daha etkin biçimde fetal beyne yansıttığı ve fetal beyinde doğrudan mikroglial aktivasyonla ilişkili moleküler değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (Missig ve ark., 2020; Kwon ve ark., 2021).

Bu bulgular, MIA'nın etkilerinin yalnızca "ne kadar inflamasyon" oluştuğuna değil, nasıl bir inflamasyon oluştuğuna da bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Plasenta, maternal immün yanıtın içeriğine göre farklı sitokin kombinasyonlarını, kemokin profillerini ve büyüme faktörlerini fetal dolaşıma yönlendirebilir (Hsiao ve Patterson, 2012; Wu ve ark., 2017). Böylece fetal beyin, gelişimin en hassas dönemlerinde, farklı immün mikroçevrelere maruz kalabilir. Bu farklılaşmış mikroçevreler, özellikle mikroglial hücrelerin aktivasyon durumu, fenotipi ve gelişimsel programı üzerinde belirleyici rol oynamaktadır (Choudhury ve Lennox, 2021).

Plasental kaynaklı immün sinyallerin fetal beyindeki etkileri yalnızca akut inflamatuvar yanıtlarla sınırlı değildir. Prenatal dönemde şekillenen bu immün ortam, mikroglial hücrelerde uzun süreli bir yeniden programlanmaya yol açarak, erişkin dönemde ortaya çıkabilecek ikinci çevresel stresörlere karşı artmış duyarlılık oluşturabilir (Brown ve Meyer, 2018; Choudhury ve Lennox, 2021). Bu durum, şizofreninin "iki vuruş" (two-hit) hipoteziyle uyumlu biçimde, erken gelişimsel bir kırılganlık zemininin prenatal dönemde atılabileceğini düşündürmektedir (Meyer, 2014).

Ayrıca plasental disfonksiyonun, fetal dopaminerjik sistem gelişimi üzerindeki dolaylı etkileri de dikkate değerdir. Maternal immün aktivasyon sırasında plasentada meydana gelen inflamatuvar değişiklikler, oksijen ve besin taşınımında bozulmalara, nörotrofik faktör dengesinde değişikliklere ve fetal beyin gelişimini yönlendiren hormonal sinyallerin yeniden düzenlenmesine neden olabilir (Hsiao ve Patterson, 2011; Wu ve ark., 2017). Bu süreçler, mezokortikal ve mezolimbik devrelerin olgunlaşmasını etkileyerek, şizofreni patofizyolojisiyle ilişkili dopamin dengesizliklerinin gelişimine katkıda bulunabilir (Aguilar-Valles ve ark., 2020).

Sonuç olarak, plasenta prenatal immün aktivasyon bağlamında anne ile fetüs arasındaki immün iletişimin merkezinde yer alan aktif bir düzenleyicidir. Maternal sitokinler ve TLR aracılı immün sinyaller, plasenta üzerinden fetal beyne iletilirken niteliksel olarak yeniden şekillendirilmekte; bu da mikroglial aktivasyon, sinaptik organizasyon ve nörogelişimsel devrelerin oluşumu üzerinde belirleyici etkiler yaratmaktadır (Hsiao ve Patterson, 2012; Kwon ve ark., 2021). Bu bulgular, şizofreninin gelişimsel kökenlerinin anlaşılmasında plasentayı yalnızca bir geçiş noktası değil, hastalık riskini biçimlendiren temel

bir biyolojik aktör olarak konumlandırmaktadır (Brown ve Meyer, 2018; Knuesel ve ark., 2014).

Prenatal İmmün Aktivasyon, Mikroglia ve Dopaminerjik Sistem: Gelişimsel Bir Bağlantı

Şizofreninin nörobiyolojik temelleri uzun yıllar boyunca ağırlıklı olarak dopaminerjik sistem disfonksiyonu üzerinden açıklanmıştır. Özellikle mezolimbik dopamin hiperaktivitesi ile pozitif semptomlar, mezokortikal dopamin hipofonksiyonu ile bilişsel ve negatif semptomlar arasındaki ilişki, hastalığın klinik tablosunu anlamada temel bir çerçeve sunmuştur (Aguilar-Valles ve ark., 2020; Brown ve Meyer, 2018). Ancak bu dopaminerjik düzensizliklerin nasıl ve ne zaman ortaya çıktığı sorusu, ancak nörogelişimsel yaklaşımlarla anlam kazanmıştır. Prenatal immün aktivasyon (MIA), dopaminerjik sistemin gelişimsel programını erken dönemde etkileyerek, erişkin dönemde ortaya çıkan dopamin dengesizlikleri için biyolojik bir zemin oluşturabilecek önemli bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir (Knuesel ve ark., 2014; Estes ve McAllister, 2016).

Dopaminerjik nöronların embriyonik gelişimi, hücre proliferasyonu, aksonal yönlenme, hedef alanlara projeksiyon ve sinaptik entegrasyon gibi son derece hassas süreçleri içerir. Bu süreçler sırasında mikroglial hücreler, yalnızca immün gözetim sağlayan hücreler değil; aynı zamanda nörogenez ve devre organizasyonunu düzenleyen aktif katılımcılar olarak işlev görür (Wang ve ark., 2019). Prenatal dönemde mikrogliaların maruz kaldığı immün sinyaller, dopaminerjik devrelerin doğru biçimde olgunlaşması açısından belirleyici olabilir (Estes ve McAllister, 2016).

MIA modellerinde elde edilen bulgular, dopaminerjik sistemdeki değişimlerin çoğunlukla dolaylı mikroglial aracılı mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir. Maternal immün aktivasyon sonrasında fetal beyinde aktive olan mikroglial hücreler, sitokinler, kemokinler ve reaktif oksijen türleri aracılığıyla dopaminerjik nöronların diferansiyasyonunu ve aksonal hedeflenmesini etkileyebilir (Aguilar-Valles ve ark., 2020). Bu etkiler, özellikle prefrontal korteks ve striatum gibi şizofreniyle ilişkili beyin bölgelerinde dopamin reseptör ekspresyonu ve sinaptik düzenleme üzerinde kalıcı değişikliklere yol açabilmektedir (Zuckerman ve ark., 2003; Brown ve Meyer, 2018).

Deneysel hayvan çalışmalarında, prenatal dönemde MIA'ya maruz kalan yavrularda erişkinlikte dopamin reseptör yoğunluğunda değişiklikler,

amfetamin gibi dopaminerjik ajanlara karşı artmış davranışsal yanıtlar ve sensorimotor gating bozuklukları bildirilmiştir (Zuckerman ve ark., 2003; Meyer ve ark., 2009). Bu bulgular, prenatal immün aktivasyonun dopaminerjik sistem üzerinde doğrudan bir toksik etki yaratmasından ziyade, gelişimsel süreçleri yeniden programlayarak dopamin sinyalizasyonunu uzun vadede değiştirdiğini düşündürmektedir (Meyer, 2014). Mikroglial hücrelerin bu yeniden programlamadaki rolü, özellikle sinaptik budanma ve devre stabilizasyonu süreçleri üzerinden öne çıkmaktadır (Wang ve ark., 2019).

Mikroglia aracılı sinaptik budanmanın dopaminerjik devreler üzerindeki etkisi, şizofreni patofizyolojisi açısından kritik öneme sahiptir. Normal gelişim sürecinde dopaminerjik projeksiyonların hedef alanlardaki sinaptik bağlantıları, deneyim ve aktiviteye bağlı olarak yeniden şekillenir. Prenatal immün aktivasyon durumunda mikroglial aktivasyonun zamansal olarak erkene kayması veya aşırılaşması, bu ince ayarlı sürecin bozulmasına neden olabilir (Estes ve McAllister, 2016; Wang ve ark., 2019). Sonuç olarak, bazı dopaminerjik bağlantılar gereğinden fazla budanırken, bazıları yetersiz biçimde elimine edilebilir. Bu dengesizlik, erişkin dönemde dopamin salınımı ve reseptör yanıtlarında görülen anormalliklerin temelini oluşturabilir (Aguilar-Valles ve ark., 2020).

Prenatal immün aktivasyonun dopaminerjik sistem üzerindeki etkilerinin bir diğer önemli yönü, stres yanıtı ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aks ile olan etkileşimidir. Mikroglial hücreler, inflamatuvar sinyaller aracılığıyla HPA aksının gelişimini ve duyarlılığını etkileyebilir (Choudhury ve Lennox, 2021). Prenatal dönemde şekillenen bu etkileşim, bireyin yaşam boyu stresörlere verdiği nöroendokrin yanıtları değiştirebilir. Şizofreni hastalarında sıkça gözlenen stres duyarlılığı ve psikotik alevlenmelerin çevresel tetikleyicilerle ilişkisi, bu erken gelişimsel programlama ile uyumlu bir çerçeve sunmaktadır (Brown ve Meyer, 2018).

Bu bağlamda prenatal immün aktivasyon, mikroglia ve dopaminerjik sistem arasındaki ilişki, şizofreninin yalnızca nörotransmitter dengesizliklerine indirgenemeyeceğini; aksine erken dönemde başlayan ve yaşam boyu etkilerini sürdüren bir nörogelişimsel yeniden yapılanma süreci olduğunu ortaya koymaktadır (Knuesel ve ark., 2014; Estes ve McAllister, 2016). Mikroglial hücreler, maternal immün sinyaller ile dopaminerjik devrelerin gelişimi arasında köprü görevi görerek, anne karnında başlayan "sessiz diyalog"un klinik yansımalarını erişkin döneme taşımaktadır (Choudhury ve Lennox, 2021).

Prenatal İmmün Aktivasyonun Davranışsal Yansımaları ve Şizofreni Fenotipi

Prenatal immün aktivasyonun (MIA) nörogelişimsel etkileri, erişkin dönemde ortaya çıkan davranışsal ve bilişsel fenotipler üzerinden somut biçimde gözlemlenebilmektedir. Deneysel hayvan modelleri, prenatal dönemde maruz kalınan immün stresin, şizofreniyle ilişkili davranışsal bozuklukların gelişimi için güçlü bir zemin oluşturduğunu tutarlı biçimde ortaya koymuştur (Meyer ve ark., 2009; Meyer, 2014). Bu bulgular, şizofreninin yalnızca erişkin döneme ait bir hastalık olmadığı; aksine erken gelişimsel süreçlerde şekillenen biyolojik kırılganlıkların, daha sonraki yaşam evrelerinde davranışsal fenotipler olarak açığa çıktığı görüşünü desteklemektedir (Knuesel ve ark., 2014; Brown ve Meyer, 2018).

MIA modellerinde en sık rapor edilen davranışsal bozukluklardan biri, sensorimotor gating mekanizmalarındaki aksaklıklardır. Özellikle prepulse inhibition (PPI) testlerinde gözlenen bozulmalar, şizofreni hastalarında yaygın olarak bildirilen duyusal filtreleme kusurlarıyla doğrudan örtüşmektedir (Zuckerman ve ark., 2003; Meyer ve ark., 2009). Prenatal dönemde immün aktivasyona maruz kalan hayvanlarda PPI azalması, dopaminerjik sistem disfonksiyonu ve mikroglial aktivasyonla ilişkili olarak değerlendirilmekte; bu durum, erken immün programlamanın erişkin dönemdeki bilgi işleme süreçlerini nasıl etkileyebileceğine dair önemli ipuçları sunmaktadır (Aguilar-Valles ve ark., 2020).

Bilişsel işlevler de prenatal immün aktivasyonun belirgin biçimde etkilendiği alanlar arasındadır. Çalışma belleği, dikkat ve öğrenme süreçlerine ilişkin testlerde, MIA'ya maruz kalan yavruların erişkinlikte performans düşüklüğü sergilediği gösterilmiştir (Meyer, 2014; Brown ve Meyer, 2018). Bu bilişsel defisitler, şizofreninin klinik tablosunda en dirençli ve işlevselliği en fazla etkileyen belirtilerle paralellik göstermektedir (Knuesel ve ark., 2014). Mikroglial aracılı sinaptik budanma bozuklukları ve prefrontal korteks gelişimindeki aksaklıklar, bu bilişsel yetersizliklerin nörobiyolojik altyapısını oluşturan temel mekanizmalar arasında yer almaktadır (Wang ve ark., 2019; Snijders ve ark., 2021).

Sosyal davranışlar da prenatal immün aktivasyondan etkilenen önemli bir fenotip alanıdır. Hayvan modellerinde sosyal etkileşimde azalma, sosyal yeniliğe ilginin kaybı ve anhedoni benzeri davranışlar sıklıkla rapor edilmiştir (Meyer ve ark., 2009; Aguilar-Valles ve ark., 2020). Bu bulgular, şizofreninin

negatif semptomlarıyla —sosyal geri çekilme, motivasyon kaybı ve duygusal küntlük— dikkat çekici bir benzerlik göstermektedir (Brown ve Meyer, 2018). Prenatal dönemde mikroglial hücrelerin uygunsuz aktivasyonu sonucu oluşan devre organizasyonu bozuklukları, sosyal davranışların düzenlenmesinde görev alan kortikolimbik ağların işlevini kalıcı biçimde etkileyebilir (Choudhury ve Lennox, 2021).

Prenatal immün aktivasyonun davranışsal sonuçları, sıklıkla "iki vuruş" (two-hit) hipotezi çerçevesinde ele alınmaktadır. Bu modele göre, prenatal dönemde yaşanan immün stres ilk "vuruş"u oluşturarak nörogelişimsel bir kırılganlık yaratır (Meyer, 2014). Bu kırılganlık tek başına klinik tabloyu oluşturmak için yeterli olmayabilir; ancak ergenlik veya erken erişkinlik döneminde karşılaşılan ikinci bir çevresel stresör —psikososyal stres, enfeksiyon, madde kullanımı veya hormonal değişimler— ile birleştiğinde, şizofreni fenotipinin ortaya çıkmasına zemin hazırlar (Brown ve Meyer, 2018). Prenatal immün aktivasyon sonrası mikroglial hücrelerde oluşan uzun süreli yeniden programlama, bu ikinci vuruşa karşı artmış duyarlılığın hücresel temelini oluşturabilir (Choudhury ve Lennox, 2021).

Bu bağlamda MIA, şizofreniyi tetikleyen tekil bir neden olarak değil; hastalığın gelişimsel seyrini biçimlendiren temel bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir (Knuesel ve ark., 2014). Prenatal dönemde başlayan immün sinyaller, mikroglia aracılığıyla beyin devrelerinin organizasyonunu etkileyerek, davranışsal ve bilişsel fenotiplerin sınırlarını erken yaşta çizebilir (Estes ve McAllister, 2016). Klinik belirtilerin yıllar sonra ortaya çıkması, bu erken biyolojik sürecin etkilerini ortadan kaldırmamakta; aksine şizofreninin "gecikmiş" klinik görünümünün altında yatan gelişimsel kökenleri vurgulamaktadır (Brown ve Meyer, 2018).

Sonuç olarak, prenatal immün aktivasyonun davranışsal yansımaları, şizofreninin nörogelişimsel bir bozukluk olarak ele alınmasını güçlü biçimde desteklemektedir. Mikroglial disfonksiyon, dopaminerjik devrelerdeki yeniden yapılanma ve plasenta aracılı immün sinyallerin etkileşimi, anne karnında başlayan sessiz bir biyolojik diyaloğun, erişkin dönemde karmaşık bir psikiyatrik fenotip olarak ortaya çıkmasına aracılık etmektedir (Knuesel ve ark., 2014; Choudhury ve Lennox, 2021). Bu bütüncül çerçeve, şizofreninin erken tanı, önleme ve hedefe yönelik müdahaleler açısından yeniden düşünülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Estes ve McAllister, 2016).

SONUÇ

Prenatal immün aktivasyon, şizofreninin etiyopatogenezinde yalnızca eşlik eden bir çevresel etken değil; beyin gelişiminin erken evrelerinde şekillenen ve yaşam boyu süren nörobiyolojik kırılganlıkların temel belirleyicilerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Maternal immün yanıtın niteliği, plasenta aracılığıyla fetal beyne iletilen sinyallerin içeriğini belirleyerek mikroglial hücrelerin fenotipik programlanmasını, sinaptik organizasyonu ve dopaminerjik devrelerin olgunlaşmasını kalıcı biçimde etkileyebilmektedir. Anne karnında başlayan bu "sessiz diyalog", yıllar sonra ortaya çıkan davranışsal, bilişsel ve klinik şizofreni fenotiplerinin biyolojik altyapısını oluşturmakta; hastalığın nörogelişimsel kökenlerine dair bütüncül bir çerçeve sunmaktadır. Bu perspektif, şizofreninin yalnızca semptom temelli değil, erken gelişimsel süreçleri hedef alan önleyici ve kişiselleştirilmiş yaklaşımlarla ele alınması gerektiğini açık biçimde ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

Aguilar-Valles, A., Rodrigue, B., & Matta-Camacho, E. (2020). Maternal Immune Activation and the Development of Dopaminergic Neurotransmission of the Offspring: Relevance for Schizophrenia and Other Psychoses. Frontiers in psychiatry, 11, 852. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00852

Brown, A. S., & Meyer, U. (2018). Maternal Immune Activation and Neuropsychiatric Illness: A Translational Research Perspective. The American journal of psychiatry, 175(11), 1073–1083. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121311

Choudhury, Z., & Lennox, B. (2021). Maternal Immune Activation and Schizophrenia-Evidence for an Immune Priming Disorder. Frontiers in psychiatry, 12, 585742. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.585742

Estes, M. L., & McAllister, A. K. (2016). Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. Science (New York, N.Y.), 353(6301), 772–777. https://doi.org/10.1126/science.aag3194

Hsiao, E. Y., & Patterson, P. H. (2011). Activation of the maternal immune system induces endocrine changes in the placenta via IL-6. Brain, behavior, and immunity, 25(4), 604–615. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.12.017

Hsiao, E. Y., & Patterson, P. H. (2012). Placental regulation of maternal-fetal interactions and brain development. Developmental neurobiology, 72(10), 1317–1326. https://doi.org/10.1002/dneu.22045

Knuesel, I., Chicha, L., Britschgi, M., Schobel, S. A., Bodmer, M., Hellings, J. A., Toovey, S., & Prinssen, E. P. (2014). Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. Nature reviews. Neurology, 10(11), 643–660. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.187

Kwon, J., Suessmilch, M., McColl, A., Cavanagh, J., & Morris, B. J. (2021). Distinct trans-placental effects of maternal immune activation by TLR3 and TLR7 agonists: implications for schizophrenia risk. Scientific reports, 11(1), 23841. https://doi.org/10.1038/s41598-021-03216-9

Meyer, U., Feldon, J., & Fatemi, S. H. (2009). In-vivo rodent models for the experimental investigation of prenatal immune activation effects in neurodevelopmental brain disorders. Neuroscience and biobehavioral reviews, 33(7), 1061–1079. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.05.001

Meyer U. (2014). Prenatal poly(i:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. Biological psychiatry, 75(4), 307–315. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.011

Missig, G., Robbins, J. O., Mokler, E. L., McCullough, K. M., Bilbo, S. D., McDougle, C. J., & Carlezon, W. A., Jr (2020). Sex-dependent neurobiological features of prenatal immune activation via TLR7. Molecular psychiatry, 25(10), 2330–2341. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0346-4

Snijders, G. J. L. J., van Zuiden, W., Sneeboer, M. A. M., Berdenis van Berlekom, A., van der Geest, A. T., Schnieder, T., MacIntyre, D. J., Hol, E. M., Kahn, R. S., & de Witte, L. D. (2021). A loss of mature microglial markers without immune activation in schizophrenia. Glia, 69(5), 1251–1267. https://doi.org/10.1002/glia.23962

Wang, M., Zhang, L., & Gage, F. H. (2019). Microglia, complement and schizophrenia. Nature neuroscience, 22(3), 333–334. https://doi.org/10.1038/s41593-019-0343-1

Wu, W. L., Hsiao, E. Y., Yan, Z., Mazmanian, S. K., & Patterson, P. H. (2017). The placental interleukin-6 signaling controls fetal brain development and behavior. Brain, behavior, and immunity, 62, 11–23. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.11.007

Zuckerman, L., Rehavi, M., Nachman, R., & Weiner, I. (2003). Immune activation during pregnancy in rats leads to a postpubertal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopmental model of schizophrenia. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 28(10), 1778–1789. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300248

KORONER BT ANJİYOGRAFİDE TANISAL PERFORMANS, KLİNİK UYGULAMA VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Mustafa Fatih ERKOÇ

- Kurum Bilgisi: Radyoloji AD, Tıp Fakültesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Yozgat, TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-6266-5177
- Mail: drerkoc@gmail.com

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu nedenle KAH'ın erken ve doğru teşhisi hayati öneme sahiptir. Geleneksel olarak tanı için altın standart yöntem invaziv koroner anjiyografi (İKA) olmasına rağmen, girişimsel niteliği ve potansiyel komplikasyonları nedeniyle, noninvaziv yöntemlere olan ilgi artmıştır. Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (KBTA), koroner arterleri noninvaziv olarak yüksek çözünürlükte görüntüleyen kontrastlı bir yöntemdir ve özellikle Çok Kesitli BT (ÇKBT) teknolojisinin gelişmesiyle birlikte tanısal performansı önemli ölçüde artmıştır.

KBTA'nın yüksek duyarlılığı ve negatif prediktif değeri (NPD) sayesinde, özellikle KAH şüphesi olan düşük-orta riskli hastalarda obstrüktif KAH'ı güvenle dışlamada değerli bir araç haline gelmiştir. Akademik literatürde KBTA'nın etkinliğini, klinik sonuçlar üzerindeki etkisini ve maliyet etkinliğini inceleyen çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarını sentezlemek ve kanıt gücünü artırmak amacıyla meta-analizler kritik bir rol üstlenmektedir. Bu kitap bölümü, akademisyenlere yönelik olarak, KBTA'nın tanısal performansının, klinik uygulamalarının, maliyet etkinliğinin ve prognostik değerinin meta-analitik bulgular ışığında incelenmesini amaçlamaktadır.

TEKNOLOJİK GELİŞMELER VE GÖRÜNTÜ KALİTESİ

KBTA'nın klinik başarısı, sürekli olarak görüntü kalitesini artırmayı ve radyasyon dozunu optimize etmeyi hedefleyen teknolojik yeniliklere dayanır (Hamon M ve ark,2007).

Temporal ve Uzaysal Çözünürlük: BT teknolojisi, tüpün tek kesit alabildiği sistemlerden, hastanın pozisyonu yönünde (Z ekseninde) çok sıralı dedektör sistemlerine (32, 64, 256 ve 320 kesitli ÇKBT) sahip modern cihazlara evrilmiştir. Bu ilerleme, tanısal kalitenin temel bileşenleri olan uzaysal ve temporal çözünürlükteki iyileşmelerle doğrudan ilişkilidir.

Uzaysal çözünürlük, birbirine yakın iki noktanın kolayca ayırt edilebilmesini ifade ederken, kontrast çözünürlük ise birbirine yakın dansitedeki iki noktanın net görülebilmesini belirtir. Koroner arterlerin küçük çaplı olması nedeniyle yüksek uzaysal çözünürlük (güncel sistemlerde

0.4 x 0.4 x 0.4 mm civarında) kritik öneme sahiptir. Kalbin hareketli bir organ olması nedeniyle temporal çözünürlük (ideal olarak 50 milisaniye) görüntünün keskinliği açısından hayati önem taşır. Çift tüplü (dual source) sistemler sayesinde gantri rotasyon süresinin kısalmasıyla temporal çözünürlük 83 milisaniyeye kadar düşürülebilmiştir.

Görüntü kalitesini belirleyen dört ana eleman; uzaysal çözünürlük, kontrast çözünürlük, gürültü ve artefaktlardır. Görüntü kalitesine etki eden başlıca etkenler; tüp potansiyel farkı (kV), tüp akımı (mA), tüp dönüş zamanı, pitch faktörü, dedektör ve kesit kalınlığı ile rekonstrüksiyon algoritmalarıdır.

Radyasyon Dozu Optimizasyonu ve İteratif Rekonstrüksiyon: KBTA'nın erken dönemlerinde radyasyon dozu önemli bir sınırlılıktı. Ancak yeni nesil cihazlar ve teknikler bu riski minimize etmiştir.

Radyasyon dozu ve görüntü kalitesi arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır ve protokol optimizasyonu, tanısal amaç için en uygun görüntünün en düşük dozda elde edilmesi çabasını gerektirir.

EKG Tetikleme: Görüntü alımında genellikle prospektif tetikleme (step-and-shoot) ve retrospektif gating teknikleri kullanılır. Retrospektif gating, kalp siklusunun tamamında tarama yaptığı için radyasyon dozu daha yüksektir. Prospektif tetikleme ise genellikle kalbin en sakin fazında (diyastol) görüntü alarak radyasyon dozunu önemli ölçüde azaltır ve stabil, düşük hızlı sinüs ritmi olan hastalarda tercih edilmelidir.

Flash Modu ve Dual Enerjili BT: Yeni teknolojik gelişmeler, özellikle çift tüplü (dual source) BT sistemlerinde, tek kalp atımı sırasında görüntü alabilen flash modu gibi tekniklerle radyasyon dozunun belirgin şekilde azaltılmasını sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda, flash modlu KBTA çekimlerinde ortalama radyasyon dozu 1.1 ± 0.2 mSv gibi oldukça düşük seviyelerde saptanmıştır, bu değer konvansiyonel koroner anjiyografinin ortalama dozundan (5.6 ± 2.1 mSv) düşüktür. Bu düşük dozun genotoksik etkiyi (kromozom aberasyonu olarak ölçülen DNA hasarı) belirgin şekilde artırmadığı görülmüştür. Aksine, geleneksel invaziv koroner anjiyografi ve flash modu dışı KBTA çekimleri sonrasında total kromozom aberasyon oranlarında anlamlı bir artış saptanmıştır. Flash modu, KBTA'nın en büyük dezavantajı olan yüksek radyasyon riskini büyük ölçüde ortadan kaldırmıştır.

İteratif Rekonstrüksiyon (IR) Algoritmaları: Radyasyon dozunu azaltırken görüntü kalitesini korumayı amaçlayan teknolojik ilerlemeler

arasında model tabanlı iteratif rekonstrüksiyon (MBIR) algoritmaları önemli bir yer tutar. MBIR, doz/gürültü oranını iyileştirir ve kontrast çözünürlüğünü artırır. Çalışmalar, MBIR kullanılan KBTA'larda tüm popülasyonda ve özellikle prospektif çekimlerde radyasyon dozunun standart referans değerlerden anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir (Budoff ve ark, 2008).

Artefaktlar ve Görüntü Kalitesinin Sınırlılıkları

Artefaktlar, rekonstrükte edilmiş BT resmindeki dansite değerleri ile objenin gerçek atenüasyon değerleri arasındaki sistemik uyumsuzluk olarak tanımlanır ve görüntü kalitesini olumsuz yönde etkileyerek tanısal yanlışlıklara yol açabilir.

Kalsifikasyon Artefaktları: Yoğun koroner kalsifikasyonu (Agatston skoru >400) olan hastalar, kalsiyumun neden olduğu çiçeklenme (blooming) artefaktı nedeniyle, darlık derecesinin olduğundan fazla gösterilmesi eğilimi sebebiyle KBTA'nın özgüllüğünü düşüren önemli bir sınırlılıktır. Ancak MBIR algoritmalarının, kalsiyumun neden olduğu blooming artefaktlarını azaltmada faydalı olduğu gösterilmiştir.

Hareket Artefaktları: Kardiyak aritmiler, taşikardi, solunum ve hasta hareketleri görüntü kalitesini bozan başlıca faktörlerdir. Kardiyak hareket artefaktlarını azaltmak için kalp hızının düşük tutulması (ideal olarak 60 atım/dk altında) veya çift tüplü sistemlerde prospektif tetikleme kullanılması önemlidir. Kalp hızının en az olduğu diyastol fazında görüntü almak, artefaktları azaltmak için kritik öneme sahiptir.

Metalik Artefaktlar: Koroner stentler veya cerrahi metalik klipler gibi yüksek dansiteli cisimler, ışın sertleşmesi ve blooming artefaktları yaratarak lümen değerlendirmesini zorlaştırabilir.

Klinik görüntünün tanısal olup olmadığı konusunda yetkili ve sorumlu profesyonellerin radyologlar olduğu ve bu aksaklıkları gidermelerinin beklendiği vurgulanmalıdır.

TANISAL PERFORMANS VE KLİNİK UYGULAMA

Meta-analitik veriler, KBTA'nın obstrüktif KAH tanısındaki yüksek tanısal performansını ve çeşitli klinik senaryolarda artan rolünü göstermektedir (Meijboom M ve ark,2008).

Genel Tanısal Doğruluk ve Prognoz: ÇKBT koroner anjiyografinin anlamlı koroner darlığı (>%50) saptamada yüksek duyarlılığa (%97'ye kadar) ve çok yüksek negatif prediktif değere (NPD) (%96–%99'a kadar) sahip olduğu tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. Bu yüksek NPD, özellikle düşük ve orta riskli popülasyonlarda KAH'ın güvenle dışlanmasını sağlayarak gereksiz invaziv işlemleri azaltır. Özgüllük ve pozitif prediktif değer (PPD) ise nispeten daha düşüktür.

KBTA, sadece anatomik darlık varlığını değil, aynı zamanda aterosklerotik plağın yükünü ve karakterini de anatomik olarak gösterir. Bu plak özellikleri (düşük atenüasyon, pozitif remodelling gibi yüksek riskli özellikler) gelecekteki majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) için güçlü bir öngörücü olarak işlev görür. KBTA'da KAH saptanmaması, mükemmel bir prognozun habercisidir. KBTA rehberliğinde uygulanan önleyici tedavilerin (statin, antiplatelet) optimize edilmesi, uzun dönemde Mİ veya KAH ölüm riskini azaltmaktadır.

Akut Koroner Sendrom Şüphesi Olan Hastalarda Değerlendirme

Akut göğüs ağrısı, acil servise (AS) başvurunun en yaygın nedenlerinden biridir. Geleneksel tanı yöntemlerinin erken dönemde sınırlı duyarlılığa sahip olması, uzun süreli gözlem ve gereksiz yatışlara neden olmaktadır. KBTA, düşük-orta riskli akut koroner sendrom (AKS) şüphesi olan hastalarda hızlı, güvenli ve etkin bir tanı stratejisi olarak güçlü kanıtlarla desteklenmektedir.

Randomize kontrollü çalışmalar, KBTA kullanımının tanı süresini kısaltarak hastanede kalış süresini ortalama 7-8 saat kadar azalttığını ve hastaneye yatış oranlarını düşürdüğünü göstermiştir. KBTA'nın yüksek NPD'si (%99'un üzerinde) obstrüktif KAH'ı güvenle dışlamayı sağlayarak düşük riskli hastaların güvenli erken taburculuğunu mümkün kılar. Ayrıca, aort diseksiyonu ve pulmoner emboli gibi hayatı tehdit eden koroner dışı nedenleri aynı anda değerlendiren "triple-rule-out" protokolleri, uygun hastalarda acil servis iş akışını hızlandırabilir (Miller C ve ark, 2008).

Stent, Greft ve Anomalilerin Değerlendirilmesi

Koroner Arter Greftleri: KBTA, koroner arter bypass greftlerinin (KABG) açıklığının değerlendirilmesinde yüksek doğruluk (duyarlılık %98, özgüllük %97) sunar ve cerrahi planlamada önemli bilgiler sağlar.

Koroner Stentler: Stent içi restenozu saptamada, KBTA'nın tanısal doğruluğu, özellikle çapı 3 mm'den büyük olan stentlerde daha yüksektir. Meta-analizler, stent içi restenoz (>%50) saptamada duyarlılığı %84, özgüllüğü %91 olarak bildirmiştir. Ancak metalik artefaktlar nedeniyle küçük stentlerin değerlendirilmesi hala bir zorluk teşkil eder.

Koroner Anomaliler ve Miyokardiyal Köprüleşme: KBTA, 3 boyutlu görüntüleme yeteneği sayesinde koroner arter anomalilerinin anatomik seyrini net bir şekilde gösterebilir. Özellikle malign tipte (interarteryel seyirli) anomalilerin cerrahi endikasyonu açısından doğru tanımlanması önemlidir. Miyokardiyal köprüleşme (MK) ise genellikle Sol Ön İnen Arter'de (LAD) görülür ve KBTA, MK'nin uzunluğunu ve damarı örten miyokard kalınlığını göstererek tanıyı kolaylaştırır.

FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME VE İLERİ YÖNTEMLER

BTA esasen anatomik bir görüntüleme yöntemi olsa da, anatomik darlıkların hemodinamik önemini değerlendirmek için Hesaplamalı Akışkanlar Dinamiği (CFD) temelli yöntemler geliştirilmiştir (Paech L ve ark,, 2011).

BT Kaynaklı Fraksiyonel Akım Rezervi (FFR-CT)

FFR-CT, standart KBTA veri setlerinden CFD kullanarak Fraksiyonel Akım Rezervini (FFR) hesaplayan noninvaziv bir yöntemdir. FFR, invaziv yöntemlerle ölçülen, lezyona özgü miyokardiyal iskemiyi tanımlamada altın standarttır. FFR-CT'nin temel amacı, KBTA'nın nispeten düşük özgüllüğünü ve PPD'sini artırarak anatomik darlığın fizyolojik önemini belirlemektir.

FFR-CT'nin en önemli avantajı, hesaplama için sanal hiperemiyi tahmin etmesi ve bu nedenle KBTA incelemesi sırasında ek görüntü elde etme, ek ilaç (farmakolojik stres ajanı) veya radyasyon maruziyeti gerektirmemesidir.

Çok merkezli prospektif çalışmalar (DISCOVER-FLOW, DEFACTO, NXT), FFR-CT'nin invaziv FFR'ye karşı yüksek tanısal doğruluk göstererek, tek başına KBTA'ya kıyasla tanısal doğruluğu ve özgüllüğü önemli ölçüde artırdığını doğrulamıştır. Bu üstün tanısal performans, FFR-CT'yi kateter laboratuvarı için bir "kapı bekçisi" olmaya aday hale getirmektedir.

Kablosuz FFR (FFR-CT, FFRangio, QFR): Kablosuz FFR yöntemlerini karşılaştıran meta-analizler, invaziv FFR referans alındığında, bu yöntemlerin yüksek tanısal performansa (duyarlılık %87, özgüllük %88, AUC 0.94) sahip olduğunu göstermiştir. Kablosuz FFR, invaziv FFR ölçümüne bağlı riskleri (invaziv basınç teli kullanımı, komplikasyonlar) ve hastane maliyetlerini azaltma potansiyeli taşır.

FFR-CT Sınırlılıkları: FFR-CT'nin tanısal performansı, kalsifikasyon yükü (Agatston skoru) ve plak bileşimi gibi faktörlerden etkilenebilir. Örneğin, düşük kalsiyum skorlu hastalarda ve yumuşak plaklarda tanısal performansın nispeten düşük olabileceği belirtilmiştir. Yüksek görüntü kalitesi elde etmek için beta-bloker ve nefes tutma talimatları zorunludur, bu nedenle KBTA görüntü kalitesi kötü olan hastaların (%11-13) FFR-CT analizi için uygun olmaması bir kısıtlılıktır. Ayrıca FFR-CT analizi (off-site tam model için 4-6 saat) akut göğüs ağrısı senaryolarında acil kullanım için zaman kısıtlamaları içerebilir.

BT Miyokard Perfüzyon Görüntüleme (CT-MPI)

Stressiz ilk geçiş BT miyokard perfüzyon görüntüleme (CT-MPI), KBTA ile birlikte kullanıldığında tanısal doğruluğu artırma potansiyeline sahiptir. Bu yöntem, ek radyasyon dozu veya kontrast madde gerektirmezken, miyokardiyal perfüzyon ve iskemi durumu hakkında ek bilgi sağlar. Yapılan çalışmalar, KBTA artı stressiz ilk geçiş CT-MPI'nın, tek başına KBTA'ya kıyasla koroner arter darlığını ayırt etme yeteneğini (ROC eğrisi altındaki alan) belirgin şekilde iyileştirdiğini göstermiştir. CT-MPI, özellikle şiddetli kalsifikasyon veya hareket artefaktları nedeniyle değerlendirilemeyen koroner segmentlerde iskemi ve perfüzyon durumu hakkında bilgi sağlayarak KBTA'nın anatomik sınırlılıklarını aşmaya yardımcı olabilir.

MALİYET ETKİNLİĞİ VE RADYASYON KONTRAST RİSKİ

Maliyet Etkinliği: KBTA, doğru hasta seçimiyle (düşük-orta risk) invaziv KAG'ları azaltarak maliyet etkinliği sağlar. Yüksek NPD'si sayesinde KAH'ı dışlamada kullanılarak gereksiz invaziv prosedürleri engeller. Yapılan çalışmalar, invaziv anjiyografi öncesinde KBTA yapılmasının, maliyetleri %50'ye kadar azaltabileceğini göstermiştir. Bu ekonomik fayda, özellikle hastanede kalış süresinin kısalması ve düşük değerli tanısal testlerin azalması yoluyla elde edilir. Ayrıca, CCTA'nın

standart fonksiyonel testlere kıyasla miyokard enfarktüsü riskini düşürdüğü de belirtilmiştir, bu durum muhtemelen erken teşhis ve önleyici tedavilere (statin ve aspirin) başlanmasına bağlanmaktadır (Sunil N ve ak, 2020).

Kontrast Maddenin İndüklediği Nefropati (KN) Riskleri: KBTA'da kullanılan iyotlu kontrast maddeler, Kontrast Maddenin İndüklediği Nefropati'ye (KN) neden olabilir. KN, artmış morbidite, uzamış hastanede kalış süresi ve artmış mortalite ile ilişkilidir. KN, kontrast madde uygulamasından sonraki 48 saat içinde serum kreatinin düzeylerinin %25 veya bazal değerden 0.5 mg/dl artmasıyla tanımlanır (Wen C ve ark, 2025).

KN için hasta ile ilişkili başlıca risk faktörleri; ileri yaş, diyabet, dehidrasyon ve **kronik böbrek hastalığı (KBH)**dır. Özellikle GFR <45 mL/dk/1.73m2 olan hastalar, proteinüri veya komorbiditeye bakılmaksızın yüksek riskli kabul edilir.

KN riskini azaltmak için alınacak önlemler arasında, nefrotoksik ilaçların kesilmesi, optimal hidrasyon (İV salin veya sodyum bikarbonat) ve yeni jenerasyon, düşük ozmolariteli veya izo-ozmolariteli kontrast maddelerin düşük miktarlarda kullanılması önerilmektedir.

SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Koroner BT Anjiyografi, KAH şüphesi olan hastalarda noninvaziv anatomik değerlendirme için yüksek tanısal performansa sahip, hızla gelişen bir modalitedir. Meta-analizler ve büyük ölçekli çalışmalar, KBTA'nın özellikle düşük ve orta riskli popülasyonlarda KAH'ı güvenle dışlaması, gereksiz invaziv işlemleri azaltması ve maliyet etkinliği sağlaması açısından klinik faydalarını doğrulamaktadır. Teknolojik gelişmeler (çift tüplü sistemler ve iteratif rekonstrüksiyon algoritmaları) sayesinde, radyasyon dozu riski minimalize edilerek genotoksik etki azaltılmıştır.

Gelecek perspektifleri, KBTA'yı sadece anatomik bir araç olmaktan çıkarıp, FFR-CT ve CT-MPI gibi fizyolojik verileri entegre eden bütünleşik bir tanı platformuna dönüştürecektir. Yapay zeka (YZ) destekli algoritmalar, plak karakterizasyonunu otomatikleştirerek prognostik risk katmanlaştırmasını artıracak ve özellikle acil servis gibi hızlı karar verme gerektiren klinik akışlarda daha etkin triyaj sağlayacaktır. Bu entegre yaklaşım, KBTA'nın kardiyoloji uzmanları için tanısal bir "kapı bekçisi" olma potansiyelini güçlendirmektedir.

KAYNAKLAR

Budoff C, Nikhade, P. (2008). Diagnostic Performance of 64-Multidetector Row Coronary Computed Tomographic Angiography for Evaluation of Coronary Artery Stenosis in Individuals Without Known Coronary Artery Disease: Results From the Prospective Multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) Trial. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1724-32.

Hamon M, A., Wiescholek, N., Müller, M., ve ark. (2007). Coronary arteries: diagnostic performance of 16- versus 64-section spiral CT compared with invasive coronary angiography-meta-analysis. Radiology 2007; 245: 720-31.

Meijboom M, Pegoraro, F., Ceresa, C. D., Montalti, R., Troisi, R. I. (2008). Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 2135-44.

Miller C, Li, Y., John, D., Ho, W. K., Heng, C. H. (2008). Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. N Eng J Med 2008; 359: 2324-36.

Paech L, Kumar, R., Payra, S., Singh, S. K. (2011). A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord 2011; 11: 32.

Sunil N, Sokiranski, R., Opfer, R., Spies, L., Hamann, M (2020). Cost Effectiveness of CT Coronary Angiography in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. J. Evid. Based Med. Healthc. 2020; 7(11), 567-569.

Wen C, Lin, C. Y., Chi, Y. J., Hsu, H. H., Chen, P. H., Jiang, H. (2025). Diagnostic performance of wireless fractional flow reserve: a meta-analysis. Arch Med Sci 2025; 21 (4): 1414–1420.

BEYİN ARTERİYEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME: TEKNİĞİ VE KLİNİK KULLANIMI

Mustafa Fatih ERKOÇ

- Kurum Bilgisi: Radyoloji AD, Tıp Fakültesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Yozgat, TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-6266-5177
- Mail: drerkoc@gmail.com

GİRİŞ

Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA), iyonlaştırıcı radyasyon içermeyen ve yüksek yumuşak doku kontrastı sunan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) teknolojisinin bir alt modalitesidir. Bu yöntem, damar yapılarını ve kan akışını non-invaziv bir şekilde detaylı olarak görüntüler, bu da onu serebral anevrizmalar, damar darlıkları, vasküler malformasyonlar ve iskemik inme gibi nörovasküler patolojilerin tanı ve takibinde kritik bir araç haline getirir. MRA'nın invaziv olmaması, özellikle sık takip gerektiren durumlarda veya radyasyona maruziyetin istenmediği hastalarda (örneğin hamileler veya çocuklar) önemli bir üstünlük sağlar.

MRA, temel olarak Kontrastsız MRA (NC-MRA) ve Kontrastlı MRA (CE-MRA) olarak iki ana grupta incelenir. Bu teknikler, hareketli kan protonlarının sinyal özelliklerini kullanarak damarları çevre dokulardan ayırmayı amaçlar (Arslan ve ark, 2022:10).

KONTRASTSIZ MRA (NC-MRA) YÖNTEMLERİ

NC-MRA, herhangi bir harici kontrast madde gerektirmeksizin kan akışının doğal özelliklerini kullanır. Bu, özellikle böbrek yetmezliği olan veya gebelerde kontrast madde kullanım riskinin bulunduğu durumlarda tercih edilir (Bulakbaşı ve ak. ,2007).

Time-of-Flight (TOF) MRA: TOF MRA, akıma bağlı parlaklaşma (inflow etkisi) fenomenine dayanır. Tekrarlanan radyofrekans (RF) pulsları durağan dokulardaki (parankim) sinyali baskılamak için kullanılırken, inceleme hacmine yeni giren satüre olmamış kan protonları yüksek sinyal oluşturur ve damarlar parlak görünür. TOF MRA tipik olarak T1 ağırlıklı hızlı Spoiled Gradient Eko (GRE) sekansı kullanır. En sık kullanım alanı intrakraniyal arteriyografi, yani Willis poligonu ve serebral arterlerin görüntülenmesidir.

Sınırlamalar: TOF MRA'nın en büyük kısıtlılığı, kan akım hızı yavaşladığında veya inceleme hacmi genişlediğinde, kan protonlarının satürasyona uğrayarak sinyal kaybına yol açmasıdır. Bu durum, özellikle dev anevrizmalarda veya damarın kesit düzlemine paralel seyrettiği durumlarda (in-plane saturation) darlıkların olduğundan fazla gösterilmesine (overestimation) neden olabilir. Ayrıca, subakut kanamada oluşan T1 kısaltıcı etkili methemoglobin gibi kan ürünleri, vasküler sinyale benzer parlaklık göstererek anevrizmaları gizleyebilir veya yanlış sinyallere yol açabilir.

Faz Kontrast (PC) MRA: PC MRA, hareketli protonlara uygulanan bipolar gradientler aracılığıyla akım hızıyla orantılı bir faz farkı oluşturulması esasına dayanır. Durağan dokularda net faz şifti sıfırlanırken, hareketli spinlerin hızlarıyla orantılı bir faz kayması oluşur. Bu faz değişimleri ölçülerek akım hızı ve yönü hakkında kantitatif bilgi elde edilebilir. PC MRA, arka plan sinyalini TOF'a göre daha başarılı bir şekilde baskılar ve satürasyon problemi olmadığı için düşük akım hızlarına karşı daha duyarlıdır. Akım yönü bilgisi vermesi, onu serebral venografi ve BOS akım çalışmalarında değerli kılar (Çevik C ve ark, 2018).

Sınırlamalar: Bu yöntemde, incelenen akımın hızına uygun bir hız kodlama parametresi (Venc) seçimi kritik öneme sahiptir; yanlış Venc seçimi 'aliasing' artefaktına yol açabilir. Ayrıca PC MRA, ek gradient uygulamaları nedeniyle TOF'a göre daha uzun çekim sürelerine sahiptir.

KONTRASTLI MRA (CE-MRA) YÖNTEMLERİ

CE-MRA, gadolinyum bazlı kontrast maddelerin damar içine verilmesine ve bu maddelerin T1 relaksasyon süresini kısaltmasına dayanır. T1 ağırlıklı sekanslarda kan parlak (hiperintens) görünür. CE-MRA, kontrastsız yöntemlere kıyasla daha geniş anatomik alanlarda, daha hızlı ve daha az akım artefaktıyla yüksek Sinyal/Gürültü Oranı (SNR) ile görüntüleme imkânı sunar (Navot K ve ark,2021).

Temel Teknikler:

Sekans: Genellikle kısa Tekrarlama Zamanı (TR) ve Eko Zamanı (TE) sürelerine sahip 3B Spoiled Gradient Eko sekansı kullanılır.

Zamanlama: Görüntüleme, kontrast maddenin pik arteriyel kontrastlanma anında başlatılmalıdır. MRG'de k-uzayının merkezi sinyalden sorumlu olduğundan, 3B CE-MRA'da bu bölüm pik arteriyel kontrastlanma sırasında doldurulmalıdır. Erken zamanlama yetersiz kontrasta, geç zamanlama ise venöz kontaminasyona yol açabilir. Bu optimizasyon genellikle otomatik veya floroskopik tetikleme yöntemleriyle sağlanır.

Subtraksiyon: Kontrast madde verilmeden önce bir mask görüntü alınması ve kontrast sonrası görüntüden çıkarılması, parankim sinyalini ve methemoglobin gibi T1 kontaminasyon artefaktlarını (özellikle SAK'ta) elimine etmeye yardımcı olur.

Dinamik Kontrastlı MRA (4D Flow)

Bu yöntem, yüksek zamansal çözünürlükle, erken arteriyel dolumdan geç venöz fazlara kadar kan akışının dinamik olarak izlenmesini sağlar. Yüksek akım patolojileri (örneğin AVM'ler) ve anevrizmaların hemodinamik parametreleri (pik hız, akım vektörü) hakkında bilgi sunma potansiyeline sahiptir (Olcay C ve ark,2018).

MRA'NIN NÖROVASKÜLER PATOLOJİLERDEKİ KLİNİK UYGULAMALARI

Anevrizmalar: İntrakraniyal anevrizma tanısında MRA, Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA) ile kıyaslandığında %95 sensitivite ve %89 spesifisite oranlarına sahiptir (Unlu K ve ark,2005).

Tanı ve Tarama: TOF MRA, non-acil durumlarda anevrizma taramasında ilk tercih edilen kontrastsız yöntemdir. MRA, radyasyon içermemesi nedeniyle anevrizma taraması ve takibinde BTA'ya göre daha fazla tercih edilir.

Boyut ve Morfoloji: Özellikle 3 mm'den küçük anevrizmalarda MRA'nın tanısal performansı düşüktür. Çapı 10 mm'den büyük dev anevrizmalarda, türbülan ve yavaş akım nedeniyle TOF MRA yetersiz kalabilirken, CE-MRA daha başarılıdır ve anevrizmanın gerçek morfolojisini daha iyi gösterebilir.

Tedavi Takibi: Koil embolizasyonu sonrası anevrizma takibinde CE-MRA, embolizan materyallerin neden olduğu manyetik duyarlılık artefaktını tolere edebilmesi sayesinde rezidü anevrizma boynunu göstermede TOF MRA'dan üstündür.

Rüptür Riski: Yeni teknikler olan T1 black blood sekansları anevrizma duvarındaki inflamasyonu, 4D flow MRA ise kompleks akım paternini ve hemodinamik parametreleri göstererek rüptür riski hakkında bilgi sağlamaya yardımcı olabilir. Anevrizma geometrisi, ağız genişliği ve ana damarla ilişkileri gibi tedaviyi etkileyecek en detaylı anatomik bilgileri sağlaması nedeniyle DSA halen altın standarttır (Vella ve ark,2020).

Akut İskemik İnme: Akut iskemik inme tanısında Difüzyon Ağırlıklı MRG (DAG) infarktı çok erken dönemde (30 dakika içinde) saptamasıyla en sensitif yöntemdir. MRA ise vasküler etiyolojinin belirlenmesi için hızla uygulanması gereken bir modalitedir.

Büyük Damar Oklüzyonu: TOF MRA, akut proksimal büyük damar oklüzyonlarını tespit etmede yararlıdır, ancak distal oklüzyonları güvenilir şekilde tanımlayamaz.

Penumbra Değerlendirmesi: Perfüzyon MRG (MRP) ile birlikte MRA kullanımı, iskemik penumbra (kurtarılabilir alan) belirlenmesinde kritik bir rol oynar. MRP ve DAG bulguları arasında uyumsuzluk (mismatch) olan hastalarda endovasküler trombektomi tedavisinin 24 saate kadar fayda sağlayabileceği gösterilmiştir.

Damar Darlıkları: Karotis arter darlığının değerlendirilmesinde kontrastsız TOF MRA, türbülan akıma bağlı sinyal kaybı nedeniyle darlığı olduğundan fazla gösterebilir. Bu değerlendirmede kontrastlı MRA daha doğru sonuçlar verebilmektedir. Non-invaziv görüntülemede Renkli Doppler USG (RDUS) ilk seçenek olarak kullanılır, BTA ise DSA'ya en yakın sonuçları verir.

Arteriovenöz Malformasyonlar (AVM): AVM'lerin tanı ve tedavi planlamasında DSA altın standart olsa da, MRA parankimal lezyonlar ve nidus hakkında değerli bilgiler sunar.

Görüntüleme Yöntemleri: CEMRA, AVM'nin kompartmanlarını ve venöz drenaj paternini saptamada TOF MRA'ya göre daha üstündür. Dinamik kontrastlı teknikler (4D Flow), AVM'nin hemodinamiğini incelemede potansiyel sunar.

Özel Durumlar: Faz kontrast anjiyografi, büyük ve karmaşık AVM'lerdeki yüksek akımı volüm içi baskılama riski olmadan görüntülemede faydalıdır. Küçük ve yavaş akımlı kavernöz anjiyomlar ise DSA ve MRA'da genellikle görülmezler ancak SWI gibi T2* görüntüleme sekanslarında hemosiderin halkası nedeniyle hipointens olarak tanınırlar.

MRA'NIN TEKNİK ZORLUKLARI VE GÜVENLİK PROFİLİ

Teknik Zorluklar (Artefaktlar): MRA'nın teknik zorlukları ve artefaktları şunlardır:

Hareket/Hayalet (Ghosting) Artefaktı: Özellikle faz kodlama yönünde izlenir ve inceleme süresinin uzun olması (4–7 dakika civarında) hareket artefaktı riskini artırır. Hızlı görüntüleme sekansları veya paralel görüntüleme teknolojisi kullanılarak minimize edilebilir.

Akım/Faz Artefaktları: Akıma bağlı sinyal kaybı (flow void) ve faz kaymaları, özellikle TOF MRA'da türbülan akımda darlıkların olduğundan fazla gösterilmesine neden olabilir. Akım kompensasyonu teknikleri bu etkileri gidermeye çalışır.

Manyetik Duyarlılık Artefaktı: Metalik stentler, anevrizma klipleri veya hemosiderin birikimleri etrafında sinyal kaybına yol açarak görüntü kalitesini düşürebilir. GRE sekansları bu artefaktlara daha duyarlıdır; FSE sekansları kullanmak bu duyarlılığı azaltır.

GÜVENLİK VE KONTRENDİKASYONLAR SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

MRA, iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle güvenlidir. Ancak güçlü manyetik alanlar nedeniyle bazı kontrendikasyonlar mevcuttur:

Kalp pilleri, defibrilatörler, koklear implantlar ve bazı anevrizma klipsleri gibi ferromanyetik implantlar MRA çekimini kısıtlar veya engeller.

Kontrast Madde Riskleri**:** CE-MRA'da kullanılan Gadolinyum bazlı kontrast maddeler (GBCA), özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda Nefrojenik Sistemik Fibrozis (NSF) riski taşır. Ayrıca Gd'un beyin dahil çeşitli dokularda birikme potansiyeli de bildirilmiştir. Bu riskler nedeniyle, düşük stabiliteye sahip lineer noniyonik Gd bileşiklerinin kullanımı kısıtlanmıştır. Kontrast madde riskinin olduğu durumlarda NC-MRA teknikleri (TOF, PC MRA) tercih edilir.

KAYNAKLAR

Arslan S A., Wiescholek, N., Müller, M., ve ark(2022). Serebral anevrizmalarda radyolojik tanı. Trd Sem 2022;10(1):10-18.

Bulakbaşı N, Nikhade, P. (2007). Temel ve İleri Difüzyon Ağırlıklı MRG Teknikleri. Trd Sem 2020; 8: 261-272.

Çevik C, Pegoraro, F., Ceresa, C. D., Montalti, R., Troisi, R. I. (2018). Akut iskemik inme geçiren hastalarda radyolojik görüntüleme bulguları ve bu bulgulara etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. Ankara Med J 2018; (4):492-9.

Navot K, Kumar, R., Payra, S., Singh, S. K. (2021). MR Angiography Series: Fundamentals of Non–Contrast-enhanced MR Angiography. Radiol 2021; 41(5):E157–E158.

Olcay C, Sokiranski, R., Opfer, R., Spies, L., Hamann, M.(2018). Akut iskemik inme geçiren hastalarda radyolojik görüntüleme bulguları ve bu bulgulara etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. Ankara Med J 2018; (4):492-9.

Unlu K, Pegoraro, F (2005). Serebral anevrizma ve vasküler malformasyonların değerlendirilmesinde konvansiyonel ve kontrastlı MR anjiyografi teknikleri. Trakya Üniv Tıp Fak Derg 2005; 22(3):154-162.

Vella M, Lin, C. Y., Chi, Y. J., Hsu, H. H., Chen, P. H., Jiang, H. (2020). Comparison of MRI, MRA, and DSA for detection of cerebral arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. AJNR Am J Neuroradiol 2020; 41(6):969-975.

KANSER TEDAVİSİNDE BİREYSELLEŞTİRİLMİŞ TIP UYGULAMALARI

Elif Zeynep ÖZTÜRK

- Kurum Bilgisi: Temel Bilimler Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-8741-2766
- Mail: elifzeynep.ozturk@ksbu.edu.tr

GİRİŞ

Kanser, biyolojik, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan, son derece heterojen ve dinamik bir hastalık grubudur. Aynı histopatolojik tanıya sahip bireylerde dahi hastalığın klinik seyri, tedaviye yanıt ve prognoz açısından belirgin farklılıklar gösterebilmesi, kanserin tek tip bir hastalık olarak ele alınamayacağını açıkça ortaya koymaktadır. Bu durum, geleneksel "her hastaya aynı tedavi" yaklaşımının sınırlılıklarını gündeme getirmiş ve kanser tedavisinde daha hedefli ve hasta odaklı stratejilerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır.

Son yıllarda moleküler biyoloji, genomik ve epigenomik alanlarında yaşanan hızlı ilerlemeler, kanserin moleküler temellerinin daha ayrıntılı şekilde anlaşılmasını sağlamıştır. Özellikle yeni nesil dizileme teknolojileri, yüksek çözünürlüklü omik analizler ve biyoinformatik yaklaşımlar sayesinde, tümörlerin genetik ve epigenetik profilleri detaylı olarak karakterize edilebilmektedir. Bu gelişmeler, kanser hücrelerinin normal hücrelerden ayrılmasını sağlayan temel mekanizmaların tanımlanmasına ve hastalığa özgü moleküllerin ortaya konmasına olanak tanımıştır.

Bu bilimsel ilerlemeler doğrultusunda bireyselleştirilmiş tıp (kişiselleştirilmiş / hassas tıp) kavramı, kanser tedavisinde giderek daha merkezi bir konuma gelmiştir. Bireyselleştirilmiş tıp; hastaya ait genetik, epigenetik, moleküler ve klinik verilerin bütüncül olarak değerlendirilmesini esas alarak, tedavi stratejilerinin kişiye özgü biçimde planlanmasını hedefler. Böylece tedavi etkinliğinin artırılması, gereksiz toksisitelerin azaltılması ve tedaviye direnç gelişiminin önlenmesi amaçlanmaktadır.

Bu kitap bölümünde, kanser tedavisinde bireyselleştirilmiş tıp uygulamalarının bilimsel temelleri ve klinik yansımaları kapsamlı bir bakış açısıyla ele alınacaktır. Bölümün devamında, genomik ve epigenomik analizlerin klinik uygulamalardaki yeri, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi yaklaşımlarının bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri içindeki rolü değerlendirilecektir. Ayrıca biyobelirteçlerin tanı, prognoz ve tedavi seçimi açısından önemi vurgulanacak; çoklu omik verilerin entegrasyonu ve yapay zekâ temelli karar destek sistemlerinin kanser tedavisindeki potansiyel katkıları ele alınacaktır. Son olarak, bireyselleştirilmiş tıp uygulamalarının klinik, etik ve ekonomik boyutları tartışılarak, gelecekteki araştırma ve uygulama alanlarına ilişkin öngörüler sunulacaktır.

1. Kanser Biyolojisi

Kanser, genetik yatkınlık ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan, çok genli, çok faktörlü ve çok basamaklı bir hastalık grubudur. Temelinde, somatik hücrelerde zaman içerisinde biriken genetik ve epigenetik değişiklikler yer almakta olup, bu değişiklikler hücresel dengeyi bozarak malign fenotipin gelişimine yol açmaktadır (McGranahan & Swanton, 2020).

Kanser biyolojisinin kavramsal temeli, Hanahan ve Weinberg tarafından ortaya konan "kanserin ayırt edici özellikleri (hallmarks of cancer)" modeli ile şekillenmiştir. Bu model, kanser hücrelerinin normal hücrelerden ayrılmasını sağlayan biyolojik yetenekleri sistematik bir çerçevede tanımlamıştır (Hanahan & Weinberg, 2011). Daha sonraki yıllarda bu model genişletilmiş; tümörü destekleyen inflamasyon ve genomik instabilite gibi kolaylaştırıcı özellikler de sürece dahil edilmiştir (Hanahan, 2022).

Bu ayırt edici özellikler arasında; büyüme sinyallerinden bağımsız çoğalma, büyümeyi baskılayıcı sinyallere duyarsızlık, programlı hücre ölümünden kaçış, sınırsız replikatif potansiyel kazanımı, anjiyogenezin uyarılması ile doku invazyonu ve metastaz yer almaktadır (Hanahan, 2022). Bu özellikler, karsinogenez sürecinde hücrelerin aşamalı olarak kazandığı fonksiyonel avantajları temsil etmektedir.

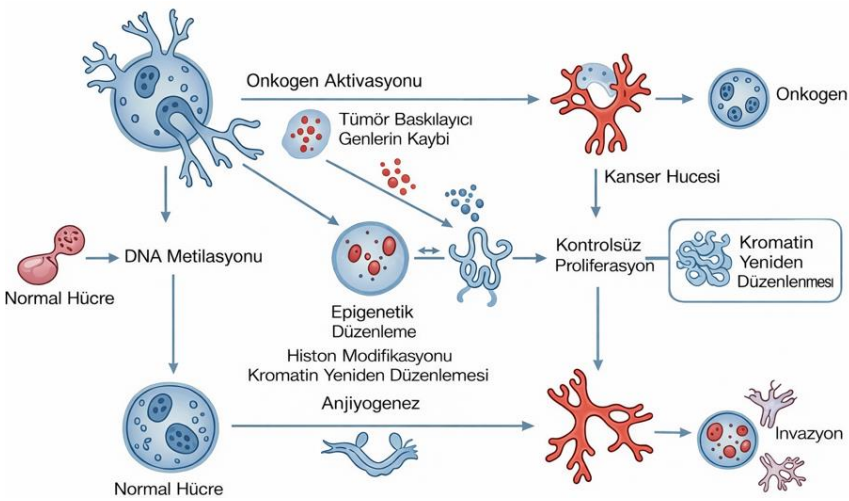
Normal hücrelerde proliferasyon, farklılaşma, metabolizma ve hücresel hareketlilik gibi temel yaşamsal süreçler; sıkı şekilde düzenlenen hücre içi sinyal ağları tarafından kontrol edilir. Kanser gelişimi sırasında bu sinyal yolaklarında yapısal ve işlevsel yeniden düzenlenmeler meydana gelir ve hücreler fizyolojik kontrol mekanizmalarından bağımsız hale gelir (Berger & Mardis, 2018).

Kanser hücrelerinin kazandığı bu yeni özellikler, tümör mikroçevresinde oluşan seçilim baskısı altında şekillenir. Hipoksi, besin kısıtlılığı, immün yanıt ve stromal hücrelerle etkileşim gibi faktörler, hücre klonları arasında bir seçilim süreci oluşturur. Bu süreç, Darwinci evrim prensipleriyle benzerlik göstermekte olup, avantaj sağlayan genetik veya epigenetik değişikliklere sahip hücrelerin baskın hale gelmesine yol açmaktadır (Greaves & Maley, 2012; McGranahan & Swanton, 2020).

Karsinogenez sürecinde onkogenler ve Tümör Baskılayıcı Genler (TBG) merkezi bir role sahiptir. Onkogenler, normalde hücresel büyüme ve

proliferasyonu düzenleyen proto-onkogenlerden köken alır ve genellikle tek bir alelde meydana gelen işlev kazandırıcı mutasyonlar ile aktive olurlar (Vogelstein ve ark., 2013). Buna karşılık, tümör baskılayıcı genler hücre döngüsünün kontrolü, DNA hasar yanıtı ve genomik stabilitenin korunmasında görev alır ve fonksiyon kaybı çoğunlukla her iki alelin inaktivasyonu ile gerçekleşir (Knudson, 1971; Vogelstein ve ark., 2013).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kanser gelişiminin yalnızca genetik mutasyonlarla açıklanamayacağını, epigenetik yeniden programlamanın da bu süreçte belirleyici bir rol oynadığını ortaya koymuştur. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar aracılığıyla gerçekleşen epigenetik düzenlemeler (Şekil 1.), gen dizisinde değişiklik olmaksızın gen ekspresyon profillerini değiştirebilmektedir (Flavahan ve ark., 2017).



Şekil 1. Kanser hücresinde genetik ve epigenetik yeniden programlama

Epigenetik plastisite, kanser hücrelerine çevresel değişikliklere uyum sağlama, fenotipik çeşitlilik oluşturma ve tedaviye direnç geliştirme avantajı kazandırmaktadır. Güncel literatürde, epigenetik yeniden programlamanın karsinogenezin erken evrelerinden metastatik sürece kadar etkili olduğu ve tümör heterojenitesinin temel belirleyicilerinden biri olduğu bildirilmektedir (Jones ve ark., 2022; Dawson, 2023).

Bu bulgular, kanser biyolojisinin yalnızca genetik mutasyonlar üzerinden değil, genetik ve epigenetik mekanizmaların birlikte değerlendirildiği bütüncül bir bakış açısıyla ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

2. Bireyselleştirilmiş Tıp Kavramı ve Kanserde Uygulanışı

Bireyselleştirilmiş tıp (kişiselleştirilmiş/hassas tıp), hastalığın biyolojik özelliklerini ve hastaya özgü klinik değişkenleri birlikte ele alarak tanı, prognoz ve tedavi kararlarını "ortalama hasta" yaklaşımından uzaklaştırmayı amaçlayan bir klinik paradigmadır. Onkolojide bu yaklaşım; tümörün moleküler profiline dayalı hedef seçimi, biyobelirteçle yönlendirilen tedavi, tedavi yanıtının dinamik izlenmesi ve çok disiplinli karar süreçlerinin standardizasyonu üzerinden somutlaşmaktadır (Hanahan, 2022).

Kanser, genotip ve fenotip düzeyinde belirgin değişkenlik gösteren bir hastalık grubudur. Aynı histopatolojik tanı altında farklı moleküllerin bulunabilmesi, bireyselleştirilmiş tedavinin temel gerekçesini oluşturmaktadır. Bu bağlamda bireyselleştirilmiş onkoloji; eyleme geçirilebilir bir moleküler hedefin tanımlanması, bu hedefin güvenilir biyobelirteçler aracılığıyla doğrulanması ve uygun tedavi ajanı ile eşleştirilmesine dayanmaktadır (Jones ve ark., 2016).

Kanserin ayırt edici özelliklerine ilişkin güncel yaklaşımlar, yalnızca genetik mutasyonlara değil; epigenetik yeniden programlama, hücresel plastisite ve mikroçevresel etkileşimlerin de tedavi yanıtını belirleyici rol oynadığını göstermektedir. Bu çok katmanlı biyolojik yapı, bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin gerekliliğini daha da belirgin hale getirmektedir (Dawson, 2017).

Güncel klinik uygulamalarda bireyselleştirilmiş tedavinin en önemli bileşenlerinden biri, Yeni Nesil Dizileme (NGS) teknolojileri ile gerçekleştirilen kapsamlı moleküler profillemedir. Bu yöntemler sayesinde tümörlere özgü mutasyonlar, kopya sayısı değişiklikleri ve gen füzyonları eş zamanlı olarak analiz edilebilmekte ve tedavi karar süreçlerine entegre edilebilmektedir (Mosele ve ark., 2024). Moleküler profilleme sonuçlarının klinik pratiğe aktarılabilmesi, yalnızca genetik değişikliklerin saptanmasıyla sınırlı değildir. Saptanan varyantların klinik anlamlılığı, kanıt düzeyi ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri ile ilişkilendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle birçok merkezde moleküler tümör konseyleri, bireyselleştirilmiş tedavi kararlarının verilmesinde önemli bir rol üstlenmektedir (Westphalen ve ark., 2025).

Bireyselleştirilmiş tıbbın kanser tedavisindeki en çarpıcı uygulamalarından biri, doku-bağımsız tedavi yaklaşımıdır. Bu modelde tedavi seçimi, tümörün köken aldığı dokuya göre değil; belirli moleküler özelliklere göre yapılmaktadır. Özellikle Mikrosatellit İnstabilitesi Yüksek (MSI-H) veya belirli gen füzyonlarını taşıyan tümörlerde bu yaklaşım klinik pratiğe girmiştir (Subbiah ve ark., 2024).

Bununla birlikte, doku-bağımsız tedavilerin her hasta grubunda aynı düzeyde klinik fayda sağlamadığı da bilinmektedir. Bu durum, biyobelirteçlerin doğru seçimi ve uygun hasta gruplarının belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır (Jones ve ark., 2016).

Bireyselleştirilmiş onkolojide tedavi yalnızca başlangıç aşamasında değil, süreç boyunca da yeniden değerlendirilmelidir. Bu amaçla dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) analizleri, minimal ya da moleküler artık hastalığın izlenmesi ve nüks riskinin öngörülmesi açısından umut verici bir araç olarak değerlendirilmektedir. Güncel çalışmalar, ctDNA temelli yaklaşımların özellikle cerrahi sonrası izlemde bireyselleştirilmiş karar süreçlerine katkı sağlayabileceğini göstermektedir (Peng ve ark., 2024).

Bireyselleştirilmiş tıp uygulamalarının yaygınlaşmasının önünde; kanıt düzeylerinin heterojenliği, altyapı gereksinimleri, maliyet-etkinlik sorunları ve erişim eşitsizlikleri gibi önemli engeller bulunmaktadır. Bu nedenle bireyselleştirilmiş onkoloji, yalnızca teknolojik gelişmelere dayanan bir yaklaşım değil; kanıta dayalı, sürdürülebilir ve etik çerçevede uygulanması gereken bir sağlık modeli olarak ele alınmalıdır (van Schaik ve ark., 2025).

3. Biyobelirteçler ve Klinik Testler

Bireyselleştirilmiş kanser tedavisinde biyobelirteçler, uygun hastanın doğru tedaviyle eşleştirilmesini sağlayan temel araçlardır. Biyobelirteç analizleri; tanı doğrulama, prognoz öngörüsü ve hedefe yönelik tedavi seçimi açısından klinik karar süreçlerinin merkezinde yer almaktadır (Hanahan, 2022).

Doku biyopsisi, tümörün histopatolojik özelliklerinin yanı sıra genetik ve moleküler değişikliklerin doğrudan değerlendirilmesine olanak tanıyan klasik yaklaşımdır. Yeni Nesil Dizileme (NGS) teknolojilerinin klinik kullanımıyla birlikte, tek bir doku örneğinden çok sayıda eyleme geçirilebilir hedefin eş zamanlı olarak saptanması mümkün hale gelmiştir. Ancak invaziv

doğası ve tümör heterojenitesini her zaman tam yansıtamaması, bu yöntemin önemli sınırlılıkları arasındadır (Mosele ve ark., 2024).

Bu sınırlılıkların aşılmasında sıvı biyopsi yaklaşımları, özellikle dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) analizi ile ön plana çıkmaktadır. ctDNA, tedavi yanıtının izlenmesi, moleküler artık hastalığın saptanması ve nüks riskinin öngörülmesi açısından klinik açıdan değerli bilgiler sunmaktadır (Peng ve ark., 2021; Sorscher, 2024). Bununla birlikte, sıvı biyopsi sonuçlarının klinik kararlara entegrasyonu için yöntemlerin standardizasyonu ve yorum kriterlerinin netleştirilmesi gerekmektedir.

Biyobelirteç temelli test stratejilerinde gen paneli seçimi, klinik faydayı doğrudan etkileyen bir diğer önemli unsurdur. Sınırlı paneller sık görülen ve klinik olarak iyi tanımlanmış hedeflere odaklanırken, geniş kapsamlı paneller nadir ancak potansiyel olarak hedeflenebilir moleküler değişikliklerin belirlenmesine olanak tanır. Bu nedenle panel seçimi; tümör tipi, hastalığın evresi ve test sonucunun tedavi kararını değiştirme olasılığı dikkate alınarak yapılmalıdır (Mosele ve ark., 2024).

Son yıllarda Yapay Zekâ (YZ) tabanlı klinik karar destek sistemleri, biyobelirteç verilerinin yorumlanması ve hedefe yönelik tedavi seçiminde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu sistemler; genomik veriler, klinik bilgiler ve güncel literatürü entegre ederek olası tedavi seçeneklerini önceliklendirebilmekte ve moleküler tümör konseylerinin karar süreçlerine destek sağlamaktadır. YZ temelli yaklaşımlar, özellikle karmaşık moleküler profillerin yorumlanmasında ve hedefe yönelik tedavilerin uygun hasta gruplarında kullanılmasında klinik süreci hızlandırıcı bir rol üstlenmektedir (Westphalen, 2025).

SONUÇ

Bireyselleştirilmiş tıp, kanser tedavisinde hastaya ve tümöre özgü biyolojik farklılıkların dikkate alındığı, daha rasyonel ve hedefe yönelik bir yaklaşım sunmaktadır. Tümörlerin moleküler profillerinin tanımlanması, biyobelirteç temelli test stratejileri ve yeni nesil dizileme teknolojileri sayesinde tedavi seçimleri daha isabetli hale gelmiş; doku ve sıvı biyopsi yöntemleri ise tedavi yanıtının izlenmesine ve hastalığın dinamik olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Bu gelişmeler, bireyselleştirilmiş onkolojinin klinik uygulamalardaki yerini giderek güçlendirmektedir.

Bununla birlikte, biyobelirteçlerin klinik anlamlılığının doğru şekilde yorumlanması, testlerin standardizasyonu ve moleküler verilerin klinik

kararlara etkin biçimde entegre edilmesi, bu yaklaşımın başarısı açısından kritik öneme sahiptir. Yapay zekâ destekli klinik karar sistemleri, karmaşık veri setlerinin analizini kolaylaştırarak hedefe yönelik tedavilerin uygun hasta gruplarında kullanılmasına katkı sağlamaktadır. Gelecekte çoklu omik verilerin entegrasyonu ve karar destek teknolojilerinin gelişimiyle birlikte, bireyselleştirilmiş tıbbın kanser yönetiminde daha yaygın ve sürdürülebilir bir standart haline gelmesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

Berger, M. F., & Mardis, E. R. (2018). The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. Nature Reviews Clinical Oncology, 15(6), 353–365.

Dawson, M. A. (2017). The cancer epigenome: Concepts, challenges, and therapeutic opportunities. Science (New York, N.Y.), 355(6330), 1147–1152.

ESMO. (2024). Treatment Guided by Comprehensive Genomic Profiling and Expert MTB Decision-Making Improves Outcomes in Pretreated Patients with Metastatic Cancer. ESMO Oncology News.

Flavahan, W. A., Gaskell, E., & Bernstein, B. E. (2017). Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer. Science (New York, N.Y.), 357(6348), eaal2380.

Greaves, M., & Maley, C. C. (2012). Clonal evolution in cancer. Nature, 481(7381), 306–313.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. Cancer Discovery, 12(1), 31–46.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. Cell, 144(5), 646–674.

Jones, P. A., Issa, J. P., & Baylin, S. (2016). Targeting the cancer epigenome for therapy. Nature Reviews Genetics, 17(10), 630–641.

Knudson, A. G. (1971). Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 68(4), 820–823.

McGranahan, N., & Swanton, C. (2017). Clonal heterogeneity and tumor evolution: Past, present, and the future. Cell, 168(4), 613–628.

Mosele, M. F., Westphalen, C. B., Stenzinger, A., Barlesi, F., Bayle, A., Bièche, I., Bonastre, J., Castro, E., Dienstmann, R., Krämer, A., Czarnecka, A. M., Meric-Bernstam, F., Michiels, S., Miller, R., Normanno, N., Reis-Filho, J., Remon, J., Robson, M., Rouleau, E.,

Scarpa, A., … André, F. (2024). Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of Oncology, 35(7), 588–606.

National Cancer Institute (NCI). (2025). Agnostic cancer therapies (PDQ®). National Cancer Institute. Erişim tarihi: 24 Aralık 2025.

Peng, Y., Mei, W., Ma, K., & Zeng, C. (2021). Circulating tumor DNA and minimal residual disease (MRD) in solid tumors: Current horizons and future perspectives. Frontiers in Oncology, 11, 763790.

Sorscher, S. (2024). Circulating tumor DNA for solid tumor minimal/molecular residual disease. The American Journal of Medicine, 137(6), 561–567.

Subbiah, V., Kurzrock, R., Kato, S., Kim, K. B., Shen, J., & Odenike, O. (2024). The evolving landscape of tissue-agnostic cancer therapies. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 74(1), 45–64.

van Schaik, L. F., Lolkema, M. P., Witteveen, P. O., et al. (2025). Cost-effectiveness of comprehensive genomic profiling in advanced cancer. JAMA Network Open, 8(2), e245671.

Westphalen, C. B., Boscolo Bielo, L., Aftimos, P., Beltran, H., Benary, M., Chakravarty, D., Collienne, M., Dienstmann, R., El Helali, A., Gainor, J., Horak, P., Le Tourneau, C., Marchiò, C., Massard, C., Meric-Bernstam, F., Pauli, C., Pruneri, G., Roitberg, F., Russnes, H. E. G., Solit, D. B., & Curigliano, G. (2025). ESMO Precision Oncology Working Group recommendations on the structure and quality indicators for molecular tumour boards in clinical practice. Annals of Oncology, 36(6), 614–625.

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE HÜCRESEL VE ANTİKOR TEMELLİ İMMÜNOTERAPİLER: CAR-T HÜCRE TEDAVİLERİ VE BİSPESİFİK ANTİKORLAR

Fatma TEMİZ

- Kurum Bilgisi: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-8102-8627
- Mail: temiz.fatma@marmara.edu.tr

GİRİŞ

Hematolojik maligniteler, kemik iliği veya periferik lenfoid dokular gibi kan yapıcı organlarda genetik değişime uğramış tek bir hücreden köken alan klonal hastalıklardır. Hematolojik malignitelerin tedavisinde, 1940'lı yıllarda ilk etkili kemoterapötik ajanların kullanıma girmesinden bu yana önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen bu hastalıklar hâlen kanser ilişkili ölümlerin önemli nedenleri arasında yer almaktadır (Hoffbrand & Steensma, 2020). Bununla birlikte, son dönemde kanser hücreleri ile immün sistem arasındaki etkileşimin daha iyi anlaşılması, immünoterapilerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu bağlamda, T-hücre yönlendirme stratejileri, hematolojik malignitelerin tedavisinde oldukça umut vadeden terapötik yaklaşımlar olarak öne çıkmıştır (Satta ve ark., 2013).

T-hücre yönlendirme stratejilerinin en önemli örneklerini, *kimerik antijen reseptörü T hücre tedavileri (Chimeric Antigen Receptor T cells, CAR-T)* ve *bispesifik antikorlar* oluşturmaktadır (Shouse, 2025; Abbasi ve ark., 2023). Bu tedaviler, T lenfositlerin tümör hücrelerine karşı sitotoksik potansiyelinin yeniden yönlendirilmesini hedefleyen ve hematolojik malignitelerde klinik uygulamaya girerek yüksek etkinlik gösteren başlıca tedavilerdir. Bu bölümde, CAR-T hücre tedavileri ve bispesifik antikorların etki mekanizmaları ile çeşitli hematolojik malignitelerin tedavisindeki mevcut klinik uygulamaları ve toksisite profilleri özetlenmektedir.

İmmün Sistem ve Tümör Etkileşimi

İmmün sistemin kanser oluşumu üzerindeki rolünü anlamak, immünoterapilerin etki mekanizmalarını kavrayabilmek açısından temel öneme sahiptir. Bağışıklık sistemi, *immün gözetim* mekanizmaları aracılığıyla malign hücreleri ortadan kaldırarak ve proliferasyonu baskılayarak tümör oluşumunu ve progresyonunu engelleme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle, transforme hücrelerin kansere dönüşebilmesi için immün yanıttan kaçması veya bu yanıtı baskılaması gerekmektedir. İmmün sistem ve kanser hücreleri arasındaki bu etkileşim *immün düzenlenme* olarak adlandırılır ve üç evreden oluşur: eliminasyon, denge ve kaçış (Ribatti, 2017).

Eliminasyon evresinde, yeni ortaya çıkan kanser hücreleri; makrofajlar ve doğal öldürücü hücreleri içeren doğuştan gelen bağışıklık yanıtı ve T lenfositleri aracılığıyla gelişen adaptif bağışıklık yanıtı ile ortadan kaldırılır. Denge evresinde, immün sistem ve kanser hücreleri arasında kırılgan bir denge oluşur. Bu süreçte, immün sistem geride kalan tümör hücrelerini kontrol

altında tutarak uyku halinde kalmasını sağlar. Böylelikle, bu hücreler neoplastik kitleler oluşturamaz ve metastatik yayılım gösteremezler. Son evre olan kaçış evresinde ise, malign hücreler immün sistem tarafından tanınmaktan ve/veya yok edilmekten kaçma yeteneği kazanarak klinik olarak saptanabilir hale gelir; komşu dokuları infiltre edebilir ve nihayetinde uzak metastazlar oluşturma yeteneği kazanır (Schreiber ve ark., 2011; Kroemer ve ark., 2024).

Tümör hücreleri birçok farklı mekanizma ile immün sistemin saldırısından kaçabilir. Öncelikle, bu hücreler fiziksel bir bariyer oluşturarak efektör hücrelerin infiltrasyonunu engeller. Diğer kaçış mekanizmaları ise immün tanınmanın azalması ve immünitenin sitotoksik etkilerine yönelik direncin artmasıdır. İmmün tanınmanın azalması, tümör antijen ekspresyon kaybı ile olur. Bu durum, en iyi tanımlanmış immün kaçış mekanizmalarından biridir ve en az üç farklı yolla ortaya çıkar: (1) reddedilme antijenlerini eksprese etmeyen tümör hücrelerinin oluşması, (2) bu antijenleri tümöre özgül T hücrelerine sunan majör histokompatibilite kompleksi (major histocompatibility complex, MHC) sınıf I proteinlerinin kaybı, (3) antijenik peptit yapıların üretilmesi ve MHC sınıf I molekülüne bağlanabilmesi için gerekli olan fonksiyonun kaybedilmesi. Bu kazanımlar ile tümör hücreleri immün sistem için görülmez hale gelerek progresif büyüme kapasitesi kazanır. Ek olarak, tümör hücreleri T hücre proliferasyonunu dolaylı yoldan engelleyen sitokinleri veya apoptoza neden olan molekülleri üreterek immün sistemin saldırısını bloke edebilir (Schreiber ve ark., 2011; Satta ve ark., 2013).

Bu biyolojik zemin üzerinde, T hücresi reseptörü aracılı tanıma ve MHC ekspresyonundan bağımsız olarak tümörleri tedavi etme olasılığı araştırılmış ve T hücrelerini yeniden yönlendiren spesifik ajanlar geliştirilmiştir.

CAR-T Hücre Tedavileri

CAR-T hücre tedavileri, genetik olarak modifiye edilmiş T hücrelerinin tümör hücrelerini MHC sunumuna ihtiyaç duymadan tanımasını ve ortadan kaldırmasını amaçlayan yenilikçi bir hücresel immünoterapi yaklaşımıdır. Bu etki, CAR-T hücrelerinin yüzeylerinde taşıdıkları sentetik bir reseptör olan *kimerik antijen reseptörü (CAR)* aracılığıyla gerçekleşir.

CAR, üç ana bileşenden oluşan yapay bir proteindir: ekstrasellüler tümöre özgü antikor, transmembran domen ve intraselüler sinyal iletim

domeni. Ekstrasellüler tümöre özgü antikor, antijen hedeflemenin temel bileşeni olup, *tek zincirli değişken fragman (single chain variable fragment, scFv)* içerir ve bu bölge CAR-T hücrelerinin hedef özgüllüğünü belirler. Hedeflenen antijene göre scFv'nin aminoasit dizisi ve bağlanma özellikleri değişmekte olup, CD19- ve BCMA-hedefli CAR-T tedavileri arasındaki temel yapısal farkı bu antijen-spesifik scFv dizaynı oluşturmaktadır. Buna karşılık CAR'ın diğer yapısal bileşenleri büyük ölçüde korunmaktadır (Sadelain ve ark., 2013).

CAR-T hücreleri, hastanın kendisinden elde edilen (otolog) T hücrelerinden üretilir. Bu hücreler lökoferez yöntemiyle toplandıktan sonra *ex vivo* ortamda, T hücre yüzeyinde doğal olarak bulunan CD3 ve CD28 molekülleri aracılığıyla uyarılarak aktive edilir. Aktivasyonu takiben, CAR sentezini sağlayan genetik yapı viral vektörler kullanılarak T hücrelerine aktarılır ve hücre genomuna entegre edilir. Böylece genetik olarak modifiye edilen T hücreleri, hedef antijeni tanıyabilen CAR reseptörünü eksprese eden CAR-T hücrelerine dönüştürülür. Oluşturulan bu hücreler intravenöz yolla hastaya verilir. İnfüzyon öncesinde, CAR-T hücrelerinin dolaşımda tutunmasını ve ekspansiyonunu artırmak amacıyla hastaya lenfodepletif kemoterapi verilir. Ayrıca, CAR-T hücrelerinin üretimi tamamlanana kadar geçen sürede hastalığın kontrol altında tutulabilmesi için köprü tedavileri uygulanabilir (Larson & Maus, 2021; Abbasi ve ark., 2023).

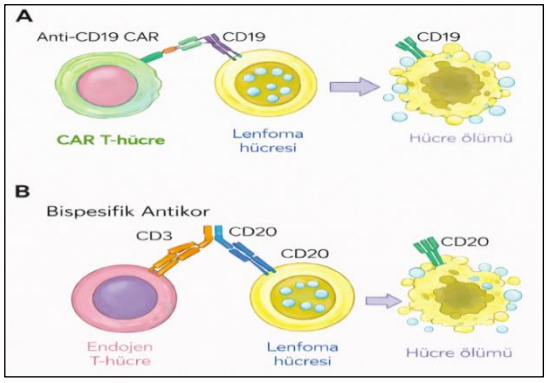
CAR-T hücrelerinin otolog T hücrelerinden üretilmesinin temel nedeni, immün reddin ve akut graft-versus-host hastalığının önlenmesidir. Bu yaklaşım, CAR-T hücrelerinin dolaşımda daha uzun süre kalıcılık göstermesine olanak tanır. Buna karşılık allojenik CAR-T yaklaşımları "hazır ürün" avantajı sunsa da, hastanın immün sistemi tarafından yabancı olarak algılanmaları nedeniyle klinik kullanımları sınırlıdır. Bununla birlikte CAR yapılarının yabancı diziler içermesi, CAR-T hücrelerinin immün sistem tarafından tanınarak elimine edilmesine yol açabilir; ancak bu etki, lenfodeplesyon amacıyla uygulanan hazırlık kemoterapisinde kullanılan fludarabin ile kısmen azaltılmaktadır (Larson & Maus, 2021).

CAR-T Hücre Tedavilerinin Klinik Kullanımı

Klinik uygulamada CAR-T tedavileri esas olarak iki ana hedef antijen etrafında şekillenmiştir*: CD19 ve BCMA.* Bu antijenler, tümör hücrelerinde yüksek ekspresyon göstermeleri ve hücre yüzeyinde stabil olarak eksprese edilmeleri nedeniyle CAR-T için ideal hedeflerdir. CD19, B lenfositlerin erken gelişim evrelerinden itibaren eksprese edilen ve B-hücreli

malignitelerin büyük çoğunluğunda bulunan bir yüzey antijenidir. Bu nedenle CD19-hedefli CAR-T hücreleri, özellikle diffüz büyük B-hücreli lenfoma ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) gibi B-hücreli hematolojik malignitelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. BCMA ise, terminal diferansiye B hücreleri ve plazma hücrelerinde eksprese edilen bir yüzey antijeni olup, multipl miyelom hücrelerinde yüksek ve seçici ekspresyon göstermesi nedeniyle BCMA-hedefli CAR-T tedavilerinin başlıca hedefidir (Larson & Maus, 2021).

İlk CAR-T hücre tedavisi, 2012 yılında ALL tanılı bir çocuk hastaya uygulanmış ve beş yılı aşkın süre nüks hastalık gelişmemiştir (Rosenbaum, 2017). Bunu takiben, hematolojik maligniteli hastalarda CAR-T hücre tedavisi sonrası %60–%93 arasında değişen remisyon oranları ve minimal rezidüel hastalık düzeylerinde belirgin azalma bildiren çok sayıda çalışma yayımlanmıştır (Ghorashian ve ark., 2015; Lee ve ark., 2015; Gardner ve ark., 2017). Bu çalışmaların sonucunda *tisagenlecleucel*, relaps veya refrakter ALL hastalarının tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanan ilk CAR-T hücre tedavisi olmuştur. Aynı yıl içerisinde *axicabtagene ciloleucel*, relaps veya refrakter büyük B-hücreli lenfoma hastalarının tedavisi için FDA onayı almıştır. Diğer önemli dönüm noktası, yüksek etkinliği ve görece düşük toksisite profili nedeniyle non-Hodgkin lenfoma tedavisinde *lisocabtagene maraleucel*'in FDA tarafından onaylanmasıdır. *İdecabtagene vicleucel*, relaps veya refrakter multipl miyelom hastalarının tedavisi için onay alan ilk BCMA-yönelimli CAR-T hücre tedavisi olmuştur. Bunu takiben, *ciltacabtagene autoleucel,* yüksek yanıt oranları ve derin remisyonlar sağlaması nedeniyle aynı hasta grubunda onaylanarak CAR-T tedavilerinin multipl miyelomdaki kullanım alanını genişletmiştir (Brudno ve ark., 2024) (Tablo 1).



Şekil 1. CAR-T hücreleri ve bispesifik antikorların etki mekanizmaları

Tablo 1. Hematolojik malignitelerde FDA onaylı CAR-T hücre tedavileri

CAR-T Hücre Tedavisi	Endikasyon	CAR Yapısı	Yanıt Oranı(%)
Tisagenlecleucel	Akut Lenfoblastik Lösemi Büyük B-Hücreli Lenfoma Foliküler Lenfoma	CD19-Spesifik ScFv, 4-1Bb, Cd3ζ	82 53 86.2
Axicabtagene Ciloleucel	Büyük B-Hücreli Lenfoma Foliküler Lenfoma	CD19-Spesifik ScFv, Cd28, Cd3ζ	83 94
Brexucabtagene Autoleucel	Mantle Hücreli Lenfoma Erişkin B-Hücreli ALL	CD19-Spesifik ScFv, Cd28, Cd3ζ	91 71
Lisocabtagene Maraleucel	Büyük B-Hücreli Lenfoma Foliküler Lenfoma Mantle Hücreli Lenfoma	CD19-Spesifik ScFv, 4-1Bb- Temelli, Cd3ζ	73 97 83
İdecabtagene Vicleucel	Multipl Miyelom	BCMA-Spesifik ScFv, 4-1Bb, Cd3ζ	73
Ciltacabtagene Autoleucel	Multipl Miyelom	BCMA-Spesifik ScFv, 4-1Bb, Cd3ζ	98

Bispesifik Antikorlar

Bispesifik antikorlar, iki farklı antijeni eş zamanlı olarak hedeflemek üzere tasarlanmış mühendislik ürünü antikor ajanlarıdır. Etki ettikleri hastalık grubu ve hedefledikleri antijenlere göre farklı yapısal formatlarda geliştirilen bu ajanlar, CAR-T hücre tedavilerine benzer şekilde MHC sunumuna ihtiyaç duymaksızın etki gösterir. Molekülün bir bağlanma bölgesi T hücreleri üzerindeki CD3 molekülünü, diğer bağlanma bölgesi ise CD20 veya BCMA gibi tümör hücreleri üzerindeki yüzey antijenlerini tanır (Şekil 1). Bu fiziksel yakınlaşma, immünolojik sinaps oluşumuna yol açarak T hücresinin aktivasyonunu ve sitotoksik mekanizmaların devreye girmesini sağlar (Omer ve ark., 2023; Haydu & Abramson, 2024).

Bispesifik antikorların MHC-bağımsız T-hücresi aktivasyonu sağlayabilmesi, kritik öneme sahiptir; zira birçok B-hücreli non-Hodgkin lenfoma, özellikle de diffüz büyük B-hücreli lenfoma, MHC sınıf I moleküllerinin ekspresyonunu ortadan kaldıran genetik aberasyonlar sergilemektedir. T hücresine bağlanma afinitesi (çoğunlukla CD3 aracılığıyla) de benzer derecede önemlidir; çünkü bu özellik, T hücresinin fonksiyonel bir immün sinaps oluşturabilme ve optimal düzeyde aktive olabilme kapasitesini doğrudan etkilemektedir. Bu yönüyle bispesifik antikorlar, T hücrelerini genetik olarak değiştirmeden, mevcut T hücrelerini geçici ve doza bağımlı şekilde yeniden yönlendiren ajanlar olarak tanımlanabilir (Blanco ve ark., 2021).

Yapısal açıdan bispesifik antikorlar, fragman kristalleşebilir (fragment crystallizable, Fc) bölgesi içeren ve dolayısıyla immünoglobulin (Ig)-benzeri bir yapıya sahip olanlar ile Fc bölgesi içermeyenler olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Klinik geliştirme sürecinde ilk ortaya çıkan bispesifik antikorlar, Fc bölgesi içermeyen ve kısa yarı ömürleri nedeniyle sürekli intravenöz infüzyon gerektiren bispesifik T-hücresi bağlayıcı (bispecific T-cell engager, BiTE) moleküleridir. Bunu izleyen dönemde, Fc bölgesinin korunması sayesinde daha uzun yarı ömürlü immünoglobulin G (IgG)-benzeri bispesifik antikorların geliştirilmesi bu durum alanda önemli bir ilerleme sağlamıştır (Brinkmann & Kontermann, 2017).

Bispesifik Antikorların Klinik Kullanımı

Günümüzde FDA tarafından onaylanmış, 4 farklı hastalıkta 5 endikasyonu kapsayan ve 4 farklı hedefe yönelik toplam 7 adet bispesifik antikor bulunmaktadır (Shouse, 2025). FDA tarafından onaylanan ilk bispesifik antikor olan *blinatumomab*, CD19 × CD3 hedefli bir BiTE olup, ALL tedavisinde ve minimal kalıntı hastalık durumunda kullanım onayı almıştır. Ancak BiTE yapısının önemli bir dezavantajı olan düşük molekül ağırlığına bağlı kısa yarı ömür nedeniyle, *blinatumomab* tedavisinde terapötik düzeylere ulaşabilmek için 24 saat sürekli intravenöz infüzyon gerekmektedir.

Blinatumomab dışındaki onaylı bispesifik antikor ürünleri ise, antikor kollarının farklı hedeflere bağlandığı, daha büyük ve immünoglobulin-benzeri bir yapıyı kullanmaktadır. Günümüzde relaps/refrakter multipl miyelom tedavisinde BCMA'yı *hedefleyen elranatamab ve teclistamab* ile GPRC5D'yi hedefleyen *talquetamab*; B-hücreli lenfomaların tedavisinde ise CD20'yi hedefleyen *mosunetuzumab, epcoritamab ve glofitamab* FDA onayı alarak klinik kullanıma girmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Hematolojik malignitelerde FDA onaylı bispesifik antikor tedavileri

Bispesifik Antikor	**Endikasyon**	**Hedef Antijen**	**Yanıt Oranı(%)**
Blinatumomab	Akut Lenfoblastik Lösemi (R/R)	CD19	44
Teclistamab	R/R Multipl Miyelom	BCMA	63
Elranatamab	R/R Multipl Miyelom	BCMA	61
Talquetamab	R/R Multipl Miyelom	GPRC5D	74
Mosunetuzumab	Foliküler Lenfoma	CD20	80
Epcoritamab	Foliküler Lenfoma Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma	CD20 CD20	82 63
Glofitamab	Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma	CD20	52

R/R: Relaps/Refrakter

Klinik Uygulamada Temel Farklılıklar

CAR-T hücre tedavileri ile bispesifik antikorlar T-hücre yönlendirme tedavileri olsa da klinik uygulama ve lojistik gereksinimleri açısından farklılıklar barındırmaktadır (Haydu & Abramson, 2024). Bu farklılıkların başında, CAR-T hücre tedavilerinde üretim sürecinin yaklaşık 3–4 hafta sürmesi gelmektedir. Bu süre zarfında hastalığın kontrol altında tutulabilmesi amacıyla köprüleme tedavilerine ihtiyaç duyulabilir. Ancak köprüleme tedavilerinin etkinliği sınırlı olabilir; ayrıca sitopeni ve enfeksiyon riskini artırabilir. Ek olarak, CAR-T hücre infüzyonu öncesinde, CAR-T hücrelerinin immün reddini azaltmak ve in vivo proliferasyonlarını artırmak amacıyla lenfodeplesyon tedavisi uygulanır. Bu nedenle hastaların CAR-T infüzyonundan yaklaşık 1–2 hafta önce hastaneye yatırılması ve tedavi süresince akut toksisiteler açısından yakın izlem sağlanabilmesi için, tedavi merkezine kolay ulaşılabilecek bir bölgede ikamet etmeleri gerekmektedir.

Bispesifik antikorlar tedavileri ise hazır ürünlerdir ve bu özellikleri sayesinde üretim sürecine bağlı gecikmeyi ve köprüleme tedavisi gereksinimini ortadan kaldırırlar. Sitokin salınım sendromu (cytokine release syndrome, CRS) ve immün efektör hücre ilişkili nörolojik sendrom (immune effector cell–associated neurotoxicity syndrome, ICANS) riskinin bulunduğu dönemlerde tek seferlik 24 saatlik hastane yatışı önerilmektedir. Bu doğrultuda, bispesifik antikorların CAR-T hücre tedavilerine kıyasla çok daha erken dönemde toplum temelli merkezlerde uygulanabilir hale gelmesi ve hastaların tedavilerini kendi birincil onkoloji ekipleri tarafından, evlerine yakın merkezlerde alabilmeleri öngörülmektedir.

Tedavi süreleri açısından değerlendirildiğinde, CAR-T hücre tedavileri tek seferlik bir uygulama ile tamamlanan bir tedavi yaklaşımı sunarken, bispesifik antikorlar aylar boyunca, hatta bazı hastalarda süresiz olarak uygulanmaktadır. Ancak CAR-T hücre tedavilerine erişim, yalnızca ileri düzeyde uzmanlaşmış referans merkezlerinde uygulanabilmesi nedeniyle hâlen sınırlıdır.

Toksisite Profilleri

CAR-T hücre tedavileri ve bispesifik antikorlar, T-hücre aktivasyonuna bağlı gelişen immün aracılı toksisiteler ile karakterizedir (Géraud ve ark., 2024). Bu toksisitelerin başlıcaları arasında CRS yer almaktadır. CRS genellikle ilaç infüzyonunu takiben ilk 14 gün içinde ortaya çıkar. Ateş çoğunlukla ilk klinik bulgu olup, ilerleyen olgularda hipoksi ve hipotansiyonla

seyreden, yaşamı tehdit edici vazodilatör şok ve uç organ disfonksiyonuna ilerleyebilir. Uç organ tutulumu; solunumsal (dispne, hipoksemi, akut solunum sıkıntısı sendromu), hepatik (karaciğer enzimlerinde yükselme, fibrinojen düzeyinde azalma, koagülopati), renal (kreatinin düzeyinde artış) ve gastrointestinal (bulantı, kusma, ishal) bulgular ile kendini gösterebilir. Nadir olmakla birlikte, CRS ilişkili ölümler her iki tedavi modalitesinde de bildirilmiştir. Kortikosteroidler ve IL-6 reseptör antagonisti olan tocilizumab, CRS yönetiminde standart tedavi yaklaşımları olarak kabul edilmektedir (Shah ve ark., 2023).

Hemofagositik lenfohistiyositozu (HLH) andıran ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) olarak da adlandırılan bir toksisite tablosu, özellikle CAR-T hücre tedavisi alan hastalarda, CRS bulgu ve semptomlarında başlangıçtaki klinik düzelmeyi takiben ortaya çıkan ikinci bir inflamatuvar dalga şeklinde tanımlanmıştır. HLH için tanısal kriterler farklılık göstermekle birlikte, en sık kullanılan kriterler arasında sitopeni, hiperferritinemi, çoklu organ disfonksiyonu (hepatik, renal ve/veya pulmoner toksisite) ve/veya kemik iliği değerlendirmesinde hemofagositoz bulgularının saptanması yer almaktadır. Bu tablo, yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir (Lee ve ark., 2025).

CRS ve HLH/MAS gibi sistemik inflamatuvar toksisitelerin yanı sıra, CAR-T hücre tedavileri ve bispesifik antikorlar ile ilişkili bir diğer önemli immün aracılı yan etki, immün efektör hücre ilişkili nörolojik sendromdur (ICANS). Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımına bağlı endotelyal aktivasyon, kan–beyin bariyerinde bozulma ve santral sinir sisteminde sitokin birikimi temel mekanizmalar olarak kabul edilmektedir. CAR-T hücre tedavilerinde ICANS genellikle daha sık ve daha ağır seyirlidir (Géraud ve ark., 2024).

Nörolojik toksisite belirtileri çoğunlukla kelime bulma güçlüğü, konfüzyon, afazi, bilişsel işlevlerde bozulma ve motor becerilerde azalma ile başlar. Daha ağır ICANS olgularında uykuya meyil, baş ağrısı, bilinç değişikliği, nöbetler ve bulantı–kusma ile seyreden serebral ödem bulguları görülebilir. ICANS tedavisinde temel yaklaşım kortikosteroidler olup, tosilizumabın santral sinir sistemi penetrasyonunun sınırlı olması nedeniyle ICANS tedavisindeki etkinliği kısıtlıdır. Kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen ICANS olgularında IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. CRS'ye benzer şekilde, erken tanı ve

uygun yönetim ile çoğu hastada kalıcı nörolojik sekel bırakmadan geri dönüşlü olabilmektedir (Fischer & Bhattarai, 2021; Géraud ve ark., 2024).

Akut immün aracılı toksisitelerin yanı sıra, enfeksiyonlar da klinik açıdan dikkat edilmesi gereken önemli bir komplikasyon olup profilaktik uygulamalar gerektirir (Longhitano ve ark., 2021; Tabbara ve ark., 2024). Her iki tedavi modalitesi, B-hücre soyuna özgü antijenleri hedeflemeleri nedeniyle malign hücrelerin yanı sıra normal B hücrelerinin de eliminasyonuna yol açarak B-hücre aplazisi ve hipogammaglobulinemi gelişimine neden olmaktadır. B-hücre aplazisi ve hipogammaglobulinemi, sitopeniler ile birlikte enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. Ek olarak, CAR-T hücre tedavilerinde uygulanan lenfodepletif kemoterapi ile CRS ve ICANS yönetimi sırasında kullanılan immünsüpresif tedavilerin de enfeksiyon riskini artırdığı bilinmektedir.

Enfeksiyonlar sıklıkla viral ve bakteriyel etkenlere bağlı gelişmekte olup, fungal ve fırsatçı enfeksiyonlar, özellikle sitomegalovirüs reaktivasyonu, daha az sıklıkla da olsa bildirilmektedir. Enfeksiyonların önlenmesi amacıyla antimikrobiyal profilaksi temel bir yaklaşımdır. Pneumocystis jirovecii pnömonisi ile herpes simpleks virüsü ve varisella zoster virüsüne yönelik profilaksinin, tedavi süresince ve immün rekonstitüsyon sağlanana kadar, ardından da birkaç ay boyunca sürdürülmesi önerilmektedir.

Tedavi süresince ve sonrasında, immünsüpresyon düzeyine ve hastanın bireysel risk faktörlerine bağlı olarak sitomegalovirüs reaktivasyonu açısından yakın izlem yapılmalıdır. Ek olarak, hipogammaglobulinemi gelişimi düzenli olarak takip edilmeli ve gerekli durumlarda intravenöz immünoglobulin replasmanı yapılmalıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak, CAR-T hücre tedavileri ve bispesifik antikorlar, hematolojik malignitelerin yüksek ve kalıcı yanıtlar sağlayan yenilikçi immünoterapiler olarak klinik pratiği köklü biçimde değiştirmiştir. Bu tedavi modaliteleri, immün sistemin tümör hücrelerine karşı yeniden programlanmasını mümkün kılarken, beraberinde özgün ve öngörülebilir toksisite profillerini de getirmektedir. CRS, HLH/MAS, ICANS ve enfeksiyonlar gibi yan etkilerin mekanizmalarının anlaşılması, erken tanı ve uygun yönetim stratejilerinin uygulanması, bu tedavilerin güvenli ve etkin kullanımında kritik öneme sahiptir. Önümüzdeki dönemde, hasta seçiminin

daha da bireyselleştirilmesi, toksisite riskini azaltmaya yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesi ve bu tedavilerin daha geniş hasta gruplarına erişilebilir hale gelmesi, CAR-T hücre tedavileri ve bispesifik antikorların hematolojik malignitelerdeki rolünü daha da güçlendirecektir.

KAYNAKLAR

Abbasi, S., Asghari Totmaj, M., Abbasi, M., Hajazimian, S., Goleji, P., Behroozi, J., Shademan, B., Isazadeh, A., & Baradaran, B. (2023). Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells: Novel cell therapy for hematological malignancies. Cancer Medicine, 12(4), 4551–5571.

Blanco, B., Domínguez-Alonso, C., & Alvarez-Vallina, L. (2021). Bispecific immunomodulatory antibodies for cancer immunotherapy. Clinical Cancer Research, 27(2), 5457–5464.

Brinkmann, U., & Kontermann, R. E. (2017). The making of bispecific antibodies. mAbs, 9(2), 182–212.

Brudno, J. N., Maus, M. V., & Hinrichs, C. S. (2024). CAR T cells and T-cell therapies for cancer: A translational science review. JAMA, 332(22), 1924–1935.

Fischer, J. W., & Bhattarai, N. (2021). CAR-T cell therapy: Mechanism, management, and mitigation of inflammatory toxicities. Frontiers in Immunology, 12, 693016.

Gardner, R. A., Finney, O., Annesley, C., et al. (2017). Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. Blood, 129(25), 3322–3331.

Géraud, A., Hueso, T., Laparra, A., Bige, N., Ouali, K., Cauquil, C., Stoclin, A., Danlos, F.-X., Hollebecque, A., Ribrag, V., Gazzah, A., Goldschmidt, V., Baldini, C., Suzzoni, S., Bahleda, R., Besse, B., Barlesi, F., Lambotte, O., Massard, C., Marabelle, A., Castilla-Llorente, C., Champiat, S., & Michot, J.-M. (2024). Reactions and adverse events induced by T-cell engagers as anti-cancer immunotherapies: A comprehensive review. European Journal of Cancer, 205, 114075.

Ghorashian, S., Pule, M., & Amrolia, P. (2015). CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy for haematological malignancies. British Journal of Haematology, 169(4), 463–478.

Haydu, J. E., & Abramson, J. S. (2024). The rules of T-cell engagement: Current state of CAR T cells and bispecific antibodies in B-cell lymphomas. Blood Advances, 8(17), 4700–4706.

Hoffbrand, A. V., & Steensma, D. P. (2020). Aetiology and genetics of haematological neoplasia. In A. V. Hoffbrand & D. P. Steensma (Eds.), *Hoffbrand's Essential Haematology* (7th ed., Chap. 11). Wiley-Blackwell.

Kroemer, G., Chan, T. A., Eggermont, A. M. M., & Galluzzi, L. (2024). Immunosurveillance in clinical cancer management. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 74(3), 187–202.

Larson, R. C., & Maus, M. V. (2021). Recent advances and discoveries on the mechanisms and functions of CAR T cells. Nature Reviews Cancer, 21(3), 145–161.

Lee, D. W., Kochenderfer, J. N., Stetler-Stevenson, M., et al. (2015). T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. The Lancet, 385(9967), 517–528.

Lee, J. C., Johnson, W. T., Hines, M., & Shah, N. N. (2025). Immune effector cell–associated hemophagocytic lymphohistiocytosis–like syndrome (IEC-HS). Hematology/Oncology Clinics of North America, 39(4), 617–643.

Longhitano, A. P., Slavin, M. A., Harrison, S. J., & Teh, B. W. (2021). Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: Bridging the knowledge gap. Blood Reviews, 49, 100810.

Omer, M. H., Shafqat, A., Ahmad, O., Alkattan, K., Yaqinuddin, A., & Damlaj, M. (2023). Bispecific antibodies in hematological malignancies: A scoping review. Cancers, 15(18), 4550.

Ribatti, D. (2017). The concept of immune surveillance against tumors: The first theories. Oncotarget, 8(4), 7175–7180.

Rosenbaum, L. (2017). Tragedy, perseverance, and chance—the story of CAR-T therapy. New England Journal of Medicine, 377(14), 1313–1315.

Sadelain, M., Brentjens, R., & Rivière, I. (2013). The basic principles of chimeric antigen receptor (CAR) design. Cancer Discovery, 3(4), 388–398.

Satta, A., Mezzanzanica, D., Turatti, F., Canevari, S., & Figini, M. (2013). Redirection of T-cell effector functions for cancer therapy: Bispecific antibodies and chimeric antigen receptors. Future Oncology, 9(4), 527–539.

Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (2011). Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science, 331(6024), 1565–1570.

Shah, D., Soper, B., & Shopland, L. (2023). Cytokine release syndrome and cancer immunotherapies: Historical challenges and promising futures. Frontiers in Immunology, 14, 1190379.

Shouse, G. (2025). Bispecific antibodies for the treatment of hematologic malignancies: The magic is T-cell redirection. Blood Reviews, 69, 101251.

Tabbara, N., Dioverti-Prono, M. V., & Jain, T. (2024). Mitigating and managing infection risk in adults treated with CAR T-cell therapy. Hematology: ASH Education Program, 2024(1), 116–125.

HLA (HUMAN LÖKOSİT ANTİGEN) VE HLA BELİRLENMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER; GÜNCEL GELİŞMELER

Ergun METE

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıp Fakültesi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-0854-2440
- Mail: ergunmete@gmail.com

GİRİŞ

Human Lökosit Antijen (HLA) sistemi, bağışıklık sisteminin antijenleri tanıması ve uygun immün yanıtın oluşturulmasında temel rol oynayan, son derece polimorfik bir genetik yapıdır. İnsanlarda majör doku uyumu kompleksini temsil eden bu sistem, başta organ ve hematopoietik kök hücre nakilleri olmak üzere birçok klinik uygulamada donör–alıcı uyumunun belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Ayrıca otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları ile olan güçlü ilişkisi, HLA'yı hem temel hem de klinik immünolojinin merkezinde konumlandırmaktadır.

HLA gen bölgesinin geniş allelik çeşitliliği, doğru ve yüksek çözünürlüklü HLA tiplendirmesini zorunlu kılmış; bu gereksinim, tiplendirme yöntemlerinin serolojik yaklaşımlardan ileri moleküler ve dizileme temelli teknolojilere doğru evrilmesine yol açmıştır. Özellikle yeni ve üçüncü nesil dizileme tekniklerindeki gelişmeler, HLA genlerinin kapsamlı ve güvenilir biçimde analiz edilmesini mümkün kılarak transplantasyon immünolojisi ve immünogenetik alanlarında önemli ilerlemeler sağlamıştır.

Bu kitap bölümünde, HLA sisteminin genetik ve fonksiyonel özellikleri özetlenmekte; HLA sınıfları, allel çeşitliliği ve klinik önemi ele alınmaktadır. Ayrıca HLA tiplendirmesinde kullanılan yöntemler, tarihsel gelişimleri ve güncel teknolojik yaklaşımlar çerçevesinde değerlendirilerek, bütüncül bir bakış açısı sunulması amaçlanmaktadır.

HLA (Human Lökosit Antigen)

İnsanlarda majör doku uyumu kompleksine (MHC) karşılık gelen HLA, bağışıklık sisteminin yabancı antijenleri tanıması için gerekli "Doku Uygunluk Antijenleri" veya"Transplantasyon Antijenleri" olarak ta isimlendirilir. HLA, İlk kez lökositlerde gösterilmiş olmalarından dolayı "İnsan Lökosit Antijenleri" anlamına gelen İngilizce "Human Leukocyte Antigens" kısaltmasından gelmiştir. Bağışıklık sisteminin kendinden olanı ve olmayanı tanıması için gerekli olan bu insan lökosit antijenlerini kodlayan gen bölgesi, (HLA kompleksi) 6p21.3 bölgesinde insanda 6. Kromozomun kısa kolu üzerinde bulunur ve 220'den fazla çeşitli işlev görür. Genlerin çoğu, bağışıklık sisteminin proteinlerini kodlar (Abbas ve ark., 2021).

HLA genleri, bireyden bireye oldukça polimorfiktir ve ailelerde, kodominant kalıtım göstermektedir. Her ne kadar genlerin HLA olarak

adlandırılmasına rağmen, birçok yazar bu genlerin ekspresyonundan kaynaklanan molekülleri tanımlamak için MHC'yi kullanır (Goldberg & Rizzo, 2015).

HLA genleri üç molekül sınıfını kodlayan bölgelere ayrılmıştır. HLA, kodlanan proteinlerin özelliklerine göre Sınıf I, II, III olarak alt bölgelere ayrılır. Doku uygunluk antijenleri olarak adlandırılan Sınıf I ve II proteinleri T hücrelerine antijen sunumundan sorumludurlar. Doku atılımını belirleyenler Sınıf I (HLA- A, B, C) ve sınıf II (HLA-DP, DR, DQ) molekülleri olarak tanımlanmıştır (Shiina ve ark., 2009).

Sınıf I ve Sınıf II molekülleri yapısal olarak farklıdır. HLA Sınıf I molekülleri, Sınıf I genleri tarafından kodlanan bir polimorfik alfa zincirinden ve kromozom 15 üzerindeki bir gen tarafından kodlanan B2 mikroglobulin zincirinden oluşur. Alfa zinciri ayrıca ağır zincir olarak bilinir ve ayrıca üç alan: alfa 1, 2 ve 3. alfa1 ve alfa2 alanları, HLA antijen spesifikliği sağlayan polimorfik bölgelerin çoğunu içerir. HLA Sınıf II molekülleri bir alfa zincirine ve bir beta zincirine sahiptir. Sınıf II bölge DR, DQ ve DP içerir. Her bir sınıf II molekülünün alfa ve beta zincirlerini kodlayan A ve B iki geni vardır (Montgomery ve ark., 2018).

•**Sınıf I HLA genleri**, neredeyse tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde ifade edilen glikoproteinleri kodlar; sınıf I gen ürünlerinin ana işlevi, endojen peptid antijenlerinin CD8 T hücrelerine sunulmasıdır.

•**Sınıf II HLA genleri**, ağırlıklı olarak CD4 + T hücrelerine eksojen antijenik peptitler sundukları ağırlıklı olarak APC'ler (makrofajlar, dendritik hücreler ve B hücreleri) üzerinde eksprese edilen glikoproteinleri kodlar.

• **Sınıf III HLA genleri**, bazıları, tamamlayıcı sistemin bileşenleri ve iltihaplanma ile ilgili moleküller de dahil olmak üzere, immün fonksiyonlara sahip birkaç farklı proteini kodlar (Owen ve ark., 2013).

HLA Sınıf III bölgesi, Sınıf I ve Sınıf II bölgesi arasında ~1Mb uzunluğundadır. Kompleman sistem komponentleri (C2, C4 (C4A ve C4B izotopları), Faktör B genleri), 21-hidroloksilaz geni, Üç HSP-70 geni, İki TNF geni (TNFα ve TNFβ), Fonksiyonu bilinmeyen BAT (HLA B ile birleşmiş Transkriptler) ve G genleri bulunmaktadır

İnsanda HLA genleri Mendel kuralına göre ebeveynden çocuklara geçiş göstermektedir. Her bireyde bir çift kromozomun yarısı anneden yarısı babadan geçer. Böylece çocuklar ile anne-baba arasında bir haplotip

uygunluğu vardır. Bir haplotipde bulunan alleller bir blok halinde geçer (Ellis, 2004)

HLA İşlevi

HLA sistemi, hücre içi ve hücre dışı peptidlerin antijen sunumunda ve doğal ve adaptif immün tepkilerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. HLA antijenleri, T hücrelerine antijen sunup onları aktive eden ve T hücre aracılı immün yanıtın yönünü belirleyen hücre yüzey molekülleridir. Bu moleküller özgünlüğü yüksek olmayan ve self antijen yabancı antijen ayrımı yapamayan moleküllerdir. Antijene özgün immün yanıt oluşmasında özgünlüğü oluşturan faktör HLA molekülü değil T hücresinin kendisidir (Wieczorek ve ark, 2017).

Çoğu hücrede eksprese edilen HLA sınıf I molekülleri, hücre içi kökenli peptitleri bağlar ve bunları hücre yüzeyi üzerinde CD8 + T hücrelerinin T-hücre reseptörlerine sunarlar ve yabancı olarak kabul edilirlerse sitotoksik bir tepki başlatırlar.

MHC sınıf I molekülleri, esas olarak konakçı hücrelerde çoğalan patojenlerden özellikle de virüslerden peptitleri sunmak için gelişmiştir. Üç klasik sınıf I izotipi HLA-A, HLA-B ve HLA-C'nin farklı peptit bağlama özelliklerine sahip olması, farklı protein kodlama kapasitesine sahip patojenlerin bağışıklık sistemi için görünür kalmasını sağlar.

Her üç izotipin allelleri, peptid yüklemesi için ortak bir yol kullanır. Kısaca, patojenden gelen protein ilk olarak sitozolde bozunur ve sonuçta ortaya çıkan peptitler daha sonra endoplazmik retikulum içine yer değiştirir. Burada, sitotoksik CD8 T hücrelerine sunulmak üzere hücre yüzeyine geçmeden önce sınıf I moleküllerine yüklenir (Kelly & Trowsdale, 2017).

MHC/HLA sınıf I gen bölgesi ayrıca sınırlı polimorfizm gösteren üç klasik olmayan HLA-E, HLA-F ve HLA-G molekülünü kodlar. Bunların en iyisi, öldürmeyi önlemek için NK hücrelerinin yüzeyinde bulunan inhibitör reseptörleri ile etkileşime giren, ancak ayrıca mikroorganizmalardan T hücrelerine peptidler de gösterebilen HLA- E'dir (van Meijgaarden ve ark., 2015; Meyer ve ark., 2018).

Antijen sunan hücrelerde eksprese edilen HLA sınıf II molekülleri tipik olarak hücre dışı kökenli peptitleri bağlar ve bunları CD4 + hücrelerinin TCR'lerine sunar ve T-yardımcı hücrelerin çoğalmasına ve B hücrelerinin

uyarılmasına yol açan bir sinyalizasyon prosesini tetikler bu, yanıtı tetikleyen antijene antikorlar üretmektedir (Meyer ve ark., 2018; Jurewicz ve ark., 2019).

MHC sınıf II molekülleri, fonksiyonunu T hücrelerine peptitler sunmak olan ikinci bir yüzey reseptör grubunu temsil eder. Her biri bir alfa ve bir beta zincirinden oluşan üç klasik izotip, HLA-DP, HLA-DQ ve HLA-DR vardır; bunlar, DR alfa hariç, geniş polimorfizm gösterir. Bir birey tarafından ifade edilen alfa beta çiftlerinin tam sayısı, ebeveynlerden miras kalan alellerin sayısına ve *trans* olarak *eşleşme* yeteneklerine bağlı olarak değişecektir . MHC sınıf II molekülleri sınırlı dağılım gösterir ve kurucu ifade büyük ölçüde, dendritik hücreler, B hücreleri ve monosit / makrofaj soyunun hücreleri ile sınırlıdır ancak diğer hücre tiplerinde indüklenebilir (Unanue ve ark., 2016).

HLA Allellerinin Sıklıkları ve Dağılımları

HLA allellerinin sıklıkları ve dağılımları, popülasyonlar arasında, etnik kökene göre farklılık gösterir. Türkiye'deki sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalarda, en sık rastlanan doku grupları: **HLA-A**: A2, A24, A3, **HLA-B:** B35, B51, B44, **HLA-DR:** DR11, DR4, DR13'dür (Arnaiz-Villena ve ark., 2001; Saruhan-Direskeneli ve ark., 2000; Uyar ve ark., 2004; Erikoğlu ve ark., 2011; Kayhan ve ark., 2013).

HLA Allel Sayıları

HLA gen bölgesi yüksek oranda polimorfik bir bölge olup, Sınıf I HLA alleleri (n= 29475 ve sınıf II HLA alleleri (n= 13521) olmak üzere toplam 42996 farklı alel içermektedir (www.hla.alleles.org, 2025).

HLA molekülleri organizmanın en polimorfik genlerinin yer aldığı dev bir kompleks olan HLA(MHC) gen bölgesinde kodlanır. Yüksek polimorfizm özeliğine ek olarak, kodominant kalıtım göstermesi ve bu genlerdeki mutasyonların devam ediyor olması toplumdaki bireyler arasında immünolojik olarak yüksek düzeyde çeşitlilik oluşmasına neden olmaktadır. Bunun evrimsel olarak önemi dünya üzerindeki yaşamın kesintisiz olarak devam etmesini sağlamaktır. Ancak diğer taraftan yaratılan bu immünolojik çeşitlilik bireyler arasında enfeksiyonlarla mücadelede ve otoimmün-allerjik hastalıklara yatkınlıkta önemli farklar oluşmasına neden olmaktadır (Robinson ve ark., 2015; Özbolat ve ark., 2014).

HLA molekülleri ayrıca aşıların geliştirilmesi ve etkinliğini etkiler ve transplantasyonun sonuçlarında belirleyici bir rol oynar. Organ/doku nakli planlanan alıcı vericiler için HLA-A,B ve DR lokus alellerinin tiplendirilmesi gerekir. Hemopoetik kök hücre naklinde bu lokus sayısının arttığı (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ gibi) görülür (Bodis ve ark., 2018)

HLA-Klinik Önemi

- Antropolojik çalışmalar
- Babalık tayini
- Hastalıklarla ilişki
- Transplantasyon:

-Renal: HLA uyumu; Graft ömrünü etkiler,

-Renal ve pankreas: HLA-DR daha önemli

-KİT: Tam uyum (GvHH)

(Reveille, 2014; Holoshitz, 2013; Cardoso ve ark., 2002).

Hastalıklarla İlişki

Çok sayıda hastalık, özellikle otoimmün bir bileşene sahip olanlar, belirli HLA alelleri ile ilişkilidir. Bu ilişkilerin en iyi bilinen örneği, **HLA-B27** ile **ankilozan spondilit (AS)** arasındaki güçlü birlikteliktir. Son yıllarda yapılan derlemeler, HLA-B*27:05 alt tipinin AS ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu, bazı alt tiplerin ise ilişkisinin daha zayıf veya olmadığını göstermiştir (Khan, 2023). HLA tipleme çalışmaları ayrıca AS dışındaki durumlarda da ilişkiler ortaya koymaktadır. Örneğin, HLA-B27 ile ilişkili non-enfeksiyöz anterior üveit olgularında, bağırsak mikrobiyomu değişikliklerinin inflamasyon ve bağışıklık tepkisini etkilediği bulunmuştur (Morandi ve ark., 2024).

Ankilozan spondilit ile ilişkili diğer HLA lokusları ve alt tipleri de incelenmekte olup, hastalık riskinin HLA dışındaki genetik faktörlerle de belirlendiği vurgulanmaktadır (Nagit ve ark., 2025). HLA-B27 ve AS arasındaki birliktelik güçlü olmakla birlikte, bu aleli taşıyan bireylerin çoğu hastalık geliştirmez; benzer şekilde alel taşımasa da AS görülebilir. Bu durum, HLA alellerinin tek başına belirleyici olmadığını göstermektedir (Khan, 2023). Bu birlikteliklerin biyolojik mekanizmaları tam olarak

aydınlatılamamıştır; moleküler taklit (molecular mimicry), değişmiş antijen sunumu ve bağışıklık yanıtının kendine yönelmesi gibi hipotezler halen araştırılmaktadır (Parthasarathy ve ark., 2023).

Behçet hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarda **HLA-B*51** aleli risk faktörü olarak tanımlanmıştır; bu alelin bağışıklık yanıtını ve inflamatuar kaskadı etkilediği ileri sürülmüştür (Khoshbakht ve ark., 2023).

HLA Adlandırma

HLA: HLA bölgesini ifade eden bir HLA genine ön ek

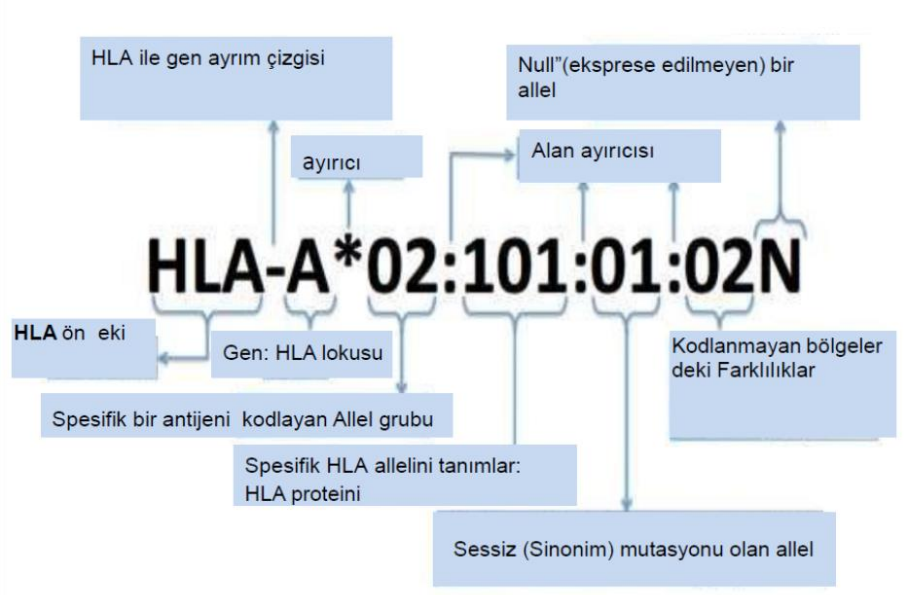
HLA-A: Belli bir HLA lokusu Ör: A

HLA-A*02: 1-2 Spesifik bir antijeni (Ör: A 02) kodlayan bir allel grubunu tanımlar

HLA-A*02:101; Spesifik bir HLA alellini tanımlar (A 02 'nin 101 alleli)

HLA-A*02:101:01:02N: Eksprese edilmeyen (Null) bir alelli gösterir, L harfi ise zayıf ekspresyon işaretidir

HLA-A*02:101:01: Sessiz (Sinonim) mutasyonu olan bir alelli ifade eder (Marsch ve ark. 2010; Robinson ve ark., 2013; Leffell, 2002).



*https://hla.alleles.org/

Çözünürlük :

- Düşük çözünürlük: allel grubu seviyesinde yazılan örnekler.

  Örneğin: HLA-A*01

- Ara çözünürlük: bir allel alt kümesine yazılan örnekler.

  Örneğin: DRB1 * 15(01,03,06)

- Yüksek çözünürlük: alel seviyesine yazılan örnekler.

  örneğin: HLA-A*01:01

HLA Tiplendirmesi

HLA bölgesindeki polimorfizmleri belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır.

Terasaki ve Mc Clelland tarafından bulunan (1964) serolojik yöntemler yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır. Tarihsel olarak, HLA antijenleri, serolojik deneylerde reaktiviteye dayanılarak tarif edildi. Hassasiyetli hastalardan elde edilen serum, tipik olarak hamilelik sırasında fetüsleri tarafından eksprese edilen paternal HLA antijenlerine karşı duyarlı hale getirilmiş kadınlar, çeşitli donörlerin lenfositleri ile tamamlayıcı ve hayati bir boya varlığında inkübe edildi. Sitotoksisite değerlendirildi. Bu nedenle, tüm HLA lokusları başlangıçta keşif sırasına göre numaralandırılmış antikor tepkileriyle tanımlandı. Test yöntemleri rafine edildiğinde, bazı tiplerin daha önce ayırt edilemeyen birden fazla protein içerdiği keşfedildi. Bu antijenler geniş ebeveyn gruplarından Bsplit ^ 'dir. Örneğin, HLA-A23 ve HLA-A24, başlangıçta tarif edilen HLA-A9 ana antijeninin bölümleridir. Ek bölünmeler, serolojik olarak benzer proteinleri kodlayan ayrı aleller tanımlayan moleküler tipleme olarak geliştirilmiştir.

Serolojik yöntemler sadece çok küçük bir HLA alel fraksiyonunu çözebilir. Farklı DNA sekanslarına sahip aleller, benzer serolojik reaktiviteye sahip proteinleri kodlayabilir. 1980'lerden başlayarak, HLA genlerinin dizilimi yeni tanımlanmış alellerde hızlı bir artışa neden oldu ve sonunda HLA isimlendirmesini daha da iyileştirmek için bir ihtiyaç yarattı. Moleküler tipleme, amino asit dizisine ve serolojik reaktiviteye ek olarak DNA dizisine dayalı HLA tipinin tanımlanmasına izin verir (Madden & Chabot-Richards, 2019).

HLA Alellerinin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

HLA tiplemesi, sınıf I ve sınıf II lokuslarının tanımlanmış polimorfizmleridir. Seroloji ilk HLA tipleme metodolojisiydi. Mikrositoksisite metodu, komplement aktivasyonu ile indüklenen sitotoksik hücre ölümü ile antijenin varlığını tespit eder. Bu in vitro tahlilde, T veya B lenfositleri bir kişiden izole edilir ve multiparous kadınlardan elde edilen bilinen bir HLA özgüllüğü HLA antikorları içeren serum ile inkübe edilir. Moleküler metodolojideki gelişmeler, tüm HLA antijenlerinin anti-HLA antikorları ile serum kullanarak HLA tipleme gerekliliğini ortadan kaldırır. HLA'nın polimorfizmleri gen boyunca geniş çapta dağılmış olsa da, polimorfizmlerin büyük çoğunluğu ekzon 2 ve 3 içinde toplanır. Modern gün içinde, belirli bir HLA antijeninden farklı olan spesifik nükleotit sekans polimorfizmlerini tanımlamak için moleküler yöntemler kullanılır. Daha sonra, yapay olarak sentezlenen, ticari olarak temin edilebilen DNA probları veya primerleri, HLA polimorfizmlerini tespit etmek için kullanılır.

Üç farklı DNA bazlı moleküler HLA tipleme metodu kategorisi mevcuttur. Bu yöntemlerin tümü, HLA genlerinin hedef dizilerini hızla yükseltmek için ısıya dayanıklı bir DNA polimerazı kullanan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknolojisi ile tanımlanan polimorfizmlere dayanan HLA tiplerini belirler (Tumer ve ark., 2019).

1- Sekansa özgü primer (SSP) tiplemesi: Bu teknik, PCR primerlerinin sadece belirli bir HLA aleline veya alel gruplarına bağlanmak üzere tasarlandığı belirli bir DNA sekansını hedefleyen ve büyüten sekansa spesifik primer çiftleri kullanır. Amplifiye edilmiş allellerin doğrulanması, agaroz jel elektroforezi ile görselleştirilen belirli bir primer çifti tarafından DNA amplifikasyonunun varlığı veya yokluğu iledir. Bu yöntemde kullanılan diziye özgü primerler spesifik hedeflere yöneliktir. Bu nedenle, amplifikasyonun varlığı belirlenmiş alellerin varlığına tekabül edecektir. Ticari olarak temin edilebilir primer çifti setleri, bir bireyin tam HLA tipini tanımlayabilir (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ ve -DP). Ölen donör tipleri hızlı sonuç verdiğinden bu yöntemin en yaygın uygulamasıdır. Bu teknik, DNA bazlı tipleme isimlendirmesinde (A * 01) düşük çözünürlüklü HLA tiplemesine izin verir. Dezavantajlı SSP yazması, çok sayıda örneğin test edilmesi için uygun değildir.

2- Sekansa özgü oligonükleotit probları (SSOP): Bu teknik klinik histo-uyumluluk laboratuvarlarında sıklıkla kullanılır. Bu yöntem, geniş bir şekilde üretilen, ekson ve lokus spesifik PCR ürünlerinde katı fazlı bir matristeki (yani, mikro-boncuklar) oligonükleotit problarını kullanan HLA polimorfizmlerini tanımlar. SSOP metodolojisi, DNA bazlı yazma sonuçları ile düşük ila yüksek seviye çözünürlük (antijen seviyesi yazarak) sağlar. Bu metodoloji çok sayıda numuneyi gruplar halinde test etmek için uygundur.

3- Sıra tabanlı yazma (SBT): Bu teknik birkaç farklı platformda gerçekleştirilebilir. Bunlardan biri Sanger tabanlı DNA dizilimi ve diğer platformların gelecek nesil dizilemede kendi temelleri var. SBT tiplemesinin en yaygın uygulaması kök hücre nakli alıcıları ve donörleri için alel düzey HLA tiplemesini belirlemektir. Bir allel, bir gen için benzersiz bir nükleotit sekansı anlamına gelir. DNA tabanlı tipleme isimlendirmesi ile alel çözünürlüğü, mevcut bir alel adındaki tüm rakamları kullanır. (A * 01: 01: 01: 01). Bu metodoloji yeni allel dizilerinin onaylanmasına izin verir.

4-NGS (next generation sequance)-(Yeni Nesil Dizileme)

HLA tipleme metodları geliştikçe ve moleküler HLA tiplemesi serolojik metodolojinin yerine geçtikçe, HLA nomenklatürü, gelişmiş tipleme metodolojilerinin çıktısının karmaşıklığını yansıtacak şekilde değişmiştir (Parham, 2018; Stevens, 2010; Wieczorek ve ark., 2017).

5-TGS-Üçüncü Nesil Dizileme

TGS (Third Generation Sequencing) veya Üçüncü Nesil Dizileme, DNA ve RNA moleküllerini parçalamadan ve çoğaltmaya (PCR amplifikasyonu) gerek duymadan tek bir molekül seviyesinde gerçek zamanlı olarak okuyabilen ileri bir teknolojidir. İkinci nesil dizileme (NGS/SGS) yöntemleri DNA'yı küçük parçalara bölüp (100-300 baz) okurken, TGS bu sınırları aşarak "Uzun Okuma" (Long-Read Sequencing) yapabilmektedir.

NGS ve TGS Arasındaki Teknik Farklar

İkinci Nesil Dizileme (NGS), DNA'yı kısa parçalara ayırarak yüksek doğrulukla okur. Ancak, HLA bölgesi gibi çok değişken (polimorfik) ve tekrarlayan dizilerin yoğun olduğu bölgelerde, bu kısa okumalar "hizalama hatalarına" yol açabilmektedir (Hosomichi ve ark., 2016).

Üçüncü Nesil Dizileme (TGS) teknolojileri, özellikle Pacific Biosciences (PacBio) ve Oxford Nanopore (ONT), ve BGI (MGI Tech)-stLFR Nanoball Sequencing "Uzun Okuma" (Long-read) kabiliyeti sayesinde bu sorunu çözer. TGS, DNA'yı parçalamadan doğrudan tek molekül üzerinden okuduğu için genetik fazlamayı (phasing) hatasız bir şekilde gerçekleştirebilir (Bleidorn, 2016).

2024 yılında yapılan geniş kapsamlı çok merkezli bir çalışma Oxford Nanopore (ONT) teknolojisinin klinik laboratuvarlardaki güvenilirliğini kanıtlamıştır. Buhler ve ark. çalışmalarında, NanoTYPE™ kitleri kullanılarak 11 HLA lokusu (Sınıf I ve II) analiz edilmiş ve geleneksel NGS ile %99.58 oranında tam uyum saptanmıştır (Hosomichi ve ark., 2016).

TGS'nin en büyük yeniliği hızdır. 2024 ve 2025 yılındaki incelemeler, TGS'nin (özellikle Nanopore'un) hızı sayesinde, zamanın çok kısıtlı olduğu kadavradan organ nakli süreçlerinde "yüksek çözünürlüklü" (high-resolution) tiplendirme yapabildiğini vurgulamaktadır. Geleneksel NGS bu süreç için çok yavaş kalırken, TGS'nin gerçek zamanlı veri akışı bu engeli aşmaktadır (Bleidorn, 2016; Geo ve ark., 2024).

TGS'nin Avantajları ve Geleceği

TGS'nin en büyük avantajı, PCR amplifikasyonuna ihtiyaç duymamasıdır. Bu durum, GC-zengin bölgelerdeki yanlılığı (bias) ortadan kaldırır ve aynı zamanda epigenetik modifikasyonların (DNA metilasyonu gibi) doğrudan saptanmasına olanak tanır **(**Warren & Birol, (2025). HLA tiplendirmesinde TGS kullanımı, özellikle kemik iliği nakillerinde tam uyumlu donör seçiminde en yüksek çözünürlüğü (allele-level) garanti eder.

TGS'nin en büyük yeniliği hızdır. 2024 ve 2025 yılındaki incelemeler, TGS'nin (özellikle Nanopore'un) hızı sayesinde, zamanın çok kısıtlı olduğu kadavradan organ nakli süreçlerinde "yüksek çözünürlüklü" (high-resolution) tiplendirme yapabildiğini vurgulamaktadır. Geleneksel NGS bu süreç için çok yavaş kalırken, TGS'nin gerçek zamanlı veri akışı bu engeli aşmaktadır ((Svrzikapa N & Boyanapalli, (2023).; Geo ve ark., 2024)).

2025 yılındaki en yeni protokoller, TGS'nin sadece baz dizilimini değil, aynı zamanda HLA genlerindeki metilasyon profillerini (epigenetik işaretler) de doğrudan okuyabildiğini göstermektedir. Bu, nakil sonrası doku reddi riskini anlamada yeni bir katman açmaktadır **(**Warren & Birol, (2025).

SONUÇ

Human Lökosit Antijen (HLA) sistemi, bağışıklık yanıtının temel düzenleyicilerinden biri olup transplantasyon immünolojisi başta olmak üzere birçok klinik ve araştırma alanında merkezi bir öneme sahiptir. HLA genlerindeki yüksek polimorfizm, doğru ve yüksek çözünürlüklü tiplendirme yöntemlerini zorunlu kılmış; serolojik yaklaşımlardan moleküler ve dizileme temelli ileri teknolojilere uzanan gelişmeler, HLA analizlerinin doğruluğunu ve klinik değerini önemli ölçüde artırmıştır. Bu bağlamda, HLA biyolojisinin anlaşılması ve güncel tiplendirme teknolojilerinin etkin kullanımı, modern immünoloji ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının vazgeçilmez bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2021). Cellular and Molecular Immunology. 10th ed. Elsevier; 2021.

Arnaiz-Villena A, Karin M, Bendikuze N, Gomez-Casado E, Moscoso J, Silvera C, et al. (2001). HLA alleles and haplotypes in the Turkish population: relatedness to Kurds, Armenians and other Mediterraneans. *Tissue antigens*, *57*(4), 308–317. https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.2001.057004308.x

Bodis G, Toth V, Schwarting A. (2019). Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. Rheumatol Ther, Jun;5(1):5-20. doi: 10.1007/s40744-018-0100-z.

Cardoso CS, Alves H, Mascarenhas M, Gonçalves R, Oliveira P, Rodrigues P, Cruz E, de Sousa M, Porto G. (2002). Co-selection of the H63D mutation and the HLA-A29 allele: a new paradigm of linkage disequilibrium? Immunogenetics, 53(12), 1002–1008.

Ellis S. (2004). The cattle major histocompatibility complex: is it unique? Vet Immunol Immunopathol. ,102, 1-8.

Goldberg AC, Rizzo LV (2015). MHC structure and function – antigen presentation. Part 1. Einstein (Sao Paulo). 2015; 13(1):153-6. doi: 10.1590/S1679-45082015RB3122.

Geo JA, Miller TR, Smith AK. Advancements in HLA typing techniques and their impact on transplantation. J Clin Med. 2024;13(12):3541-3555. doi:10.3390/jcm13123541

Hariri D, Bordas J, Elkins M, Gallay B, Spektor , Hod-Dvorai R. (2023). The Role of the Duffy Blood Group Antigens in Renal Transplantation and

Rejection. A Mini Review. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*, *36*, 11725. https://doi.org/10.3389/ti.2023.11725

Holoshitz J. (2013). The quest for better understanding of HLAdisease association: scenes from a road less travelled by. Discov Med, 16(87), 93–101.

Hosomichi K, Shiina T, Tajima A, Inoue I. (2015). The impact of next-generation sequencing technologies on HLA typing. J Hum Genet, 60(11), 665-673. doi:10.1038/jhg.2015.102

Howell WM. (2014). HLA and disease: guilt by association. *International journal of immunogenetics*, *41*(1), 1–12. https://doi.org/10.1111/iji.12088 https://hla.alleles.org/

Jurewicz MM, Stern LJ. (2019). Class II MHC antigen processing in immune tolerance and inflammation. *Immunogenetics*, *71*(3), 171–187. https://doi.org/10.1007/s00251-018-1095-x

Kayhan B, Kurtoglu EL, Taskapan H, Piskin T, Sahin I, Otlu G, Unal B. (2013). HLA-A, -B, -DRB1 allele and haplotype frequencies and comparison with blood group antigens in dialysis patients in the East Anatolia region of Turkey. *Transplantation proceedings*, *45*(6), 2123–2128. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.03.034

Khan MA. (2023). HLA-B*27 and Ankylosing Spondylitis: 50 Years of Insights and Discoveries. Current rheumatology reports, 25(12), 327–340. https://doi.org/10.1007/s11926-023-01118-5

Kelly A,Trowsdale J. (2017). Introduction: MHC/KIR and governance of specificity. *Immunogenetics*, *69*(8-9), 481–488. https://doi.org/10.1007/s00251-017-0986-6 Klein J, Sato A (2000). The HLA System— First of Two Parts. N Engl J Med 2000; 343:702-9.

Khoshbakht S, Başkurt D, Vural A, Vural S. (2023). Behçet's Disease: A Comprehensive Review on the Role of HLA-B*51, Antigen Presentation, and Inflammatory Cascade. International journal of molecular sciences, 24(22), 16382. https://doi.org/10.3390/ijms242216382

Leffell MS. (2002). MHC polymorphism: Coping with the allele explosion. Clinical and Applied Immunology Reviews, 3, 35-46.

Madden K, Chabot-Richards D. (2019). HLA testing in the molecular diagnostic laboratory. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, *474*(2), 139–147. https://doi.org/10.1007/s00428-018-2501-3

Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. (2010). Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue antigens*, *75*(4), 291–455. https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x

Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS, Zachary AA. (2018). HLA in transplantation. *Nature reviews. Nephrology*, *14*(9), 558–570. https://doi.org/10.1038/s41581-018-0039-xHLA in transplantation. Nat Rev Nephrol. 2018 Sep;14(9):558-570. doi: 10.1038/s41581-018-0039-x.

Morandi SC, Herzog EL, Munk M, Kreuzer M, Largiadèr CR., Wolf S, et al. (2024). The gut microbiome and HLA-B27-associated anterior uveitis: a case-control study. Journal of neuroinflammation, 21(1), 120. https://doi.org/10.1186/s12974-024-03109-4

Nagit RE, Bratoiu I, Cianga C, Pavel-Tanasa ., Rezus E, Cianga P. (2025). Expanding the Genetic Framework: Insights into Non-HLA-B27 Contributions to Axial Spondylarthritis. Medicina, 61(5), 793. https://doi.org/10.3390/medicina61050793).

Owen JA, Punt J, Stanford SA, Jones PP. (2013). Kuby Immunology 7th ed. New York, NY: WH Freeman and Co, 2013, 261-298.

Özbolat G, Dündar E, Yenilmez AT. (2014). İnsan Lökosit Antijenleri, Yapı ve İşlevleri. Archives Medical Review Journal, 23(3), 387-397. https://doi.org/10.17827/aktd.97054

Parham P. (2018). Molecular definition of the transplantation antigens. FEBS J, 285(15), 2728-2745. doi: 10.1111/febs.14474.

Parthasarathy R, Santiago F, McCluskey P, Kaakoush NO, Tedla N, Wakefield D. (2023). The microbiome in HLA-B27-associated disease: implications for acute anterior uveitis and recommendations for future studies. Trends in microbiology, 31(2), 142–158. https://doi.org/10.1016/j.tim.2022.08.008

Reveille JD. (2014). An update on the contribution of the MHC to as susceptibility. Clin Rheumatol , 33(6), 49–757.

Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JH, Flicek P, Parham P, Marsh SGE The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases Nucleic Acids Research 2015; 43:D423-431.

Saruhan-Direskeneli G, Uyar FA, Bakar Ş, & Eraksoy M. (2000) Molecular analysis of HLA-DRB1,-DQA1 and-DQB1 polymorphism in Turkey. Tissue Antigens ,55, 171-174.

Stevens CD. (2010). Clinical immunology and serology : a laboratory perspective. In: Stevens, CD. Nature of Antigens and Major Histocompatibility Complex. Philadelphia, USA. 3rd ed, 39-48.

Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. (2009)The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. J Hum Genet, 54, 15–39.

Svrzikapa N, Boyanapalli R. (2023). Full-Length Transcript Phasing with Third-Generation Sequencing. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, *2590*, 49–57. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2819-5_3

Tumer G, Simpson B, Roberts TK. Genetics, Human Major Histocompatibility Complex (MHC). (2019) StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Jan-.2019 Apr 5.

Unanue ER, Turk V, Neefjes J. (2016). Variations in MHC Class II Antigen Processing and Presentation in Health and Disease. *Annual review of immunology*, *34*, 265–297. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055420

Uyar FA, Dorak MT, and Saruhan-Direskeneli G. (2004). Human leukocyte antigen-A, -B and -C alleles and human leukocyte antigen haplotypes in Turkey: relationship to other populations. *Tissue antigens*, *64*(2), 180–187. https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2004.00258.x

van Meijgaarden KE, Haks MC, Caccamo N, Dieli F, Ottenhoff TH, Joosten SA. (2015). Human CD8+ T-cells recognizing peptides from Mycobacterium tuberculosis (Mtb) presented by HLA-E have an unorthodox Th2-like, multifunctional, Mtb inhibitory phenotype and represent a novel human T-cell subset. PLoS pathogens, 11(3), e1004671. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004671

Warren, RL, Birol I. (2025). Streaming Long-Read Sequence Alignments for HLA Predictions Using HLAminer. *Current protocols*, *5*(3), e70124. https://doi.org/10.1002/cpz1.70124

Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F, Freund C . (2017). Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. Front Immunol, 17;8:292.

Yongzhi Xi. (2014). HLA and Associated Important Diseases. Edited by: Yongzhi Xi. ISBN 978-953-51-1230-3, Published 2014-03-19.

MİKROBİYOLOJİDE METAGENOMİK TANI YÖNTEMLERİ: KLİNİK TANISAL BİYOLOJİDE YENİ UFUKLAR

Emine YEŞİLYURT

- Kurum Bilgisi: Mikrobiyoloji AD, Yozgat Bozok Üniversitesi, Yozgat/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-6100-0480
- Mail: emineyesilyurt2001@yahoo.com

1. GİRİŞ: Tanımlar Ve Tanısal Biyolojide Paradigma Değişimi

Metagenomik, laboratuvarda kültür yapılmasına gerek kalmadan, doğrudan çevresel veya klinik örneklerden elde edilen tüm mikrobiyal toplulukların genetik materyalinin, yani metagenomun, bir bütün olarak analiz edilmesini ifade eden, kültüre bağımlı olmayan bir tanısal yaklaşımdır. Bu yöntem, nükleotit dizisinin analizi aracılığıyla karmaşık mikrop popülasyonunun araştırılmasında kullanılır.

Bu kavram ilk olarak 1998 yılında Handelsman ve arkadaşları tarafından toprak mikrobiyotasının toplam genetik kompozisyonunu tanımlamak için kullanılmıştır. Bu bütüncül yaklaşım, mikrobiyal ekosistemlerin taksonomik bileşimini, evrimsel tarihini ve kritik öneme sahip fonksiyonel ve metabolik özelliklerini sorgulamaya olanak tanır (Bai ve ark.,2024). Fonksiyonel sorgulama yeteneği, patojenlerin sadece taksonomik adlarını değil, aynı zamanda antibiyotik direnç genleri ve virülans faktörleri gibi klinik açıdan önemli genetik unsurlarını da tespit etmeyi hedefler.

Mikrobiyoloji biliminde son yılların en önemli kavramlarından biri olan "mikrobiyom" terimi, 1958 Nobel ödülü sahibi Joshua Lederberg tarafından ortaya atılmıştır. Vücudumuzda yaşayan kommensal, simbiyotik ve patojen mikroorganizmaların oluşturduğu ekolojik topluluğa mikrobiyota, bu topluluğun sahip olduğu genetik materyale ise mikrobiyom denir. Bu iki terim sıklıkla aynı anlamda kullanılsa da, mikrobiyota canlıların topluluğu iken, mikrobiyom bu topluluğun genetik haritasıdır.

Post-genom çağında, insan genomunun deşifre edilmesinden sonra, mikroorganizmaların insan genomunu yaklaşık 100 kat çoğalttığı ve mikrobiyomdaki gen sayısının insan genomundaki gen sayısından 150 kat daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Bu durum, sağlık ve hastalık mekanizmalarının tam olarak anlaşılabilmesi için, insan vücudu ile birlikte yaşayan mikroorganizmaların, bir "süperorganizma" kompleks interaktif sistemi olarak ele alınması görüşünü doğurmuştur. Bu alandaki öncü çalışma olan İnsan Mikrobiyom Projesi (HMP), 2007 yılında metagenomik yaklaşımla çalışmaya başlamıştır.

Klinik mikrobiyoloji, Pasteur tarafından geliştirilen standart kültür yöntemlerinden, çağımızın hızlı ve kapsamlı "Olay Yeri İnceleme (CSI)" tekniklerine geçişin kaçınılmaz olduğu kritik bir yol ayrımındadır. Çevresel

örneklerden yapılan çalışmalar, kültür yöntemlerinin bir örnekteki bakteri ve arke türlerinin %1'inden daha azını saptayabildiğini göstermiştir.

Yeni Nesil Dizileme (NGS) teknolojileri, metagenomiğin klinik tanıda uygulanmasının temelini oluşturur. NGS, milyonlarca hatta milyarlarca DNA dizisinin paralel olarak ve yüksek verimle sıralanmasını sağlayarak, tanısal süreçte yüksek işlem hacmi ve çözünürlük avantajı sunar. Bu kültürden bağımsız tanı yaklaşımı, özellikle yavaş büyüyen, kültür edilemeyen, biyofilm toplulukları halinde bulunan veya yeni tanımlanmamış patojenlerin hızla ve kapsamlı bir şekilde tanımlanması için hayati öneme sahiptir (Bai ve ark.,2024).

2. Metagenomik Dizileme Yöntemlerinin Mekanizmaları

Metagenomik analiz, güvenilir klinik sonuçlar elde etmek için deneysel iş akışı, ön-işleme, dizileme analizi, işlem sonrası ve doğrulama aşamalarından oluşan titizlikle standardize edilmiş bir iş akışını takip eder.

2.1. Metagenomik İş Akışının Temel Aşamaları

Numune Toplama ve Nükleik Asit İzolasyonu: Yüksek kalitede numune (tam kan, plazma, balgam, BOS veya doku) toplama ve DNA/RNA izolasyonu, sonuçların doğruluğunu doğrudan etkileyen kritik ilk adımdır. Patojenlerin geniş bir spektrumunu (virüsler, bakteriler, mantarlar) kapsamak için genellikle kimyasal ve mekanik yöntemlerin birleşimi kullanılır.

Kütüphane Hazırlama: İzole edilen nükleik asitler, dizileme platformuna uyumlu hale getirilmek üzere fragmentlere ayrılır ve adaptörlerle etiketlenir.

Dizileme: Hazırlanan kütüphanedeki nükleik asit parçaları, yüksek hızda ve hassasiyette okunur.

Veri Analizi (Biyoinformatik): Elde edilen büyük veri setleri, biyoinformatik araçlarla analiz edilerek referans genomlarla karşılaştırılır ve klinik olarak anlamlı sonuçlara dönüştürülür.

2.2. Temel Dizileme Yaklaşımları: Shotgun vs. Hedefli

Metagenomik dizileme, uygulanan protokole göre iki ana yaklaşıma ayrılır: hecefsiz (Shotgun) ve hedefli (Targeted) yaklaşımlar.

2.2.1. Hecefsiz (Shotgun) Metagenomik (Untargeted mNGS)

Shotgun metagenomik dizileme, mikrobiyal numunenin içerdiği tüm DNA'yı mekanik parçalama yoluyla rastgele fragmanlara ayırarak diziler. Bu yaklaşım, karmaşık mikrobiyal toplulukların genom dizileri hakkında herhangi bir ön bilgiye ihtiyaç duymadan tanımlanmasına olanak tanıyan, kültüre bağımsız güçlü bir araçtır. Shotgun dizileme, toplulukların bileşimi hakkında kantitatif bilgi sunmanın yanı sıra, daha önce tanımlanmamış veya yeni patojenlerin keşfi için en güçlü yöntemdir.

Shotgun dizileme verilerinin analizi, okumaya dayalı (read-based) ve montaja dayalı (assembly-based) profilleme olmak üzere iki temel yöntemi içerir. Montaja dayalı yaklaşımlar, özellikle bilinmeyen ve kültür edilemeyen mikroorganizmaların tam genomlarını yeniden yapılandırmak (*de-novo assembly*) ve bireysel genetik içerik hakkında derin bilgiler sağlamak için önemlidir.

Hedefli NGS (tNGS), NGS'nin klinik uygulamalara daha uygun, optimize edilmiş bir çözümü olarak ortaya çıkmıştır (patojen mNGS 2.0 dönemi). tNGS, belirli patojenik mikroorganizmaların çoğalmasını hedefleyerek (örneğin 16S rRNA geninin hiperdeğişken bölgeleri veya özel patojen panelleri) seçici dizileme yapar.

tNGS'nin temel avantajları, tespit hassasiyetini önemli ölçüde artırması ve klinik numunelerde yaygın olan konakçı nükleik asitlerinden kaynaklanan girişimi (gürültüyü) büyük ölçüde ortadan kaldırmasıdır. Bu, maliyet etkinliği ve hız açısından rutin tanı süreçleri için daha cazip bir alternatif sunar.

Hedefli dizileme protokolleri, amplikon tabanlı veya yakalama tabanlı stratejileri kullanabilir. Yakalama tabanlı yaklaşımlar, problar kullanarak hedef dizileri yakalar ve problardan %10-20'lik dizi farklılıklarını (mismatch) tolere etme yeteneğine sahiptir. Bu yüksek tolerans, PCR'nin uyumsuzluğa karşı daha düşük toleransından üstündür ve yeni mutasyon geçirmiş veya nispeten farklı suşların tespitinde amplikon hatası riskini minimize eder (Budd ve ark.,2024).

16S ribozomal RNA (rRNA) geni, prokaryotik yaşamın içinde her yerde bulunur ve moleküler kronometre olarak adlandırılır. 16S rRNA dizileme, bakteri ve arkelerin taksonomik incelemesinde yaygın bir yöntemdir. Bu gen, V1'den V9'a kadar olan çok değişken bölgelere sahiptir;

bu değişkenlik, organizmaları cins ve hatta tür düzeyinde tanımlamayı sağlar.

Ancak, 16S rRNA dizilemesi sadece bakteri ve arkeleri kapsar ve shotgun metagenomiğin aksine, virüsler, mantarlar ve tek hücreli ökaryotlar hakkında bilgi sağlamaz. Bu yöntemde, topluluk profili oluşturmak için 16S rRNA geninin değişken bölgelerinden PCR ile amplifikasyon yapılır ve sekans elde edilir.

3. Ngs Platformları Ve Klinik Performans Kıyaslamaları

Klinik metagenomik tanının başarısı, seçilen Yeni Nesil Dizileme (NGS) platformunun operasyonel kriterlerine—hız (Dönüş Süresi, TAT), hassasiyet (Detection Limit), özgüllük ve maliyet etkinliği—dayanmaktadır. Başlıca klinik NGS platformları Illumina, Oxford Nanopore Technologies (ONT) ve MGI (DNBSEQ) tarafından sunulmaktadır.

Oxford Nanopore Technologies (ONT) cihazları (örneğin MinION, PromethION), gerçek zamanlı veri toplama ve analiz imkanı sunarak hız avantajı sağlar. ONT protokolleri en hızlı kütüphane hazırlama süresini sunmaktadır (5 saatten biraz fazla). Bu hızlı sonuç alma yeteneği, ONT'yi acil tanı durumları için operasyonel olarak cazip kılmaktadır. Illumina'nın iSeq, MiniSeq ve MiSeq gibi masaüstü sekansörleri de küçük genom dizileme ve amplikon tabanlı uygulamalar için uygundur (Guevara-Vega ve ark.,2024).

Hassasiyet açısından, Twist Comprehensive Viral Research Panel (CVRP) gibi yakalama tabanlı hedeflenmiş NGS (tNGS) panelleri, untargeted Illumina dizilemeye göre en az 10-100 kat, untargeted ONT'ye göre ise 100-1000 kat daha yüksek hassasiyet göstererek en üstün performansı sergilemiştir. Twist CVRP, düşük viral yükleri (60 genom kopyası/ml (gc/ml)) bile tespit edebilir.

Untargeted Illumina protokolü, untargeted ONT protokolünden daha düşük viral yükleri tespit etme eğilimindedir. Örneğin, untargeted Illumina, 600 gc/ml'de altı virüsün beşini, 60 gc/ml'de ise bir virüsü tespit edebilmişken, untargeted ONT, bu düşük viral yüklerde (600–6,000 gc/ml) Illumina ile karşılaştırılabilir hassasiyete ulaşmak için daha uzun ve maliyetli dizileme derinliği gerektirmektedir.

Klinik tanıda özgüllük (düşük yanlış pozitif oranı) hayati öneme sahiptir. Untargeted ONT, uzun okuma yeteneği sayesinde taksonomik sınıflandırıcılar için daha net atamalar yapabildiğinden, untargeted Illumina'ya kıyasla genellikle daha az yanlış pozitif tür belirlemiştir. Illumina ve Twist CVRP gibi kısa okuma sistemlerinde, yüksek sayıda yanlış pozitif tür tespit edilme eğilimi vardır. Yanlış pozitif oranlarını düşürmek için, numune ve negatif kontrol arasındaki okuma sayısı oranı (RPMR) ve mikrobiyal okuma oranı (PMR) gibi sağlam, standardize edilmiş eşiklerin uygulanması zorunludur.

Düşük viral yüke sahip numunelerin (60–600 gc/ml) tespiti söz konusu olduğunda, Twist CVRP gibi hedefli metagenomik yöntemler, gerekli derinliğin daha düşük olması nedeniyle en hızlı ve en maliyet etkin protokollerdir. Untargeted bir yaklaşım gerektiğinde, ONT, az sayıda numune (altıdan az) ve yüksek mikrobiyal yük durumunda en hızlı ve en ucuz alternatif olabilir. Ancak daha yüksek hacimli veya düşük viral yüklü numuneler için gereken dizileme derinliğinden dolayı Illumina daha uygun maliyetli olabilir.

4. Biyoinformatik: Kritik Darboğazlar Ve Hesaplamalı İnovasyonlar

Metagenomik, yüksek boyutlu biyolojik verilerin üretildiği ve yönetildiği, yoğun bir hesaplama ve biyoinformatik uzmanlığı gerektiren bir alandır. Dizileme teknolojilerindeki ilerlemeler, Petabayt (PB) düzeyinde veri birikimine yol açmıştır; bu da yüksek depolama kapasitesi, hızlı veri transferi ve güçlü istatistiksel analiz ihtiyacını beraberinde getirmiştir.

Klinik numunelerde, özellikle cerrahi veya yara örnekleri gibi yüksek oranda insan hücresi içeren örneklerde, konakçı (insan) DNA kontaminasyonu yaygındır. Bu kontaminasyon, dizileme okumalarının büyük bir kısmını oluşturarak, patojen tespiti için gereken dizileme derinliğini anlamsız hale getirebilir ve sürecin maliyetini tahmini olarak %90'a kadar artırabilir.

Bu nedenle, biyoinformatik iş akışının ilk ve en kritik adımı, dizileme sonrasında konakçı DNA'sının hesaplamalı olarak doğru bir şekilde çıkarılmasıdır. Konakçı materyali önceden çıkarmak için süzme (filtrasyon) veya kimyasal/enzimatik işlemler uygulansa da, bu işlemler hücre içi virüslerin veya hücre dışı DNA/RNA'nın tespit hassasiyetini azaltabilir (Pereira ve ark.,2024).

Metagenomik analizdeki birincil darboğazlardan biri, tüm mikrobiyal genomların mevcut veri tabanlarında (örneğin NCBI) bulunmamasıdır. Karmaşık ekosistemlerden alınan, kültür edilemeyen yeni filotipler ve bilinmeyen türler, veri tabanı eksikliği nedeniyle doğru taksonomik ve işlevsel atama yapılamadığı için "mikrobiyal karanlık madde" olarak gizli kalmaktadır.

Ayrıca, Kraken gibi k-mer tabanlı sınıflandırıcılar, kısa okumaların doğru atamasında çapraz haritalama nedeniyle yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. Bu sorunu aşmak için RPMR ve PMR gibi standardize edilmiş eşiklerin uygulanması gereklidir.

Bu zorlukları aşmak için hesaplamalı düşünme (computational thinking) yeteneği kritik öneme sahiptir; bu, problemleri çözmek için algoritmik çözümler geliştirmeyi içerir. Yeni algoritmalar, taksonomik ayrımı iyileştirmeye çalışmaktadır. Örneğin, Oligotyping ve Minimum Entropi Ayrışımı (MED) gibi enformasyon teorisi tabanlı yaklaşımlar, yüksek verimli dizileme okumalarındaki çok küçük nükleotid varyasyonlarını dahi tespit ederek taksonomik ayrımı iyileştirmeye yardımcı olur (Madden ve ark.,2024).

Fonksiyonel metagenomik ise sadece taksonomik bileşimi değil, aynı zamanda antibiyotik direnci genleri ve virülans faktörleri gibi işlevsel genleri de tespit etmeyi hedefler. Bu, patojenin adının yanı sıra biyolojik süreçlerini de karakterize etmeye izin verir ve tanısal sonucun klinik bağlamda anlamlı hale getirilmesi için esastır.

Metagenomik veri analizinde kullanılan yazılımlar genellikle büyük miktarda bilgi işlem kaynağına ihtiyaç duyar. Yaygın kullanılan taksonomik sınıflandırıcılar arasında Kraken2 (k-mer tabanlı, LCA), MEGAN (LCA), Kaiju (protein sınıflandırıcı) ve metaMix (Bayesci karışım modelleri) bulunmaktadır.

Veri kümelerinin faydasını ve gelecekteki yeniden kullanılabilirliğini en üst düzeye çıkarmak için, numune toplama, dizileme, deney ayrıntıları ve birincil dizileme sonuçlarından hesaplanan analizler hakkında Meta verilerin (tarih, numune tipi, laboratuvar protokolü gibi) paylaşılması ve yönetilmesi kritik öneme sahiptir (Guevara-Vega ve ark.,2024).

5 Klinik Uygulamalar ve Gelecek Vizyonu

Metagenomik, enfeksiyon ve kronik sistemik hastalıkların teşhisinde büyük bir potansiyel taşımaktadır.

Metagenomik dizileme, bilinmeyen etiyolojiye sahip enfeksiyonların hızla teşhis edilmesi için vazgeçilmezdir. SARS-CoV-2 pandemisinde, metagenomik ve metatranskriptomik yaklaşımlar, yeni ortaya çıkan patojenlerin genomlarının, ilk vakanın hastaneye yatışından sonraki saatler veya günler içinde tanımlanabilmesine olanak sağlamıştır. Bu, bir pandeminin halk sağlığı ve epidemiyolojik boyutunun gerçek zamanlı olarak izlenmesini sağlamıştır (Förnvik ve ark.,2024).

Shotgun metatranskriptomikleri, sadece viral genomu değil, aynı zamanda ikincil enfeksiyonlar (bakteriyel/fungal) ve konakçı immün sistem reaksiyonu hakkında da fikir verebilme potansiyeline sahiptir, bu da tedavi kararları üzerinde önemli etkilere sahiptir.

Metagenomik analizler, mikrobiyom testleri aracılığıyla, mikrobiyal toplulukların insan sağlığı üzerindeki etkisini incelemektedir. Mikrobiyota, trilyonlarca mikroorganizma içerir ve sindirimden bağışıklık sistemine kadar birçok hayati fonksiyonu düzenler. Bu topluluktaki dengesizlik (*disbiyoz*), birçok kronik hastalıkla ilişkilidir.

İBH (Crohn hastalığı ve Ülseratif Kolit), gastrointestinal sistemin kronik inflamasyonu ile karakterize edilen hastalıklardır. Metagenomik çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitliliğin azalmasının, İBH, obezite ve Tip 2 diyabet dahil olmak üzere çeşitli kronik hastalıklarla güçlü bir bağlantısı olduğunu göstermiştir. Örneğin, bağırsak sağlığı sensörü olarak bilinen, oksijene aşırı duyarlı bir anaerop olan *Faecalibacterium prausnitzii*'nin azalması, Chron hastalığı ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (McDonald ve ark.,2024).

Bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki güçlü iletişim yolu olan "bağırsak-beyin ekseni" üzerinden, mikrobiyomun zihin sağlığı için kritik bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Mikrobiyota, mutluluk hormonu serotonin dahil olmak üzere nörotransmitterlerin üretiminde etkilidir. Mikrobiyom dengesizliği; depresyon, anksiyete, otizm, Alzheimer ve Parkinson gibi nörolojik ve psikiyatrik sorunlarla ilişkilendirilmiştir. Bu durum, anti-inflamatuar ilaçların bazı depresyon hastalarına fayda sağlayabilmesi gerçeğiyle de desteklenmektedir (Li, ve ark.,2024).

Metagenomik (DNA), metatranskriptomik (RNA ekspresyonu), metaproteomik (protein çevrilmesi) ve metabolomik (metabolitler) gibi omik yaklaşımların entegre edilmesi (*multi-omik teknoloji*), karmaşık mikrop topluluklarının sadece kimliğini değil, aynı zamanda fonksiyonel olayları ve çevreyi nasıl etkilediğini de anlamamızı sağlayan "moleküler ekosistem biyolojisi" yaklaşımını güçlendirir. Bu bütüncül sistem yaklaşımı, kişiselleştirilmiş tıp ve diş hekimliği için kritik bir yol açmaktadır.

Metagenomik kültürden bağımsız bir yöntem olsa da, kültüromik (kültür + MALDI-TOF MS) ile birleştirilmesi, tanısal gücü artırır. Bu sinerji, özellikle taksonomik olarak zorlu ve kültür edilemeyen anaerobların taksonomik pozisyonu, tiplendirilmesi, virülans ve direnç genlerinin araştırılmasına önemli katkılar sunar. Yeni kültür besiyerleri kullanılarak, zorunlu anaeroblar (örneğin *Ruminococcus gnavus*) bile aerobik olarak üretilebilmiş ve *Bacteroides thetaiotaomicron*'un metronidazole duyarlılığı gibi önemli klinik veriler elde edilebilmiştir (Budd ve ark.,2024).

Metagenomiğin getirdiği büyük veri hacmi ve karmaşık biyoinformatik analiz ihtiyacı, gelecekte bu disiplinlerarası bilgi birikimini barındıran Mikrobiyomoloji adında yeni bir uzmanlık dalının ortaya çıkmasını kaçınılmaz kılmaktadır. Klinik mikrobiyolojinin, metagenomikle entegrasyonu, bilgiyi gerçek zamanda öğrenmeyi ve hasta başı testlerle klinik uyumu sağlamayı hedeflemektedir.

Louis Pasteur'ün "Son sözü söyleyecek olan mikroplardır" sözünün ışığında, metagenomik yaklaşımların özellikle anaerobların rolünü ortaya çıkarmasıyla birlikte, "Son sözü söyleyecek olan anaeroplardır" vizyonu, bu alandaki ilerlemelerin önemini vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

Bai, C., Liu, X., Wang, F., ve ark. (2024). Identification of immune-related biomarkers for intracerebral hemorrhage diagnosis based on RNA sequencing and machine learning. *Frontiers in immunology*, 15, 1421942. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1421942

Budd, J., Baker, K., Karoune, E., ve ark. (2024). A large-scale and PCR-referenced vocal audio dataset for COVID-19. *Scientific data*, 11(1), 700. https://doi.org/10.1038/s41597-024-03492-w

Förnvik, D., Borgquist, S., Larsson, M., Zackrisson, S., Skarping, I. (2024). Deep learning analysis of serial digital breast tomosynthesis images in a prospective cohort of breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy. *European journal of radiology*, 178, 111624. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2024.111624

Guevara-Vega, M., Rosa, R. B., Caixeta, D. C., ve ark. (2024). Salivary detection of Chikungunya virus infection using a portable and sustainable biophotonic platform coupled with artificial intelligence algorithms. *Scientific reports*, 14(1), 21546. https://doi.org/10.1038/s41598-024-71889-z

Li, G., Zhang, Y., Li, K., ve ark. (2024). Transformer-based AI technology improves early ovarian cancer diagnosis using cfDNA methylation markers. *Cell reports. Medicine*, 5(8), 101666. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101666

Madden, G. R., Boone, R. H., Lee, E., Sifri, C. D., Petri, W. A., Jr (2024). Predicting Clostridioides difficile infection outcomes with explainable machine learning. *EBioMedicine*, 106, 105244. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105244

McDonald, C., Taylor, D., Masawi, G. M., ve ark. (2024). Developing a Machine-Learning 'Smart' PCR Thermocycler, Part 1: Construction of a Theoretical Framework. *Genes*, 15(9), 1196. https://doi.org/10.3390/genes15091196

Pereira, A. R., Redzic, N., Van Vooren, S., ve ark. (2024). Development, Validation, and Implementation of an Augmented Multiwell, Multitarget Quantitative PCR for the Analysis of Human Papillomavirus Genotyping through Software Automation, Data Science, and Artificial Intelligence. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*, 26(9), 781–791. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2024.05.012

MİKROBİYOLOJİDE VİRAL GENOMİK SÜRVEYANS VE YENİ DİZİLEME YAKLAŞIMLARI

Emine YEŞİLYURT

- Kurum Bilgisi: Mikrobiyoloji AD, Yozgat Bozok Üniversitesi, Yozgat, /TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-6100-0480
- Mail: emineyesilyurt2001@yahoo.com

1. Giriş: Reaktif Tanıdan Proaktif Genomik İstihbarata Geçiş

Viral genomik sürveyans, modern halk sağlığı güvenliğinin köşe taşı haline gelmiştir. Yeni Nesil Dizileme (NGS) teknolojilerinin ortaya çıkışı, virolojiyi temelden dönüştürerek veri toplamayı yalnızca hedefe yönelik tespitten, kapsamlı, yüksek çözünürlüklü genomik istihbarata taşımıştır. NGS, artık virolojik uygulamalarda tercih edilen bir yöntem olarak kabul edilmektedir; zira yeni virüslerin tanımlanmasını, tam veya tama yakın viral genom dizilerinin yeniden yapılandırılmasını ve viral evrimin derinlemesine analizini sağlamaktadır.

Bu köklü değişim, özellikle SARS-CoV-2 pandemisi sırasında somutlaşmıştır. Viral salgınların dinamiklerini anlama ve kontrol önlemlerinin etkinliğini değerlendirmede hızlı ve büyük ölçekli virüs genom dizilimi esastır. NGS'nin sağladığı en önemli avantaj, patojen bilinmeyen veya yeterince tanımlanmamış olsa bile, doğrudan klinik örneklerden veya kültürel preparatlardan yola çıkarak tam uzunlukta viral genomların yeniden yapılandırılabilmesidir. Bu yetenek, moleküler tanı testlerinin hızla geliştirilmesine ve küresel hazırlık stratejilerinin tasarlanmasına doğrudan katkıda bulunmuştur. Modern sürveyans, ortaya çıkan varyantları hızla takip etmek, bulaşıcılıklarını, virülanslarını ve bağışıklıktan kaçınma potansiyellerini değerlendirmek için yüksek verimli genomik verilere dayanmak zorundadır.

2. NGS Teknolojileri: Karşılaştırmalı Analiz ve Hibrit Optimizasyon

Viral genomik sürveyans ve viromik analizler alanında, tek bir dizileme platformunun tüm operasyonel ve teknik gereksinimleri aynı anda karşılayabileceği varsayılmaz. Bu nedenle, en uygun stratejinin seçimi, projenin özgün bilimsel hedefleri ve biyolojik numunenin kısıtlamaları (örnek tipi, viral yük ve RNA kalitesi gibi) dikkate alınarak dinamik olarak belirlenmelidir (Cook ve ark.,2024).

Illumina platformları, küresel ölçekte yüksek hacimli genomik sürveyansın temel iş yükünü üstlenmektedir.

Doğruluk ve Güvenilirlik: Illumina'nın birincil stratejik avantajı, doğası gereği yüksek doğruluğu ve düşük hata oranıdır (Q30+). Bu, onu tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP) tanımlama ve büyük ölçekli varyant takibi için referans standart haline getirir. Karşılaştırmalı viromik

çalışmalarda, tek bir teknoloji seçilecekse, Illumina'nın tamamen çözümlenmiş viral genomları kurtarmadaki üstün yeteneği ve yanlış genomları minimize etme kapasitesi nedeniyle tercih edildiği tespit edilmiştir. Halk sağlığı kararları veri güvenilirliğine dayandığından, hata minimizasyonu esastır.

Kısıtlamalar: Tipik olarak 150-300 baz çifti olan kısa okuma uzunluğu, karmaşık viromların *de novo* montajında zorluk çıkarır ve genellikle fragmente sonuçlara yol açar. En önemlisi, Illumina, büyük genomik değişiklikleri doğru bir şekilde çözümleyemez veya viral popülasyonlardaki karmaşık varyantları (haplotipleri) güvenilir bir şekilde fazlayamaz; bu yetersizlik yarı türlerin analizi için uzun okumaları zorunlu kılar (Da Silva ve ark.,2024).

Üçüncü nesil dizileme (özellikle Oxford Nanopore Technologies – ONT ve Pacific Biosciences – PacBio), kısa okuma kısıtlamalarını aşarak kompleks analizler için benzersiz yetenekler sunar.

Nanopore (ONT): ONT platformları (MinION, PromethION), taşınabilirlikleri ve gerçek zamanlı veri üretme yetenekleri sayesinde salgınlara hızlı yanıt için önemlidir. Ultra uzun okumalar, tekrarlayan bölgeleri aşmak, büyük genomik değişiklikleri çözümlemek ve haplotipleri fazlamak için kritiktir. ONT montajları, daha geniş viral çeşitliliği yakalamada üstünlük gösterir. Ancak, tek başına bir çözüm olarak kullanıldığında, daha yüksek hammadde gereksinimleri ve MDA (Çoklu Yer Değiştirme Amplifikasyonu) gibi amplifikasyon adımları nedeniyle biyolojik önyargı riski taşır. Ayrıca, ONT'nin daha yüksek okuma başına hata oranları (~%5), protein tahminlerinde hatalı durdurma kodonlarına yol açarak, NGS montajlarının protein uzunluğunu düşürebilir ve yanlış genom riski yaratabilir (Rambaut ve ark.,2020).

PacBio HiFi: PacBio'nun Yüksek Doğruluklu (HiFi) okumaları, uzun okumaları (10-25 kilobaz) yüksek doğrulukla (Q30+) birleştirerek, yüksek kaliteli tam genom rekonstrüksiyonu ve doğru varyant fazlaması sağlar.

Viral popülasyonların en doğru ve kapsamlı karakterizasyonu, kısa okuma doğruluğunu uzun okuma yeteneğiyle birleştiren karma (hibrit) dizileme yaklaşımlarıyla sağlanır (Korber ve ark.,2020).

Stratejik Birleşim: Hibrid yaklaşım, Illumina'nın yüksek doğruluğunu ONT veya PacBio'nun uzun menzilli bağlantı kapasitesiyle birleştirir. Bu, örnekler içindeki viral çeşitliliğin daha otantik bir temsilini elde etmek için

hayati öneme sahiptir. Uzun okumalar iskele görevi görürken, yüksek doğruluklu kısa okumalar uzun okuma konsensüs dizisini düzelterek (parlatarak) hata oranını düşürür. Bu strateji, hem en kısa (44,509 bp) hem de en uzun (320,253 bp) faj genomları dahil olmak üzere, en ekstrem genom boyutlarının bile başarılı bir şekilde monte edilmesi için teknik bir gereklilik olduğunu kanıtlamıştır (Alsuwairi ve ark.,2024).

3. Dizileme Stratejileri ve Uygulamaları

Dizileme stratejisi, projenin nihai hedefleri ve eldeki biyolojik numunenin türü tarafından yönlendirilmelidir.

Shotgun metagenomik ve metatranskriptomik dizileme, bilinmeyen veya yeterince tanımlanmamış patojenlerin genomlarının keşfi ve yeniden yapılandırılması için tercih edilen temel keşif aracıdır. Bu yaklaşım, virüsler, bakteriler ve konakçıya ait tüm nükleik asitleri sorgular.

Uygulama: Önceden bilgi gerektirmez ve çevresel matrisler veya doğrudan klinik numuneler gibi karmaşık örneklerden tam veya tama yakın SARS-CoV-2 genomunu elde etmek için başarıyla uygulanmıştır. Ayrıca, ikincil enfeksiyonlar ve virüs-konak etkileşimleri hakkında anlık bir görüntü sunabilir. Ancak bu yöntem, yüksek virüs yüklerine sahip numunelerde daha faydalıdır, aksi takdirde tam bir genom oluşturmak için önemli ölçüde daha yüksek bir dizileme derinliği (>2 G baz) gereklidir (Chiara ve ark.,2024).

Bu yöntemler, belirli viral bölgelere odaklanarak derin kapsama sağlar.

Amplikon Dizileme: Spesifik bölgelerin multipleks PCR ile çoğaltılmasına dayanır. Düşük viral yüke sahip örnekler için (örneğin Ct değerleri 30'a kadar) yüksek hassasiyet ve güvenilirlik sunar. Ancak, bu yaklaşım PCR önyargısı riski taşır ve primer bağlanma bölgelerindeki değişimlere toleransı düşüktür. Kısa amplikon yöntemleri, büyük genom değişikliklerinin doğru tespitine ve haplotiplerin belirlenmesine izin vermez.

Hybrid Capture (Yakalama Tabanlı): Özel problar kullanarak viral nükleik asidi karmaşık örnek arka planından zenginleştirir. Amplikon bazlı yöntemlere göre genomik değişkenliğe karşı daha dayanıklıdır ve prob dizilerinden %10-20'lik dizi farklılıklarını tolere edebilir (Bouddahab ve ark.,2025).

4. Operasyonel Standartlar, Numune Yönetimi ve Etik Hususlar 3. Yapay Zeka ve Moleküler Tanı

Dizilemenin başarısı, numune kalitesinin titizlikle yönetilmesine ve etik kurallara bağlılığa bağlıdır.

Yüksek kaliteli dizi verilerinin üretilmesi, yeterli ve yüksek kaliteli SARS-CoV-2 RNA'sının elde edilmesine bağlıdır. Numune kalitesini etkileyen temel faktörler; klinik örnek seçimi, işlenmesi ve RNA izolasyon yöntemi ile personelin teknik yeterliliğidir (Emmen ve ark.,2025).

İnaktivasyon ve Korunma: RNA kalitesini korumak için inaktivasyon, mümkün olan en erken aşamada, tercihen kimyasal yöntemlerle (RNA ekstraksiyonundan önce) yapılmalıdır. Isıyla inaktivasyon, RNA bütünlüğüne zarar verme riski nedeniyle önerilmez. RNA bütünlüğünü korumak için soğuk zincir sağlanmalı ve RNA -20 °C'de veya tercihen -80 °C'de saklanmalıdır.

Örnek Seçimi: Sürveyans, farklı zamanlarda, farklı coğrafi bölgelerden ve farklı demografik özelliklere sahip hastalardan temsili virüs suşlarının dizilenmesini gerektirir. Hedefe yönelik izlemde ise, virüs evrimini ve genomdaki değişiklikleri etkin bir şekilde izlemek için SARS-CoV-2 aşı kaçış varyantları, re-enfeksiyona neden olan virüsler veya bağışıklığı baskılanmış hastalar gibi riskli durumlar önceliklendirilmelidir (Bruno ve ark.,2025).

Genomik sürveyansın etkisini maksimize etmek için, genom dizilerinin ilgili epidemiyolojik ve klinik Meta verilerle birlikte hızlı ve açık paylaşımı esastır.

Meta Veri Gereklilikleri: Meta veriler, en azından numune toplama tarihini ve yerini içermelidir. Numune tipi, dizilemenin nasıl elde edildiği, hasta seyahat geçmişi ve demografik/klinik bilgiler gibi ek Meta veriler, hastanın kimliğini belirleme riski taşımadığı durumlarda paylaşılmalıdır, çünkü bu bilgiler dizinin potansiyel kullanımlarını büyük ölçüde artırır (Rahmani ve ark.,2024).

Etik Gözetim: Metagenomik gibi dizileme yaklaşımları insan genomik verileri üretebilir. Etik onay ve açık hasta rızası alınmadıkça, herhangi bir insan genomik dizisi, mümkün olan en erken aşamada viral veri setinden çıkarılmalıdır. Etik incelemeler, hasta gizliliğini riske atmadan

paylaşılabilecek maksimum ilgili Meta verinin belirlenmesini sağlamalıdır (Norwood ve ark.,2025).

5. Küresel Veri Paylaşımının Kritik Rolü: GISAID Modeli

Teknolojik ilerleme, güçlü bir uluslararası yönetim yapısıyla eşleşmelidir. GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data), genomik çıktıyı halk sağlığı eylemine dönüştüren hayati bir stratejik bileşendir.

Güven ve İşbirliği: GISAID'in temel prensipleri, ölümcül bulaşıcı hastalıklara karşı popülasyonları korumak için zamanında uluslararası sağlık verisi paylaşımı ve veri kaynağının bilimsel nezaketle atfedilmesidir. Bu çekirdek prensipler, bilimsel ve politik topluluklar arasında güven oluşturmuş ve pandemik senaryolarda hızlı işbirliğini teşvik etmiştir (McDonald ve ark.,2024).

Eyleme Dönük İstihbarat: GISAID aracılığıyla paylaşılan genomik veriler, izole laboratuvar çıktılarını kolektif küresel istihbarata dönüştürmektedir.

Aşı Geliştirme: Araştırmacılar, GISAID verilerini kullanarak sentetik hemaglutinin yapıları üretmiş ve 1959'dan beri dolaşan virüsleri kapsayan kapsamlı antijenik haritalar oluşturmuştur. Bu haritalar, geniş koruyucu aşı adaylarının tasarımına rehberlik etmekte ve ortaya çıkan H5 tehditlerine karşı küresel sürveyansı desteklemektedir (Li ve ark.,2024).

Rekombinant Tespiti: GISAID EpiPox platformu, Mpox Clade Ib'nin filodinamiklerini izlemeyi sağlamıştır ve özellikle, İngiltere'de Asya'dan dönen bir seyyah örneğinde, hem Clade Ib hem de Clade IIb unsurlarını içeren yeni bir rekombinant Mpox virüsünün tespit edilmesini sağlamıştır. Bu, genomik sürveyansın tehlikeli evrimsel olayları izlemedeki pratik etkinliğini kanıtlamaktadır.

6. SONUÇ

Viral genomik sürveyans, NGS teknolojisi sayesinde modern halk sağlığı savunmasının kritik öncüsü haline gelmiştir. Bu alanın geleceği, teknolojik araçların yeteneklerine, operasyonel esnekliğe ve küresel işbirliğine bağlıdır.

Teknolojik Zorunluluk: Yüksek hacimli ve düşük hatalı varyant taraması için Illumina kısa okuma teknolojisi vazgeçilmezdir. Ancak, karmaşık yapısal varyantları çözümlemek, yarı türleri analiz etmek ve farklı viromlardan tam uzunlukta genomları yeniden yapılandırmak için hibrit dizileme yaklaşımlarının (Illumina'nın uzun okumalarla birleşimi) teknik üstünlüğü kanıtlanmıştır.

Stratejik Odak: Başarılı sürveyans; teknolojik stratejiyi numune kısıtlamalarıyla (viral yük, RNA kalitesi) uyumlu hale getirmeyi, hedeflenmiş taramayı ve keşfi (metagenomik) dengelemeyi gerektirir. Veri yönetimi açısından ise, genomik verileri aşı geliştirmeye rehberlik etmek ve tehlikeli evrimsel olayları izlemek için hızla eyleme dönüştürmek amacıyla GISAID gibi küresel veri paylaşım platformlarından yararlanmak zorunludur. Sürekli yatırım, sadece dizileme donanımına değil, aynı zamanda karmaşık hibrid veri setlerini analiz edebilecek sofistike biyoinformatik kapasitenin geliştirilmesine ve RNA ekstraksiyonundan montaja kadar küresel standardizasyon protokollerinin uygulanmasına odaklanmalıdır.

KAYNAKLAR

Alsuwairi, F. A., Alzahrani, A. A. ve ark. (2024). Genomic surveillance and mutation analysis of SARS-CoV-2 variants among patients in Saudi Arabia. *Microorganisms, 12*(2), 245.

Bouddahab, O., Ennaji, M. M. ve ark. (2025). Genomic surveillance in Morocco reveals SARS-CoV-2 variant dynamics from 2021 to 2024. *Scientific Reports, 15*, 4876.

Bruno, A., Delgado, J. L., Cevallos, W. ve ark. (2025). Genomic surveillance of SARS-CoV-2 in the Andean Community: Regional integration and viral evolution, 2020–2024. *Frontiers in Public Health, 13*, 1298745.

Chiara, M., D'Erchia, A. M., & Gissi, C. (2021). Next generation sequencing of SARS-CoV-2 genomes: Challenges, applications and opportunities. *Briefings in Bioinformatics, 22*(2), 616–630.

Cook, R., Brown, N., & Rihtman, B. (2023). The long and short of it: Benchmarking viromics using Illumina, nanopore and PacBio sequencing technologies. *bioRxiv*.

Da Silva, A. C. V. F., Lima, A. B. M., Santos, M. C. ve ark. (2024). Genomic surveillance and serological profile of SARS-CoV-2. *Frontiers in Microbiology, 15*, 1354210.

Emmen, I. E., Silk, B. J., Kirking, H. L. ve ark. (2025). SARS-CoV-2 genomic surveillance from community-based sampling in the United States. *Emerging Infectious Diseases, 31*(3), 512–520.

Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J. ve ark. (2020).
Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell, 182*(4), 812–827.e19.

Li, G., Zhang, Y., Li, K. ve ark. (2024). Transformer-based AI technology improves early ovarian cancer diagnosis using cfDNA methylation markers. *Cell Reports Medicine, 5*(8), 101666.

Madden, G. R., Boone, R. H., Lee, E., Sifri, C. D., & Petri, W. A., Jr. (2024). Predicting *Clostridioides difficile* infection outcomes with explainable machine learning. *EBioMedicine, 106*, 105244.

McDonald, C., Taylor, D., Masawi, G. M. ve ark. (2024). Developing a machine-learning "smart" PCR thermocycler, Part 1: Construction of a theoretical framework. *Genes, 15*(9), 1196.

Norwood, K., Cockram, C. ve ark. (2025). In silico genomic surveillance by CoVerage predicts and characterizes emerging potential SARS-CoV-2 variants. *Nature Communications, 16*, 1123.

Rahmani, E., Bayat, Z., Farrokhi, M. ve ark. (2024). Monkeypox: A comprehensive review of virology, epidemiology, transmission, diagnosis, prevention, treatment, and artificial intelligence applications. *Archives of Academic Emergency Medicine, 12*(1), e70.

Rambaut, A., Holmes, E. C., O'Toole, Á. ve ark. (2020). A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology, 5*(11), 1403–1407.

CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Ayşe Hümeyra TAŞKIN KAFA

- Kurum Bilgisi: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-7282-4928
- Mail: ahtaskin@cumhuriyet.edu.tr

GİRİŞ

Clostridioides difficile anaerobik, Gram pozitif, toksin üreten sporlu bir bakteridir. Tüm dünyada antibiyotik ile ilişkili ishallerin %20–30'undan antibiyotikle ilişkili kolitlerin %50–75'inin ve psödomembranöz enterokolitlerin %90'dan fazlasından sorumludur. Psödomembranöz enterokolitin eşlik ettiği ciddi olgularda ise mortalite oranı %10–15 düzeylerine ulaşabilmektedir. Spor yapıları sayesinde hastanelerde kullanılan alkol bazlı dezenfektanlara ve çok sayıda kimyasala, UV radyasyonuna ve yüksek sıcaklıklara karşı direnç gösterir. Bu özellikleri nedeniyle çevresel maruziyet ve tekrarlayan enfeksiyonlar artmakta, tedavi seçenekleri sınırlı hale gelmektedir (Geric ve ark., 2004; Tian ve ark., 2025).

C. difficile infeksiyonu (CDI) için birincil risk faktörü, bağırsak mikrobiyotasının normal bileşimini ve işlevini bozan antibiyotiklere maruziyettir. Çoklu ilaca dirençli mikroorganizma popülasyonunun artışı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının yaygınlaşması sonucunda bağırsak mikrobiyomu bozulmakta ve *C. difficile* popülasyonu baskın hale gelmektedir. *C. difficile* üremesi için elverişli hale gelen bağırsak ortamı sporların vejetatif hale geçmesine, toksin üretimi yoluyla bağırsak mukozasında inflamasyona neden olmakta ve tekrarlayan CDI enfeksiyonlarına zemin hazırlamaktadır (Spigaglia, 2024; Tian ve ark., 2025).

1. İnsan Bağırsak Mikrobiyotasının Bileşimi

Sağlıklı bir kişide bağırsak mikrobiyotası yaşamı destekleyen, dış çevre ile vücut arasında denge kurulmasında önemli rol oynayan süper organizmalardan oluşur. Patojenlerin istilasına karşı koruyucu etki gösterir; bağışıklık sistemini ve metabolizmayı destekleyen çok sayıda fonksiyon üstlenir (Bien ve ark., 2013; Spigaglia, 2024). Ayrıca karmaşık diyet karbonhidratlarını ve proteinleri parçalayarak kısa zincirli yağ asitleri gibi fermantasyon son ürünlerinin oluşumunu sağlar ve sindirime yardımcı olur. Bunun dışında vitamin üretimi ve iyon emiliminde de önemli rol oynar (Bien ve ark., 2013).

Bağırsak mikrobiyotası çok sayıda bakteri, maya, arke ve virüs türlerinden oluşan karmaşık bir topluluktur. Baskın bakteri filumları *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia*'dır. Bunlar arasında *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumları yaklaşık %90 oranında baskındır. *Firmicutes* filumu 200'den fazla farklı cinsi içerir ve bunların yaklaşık %95'ini *Clostridium* cinsi oluşturur. *Filumuoidetes*

filumu içerisinde *Bacteroides* ve *Prevotella* cinsleri en yaygın olanlardır. *Actinobacteria* şubesi ise esas olarak *Bifidobacterium* cinsi tarafından temsil edilir (Spigaglia, 2024).

Mikrobiyal çeşitlilik doğumdan itibaren yaş, genetik özellikler, diyet ve yaşam tarzı gibi birçok faktörün etkisi altında gelişir ve değişir. Çocukluk çağında artan mikrobiyota çeşitliliği, yetişkinlikte maksimum seviyeye ulaşır (Kato ve ark., 2017; Derrien ve ark., 2019).

Bağırsak mikrobiyomunun kompozisyonu bebek sağlığı açısından kritik öneme sahiptir ve ilerleyen yıllarda ortaya çıkabilecek birçok metabolik değişikliğin temelini oluşturur. Mikrobiyotanın zamanla değişimi; Obezite, atopik hastalıklar, astım, metabolik sendrom ve kronik inflamatuar hastalıklar gibi kısa ve uzun vadeli sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmiştir (Milani ve ark., 2017; Derrien ve ark., 2019). Bu nedenle doğum sonrası dönem sağlıklı bir yaşam için kritik öneme sahiptir. Bebeklerin bağırsak mikrobiyomunda *Bifidobacterium* türleri baskınken, yaşlı bireylerde *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* ve *Faecalibacterium* türlerinde azalma; *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Clostridium* türlerinde ise artış gözlenmiştir (Kato ve ark., 2017; Derrien ve ark., 2019).

Firmicutes filumuna ait Gram pozitif bir bakteri cinsi olan *Clostridium* türleri hem bebek hem de yetişkin bağırsak mikrobiyomunun ortak üyelerindendir (Kato ve ark., 2017; Bien ve ark., 2013). Genetik çeşitlilik açısından 130'dan fazla türe sahip olan *Clostridium* cinsi, yararlı türlerin yanı sıra çeşitli hastalıklara yol açabilen patojenik türleri de içermektedir. 16S rRNA analizlerine dayalı olarak geliştirilen yeni taksonomik sınıflamada toplam 19 küme tanımlanmıştır. Küme XIVa (*C. coccoides* grubu) yetişkin kolonuna hakimdir ve *Roseburia* ile *Eubacterium rectale–C. coccoides* grubu bütirat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminde rol oynar. Küme I ise *C. tetani*, *C. botulinum*, *C. perfringens* ve *C. butyricum* gibi türleri içeren en büyük klostridial gruptur. *C. perfringens* normal bağırsak mikrobiyotasında yaygın olarak bulunur ve klinik örneklerden en sık izole edilen klostridialardan biridir (Bien ve ark., 2013).

2. *Clostridioides difficile*

C. difficile, spor oluşturan, zorunlu anaerobik, Gram pozitif bir basildir. Doğada özellikle toprakta bulunur ve genellikle hayvanların ve insanların gastrointestinal sisteminde asemptomatik olarak kolonize olur. İlk kez 1935

yılında sağlıklı yenidoğanların dışkı mikrobiyotasında tanımlanmıştır (Piccioni ve ark., 2022).

Antibiyotiklerin kullanımından önce bir enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmeyen *C. difficile*, psödomembranöz kolitli hastaların dışkılarında sitotoksinlerin saptanmasıyla birlikte CDI etkeni olarak tanımlanmıştır. Günümüzde CDI, en yaygın bağırsak enfeksiyonlarından biri olup başlıca risk faktörleri ileri yaş (≥65), antibiyotik kullanımı ve hastane kaynaklı maruziyettir. CDI insidansı ve şiddetindeki artış, hastalığın patogenezinde rol oynayan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını gerekli kılmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasındaki kolonizasyon direncini bozarak CDI gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (Piccioni ve ark., 2022). Özellikle metronidazol veya vankomisin ile başarılı bir başlangıç tedavisini takiben gelişen tekrarlayan CDI olgularında, konağın mikrobiyotasının baskılayıcı rolünün anlaşılması enfeksiyon kontrolü açısından kritik öneme sahiptir. Belirli antibiyotik sınıflarının (klindamisin, sefalosporinler, aminopenisilinler ve florokinolonlar) CDI ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, kümülatif antibiyotik maruziyetinin hastalık riskini daha da artırdığı gösterilmiştir. Bu durum, sürekli antibiyotik kullanımının *C. difficile*'ye karşı kolonizasyon direncini kırabildiğini ortaya koymaktadır (Britton & Young, 2012; Piccioni ve ark., 2022). CDI atağının tedavisinden yaklaşık iki ay sonra hastalığın tekrarlaması, kolonizasyon direncinin yeniden kazanılamadığını ve değişmiş bir mikrobiyota yapısının oluştuğunu düşündürmektedir (Britton & Young, 2012).

Tekrarlayan CDI geçiren hastalarda mikrobiyom çeşitliliğinde belirgin azalma saptanırken, yalnızca tek atak geçiren hastalarda dışkı mikrobiyotasının sağlıklı bireylere benzer çeşitlilikte olduğu gösterilmiştir (Britton & Young, 2012).

3. *Clostridioides difficile* Enfeksiyonu Patogenezi

CDI'nin patogenezinin anlaşılması, hastalığın önlenmesi ve tedavisinde büyük önem taşımaktadır. *C. difficile* bulaşı, sporların fekal–oral yolla yutulması sonucu gerçekleşir. Sporlar, sahip oldukları metabolik özellikler sayesinde zorlu çevre koşullarına yüksek direnç gösterir ve bu da hastane ortamlarında yayılımını kolaylaştırmaktadır. Hastane ortamında sporlar; tuvaletler, küvetler, yer zeminleri ile çeşitli tıbbi ekipmanlarda sık olarak saptanmakta ve hastalar taburcu edildikten sonra hasta odalarında aylarca canlı kalabilmektedir. Uygun çevresel koşullarda çimlenen sporlar vejetatif

forma geçer ve salgıladıkları toksinler aracılığıyla semptomatik hastalık tablosu ortaya çıkar (Spigaglia, 2024).

Eyre ve ark. tarafından yürütülen moleküler epidemiyolojik bir çalışmada, CDI vakalarının yaklaşık üçte birinin hastane ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Eyre ve ark., 2014). Evcil hayvanlar, su kaynakları ve toprak gibi çeşitli çevresel rezervuarlarda *C. difficile* sporlarının varlığı da bu bulguları desteklemektedir (Bolton & Marcos, 2023).

CDI gelişiminde antibiyotiklerle bozulan mikrobiyota, safra asidi profili ve konak immün yanıtı gibi konak kaynaklı faktörler ile mikrobiyota bileşimi belirleyici rol oynar. Bu nedenle spor maruziyeti veya kolonizasyon her zaman klinik enfeksiyonla sonuçlanmaz; asemptomatik taşıyıcılık yaygındır ve hastalık gelişimi için ek risk faktörleri gereklidir (Gilboa ve ark., 2023; Spigaglia, 2024).

İn vitro çalışmalar, spor çimlenmesinin taurokolat gibi spesifik birincil safra asitlerinin varlığına bağlı olduğunu göstermektedir (Heeg ve ark., 2012). Buna karşılık, kenodeoksikolat gibi ikincil safra asitleri *C. difficile* sporlarının çimlenmesini inhibe etmektedir (Sorg & Sonenshein, 2009).

C. difficile'nin potansiyel rezervuarlarından biri bebeklerdir. Yenidoğan ve süt çocuklarının bağırsak mikrobiyotası, yetişkinlerden belirgin farklılıklar gösterir. Bu farklılıkların tanımlanması, *C. difficile* kolonizasyonuna rağmen enfeksiyon gelişimini engelleyebilecek koruyucu mikroorganizma türlerinin belirlenmesine olanak sağlayabilir. Bebeklerde *C. difficile* kolonizasyon oranı %40–70'e ulaşabilmesine rağmen, çoğunlukla klinik enfeksiyonla sonuçlanmamaktadır. Bu durumun başlıca nedenlerinden biri, bebeklerin intestinal epitel hücrelerinde *C. difficile* toksinlerinin hedef aldığı reseptörlerin henüz yeterince gelişmemiş olmasıdır (Schutze & Willoughby, 2009; Rousseau ve ark., 2012).

C. difficile tarafından üretilen enterotoksin TcdA ve sitotoksin TcdB, hastalık patogenezinden sorumlu başlıca iki toksindir. Vejetatif fazda üretilen bu toksinler, bağırsak mukozasında doğrudan sitotoksik etki göstererek epitel bütünlüğünün bozulmasına, sıvı sekresyonunun artmasına ve güçlü inflamatuvar yanıtların indüklenmesine yol açar (Alam & Madan, 2024). Bunlara ek olarak, ikili *C. difficile* toksini (CDT), ADP-riboziltransferaz aktivitesine sahip CDTa ve bağlanma/bulaşma fonksiyonunu üstlenen CDTb olmak üzere iki alt birimden oluşur. CDTa, konak hücrelerde aktin monomerlerini ADP-ribozilleyerek F-aktin depolimerizasyonuna yol açar ve hücre iskeletinin yapısal bütünlüğünü bozar. Bu süreç, hücre yuvarlaklaşması,

epitel bariyer fonksiyonunun zayıflaması ve hücre-hücre bağlantılarının bozulması ile sonuçlanır. CDT'nin ayrıca epitel hücre yüzeyinde mikrotübül bazlı çıkıntıların oluşumunu indüklediği ve bu yapıların *C. difficile*'nin hücre yüzeyine adezyonunu kolaylaştırabileceği gösterilmiştir. CDT varlığının suş virülansını artırabileceğini ve enfeksiyonun sürekliliğine katkıda bulunabileceğini düşündürürken, bazı kinik çalışmalarda CDT üretimi ile hastalık şiddeti, mortalite veya rekürrens oranları arasında tutarlı bir ilişki ortaya konulamamıştır (Martínez-Meléndez ve ark., 2022).

Son yıllarda gerçekleştirilen epidemiyolojik ve mekanistik çalışmalar, gastrointestinal mikrobiyal topluluğun —özellikle belirli bakteriyel aileler ve metabolitler aracılığıyla— kolonizasyon direncinde ve enfeksiyon gelişiminde kritik rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, hem korunma stratejilerinin (örneğin mikrobiyota restorasyonu) hem de hastalık şiddetini belirleyen faktörlerin anlaşılmasının, *C. difficile*'nin yaşam döngüsü boyunca klinik sonuçların açıklanmasında anahtar olduğunu göstermektedir (Spigaglia, 2024).

4. Bağırsak Mikrobiyota Disbiyozu, *C. difficile* Enfeksiyonuna Artan Duyarlılık

Fırsatçı patojenlerin bir kısmı bağırsak mikrobiyotasının doğal üyeleri olup, konağın mikrobiyota dengesinin bozulmadığı durumlarda hastalık oluşturmadan yaşamlarını sürdürebilir. Antibiyotik kullanımı, yaşlanma, çeşitli tıbbi tedaviler ve diyet gibi çok sayıda faktör bağırsak mikrobiyotasında denge kaymalarına yol açabilmektedir. Bu değişiklikler sonucunda bağırsak mikrobiyota homeostazı bozulur ve disbiyoz gelişir. Disbiyoz, CDI duyarlılığın artmasına ve konağın sağlığını tehdit eden klinik tabloların ortaya çıkmasına zemin hazırlar (Spigaglia, 2024). Ayrıca obezite, otoimmün ve alerjik hastalıklar, diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının da bağırsak disbiyozu ve mikrobiyota kompozisyonunda belirgin değişikliklere yol açabildiği bilinmektedir (Milani ve ark., 2017). Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin aşırı veya uygunsuz kullanımı, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini azaltmakta ve bunun sonucunda *C. difficile* kolonizasyonunu artırarak CDI gelişimi için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (Lange ve ark., 2016; Dahiya & Nigam, 2023).

Antibiyotik maruziyetine bağlı olarak gelişen bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin uzun süre kalıcı olabildiği gösterilmiştir. Örneğin siprofloksasin, klindamisin, klaritromisin veya metronidazol ile

tedavinin, bağırsak mikrobiyomunda dört yıla kadar sürebilen değişikliklere neden olabildiği bildirilmiştir (Zimmermann & Curtis, 2019).

Fare modellerinde CDI ile ilişkili antibiyotiklerin etkilerinin incelendiği çalışmalarda, klindamisin kullanımının zorunlu anaerobik bakterilerde azalmaya ve *Enterobacteriaceae* prevalansında artışa yol açtığı; sefalosporin maruziyeti sonrasında *Pseudomonadaceae* ve *Lactobacillaceae* prevalansının arttığı; tigecycline kullanımında ise *Bacteroidetes* prevalansının düştüğü ve *Proteobacteria* prevalansının arttığı gösterilmiştir (Sehgal & Khanna, 2021).

CDI için en yüksek risk grubunu 65 yaş ve üzeri bireyler oluşturmaktadır. Bu yaş grubunda enfeksiyonlara yatkınlığın artması, sık hastaneye yatışlar ve uzun süreli antibiyotik kullanımı, immümsüpreyon, kemoterapötik ilaç kullanımı, gastrointestinal cerrahi operasyonlar, *C. difficile* enfeksiyonlarına karşı direncin azalmasına neden olabilmektedir (Claesson ve ark., 2011; Spigaglia, 2024).

Proton pompa inhibitörlerinin (PPI) yaygın kullanımı da bağırsak mikrobiyotasını etkileyen bir diğer önemli faktördür. İn vitro çalışmalar, PPI kullanımının *Bacteroidetes* miktarında azalmaya ve *Firmicutes*'te, özellikle *Lactobacillus* türlerinde artışa neden olduğunu ve bu değişikliklerin CDI duyarlılığını artırabileceğini göstermiştir (Altman ve ark., 2008).

5. Bağırsak Mikrobiyotasını Geri Kazandırmak İçin Mikrobiyal Müdahaleler

Bağırsak mikrobiyotasının iyileştirilmesi ve sağlıklı bir yapıya yeniden kavuşturulması, CDI tedavisinde ve bu tür enfeksiyonlara karşı korunmada önemli bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Bu amaçla dışkı mikrobiyota nakli (FMT), probiyotikler, prebiyotikler, postbiyotikler ve faj terapisi gibi çeşitli mikrobiyal müdahale stratejileri kullanılmaktadır (Bratkovič ve ark., 2024).

5.1 Dışkı Mikrobiyota Nakli (FMT)

FMT, sağlıklı bir donörden elde edilen dışkı preparatının, hastalığı tedavi etmek veya hafifletmek amacıyla alıcıya transfer edilmesi işlemidir. Çin'de dördüncü yüzyıldan beri uygulandığı bilinen bu yöntemin, son yıllarda klinik kullanımının artmasıyla birlikte etkinliğine ilişkin bilgiler de önemli ölçüde genişlemiştir (Hitch ve ark., 2022).

Son araştırmalar, bağırsaktaki sağlıklı kommensal bakterilerin anti-inflamatuar, antibakteriyel ve hatta antifungal özelliklere sahip faydalı metabolitler üretmek için iş birliği yapabileceğini ortaya koymuştur. Bu metabolitler sayesinde, FMT ile sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomu oluşumu sağlanabilmektedir. Ek olarak, FMT bağışık yanıtı düzenler, iltihabı azaltır ve dengeli bir bağırsak mikrobiyotasını geri kazandırır (Singh ve ark., 2025).

FMT, özellikle CDI'de standart tedavilere yanıt alınamayan olgularda son çare olarak tercih edilmektedir (Singh ve ark., 2025). CDI tedavisinde FMT'nin etkinliğini değerlendiren 45 çalışmayı (n = 3768 hasta) kapsayan bir meta-analiz, FMT'nin oldukça yüksek başarı oranlarına sahip olduğunu, ancak bu başarının uygulama sıklığına ve yönteme bağlı olarak değiştiğini ortaya koymuştur (Baunwall ve ark., 2020). En başarılı uygulama yönteminin alt gastrointestinal endoskopi olduğu (% 96.4), lavman yönteminin ise daha düşük başarı oranına sahip olduğu (% 50.2) bildirilmiştir. Ayrıca uygulama yönteminden bağımsız olarak FMT'nin tekrarlanmasının etkinliği anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir (Hitch ve ark., 2022).

FMT uygulanmadan önce donörler kapsamlı ve titiz bir tarama sürecinden geçirilmelidir. Donör dışkı örnekleri; patojenik bakteriler, virüsler ve parazitler başta olmak üzere potansiyel enfeksiyöz ajanlar açısından ayrıntılı olarak analiz edilir. Mikrobiyal canlılığın korunması amacıyla dışkı örnekleri steril izotonik çözelti ile seyreltilir, partiküllerden arındırmak için filtre edilir ve kriyoprotektan olarak gliserol eklenir. Hazırlanan süspansiyon, uygulama zamanına kadar −80 °C'de saklanır ve işlem sırasında sıvı formda kullanılır (Singh ve ark., 2025).

FMT, gastrointestinal sisteme farklı yollarla uygulanabilmekle birlikte, en sık tercih edilen yöntem kolonoskopidir. Bu yöntemde kolonoskop anüsten ilerletilerek kolon boyunca ilerletilir ve cihaz geri çekilirken hazırlanan fekal süspansiyon kolon lümenine verilir. Alternatif olarak, daha az sıklıkla olmak üzere, nazoduodenal tüp aracılığıyla burundan ince bağırsağa uygulama yapılabilir. Uygulanan fekal materyal; sağlıklı bakteriler, arkealar, virüsler ve diğer mikrobiyal bileşenleri içermekte olup, kolondaki bozulan mikrobiyota dengesinin yeniden yapılandırılmasını amaçlar (Hitch ve ark., 2022; Singh ve ark., 2025). Postigo ve Kim tarafından, prosedürün etkinliğini belirlemek amacıyla kolonoskopi veya nazogastrik tüp (NGT) yolu tekrarlayan CDI vakalarında araştırılmıştır. Sonuçlar, prosedür değişikliklerinden bağımsız olarak FMT'nin, tekrarlayan CDI için etkili bir çözüm olabileceğini göstermiştir (Postigo & Kim, 2012).

Uygulama yolu ne olursa olsun, transplantasyonun etkili olabilmesi ve kolonizasyonun gerçekleşmesi için materyalin lümende en az 4 saat, ideal olarak 6–8 saat kalması gerekmektedir. Hastaya özgü klinik özellikler ve komorbiditeler dikkate alındığında, en uygun uygulama yönteminin belirlenmesi için ek çalışmalara gereksinim vardır.

Klinik çalışmalar, FMT'nin özellikle tekrarlayan CDI tedavisinde %90'ın üzerinde başarı oranına sahip, genellikle güvenli ve yüksek etkinlik gösteren bir yöntem olduğunu ortaya koymakta; ayrıca Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında semptomların azaltılması ve bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu açısından potansiyel bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, CDI'de uzun dönem etkinliğinin netleştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Mattila ve ark., 2012; Singh ve ark., 2025).

5.2 Probiyotikler

Probiyotikler, "yeterli miktarlarda verildiğinde konağa sağlık açısından yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmaktadır (Hill ve ark., 2014). Gıdalarla veya takviye olarak alınabilen bu mikroorganizmalar, mide asidine ve safra tuzlarına dirençli olup bağırsakta canlı kalabilmektedir. En yaygın kullanılan probiyotikler arasında laktik asit bakterileri, *Bifidobacterium* türleri, *Enterococcus* türleri, *Bacillus* türleri, *Escherichia coli* Nissle 1917 ve *Saccharomyces boulardii* yer almaktadır (Spigaglia, 2024).

Probiyotiklerin, patojenlerle rekabet ederek mikrobiyota dengesini düzenlediği ve çeşitli olumlu klinik etkiler sağladığı bildirilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda *S. boulardii* kullanımının CDI nüks oranlarını azalttığı ve *Lactobacillus plantarum*'un CDI kolonizasyonunu baskılayabildiği gösterilmiştir. Ayrıca çoklu probiyotik kombinasyonlarının enfeksiyon süresini ve ishal şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Buna karşın, güncel kılavuzlar probiyotiklerin CDI'nin birincil veya ikincil korunmasında rutin kullanımını önermemektedir. Bunun temel nedeni, probiyotiklerin uzun dönem güvenlilik profiline ilişkin belirsizliklerdir (Spigaglia, 2024).

5.3 Prebiyotikler

Prebiyotikler, bağırsak mikroorganizmaları tarafından fermente edilerek mikrobiyota bileşimini ve aktivitesini düzenleyen, sindirilemeyen bileşiklerdir. İnülin, oligosakkaritler ve dirençli nişastalar gibi prebiyotiklerin çeşitli kronik hastalıklarda tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabildiği bildirilmektedir (Manrique ve ark., 2024).

Bir prebiyotik ile bir probiyotiğin kombinasyonu "sinbiyotik" olarak adlandırılmaktadır (Manrique ve ark., 2024). Hayvan çalışmalarında ksilitol ve *Lactiplantibacillus plantarum* Inducia kombinasyonunun *C. difficile* spor çimlenmesini baskıladığı gösterilmiştir. Ancak bazı çözünür liflerin yüksek dozlarda olumsuz etkilere yol açabileceği de bildirilmiştir. Bu nedenle prebiyotiklerin klinik etkilerinin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesine ihtiyaç vardır (Hitch ve ark., 2022, Spigaglia, 2024).

5.4 Postbiyotikler

Postbiyotikler, "konağa yararlı etkiler gösteren cansız mikroorganizmalar ve/veya bileşenlerinden oluşan preparatlar" olarak tanımlanmaktadır (Salminen ve ark., 2021). Bu moleküller mikrobiyota bileşimini dolaylı olarak modüle edebilmekte veya doğrudan bağışıklık yanıtını etkileyebilmektedir. Günümüzde *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Saccharomyces* türlerinden elde edilen postbiyotiklerin anti-inflamatuar ve immünomodülatör özellikler taşıdığı bildirilmektedir (Zhao ve ark., 2024). Pastörize *Akkermansia muciniphila* gibi inaktive edilmiş bakteri hücrelerinin metabolik parametreleri iyileştirdiği gösterilmiştir (Manrique ve ark., 2024).

Postbiyotiklerin *C. difficile*'ye karşı antibakteriyel etki gösterdiği ve spor çimlenmesini engelleyebildiği bildirilmiştir. Ancak bu alanda standart doz ve uygulama protokollerinin belirlenmesine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Hitch ve ark., 2022).

5.5 Faj Terapisi

Bakteriyofajlar (veya fajlar), bakterileri enfekte eden ve Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı bakterisidal etkiler gösteren virüslerdir. Antibiyotiklere alternatif olarak tercih edilebilmektedir. Çoğunun dar bir konak aralığı bulunmaktadır. Yani bir tür içindeki veya ilgili türlerdeki yakın akraba suşları enfekte ederler. Bu sayede mikrobiyotayı oluşturan diğer yerleşik türlere zarar vermezler (Hitch ve ark., 2022; Vitiello ve ark., 2024).

C. difficile'ye yönelik faj kokteylleri CDI'ya karşı tedavi alternatifleri içerisinde sunulmaktadır. Bu faj kokteylleri spesifik bir şekilde *C. difficile*'i ortadan kaldırırken, aynı zamanda kommensal gruplara (bifidobakteriler, enterokoklar, enterobakteriler ve laktobasiller) zarar vermediği gösterilmiştir (Nale ve ark., 2018).

Meader ve ark., yaptıkları bir çalışmada faj tedavisiyle *C. difficile* hücrelerinin sayısında ve toksin üretiminde, tedavi edilmemiş kontrole kıyasla

önemli bir azalma olduğu ve kommensal bakteri popülasyonları üzerinde zararlı bir etki olmadığı gösterilmiştir (Meader ve ark., 2013).

Bağırsak bakteri türlerinde faj direncinin meydana geldiği ve bunun da fajın konağını enfekte etmek yerine bir arada yaşamasına yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu durum gastrointestinal enfeksiyonlarının tedavisinde faj terapisinin kullanımının sınırlı olduğu görüşünü desteklemektedir (Lourenço ve ark., 2020).

C. difficile'ye özgü çok sayıda faj tanımlanmış olmasına rağmen ne yazık ki, bu çalışmaların hiçbiri CDI için etkili tedavilerin geliştirilmesine yol açmamıştır. Bu nedenle, fajların benzersiz özelliklerinden yararlanan yeni bir lizis yönteminin geliştirilmesi gerekli görülmüştür (Fujimoto & Uematsu, 2022)

Bir diğer araştırma alanı, bakteriyofajlar tarafından sentezlenen ve bakteri hücre duvarını hidrolize ederek lizise neden olan endolizinlerin kullanımına odaklanmaktadır. Son yıllarda metagenomik verilere dayalı yeni nesil faj terapisi yaklaşımları, bakteri–konak–faj etkileşimlerine ilişkin genomik düzeyde bilgi edinilmesini ve yeni endolizin dizilerinin tanımlanmasını mümkün kılan etkili yöntemler olarak öne çıkmıştır. Bununla birlikte, CDI'ye karşı faj temelli tedavilerin bağırsak mikrobiyal ekosistemi ve konak organizma üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için bu alanda ileri düzey ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Vitiello ve ark., 2024).

SONUÇ

Clostridioides difficile enfeksiyonu, patogenezinde spor oluşumu, germinasyon, toksin üretimi ve konak–mikrobiyota etkileşimlerinin yer aldığı çok aşamalı ve karmaşık bir süreçtir. Antibiyotik kullanımı başta olmak üzere çeşitli faktörlerin neden olduğu bağırsak mikrobiyota disbiyozu, kolonizasyon direncinin azalmasına ve *C. difficile*'nin fırsatçı bir patojen olarak baskın hale gelmesine zemin hazırlamaktadır. Safra asidi metabolizması, konak immün yanıtı ve mikrobiyal topluluk bileşimi gibi dinamiklerin enfeksiyon gelişiminde belirleyici rol oynaması, CDI'nin yalnızca patojen odaklı değil, ekosistem temelli bir hastalık olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir. Bu bağlamda, CDI'nin önlenmesi ve tedavisinde antibiyotik kullanımının rasyonelleştirilmesi, çevresel bulaşın kontrolü ve mikrobiyota restorasyonunu hedefleyen yaklaşımların önemi giderek artmaktadır. Mikrobiyota–konak–patojen etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması, gelecekte daha etkili,

bireyselleştirilmiş ve sürdürülebilir korunma ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Alam, M. Z., & Madan, R. (2024). Clostridioides difficile toxins: Host cell interactions and their role in disease pathogenesis. *Toxins, 16*(6), Article 241. https://doi.org/10.3390/toxins16060241

Altman, K. W., Chhaya, V., Hammer, N. D., Pavlova, S., Vesper, B. J., Tao, L., & Radosevich, J. A. (2008). Effect of proton pump inhibitor pantoprazole on growth and morphology of oral *Lactobacillus* strains. *The Laryngoscope, 118*(4), 599–604. https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318161f98a

Baunwall, S. M. D., et al. (2020). Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: An updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine, 29–30*, Article 100642. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100642

Bien, J., Palagani, V., & Bozko, P. (2013). The intestinal microbiota dysbiosis and *Clostridium difficile* infection: Is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therapeutic Advances in Gastroenterology, 6*(1), 53–68. https://doi.org/10.1177/1756283X12454590

Bolton, D., & Marcos, P. (2023). The environment, farm animals and foods as sources of *Clostridioides difficile* infection in humans. *Foods, 12*(5), Article 1094. https://doi.org/10.3390/foods12051094

Bratkovič, T., Zahirović, A., Bizjak, M., Rupnik, M., Štrukelj, B., & Berlec, A. (2024). New treatment approaches for *Clostridioides difficile* infections: Alternatives to antibiotics and fecal microbiota transplantation. *Gut Microbes, 16*, Article 2337312. https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2337312

Britton, R. A., & Young, V. B. (2012). Interaction between the intestinal microbiota and host in *Clostridium difficile* colonization resistance. *Trends in Microbiology, 20*(7), 313–319. https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.04.001

Claesson, M. J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., Marchesi, J. R., Falush, D., Dinan, T., Fitzgerald, G., & et al. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108*(Suppl. 1), 4586–4591. https://doi.org/10.1073/pnas.1000097107

Dahiya, D., & Nigam, P. S. (2023). Antibiotic-therapy-induced gut dysbiosis affecting gut microbiota–brain axis and cognition: Restoration by intake of probiotics and synbiotics. *International Journal of Molecular Sciences, 24*(4), Article 3074. https://doi.org/10.3390/ijms24043074

Derrien, M., Alvarez, A.-S., & de Vos, W. M. (2019). The gut microbiota in the first decade of life. *Trends in Microbiology, 27*(12), 997–1010. https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001

Eyre, D. W., Wilcox, M. H., & Walker, A. S. (2014). Diverse sources of *Clostridioides difficile* infection. *The New England Journal of Medicine, 370*(2), 183–184. https://doi.org/10.1056/NEJMc1313601

Fujimoto, K., & Uematsu, S. (2022). Phage therapy for *Clostridioides difficile* infection. *Frontiers in Immunology, 13*, Article 1057892. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1057892

Geric, B., Rupnik, M., Gerding, D. N., Grabnar, M., & Johnson, S. (2004). Distribution of Clostridium difficile variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. Journal of Medical Microbiology, 53(9), 887–894.

Gilboa, M., Baharav, N., Melzer, E., Regev-Yochay, G., & Yahav, D. (2023). Screening for asymptomatic *Clostridioides difficile* carriage among hospitalized patients: A narrative review. *Infectious Diseases and Therapy, 12*(9), 2223–2240. https://doi.org/10.1007/s40121-023-00856-4

Heeg, D., Burns, D. A., Cartman, S. T., & Minton, N. P. (2012). Spores of *Clostridium difficile* clinical isolates display a diverse germination response to bile salts. *PLoS ONE, 7*(2), Article e32381. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032381

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 11*(8), 506–514.

Hitch, T. C. A., Hall, L. J., Walsh, S. K., Leventhal, G. E., Slack, E., de Wouters, T., Walter, J., & Clavel, T. (2022). Microbiome-based interventions to modulate gut ecology and the immune system. *Mucosal Immunology, 15*(6), 1095–1113.

Kato, K., Odamaki, T., Mitsuyama, E., Sugahara, H., Xiao, J.-Z., & Osawa, R. (2017). Age-related changes in the composition of gut *Bifidobacterium* species. *Current Microbiology, 74*(8), 987–995. https://doi.org/10.1007/s00284-017-1272-4

Lange, K., Buerger, M., Stallmach, A., & Bruns, T. (2016). Effects of antibiotics on gut microbiota. *Digestive Diseases, 34*(3), 260–268. https://doi.org/10.1159/000443353

Lourenço, M., De Sordi, L., Debarbieux, L., & et al. (2020). The spatial heterogeneity of the gut limits predation and fosters coexistence of bacteria and bacteriophages. *Cell Host & Microbe, 28*(3), 390–401.e5. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.002

Manrique, P., Montero, I., Fernández-Gosende, M., Martínez, N., Cantabrana, C. H., & Ríos-Covián, D. (2024). Past, present, and future of microbiome-based therapies. *Microbiome Research Reports, 3*, Article 23. https://doi.org/10.20517/mrr.2023.80

Martínez-Meléndez, A., Cruz-López, F., Morfin-Otero, R., Maldonado-Garza, H. J., & Garza-González, E. (2022). An update on *Clostridioides difficile* binary toxin. *Toxins, 14*(5), Article 305. https://doi.org/10.3390/toxins14050305

Mattila, E., Uusitalo-Seppälä, R., Wuorela, M., Lehtola, L., Nurmi, H., Ristikankare, M., Moilanen, V., Salminen, K., Seppälä, M., Mattila, P. S., Anttila, V.-J., & Arkkila, P. (2012). Fecal transplantation, through colonoscopy, is an effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology, 142*(3), 490–496. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.11.037

Meader, E., Mayer, M. J., Steverding, D., Carding, S. R., & Narbad, A. (2013). Evaluation of bacteriophage therapy to control *Clostridium difficile* and toxin production in an in vitro human colon model system. *Anaerobe, 22*, 25–30. https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.05.001

Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turroni, F., Mahony, J., Belzer, C., Delgado Palacio, S., Arboleya Montes, S., Mancabelli, L., Lugli, G. A., Rodríguez, J. M., Bode, L., de Vos, W., Gueimonde, M., Margolles, A., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2017). The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews, 81*(4), Article e00036-17. https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17

Nale, J. Y., Redgwell, T. A., Millard, A., & Clokie, M. R. J. (2018). Efficacy of an optimised bacteriophage cocktail to clear Clostridium difficile in a batch fermentation model. Antibiotics, 7(1), Article 13. https://doi.org/10.3390/antibiotics7010013

Piccioni, A., Rosa, F., Manca, F., Pignataro, G., Zanza, C., Savioli, G., Covino, M., Ojetti, V., Gasbarrini, A., Franceschi, F., & Candelli, M. (2022). Gut microbiota and Clostridium difficile: What we know and

the new frontiers. International Journal of Molecular Sciences, 23(21), Article 13323. https://doi.org/10.3390/ijms232113323

Postigo, R., & Kim, J. J. I. (2012). Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: A review and pooled analysis. Gastroenterology Research and Practice, 2012, Article 643648. https://doi.org/10.1155/2012/643648

Ramírez, J., Guarner, F., Bustos Fernández, L., Maruy, A., Sdepanian, V. L., & Cohen, H. (2020). Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 10, Article 572912. https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572912

Rousseau, C., Lemée, L., Le Monnier, A., Poilane, I., Pons, J. L., & Collignon, A. (2012). Prevalence and diversity of Clostridium difficile strains in infants. Journal of Medical Microbiology, 61(Pt 9), 1192–1198. https://doi.org/10.1099/jmm.0.044123-0

Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & et al. (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 18(9), 649–667. https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6

Schutze, G. E., & Willoughby, R. E., Jr.; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. (2009). Clostridium difficile infection in infants and children. Pediatrics, 123(1), 291–296. https://doi.org/10.1542/peds.2008-2752

Sehgal, K., & Khanna, S. (2021). Gut microbiome and Clostridioides difficile infection: A closer look at the microscopic interface. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 14, Article 1756284821994736. https://doi.org/10.1177/1756284821994736

Singh, C., Singh, A., Singh, D., & Upadhyay, R. (2025). Potential therapeutic solution for Clostridioides difficile infection: Current scenario and future prospects. Medical Microecology, 24, Article 100121. https://doi.org/10.1016/j.medmic.2025.100121

Sorg, J. A., & Sonenshein, A. L. (2009). Chenodeoxycholate is an inhibitor of Clostridium difficile spore germination. Journal of Bacteriology, 191(3), 1115–1117. https://doi.org/10.1128/JB.01260-08

Spigaglia, P. (2024). Clostridioides difficile and gut microbiota: From colonization to infection and treatment. Pathogens, 13(8), Article 646. https://doi.org/10.3390/pathogens13080646

Tian, S., Kim, M. S., Zhao, J., Heber, K., Hao, F., Koslicki, D., Tian, S., Singh, V., Patterson, A. D., & Bisanz, J. E. (2025). A designed synthetic

microbiota provides insight to community function in Clostridioides difficile resistance. Cell Host & Microbe, 33(3), 373–387. https://doi.org/10.1016/j.chom.2025.02.004

Vitiello, A., Sabbatucci, M., Zovi, A., Salzano, A., Ponzo, A., & Boccellino, M. (2024). Advances in therapeutic strategies for the management of Clostridioides difficile infection. Journal of Clinical Medicine, 13(5), Article 1331. https://doi.org/10.3390/jcm13051331

Zhao, X., Liu, S., Li, S., & et al. (2024). Unlocking the power of postbiotics: A revolutionary approach to nutrition for humans and animals. Cell Metabolism, 36(4), 725–744. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.03.004

Zimmermann, P., & Curtis, N. (2019). The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota—A systematic review. Journal of Infection, 79(6), 471–489. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.10.008

MYCOBACTERİUM TUBERCULOSİS'TE İLAÇ DİRENCİ, YENİ VE DENEYSEL İLAÇLAR

Funda ŞAHİN

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Tıp Fakültesi, Adıyaman Üniversitesi, Adıyaman/Merkez/TURKIYE
- ORCID: 0000-0001-8406-2011
- Mail: fundasahin@yahoo.com

GİRİŞ

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* kompleksine ait basiller tarafından oluşturulan bulaşıcı bir bakteriyel enfeksiyondur. Hastalık, özellikle genç erişkinler arasında, küresel ölçekte ilk on ölüm nedeni arasında yer almaya devam etmektedir. Tedavi olanaklarının geliştirilmesine karşın, çok ilaca dirençli tüberkülozun (ÇİD-TB) ortaya çıkışı ve yayılımı önemli bir halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir (Huang et al., 2022). İzoniazid ve rifampisine aynı anda dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının neden olduğu hastalık olarak tanımlanan ÇİD-TB, TB'nin küresel kontrolündeki ilerlemede ciddi sorunlar oluşturmaktadır (Thirot et al., 2021).

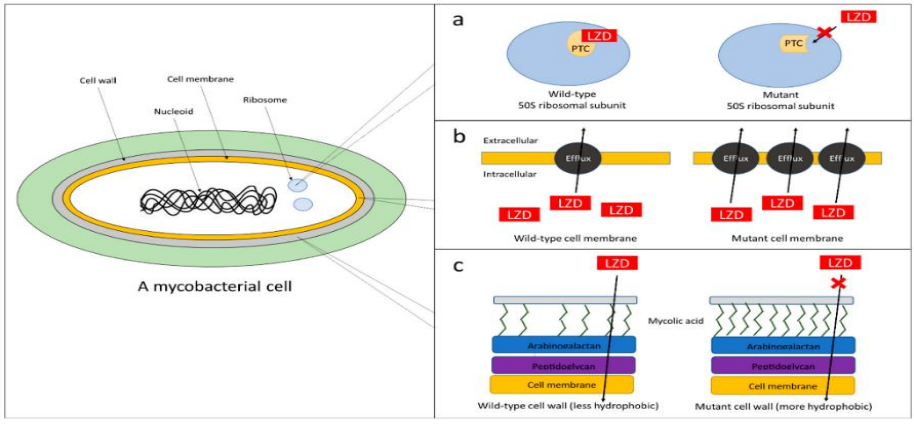
Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022 yılı verileri incelendiğinde TB, COVID-19'dan sonra dünyada tek bir enfeksiyöz ajana bağlı ölümler arasında ikinci sıradaki yerini koruduğu görülmektedir. TB'nin neden olduğu ölüm sayısı, aynı dönemde HIV/AIDS (Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immune Deficiency Syndrome) kaynaklı ölümlerin neredeyse iki katına ulaşmıştır. İlaca dirençli TB ise küresel düzeyde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Özellikle temel birinci basamak tedavi ajanı olan rifampisine karşı gelişen direnç (RR), hastalığın yönetiminde en kritik problemlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Mevcut TB ilaçlarına karşı direnç oranlarının dünya genelinde artış göstermesi, TB kontrol programlarının etkinliğini ciddi biçimde azaltmaktadır (Alsayed & Gunosewoyo, 2023).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2023 Küresel TB Raporu'na göre, 2022 yılında yaklaşık 410.000 kişide çok ilaca dirençli veya rifampisine dirençli TB (ÇİD/RR-TB) hasta tahmin edilmektedir. Bu kişiler arasından tanı konularak tedaviye başlanabilenlerin sayısı sınırlı kalmış ve yalnızca 175.650 hasta dirençli TB tedavisi almıştır. Aynı rapora göre, bakteriyolojik olarak doğrulanmış akciğer TB olgularının yaklaşık %73'üne rifampisin direnci açısından test uygulanmış ve test edilenler arasında 149.511 ÇİD/RR-TB olgusu ve 27.075 pre-XDR veya YİD-TB olgusu saptanmış; toplam sayı 176.586'ya ulaşmıştır (Bagcchi, 2023).

Küresel TB İlaç Geliştirme İttifakı (TB Alliance), etkili (ÇİD ve XDR *M. tuberculosis* suşlarına karşı olanlar dahil) ve iyi tolere edilen, basit ve daha kısa bir dozlama programına sahip, antiretroviral ajanlarla minimum etkileşime sahip ve uygun fiyatlı yeni anti-TB tedavi rejimleri geliştirmeye odaklanmaktadır.

Linezolid

Linezolid, 2000'li yılların başında onaylanan Gram pozitif bakterilere karşı etkili olan sentetik bir oksazolidinon türevi antimikrobiyal ajandır. İlacın etki mekanizması, mikroorganizmanın ribozomal 50S alt biriminin 23S rRNA bölgesindeki peptidil transferaz merkezine bağlanarak 70S başlangıç kompleksinin oluşumunu inhibe etme temeline dayanır (Marks et al., 2016). Bu etki, protein sentezinin durdurulmasıyla sonuçlanarak, ilaca bakteriostatik özellik kazandırır. Linezolidin kendine özgü etki mekanizması nedeniyle diğer antimikrobiyal ajanlarla çapraz direnç gelişimi çok nadirdir (Thirot et al., 2021). Gelişen direnç ise genellikle nokta mutasyonlarıyla ilişkilidir. Özellikle 23S rRNA üzerindeki bağlanma bölgesinde meydana gelen değişiklikler, ilacın duyarlılığın azalmasına neden olur. Klinikte linezolidin, çok ilaca dirençli Gram pozitif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde önemli bir seçenek olarak kullanılmaktadır. İlk linezolid direnç vakası 2002 yılında 23S rRNA geninde saptanan mutasyonla rapor edilmiştir. İlacın uzun süreli kullanımında, başlangıç dozunun etkinliğinde azalma ve etki süresinde kısalma gözlenemektedir. Rifampisin ile birlikte kullanıldığında, linezolidin serum düzeylerinin azalmasına bağlı olarak terapötik etkinliğin düşmesi görülmektedir. Linezolid direncinin en sık görülen moleküler mekanizmaları arasında *rrl* geninde 2061. nükleotid pozisyonundaki mutasyon ve *rplC* genindeki T460C değişimi yer almaktadır (Kaplan et al., 2003; Pi, Liu, Jiang, & Gao, 2019) (Şekil 1).



Şekil 1. Mikobakterilerde bildirilen linezolid direnci mekanizmaları. *tsnR* fonksiyon kaybı mutasyonları, bu mutasyonlarla ilgili önerilen mekanizma hakkında bilgi eksikliği nedeniyle bu şekilde gösterilmemiştir. **(a)** Linezolidin bağlanma bölgesindeki rRNA'nın konformasyonunu değiştirerek peptiditransferaz merkezine (PTC) bağlanmasını engelleyen ribozomal değişiklikler (*23S rRNA* veya L3 ribozomal proteinindeki mutasyonlar). **(b)** Hücre içi linezolid moleküllerini

uzaklaştıran eflüks pompalarının aşırı ekspresyonuna yol açan mutasyonlar. **(c)** Mikolik asit sentezinde rol oynayan FadD32'deki mutasyon. Bu mutasyon daha fazla mikolik asit üretimine yol açarak mikobakteriyel hücre duvarının hidrofobisitesini artırabilir ve linezolid (hidrofilik bir ilaç) alımını azaltabilir. Kırmızı çarpılar, linezolidin azalmış aktivitesini göstermektedir (Gan, Ng, & Ngeow, 2023).

Pretomanid

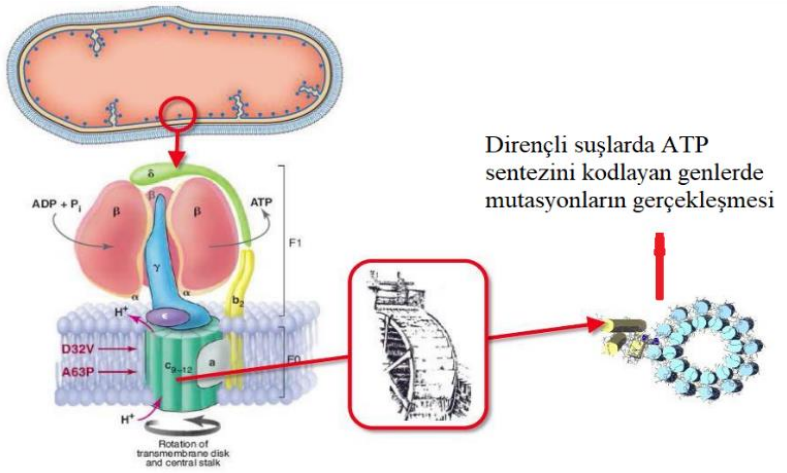
Pretomanid, in-vitro ve in-vivo ortamda çok ilaca dirençli *M. tuberculosis* suşlarına karşı etkili bir antimikobakteriyel ajandır. Nitroimidazooksazin türevi olan bu bileşik, 2019 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından çok ilaca dirençli akciğer tüberkülozunun tedavisinde, diğer antitüberküloz ajanlarla kombinasyon halinde kullanılmak üzere onaylanmıştır ("Pretomanid," 2012). Etki mekanizması, mikolik asit biyosentezinin inhibisyonuna dayanır. Bakteriyel hücre duvarı sentezi bozulur ve hücresel bütünlük kaybolur. Pretomanidin aynı zamanda oksidatif stresin artmasına ve enerji üretiminde aksamalara neden olarak mikobakteriyel hücre ölümünü desteklemektedir. Klinik kullanım alanında ise çok ilaca dirençli pulmoner tüberküloz tedavisiyle sınırlıdır. İlaca duyarlı veya latent tüberküloz olgularında, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar ya da ekstrapulmoner tüberküloz tedavisinde etkinliği gösterilmemiştir ve bu endikasyonlar için onay almamıştır. 2000 yılında kurulan TB Alliance, etkili (ÇİD ve XDR *M. tuberculosis* suşları) ve iyi tolere edilen, basit ve daha kısa bir dozlama programına sahip, antiretroviral ajanlarla minimum etkileşime sahip ve uygun fiyatlı yeni anti-TB tedavi rejimleri geliştirmeye odaklanmıştır.

Oral uygulanan bir nitroimidazooksazin antimikobakteriyel ajan olan pretomanid "BPal (bedakilin, pretomanid ve linezolid)" rejiminin bir parçası olarak uygulanır, TB Alliance tarafından Novartis lisansı altında TB tedavisi için geliştirilmiştir. Pretomanid, ABD'de sınırlı ve belirli bir hasta popülasyonunda kullanım için endike olarak kullanıma başlamıştır. 14 Ağustos 2019'da ABD FDA, akciğer XDR'si veya tedaviye tolerans göstermeyen ya da yanıt vermeyen ÇİD-TB'li yetişkinlerin tedavisi için BPaL kombinasyon rejiminin bir parçası olarak Antibakteriyel ve Antifungal İlaçlar için Sınırlı Popülasyon Yolu (LPAD) altında pretomanidi onaylamıştır (FDA, 2019; Keam, 2019).

Bedaquilinin

Bedaquilin (BDQ), 1962'den beri onaylanan, yeni bir mekanizmaya sahip ilk anti-TB ilaçları arasındadır. Son 50 yılda piyasaya sunulan yeni ve ilk antitüberküloz ajan olan BDQ, hem duyarlı hem de çok ilaca dirençli *M.*

tuberculosis suşlarına karşı in-vivo ve in-vitro etkinlik göstermektedir. BDQ için bildirilen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri yaklaşık 0.03–0.12 µg/mL aralığındadır (Koul et al., 2014). Diarilkinolin yapısındaki bu bileşik, mikobakterilerin enerji üretimi için kritik öneme sahip olan ATP sentetaz enzimine ait proton pompasını inhibe ederek etki göstermektedir (Şekil 1). Bu mekanizma, ilacın mikobakteriyel ATP sentezine karşı yüksek düzeyde seçicilik sergilemesini sağlamaktadır (Şekil 2) (Andries et al., 2005). Bu mekanizma BDQ'ya hem bakteriyostatik hem de bakterisidal özellik kazandırmaktadır (Huitric, Verhasselt, Andries, & Hoffner, 2007). DSÖ, ÇİD-TB vakalarının tedavisinde levofloksasin/moksifloksasin ve linezolid ile birlikte BDQ'nın ilk oral olarak kullanılmasını önermektedir. BDQ, ilaca dirençli tüberküloz tedavi rejimlerinde önemli bir bileşen olarak yer almakla birlikte, klinik kullanımını sınırlayan çeşitli güvenlik sorunları bulunmaktadır. Bu toksisite riskleri arasında QT intervalinde uzama, hepatotoksisite ve fosfolipidoz yer almaktadır. Ayrıca ilacın eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık beş aydan uzun bir süre olması, periferik dokulardan yavaş salınımıyla ilişkilidir. Bu özellik, tedaviye uyumu güçleştirmekte ve karmaşık bir doz tasarımı gerektirmektedir. Bunun yanında BDQ'nun kimyasal üretim maliyetinin yüksek olması hem hastalar hem de tüberküloz kontrol programları açısından ekonomik bir yük oluşturmaktadır (Worley & Estrada, 2014).



Şekil 2. Bedaquilinin Etki Mekanizması ("WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee," 2019).

Tedizolid

Tedizolid (TZD), daha önce TR-700 veya DA-7157 olarak adlandırılan, linezolide dirençli suşlar da dahil olmak üzere Gram pozitif bakterilere karşı yüksek etkinlik gösteren yeni nesil bir oksazolidinon türevi bir antibiyotiktir. Tedizolidin ön ilacı olan tedizolid fosfat, FDA tarafından 2014 yılında, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından ise 2015 yılında akut bakteriyel cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanım için onaylanmıştır (Ruiz, Causse, Vaquero, & Casal, 2019).

Oksazolidinon grubu antibiyotiklerin temel etki mekanizması, bakteriyel protein sentezinin inhibisyonu yoluyla ribozomal 50S alt birimindeki 23S rRNA'ya bağlanarak translasyonun başlamasını engellemektir. Bu nedenle genellikle bakteriyostatik etki gösterdikleri kabul edilir. Bununla birlikte bazı çalışmalar, *Staphylococcus aureus* izolatlarına karşı bakterisidal aktivite de sergileyebildiklerini bildirmiştir. Son dönemlerde, tedizolidin çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarına karşı hem in vitro hem de in vivo ortamlarda anlamlı düzeyde antimikobakteriyel aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. LZD ile birlikte makrolidler, florokinolonlar ve aminoglikozitler gibi diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde değerlendirildiği in vitro çalışmalar, mikobakterilere karşı sinergistik etki olasılığını desteklemiştir (Compain et al., 2018).

Deneysel Anti-tüberküloz İlaçlar

Sudapiridinin (WX-081)

Yeni bir tüberküloz ilacının geliştirilmesi oldukça maliyetli, uzun süreli ve başarı oranı sınırlı bir süreçtir. Bu nedenle, mevcut bir ajanın terapötik etkinliğini koruyarak güvenlik ve tolerabiliteye ilişkin dezavantajlarını gidermek için yeniden yapılandırılması, giderek daha uygulanabilir ve pratik bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda Sudapiridin (WX-081), BDQ'nun yapısal olarak modifiye edilmesiyle, benzer antitüberküloz etkinliği sürdüren ancak daha iyi bir güvenlik profili sunmayı amaçlayan bir analog olarak geliştirilmiştir (6). Yapılan in vivo hayvan çalışmalarında WX-081'in, BDQ ile karşılaştırıldığında akciğer dokusunda daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığı, güvenlik profilinin daha iyi olduğu ve QT aralığında uzama riskinin belirgin biçimde azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca hayvan modellerinde kalp hızı, elektrokardiyografik morfoloji ve kan basıncı üzerinde herhangi bir olumsuz etkiye rastlanmamıştır (Huang et al., 2022). Faz II klinik çalışmasında olumlu sonuçlar elde edilmesinin ardından

yürütülen Faz III çalışması (CTR20221162) halen devam etmektedir (Xiao et al., 2023).

WX-081 ile ilgili en güncel ilk yayın, bu yeni ilaç adayının çeşitli klinik *M. tuberculosis* izolatlarına karşı in vitro inhibitör kapasitesini ve in vitro zaman-ölüm kinetiğine ilişkin verileri sunmuştur. Bu bulgular, WX-081'in BDQ için bir alternatif olma potansiyelini desteklemektedir. BDQ ile karşılaştırıldığında WX-081'in, oral uygulama sonrasında akciğer gibi hedef dokularda daha yüksek ilaç maruziyeti sağladığı ve hayvan modellerinde QT aralığında uzama oluşturmadığı gösterilmiştir (6). In vitro değerlendirmelerde WX-081'in hem duyarlı hem de dirençli *M. tuberculosis* suşlarına ve çeşitli Tüberküloz Dışı Mikobakteri (TDM) türlerine karşı BDQ ile karşılaştırılabilir düzeyde antibakteriyel aktivite sergilediği bildirilmiştir. Ayrıca WX-081 ve BDQ'nun, düşük doz aerosol ile enfekte edilen akut ve kronik fare tüberküloz modellerinde benzer terapötik etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (7).

Telacebec

Telacebec (Q203), mikobakteriyel sitokrom bc1 kompleksini inhibe ederek *M. tuberculosis*'in enerji üretim mekanizmasını hedefleyen, sınıfında ilk olan yenilikçi bir antitüberküloz ajandır. Bu mekanizma, hücresel solunum zincirinin bloke edilmesiyle ATP sentezinin tükenmesine yol açar ve bakterinin çoğalma durumundan bağımsız olarak hücre ölümünü indükler (de Jager et al., 2020).

Telacebec, dairilkinolin türevi bedakilin ve nitroimidazol türevleri delamanid ile pretomanidin sonrasında, insanlarda kanıtlanmış antitüberküloz aktiviteye sahip üçüncü modern ilaç sınıfını temsil etmektedir. Bu gelişme, ilaca duyarlı ve dirençli tüberküloz arasındaki ayrımı ortadan kaldırabilecek yeni nesil tedavi yaklaşımlarının önünü açmıştır. Güncel klinik çalışmalar, telacebecin hem duyarlı hem de dirençli tüberküloz formlarına karşı etkili, kısa süreli ve potansiyel olarak pan-tüberküloz bir rejimin parçası olabileceğini göstermektedir. Bu yönüyle, 21. yüzyılda geliştirilen en umut verici antitüberküloz ajanlardan biri olarak değerlendirilmektedir (Diacon et al., 2011; Pethe et al., 2013).

Alpibectir

Alpibectir (BVL-GSK098), SMARTt420 ve SMARTt751 bileşiklerinin optimize edilmiş bir türevi olup, klinik geliştirme aşamasında bulunan ve mikobakteriyel transkripsiyon düzenleyicisini doğrudan hedefleyen ilk küçük molekül olarak tanımlanmaktadır. Bu özellik, tüberküloz tedavisinde yeni bir

terapötik paradigma değişimi yaratma potansiyeli taşımaktadır. Etki mekanizması açısından alpibectir, VirS regülatör proteini üzerinde etki göstererek etiyonamid (Eto) biyoaktivasyonunu hem in vitro hem de in vivo koşullarda artırmaktadır. Ayrıca, alternatif MymA yolunu aktive ederek, *EthA* geninde meydana gelen mutasyonlara bağlı etiyonamid direncini aşma kapasitesine sahiptir. Bu durum, uzun süredir direnç nedeniyle etkinliği sınırlı hale gelmiş bir ilacın yeniden klinik olarak kullanılabilir hale gelmesini sağlamaktadır. Farmakokinetik ve farmakodinamik modelleme (PBPK ve PK/PD) verilerine göre, alpibectir kullanımı, etiyonamidin etkili insan oral dozunu ≥750 mg'dan ≤250 mg'a düşürebilme potansiyeline sahiptir. Bu düşüş, doza bağlı yan etkilerin azaltılması, hasta uyumunun artırılması ve böylece altmış yıllık bir antitüberküloz ajan olan etiyonamidin terapötik potansiyelinin yeniden kazanılması açısından önemli bir klinik avantaj sunmaktadır (Pieren et al., 2024).

Sutezolid

Sutezolid (PNU-100480), kükürt içeren bir oksazolidinon türevi olup linezolide yapısal olarak benzeyen yeni nesil bir antitüberküloz ilaç adayıdır. In vitro ve in vivo klinik öncesi etkililik çalışmalarında TB tedavisinde umut vadeden sonuçlar göstermiştir. Linezolid ile benzer şekilde, sutezolid bakteriyel ribozomun 50S alt biriminde yer alan 23S rRNA'ya bağlanarak RNA translasyonunu ve dolayısıyla protein sentezini engeller, böylece *M. tuberculosis*'in çoğalmasını inhibe eder. Aynı zamanda ÇİD-TB ve XDR-TB tüberküloz izolatlarına karşı da etkinlik göstermektedir (11).

TB tedavisinde kullanılan birinci basamak ilaçlardan (izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol) hiçbiri protein sentezini hedef almadığı için, oksazolidinon grubu ilaçlar diğer antitüberküloz ajanlarla önceden gelişmiş direnç veya çapraz direnç ilişkisi taşımamaktadır (12).

Sutezolid, metabolik olarak flavin içeren monooksijenaz enzimleri tarafından iki aktif türeve dönüştürülür:

- PNU-101603 (sülfoksit metaboliti); ilacın başlıca aktif formudur,
- PNU-101244 (sülfon metaboliti); daha az oluşmasına rağmen antimikobakteriyel aktiviteye sahiptir.

Bu metabolitlerin birlikte sağladığı etki, sutezolidi özellikle dirençli *M. tuberculosis* enfeksiyonlarının tedavisinde gelecekteki oksazolidinon temelli kombinasyon rejimlerinde güçlü bir aday haline getirmektedir

(Barbachyn et al., 1996; Bruinenberg, Nedelman, Yang Tian, Pappas, & Everitt, 2022).

TBAJ-876

TBAJ-876, ilaç duyarlı ve ilaca dirençli tüberkülozun tedavisi için geliştirilen yeni nesil, oral yoldan kullanılan bir diyarylkinolin (DARQ) türevi antibiyotiktir. Bu bileşik, klinik kullanıma giren ilk DARQ ajanı olan BDQ ile aynı ilaç sınıfında yer alır. Her iki ilaç da *M. tuberculosis*'te hayati öneme sahip olan ATP sentaz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Enerji üretim zincirinin bu kritik basamağının bloke edilmesi, bakterinin enerji dengesinin bozulmasına ve sonuçta hücre ölümüne yol açar. TBAJ-876'nın geliştirilme amacı, bedakiline benzer güçlü antibakteriyel aktiviteyi daha iyi güvenlik profili, daha düşük kardiyotoksisite (QT uzaması riski) ve artırılmış farmakokinetik özelliklerle birleştirmektir. Bu yönleriyle TBAJ-876, gelecekte hem duyarlı hem de dirençli TB olgularında daha etkili ve güvenli tedavi seçenekleri sunma potansiyeline sahip bir aday olarak düşünülmektedir (Lombardi et al., 2024).

Sanfetrinem

2000'li yılların başlarında yeni nesil karbapenemlerin L,D-transpeptidazların inhibisyonu yoluyla petidoglikanı hedef alarak *Mycobacterium* suşlarına karşı güçlü bir aktive göstererek ortaya çıkmıştır. Bu aktivite özellikle bir β-laktamaz inhibitörünün varlığında ortaya çıkmaktadır (Mikobakterilerin beta-laktamazını geri dönüşümsüz olarak inhibe etmesi için klavulanik asit kullanılması) (Ramón-García et al., 2025).

Ganfeborole

GSK3036656 (ganfeborole), *M. tuberculosis*'in lösil-tRNA sentetaz enzimini seçici biçimde hedef alan, yeni geliştirilen bir 3-aminometil-4-kloro benzoksaborole türevli ilaçtır (18,19). Ganfeborole, hem laboratuvar kökenli suşlarda hem de klinik izolatlardan elde edilen ilaç duyarlı TB,ÇİD-TB ve yaygın ilaç dirençli TB (ÇİD-TB'ye ek olarak florokinolon, linezolid ve/veya bedakuilin direnci bulunan suşlar) üzerinde etkileyici in vitro bir aktivite göstermiştir (19,20). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda ganfeborolenin **tam biyoyararlanım**, **yüksek sistemik maruziyet**, **düşük klirens** ve belirgin **antitüberküloz etkinlik** sergilediği bildirilmiştir (19). Bu farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler, ilacın gelecekte kısa süreli ve yüksek etkili tedavi rejimlerinde önemli bir bileşen olabileceğini göstermektedir (Diacon et al., 2024).

Belirtilen ilaç adaylarının yanı sıra Faz ll çalışmaları devam etmekte ve bununla birlikte TBD09, GSK-286, TBAJ-587, TBI-223, Macozinone gibi yeni ilaç adaylarının da faz 1 çalışmaları da devam etmektedir. ÇİD ve YİD-TB'de bedaquiline/ pretomanid/ linezolid'in başarısı bu yönde çok önemli bir adımdır ve keşfedilebilecek sınırsız varyasyonlar için bir temel sağlamıştır. Günümüzde büyük zorluklara rağmen bu alanda görülen gelişmeler ve çalışmalar tüberkülozun eradikasyonu için umut verici olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

Alsayed, S. S. R., & Gunosewoyo, H. (2023). Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. *Int J Mol Sci, 24*(6). doi:10.3390/ijms24065202

Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Göhlmann, H. W., Neefs, J. M., Winkler, H., . . . Jarlier, V. (2005). A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. *Science, 307*(5707), 223-227. doi:10.1126/science.1106753

Bagcchi, S. (2023). WHO's global tuberculosis report 2022. *The Lancet Microbe, 4*(1), e20.

Barbachyn, M. R., Hutchinson, D. K., Brickner, S. J., Cynamon, M. H., Kilburn, J. O., Klemens, S. P., . . . Zurenko, G. E. (1996). Identification of a novel oxazolidinone (U-100480) with potent antimycobacterial activity. *J Med Chem, 39*(3), 680-685. doi:10.1021/jm950956y

Bruinenberg, P., Nedelman, J., Yang Tian, J., Pappas, F., & Everitt, D. (2022). Single Ascending-Dose Study To Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Sutezolid in Healthy Adult Subjects. *Antimicrob Agents Chemother, 66*(4), e02108-02121. doi:10.1128/aac.02108-21

Compain, F., Soroka, D., Heym, B., Gaillard, J. L., Herrmann, J. L., Dorchène, D., . . . Dubée, V. (2018). In vitro activity of tedizolid against the Mycobacterium abscessus complex. *Diagn Microbiol Infect Dis, 90*(3), 186-189. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2017.11.001

de Jager, V. R., Dawson, R., van Niekerk, C., Hutchings, J., Kim, J., Vanker, N., . . . Diacon, A. H. (2020). Telacebec (Q203), a New Antituberculosis Agent. *N Engl J Med, 382*(13), 1280-1281. doi:10.1056/NEJMc1913327

Diacon, A. H., Barry, C. E., 3rd, Carlton, A., Chen, R. Y., Davies, M., de Jager, V., . . . Aguirre, D. B. (2024). A first-in-class leucyl-tRNA synthetase inhibitor, ganfeborole, for rifampicin-susceptible tuberculosis: a phase 2a open-label, randomized trial. *Nat Med, 30*(3), 896-904. doi:10.1038/s41591-024-02829-7

Diacon, A. H., Dawson, R., Hanekom, M., Narunsky, K., Venter, A., Hittel, N., . . . Donald, P. R. (2011). Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis, 15*(7), 949-954. doi:10.5588/ijtld.10.0616

FDA, U. (2019). FDA approves new drug for treatment-resistant forms of tuberculosis that affects the lungs. *US FDA Silver Spring, MD, USA*.

Gan, W. C., Ng, H. F., & Ngeow, Y. F. (2023). Mechanisms of Linezolid Resistance in Mycobacteria. *Pharmaceuticals, 16*(6), 784.

Huang, Z., Luo, W., Xu, D., Guo, F., Yang, M., Zhu, Y., . . . Ding, C. Z. (2022). Discovery and preclinical profile of sudapyridine (WX-081), a novel anti-tuberculosis agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 71*, 128824. doi:https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128824

Huitric, E., Verhasselt, P., Andries, K., & Hoffner, S. E. (2007). In vitro antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother, 51*(11), 4202-4204. doi:10.1128/aac.00181-07

Kaplan, S. L., Deville, J. G., Yogev, R., Morfin, M. R., Wu, E., Adler, S., . . . Bruss, J. B. (2003). Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J, 22*(8), 677-686. doi:10.1097/01.inf.0000078160.29072.42

Keam, S. J. (2019). Pretomanid: First Approval. *Drugs, 79*(16), 1797-1803. doi:10.1007/s40265-019-01207-9

Koul, A., Vranckx, L., Dhar, N., Göhlmann, H. W., Özdemir, E., Neefs, J. M., . . . Bald, D. (2014). Delayed bactericidal response of Mycobacterium tuberculosis to bedaquiline involves remodelling of bacterial metabolism. *Nat Commun, 5*, 3369. doi:10.1038/ncomms4369

Lombardi, A., Pappas, F., Nedelman, J., Hickman, D., Jaw-Tsai, S., Olugbosi, M., . . . Sun, E. (2024). Pharmacokinetics and safety of TBAJ-876, a novel antimycobacterial diarylquinoline, in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother, 68*(10), e0061324. doi:10.1128/aac.00613-24

Marks, J., Kannan, K., Roncase, E. J., Klepacki, D., Kefi, A., Orelle, C., . . . Mankin, A. S. (2016). Context-specific inhibition of translation by ribosomal antibiotics targeting the peptidyl transferase center. *Proc Natl Acad Sci U S A, 113*(43), 12150-12155. doi:10.1073/pnas.1613055113

Pethe, K., Bifani, P., Jang, J., Kang, S., Park, S., Ahn, S., . . . Kim, J. (2013). Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature medicine, 19*(9), 1157-1160. doi:10.1038/nm.3262

Pi, R., Liu, Q., Jiang, Q., & Gao, Q. (2019). Characterization of linezolid-resistance-associated mutations in Mycobacterium tuberculosis through WGS. *J Antimicrob Chemother, 74*(7), 1795-1798. doi:10.1093/jac/dkz150

Pieren, M., Abáigar Gutiérrez-Solana, A., Antonijoan Arbós, R. M., Boyle, G. W., Davila, M., Davy, M., . . . Dale, G. E. (2024). First-in-human study of alpibectir (BVL-GSK098), a novel potent anti-TB drug. *J Antimicrob Chemother, 79*(6), 1353-1361. doi:10.1093/jac/dkae107

. Pretomanid. (2012). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

Ramón-García, S., González Del Río, R., Arenaz-Callao, M. P., Boshoff, H. I., Rullas, J., Anca, S., . . . Bates, R. H. (2025). Sanfetrinem, an oral β-lactam antibiotic repurposed for the treatment of tuberculosis. *Drug Resist Updat, 80*, 101213. doi:10.1016/j.drup.2025.101213

Ruiz, P., Causse, M., Vaquero, M., & Casal, M. (2019). In Vitro Activity of Tedizolid against Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother, 63*(4). doi:10.1128/aac.01939-18

Thirot, H., Briquet, C., Frippiat, F., Jacobs, F., Holemans, X., Henrard, S., . . . Van Bambeke, F. (2021). Clinical Use and Adverse Drug Reactions of Linezolid: A Retrospective Study in Four Belgian Hospital Centers. *Antibiotics (Basel), 10*(5). doi:10.3390/antibiotics10050530

. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. (2019). In *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. Geneva: World Health Organization

© World Health Organization 2019.

Worley, M. V., & Estrada, S. J. (2014). Bedaquiline: a novel antitubercular agent for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Pharmacotherapy, 34*(11), 1187-1197. doi:10.1002/phar.1482

Xiao, H., Yu, X., Shang, Y., Ren, R., Xue, Y., Dong, L., . . . Huang, H. (2023). In vitro and Intracellular Antibacterial Activity of Sudapyridine (WX-081) Against Tuberculosis. *Infect Drug Resist, 16*, 217-224. doi:10.2147/idr.s390187

HASTANE KAYNAKLI PNÖMONİ VE ANTİBAKTERİYEL TEDAVİSİ

Şafak Özer BALİN

- Kurum Bilgisi: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-3722-4660
- Mail: safakozerbalin@hotmail.com

GİRİŞ

Hastane kaynaklı pnömoni, bireylerin hastanede yatışları sırasında gelişen pnömoni olgularını tanımlar. Bu enfeksiyonlar genel olarak hastane kaynaklı pnömoni (HKP) ve ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) olmak üzere iki ana başlık altında incelenir. Koruyucu önlemler, antimikrobiyal tedaviler ve destekleyici bakım uygulamalarında kaydedilen ilerlemelere rağmen, HKP ve VİP günümüzde hâlen belirgin morbidite ve mortalite ile ilişkili klinik tablolar arasında yer almaktadır.

Hastane kaynaklı ya da nozokomiyal pnömoni, hastaneye yatıştan sonraki ilk 48 saatten sonra ortaya çıkan ve başvuru sırasında mevcut olmadığı kabul edilen pnömoni olarak tanımlanır. VİP ise en az 48 saat süreyle mekanik ventilasyon uygulanan entübe hastalarda gelişen bir HKP alt grubudur. Ayrıca, ekstübasyondan sonraki ilk 48 saat içinde ortaya çıkan pnömoniler de VİP kapsamı içinde değerlendirilmektedir (Klompas ve ark, 2024).

EPİDEMİYOLOJİ

Hastane kaynaklı pnömoni, hastane enfeksiyonları arasında en sık görülen ve en yüksek morbiditeye neden olan enfeksiyonlardan biridir (Magill ve ark, 2018). Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda HKP gelişme riski belirgin şekilde artmış olmakla birlikte, olguların büyük bir kısmı, sayısal olarak daha fazla olmaları nedeniyle ventilasyon uygulanmayan hastalarda (NV-HKP) görülmektedir (Magill ve ark, 2018; Walter ve ark, 2018).

Mekanik ventilasyon altındaki hastalarda HKP gelişme olasılığı, ventilasyon uygulanmayan hastalara kıyasla yaklaşık on kat daha yüksektir. Hem VİP hem de NV-HKP, uzamış hastane yatış süreleri ve artmış sağlık bakım maliyetleri ile yakından ilişkilidir (Kalil ve ark, 2016). Her iki grup için bildirilen mortalite oranları benzer olup %15–30 aralığında değişmektedir (Zilberberg ve ark, 2022).

PATOFİZYOLOJİ

Hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoninin gelişiminde; alt solunum yollarına ulaşan mikroorganizmaların yükü ve virülans özellikleri ile konağın mekanik, humoral ve hücresel savunma yanıtları belirleyici rol oynar. Akciğer enfeksiyonlarının en sık gelişme yolu, orofaringeal floranın (daha nadiren gastrointestinal sistem florasının) kolonize ettiği mikroorganizmaların mikroaspirasyonu yoluyla alt hava yollarına ulaşmasıdır (Garrouste-Orgeas ve ark, 1997).

Aspirasyon olasılığını artıran durumlar, pnömoni gelişme riskini de beraberinde getirir. Bu faktörler arasında acil veya tekrarlayan entübasyonlar, entübasyon süresinin uzaması, hastanın sırtüstü pozisyonda izlenmesi, orogastrik ya da nazogastrik tüpler aracılığıyla enteral beslenme, paralizan ajan kullanımı ve endotrakeal tüp manşetinin yetersiz şişirilmesi gibi mekanik etmenler bulunmaktadır (Nseir ve ark, 2011; Cook ve ark, 1998; Akca ve ark, 2000; Metheny ve ark, 2006; Bornstain ve ark, 2004).

Merkezi sinir sistemi hastalıkları, bilinç düzeyinde bozulma ve sedasyon derinliği gibi zihinsel durumu etkileyen faktörler de aspirasyon riskini artırmaktadır (Cook ve ark, 1998; Metheny ve ark, 2006; Bornstain ve ark, 2004). Sağlıklı bireylerde dahi uyku sırasında aspirasyon oranı yaklaşık %45 iken, yoğun bakım hastalarında bu oran çok daha yüksektir. Endotrakeal tüpün varlığı her ne kadar kısmen koruyucu kabul edilse de, orofaringeal sekresyonların ve bakterilerin akciğerlere geçişini kolaylaştırabilmektedir (Jaillette ve ark, 2017).

Akciğerlere ulaşan mikroorganizma sayısı, bu etkenlerin virülansı ve konağın savunma kapasitesi arasındaki dengeye bağlı olarak pnömoni gelişebilir. Hastane ortamında edinilen mikroorganizmalarla kolonizasyon sık görülmekte olup, ağır hastaların yaklaşık %75'inde yatıştan sonraki ilk 48 saat içinde kolonizasyon gelişmektedir (Garrouste-Orgeas ve ark, 1997; Safdar ve ark, 2005). Daha seyrek olarak pnömoni, enfekte aerosollerin inhalasyonu ya da vücudun başka bir odağından gelişen bakteriyemi sonucunda ortaya çıkabilir.

MİKROBİYOLOJİ

Hastane kaynaklı pnömonide sorumlu mikroorganizmalar; pnömoni öncesinde hastanede kalış süresi, hastalığın klinik ağırlığı, eşlik eden hastalıklar, yatış endikasyonu ve daha önce kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Hastaneye yeni yatırılan olgularda (≤2 gün) en sık saptanan etkenler *Streptococcus pneumoniae*, β-hemolitik streptokoklar ve *Haemophilus influenzae*'dir (Hyllienmark ve ark, 2012).

Hastanede kalış süresi uzadıkça *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* ve *Acinetobacter* türleri daha sık izlenmeye başlar. *S. aureus* için metisilin direnci olasılığı, yatış süresinin artmasıyla paralel olarak yükselmektedir (Rello ve ark, 1994). Uzun süreli hastane yatışı ya da geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olan hastalarda

Stenotrophomonas maltophilia, *Burkholderia cepacia* ve diğer dirençli patojenlere duyarlılık artmaktadır.

Özellikle aspirasyon pnömonisi ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) varlığında gelişen bazı VİP olguları polimikrobiyal etiyolojiye sahiptir (Chastre ve ark, 2002; Trouillet ve ark, 1998; Dore ve ark, 1996). Buna karşılık *Candida* türleri, enterokoklar ve koagülaz negatif stafilokoklar çoğu zaman gerçek patojenlerden ziyade kolonizan mikroorganizmalar olarak kabul edilmektedir (Lambotte ve ark, 2002; Meersseman ve ark, 2009).

TANI

Hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoninin tanısı, klinik bulguların özgül olmaması nedeniyle güçlükler içermektedir. 2016 tarihli Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği/Amerikan Toraks Derneği (IDSA/ATS) kılavuzları, tanıda yeni gelişen akciğer infiltrasyonuna ek olarak, bu infiltrasyonun enfeksiyöz kökenli olduğunu düşündüren klinik bulguların varlığını önermektedir. Bu bulgular arasında yüksek ateş, pürülan balgam, lökositoz ve oksijenlenmede bozulma yer almaktadır (Kalil ve ark, 2016).

Ancak bununla beraber otopsi çalışmalarından elde edilen veriler, hastane kaynaklı pnömoni tanısında yatak başı klinik yaklaşımların sınırlı doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir (Roulson ve ark, 2005). Örneğin, yeni ya da ilerleyici radyolojik infiltrasyon ile birlikte üç klinik kriterden en az ikisinin (≥38 °C ateş, lökositoz veya lökopeni ve pürülan sekresyonlar) bulunması, VİP tanısı için %69 duyarlılık ve %75 özgüllük sağlamaktadır (Fabregas ve ark, 1999).

Balgam, endotrakeal aspirat ve BAL gibi solunum yolu örneklerinin kültürleri, hem yalancı pozitif hem de yalancı negatif sonuçlara açıktır. Histopatoloji ile karşılaştırıldığında, kantitatif endotrakeal aspirat kültürlerinin birleştirilmiş duyarlılığı %48 ve pozitif prediktif değeri %81 olarak bildirilmiştir. Kantitatif bronkoalveolar lavaj (BAL) kültürlerinin tanısal doğruluğu artırabileceği ileri sürülmüş olmakla birlikte, bu yöntemleri histopatolojik bulgularla karşılaştıran çalışmalar tanısal katkının sınırlı olduğunu göstermektedir. Kantitatif BAL kültürlerinde ise duyarlılık %75 ve pozitif prediktif değer %77 düzeyindedir (Kalil ve ark, 2016). Ayrıca, kültür sonuçlarının negatif olmasının klinik açıdan koruyucu olmadığı; kültür negatif VİP olgularında klinik sonuçların kültür pozitif hastalara benzer hatta daha kötü olabileceği bildirilmiştir (Muscedere ve ark, 2008; Raman ve ark, 2013).

Son yıllarda solunum yolu patojenlerinin saptanmasına yönelik moleküler tanı yöntemleri geliştirilmiş olup, HKP ve VİP etkenlerinin daha kısa sürede belirlenmesi açısından önemli bir potansiyel etki sunmaktadır (Torres ve ark, 2016; Convay ve ark, 2017; Roisin ve ark, 2018). Bu testlerin kolonizasyon ile gerçek enfeksiyonu ayırt etme konusundaki sınırlılıklarına rağmen (Roisin ve ark, 2018; Luyt ve ark, 2020), *S. aureus*'ta metisilin direnci (Paonessa ve ark, 2019) ile *Enterobacteriaceae*, influenza ve diğer solunum yolu virüslerinde karbapenemaz varlığının erken saptanmasına olanak tanıması beklenmektedir. Bu durum, uygun ampirik antibiyotik seçimini kolaylaştırmakta ve hedefe yönelik tedavinin daha erken dönemde düzenlenmesine katkı sağlamaktadır.

TEDAVİ

Hastane kaynaklı pnömoninin tedavisinde temel yaklaşım, aşırı antibiyotik kullanımından kaçınma gerekliliği ile yetersiz tedavinin olumsuz klinik sonuçlarını önleme zorunluluğu arasında dengeli bir strateji oluşturmaktır. Tedaviye başlanmasındaki gecikmenin daha kötü prognozla ilişkili olabileceği endişesi, VİP'de klinik değerlendirmenin sınırlı duyarlılığı ve çoklu ilaca dirençli patojenlerin sık görülmesi nedeniyle, çoğu hastada başlangıçta geniş spektrumlu antibiyotiklerle erken ve etkili bir tedavi yaklaşımı tercih edilmektedir (Luna ve ark, 2006).

Hastane kaynaklı pnömoniden klinik olarak şüphelenilen tüm hastalardan, mümkün olan en kısa sürede uygun mikrobiyolojik örneklerin alınması önerilir. Septik şok bulguları veya hızla gelişen organ disfonksiyonu olan hastalarda ise antimikrobiyal tedaviye gecikmeden başlanmalıdır (Kalil ve ark, 2016). Ventilatörle ilişkili pnömonide ampirik antibiyotik tedavisi, hem gram-pozitif hem de gram-negatif etkenleri kapsayacak şekilde planlanmalıdır. Antibiyotik seçimi yapılırken, kurumlara özgü patojen dağılımı ve lokal antimikrobiyal direnç profilleri dikkate alınmalıdır (Beardsley ve ark, 2006; Rello ve ark, 1999; Namias ve ark, 2000). VİP'de çoklu ilaç direncine yönelik risk faktörleri Tablo 1'de sunulmuştur. Tablo 2'de ampirik tedavi seçenekleri verilmiştir (Klompas ve ark, 2024).

2016 Amerikan Toraks Derneği/Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ATS/IDSA) kılavuzları ile HKP ve VİP'e yönelik 2017 Avrupa ve Latin Amerika kılavuzlarının ortak önerileri doğrultusunda, bu hastaların büyük bir bölümüne antibiyotik tedavisinin yedi gün süreyle uygulanması önerilmektedir (Kalil ve ark, 2016; Torres ve ark, 2017). Yedi günlük tedavi süresinin, çoğu olguda daha uzun tedavi süreleri ile benzer etkinlik sağladığı

ve dirençli mikroorganizmaların gelişimini azaltabileceği bildirilmektedir (Kalil ve ark, 2016; Daghmouri ve ark, 2023; Mo ve ark, 2024). Ancak meta-analizlerden birinin alt grup değerlendirmesinde, *P. aeruginosa* gibi fermente olmayan gram-negatif basillerin etken olduğu pnömonilerde, daha kısa süreli antibiyotik tedavisi alan hastalarda pnömoni nüks oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Pugh ve ark, 2015).

Başlangıçta başlanan ampirik antimikrobiyal tedaviden sonraki 48–72 saat içinde klinik yanıt ve mikrobiyolojik veriler açısından hastaların yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisinin kesilmesi veya daha dar spektrumlu bir rejime geçilmesi göz önünde bulundurulmalıdır (De Bus ve ark, 2020).

Hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatörle ilişkili pnömoni, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olmaya devam eden, tanı ve tedavisi dikkatli bir yaklaşım gerektiren enfeksiyonlardır. Erken dönemde uygun ampirik antibiyotik tedavisinin başlatılması, lokal direnç paternleri doğrultusunda tedavinin daraltılması ve önerilen sürelerde sürdürülmesi, hem klinik sonuçları iyileştirmekte hem de antimikrobiyal direnç gelişimini sınırlamaktadır. Bu nedenle, kılavuz temelli, bireyselleştirilmiş ve düzenli yeniden değerlendirmeyi içeren tedavi stratejileri optimal hasta yönetiminin temelini oluşturmaktadır.

Tablo 1. VİP'de çoklu ilaç direncine yönelik risk faktörleri

Risk Grubu	Risk Faktörleri
Çoklu ilaca dirençli patojenler (*Pseudomonas aeruginosa*, diğer gram-negatif basiller ve MRSA dahil)	• Son 90 gün içinde intravenöz antibiyotik kullanımı • VİP sırasında septik şok varlığı • VİP gelişiminden önce akut solunum sıkıntısı sendromu bulunması • VİP oluşumundan önce ≥5 gün hastanede yatış süresi • VİP başlangıcından önce akut böbrek replasman tedavisi uygulanmış olması
Çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas* ve diğer gram-negatif basiller	• Yoğun bakım ünitesinde, monoterapi olarak düşünülen ajana karşı gram-negatif izolatların %10'undan fazlasının dirençli olması • Yerel antimikrobiyal duyarlılık oranlarının bilinmediği bir yoğun bakım ünitesinde tedavi edilme • Vücudun herhangi bir bölgesinden alınan kültürde çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas* veya diğer gram-negatif basiller ile kolonizasyon ya da daha önce izolasyon öyküsü

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)	• Yoğun bakım ünitesinde *Staphylococcus aureus* izolatlarının %10–20'sinden fazlasının metisiline dirençli olması • MRSA prevalansının bilinmediği bir yoğun bakım ünitesinde tedavi edilme • Vücudun herhangi bir bölgesinden alınan kültürde MRSA ile kolonizasyon veya daha önce MRSA izolasyonu

Tablo 2: Hastane kaynaklı pnömonide ampirik tedavi seçenekleri

Hastalık Tipi	Direnç Risk Faktörleri	Önerilen Başlangıç Tedavi
HKP	Yok (düşük risk)	Lokal antimikrobiyal duyarlılığa göre geniş spektrum olmayan ajanlar; monoterapi uygun olabilir
HKP	Var	Geniş spektrumlu ajanlar: • MRSA için vankomisin veya linezolid • Pseudomonas ve diğer gram-negatif basiller için piperasilin-tazobaktam, seftazidim, seftolozan-tazobaktam veya meropenem
Çoklu ilaca dirençli gram-negatif kolonizasyon	Yoğun bakımda yüksek direnç oranı veya daha önce dirençli izolat saptanmış	Geniş spektrumlu tedavi; kombinasyon gerekebilir
MRSA kolonizasyon	Yoğun bakımda MRSA prevalansı yüksek veya daha önce izolasyon	Vankomisin veya linezolid eklenmeli

KAYNAKLAR

Akca O, Koltka K, Uzel S, et al.: Risk factors for early-onset, ventilator-associated pneumonia in critical care patients: selected multiresistant versus nonresistant bacteria. Anesthesiology 2000; 93: pp. 638-645.

Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, et al.: Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Chest 2006; 130: pp. 787-793.

Bornstain C, Azoulay E, De Lassence A, et al.: Sedation, sucralfate, and antibiotic use are potential means for protection against early-onset ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis 2004; 38: pp. 1401-1408.

Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: pp. 867-903.

Conway Morris A, Gadsby N, McKenna JP, et al. 16S pan-bacterial PCR can accurately identify patients with ventilator-associated pneumonia. Thorax 2017; 72:1046.

Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al.: Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients . Ann Intern Med 1998; 129: pp. 433-440.

Daghmouri MA, Dudoignon E, Chaouch MA, et al. Comparison of a short versus long-course antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. EClinicalMedicine 2023; 58:101880.

De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. Intensive Care Med 2020; 46:1404.

Dore P, Robert R, Grollier G, et al.: Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153 (4 Pt 1): pp. 1292-1298.

Fàbregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax 1999; 54:867.

Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1647.

Hyllienmark P, Martling CR, Struwe J, et al.: Pathogens in the lower respiratory tract of intensive care unit patients: impact of duration of hospital care and mechanical ventilation. Scand J Infect Dis 2012; 44: 444-452.

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016; 63:e61.

Klompas M. Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. Uptodae 2004.

Lambotte O, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al.: The significance of distal bronchial samples with commensals in ventilator-associated pneumonia: colonizer or pathogen? Chest 2002; 122: pp. 1389-1399.

Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al.: Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J 2006; 27: pp. 158-164.

Luyt CE, Hékimian G, Bonnet I, et al. Usefulness of point-of-care multiplex PCR to rapidly identify pathogens responsible for ventilator-associated pneumonia and their resistance to antibiotics: an observational study. Crit Care 2020; 24:378.

Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. N Engl J Med 2018; 379:1732.

Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, et al.: Significance of the isolation of Candida species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. Intensive Care Med 2009; 35: pp. 1526-1531.

Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al.: Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes, and risk factors. Crit Care Med 2006; 34: pp. 1007-1015.

Mo Y, Booraphun S, Li AY, et al. Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Respir Med 2024; 12:399.

Muscedere JG, McColl C, Shorr A, et al.: Determinants of outcome in patients with a clinical suspicion of ventilator-associated pneumonia. J Crit Care 2008; 23: pp. 41-49.

Namias N, Samiian L, Nino D, et al.: Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. J Trauma 2000; 49: pp. 638-645. discussion 645-636.

Nseir S, Zerimech F, Fournier C, et al.: Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: pp. 1041-1047.

Paonessa JR, Shah RD, Pickens CI, et al. Rapid Detection of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in BAL: A Pilot Randomized Controlled Trial. Chest 2019; 155:999.

Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD007577.

Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, et al.: Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and

negative quantitative bronchoscopy cultures. Crit Care Med 2013; 41: pp. 1656-1663.

Rello J, Torres A, Ricart M, et al.: Ventilator-associated pneumonia by Staphylococcus aureus. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150 (6 Pt 1): pp. 1545-1549.

Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al.: Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: pp. 608-613.

Roisin S, Huang TD, de Mendonça R, et al. Prospective evaluation of a high multiplexing real-time polymerase chain reaction array for the rapid identification and characterization of bacteria causative of nosocomial pneumonia from clinical specimens: a proof-of-concept study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018; 37:109.

Roulson J, Benbow EW, Hasleton PS: Discrepancies between clinical and autopsy diagnosis and the value of post mortem histology; a meta-analysis and review. Histopathology 2005; 47: pp. 551-559.

Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. Respir Care 2005; 50:725.

Torres A, Lee N, Cilloniz C, et al. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. Eur Respir J 2016; 48:1764.

Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Eur Respir J 2017; 50.

Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al.: Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: pp. 531-539.

Jaillette E, Girault C, Brunin G, et al. Impact of tapered-cuff tracheal tube on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: a multicenter cluster-randomized cross-over controlled trial. Intensive Care Med 2017; 43:1562.

Walter J, Haller S, Quinten C, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. Euro Surveill 2018; 23.

Zilberberg MD, Nathanson BH, Puzniak LA, Shorr AF. Microbiology, empiric therapy and its impact on the outcomes of nonventilated hospital-acquired, ventilated hospital-acquired, and ventilator-associated bacterial pneumonia in the United States, 2014-2019. Infect Control Hosp Epidemiol 2022; 43:277.

HIV TEMAS ÖNCESİ PROFİLAKSİ (TÖP): GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE KLİNİK UYGULAMA

Veysel AKCA

- Kurum Bilgisi: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Sandıklı Devlet Hastanesi, Afyonkarahisar/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-8619-4851
- Mail: dr.akca20@gmail.com

GİRİŞ

Çağımızda Human Immunodeficiency Virus (HIV) antiretroviral tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Günümüzde artık düzenli ilaç kullanımıyla bulaş riski azalmıştır. Ancak küresel ölçekte halk sağlığı açısından önemini sürdürmektedir. Özellikle bazı bölgelerde ve bazı gruplarda artan yeni HIV ile yaşayan birey sayısı nedeniyle, önleyici stratejilerin güçlendirilmesini gerekmektedir (Valdiserri, 2025). HIV'in önlenmesine yönelik yaklaşımlar arasında temas öncesi profilaksi (TÖP), etkinliği kanıtlanmış ve giderek daha fazla benimsenen bir strateji olarak öne çıkmaktadır.

TÖP'ün etkinliği birçok randomize kontrollü çalışma ve gerçek yaşam verisiyle ortaya konmuştur. Düzenli, kontrollü ve uygun kullanımda HIV bulaş riskini belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (Blair ve ark., 2025; Taramasso ve ark., 2025). Ancak TÖP'ün kullanımındaki başarı yalnızca farmakolojik etkinliğe bağlı değildir. Düzenli ilaç erişimi, kullanımın düzenli ve sürekli olması, kişi uyumu ve uygun takip stratejilerine de bağlıdır (Mulholland ve ark., 2025). Bu yüzden TÖP yalnızca bireysel korunma için kullanılan bir ilaç değildir. Aynı zamanda HIV epidemisinin kontrolünde ve bir halk sağlığı yönetiminde kullanılan bir tedavi yönetimi olarak değerlendirilmelidir.

Temas Öncesi Profilaksi (TÖP): Tanım ve Gelişim

Temas öncesi profilaksi, HIV statüsü negatif olan bireylerin olası bulaş durumunda antiretroviral ilaçları kullanarak HIV bulaş riski için korunmayı sağlayan bir önleme yaklaşımıdır. TÖP'ün genel mekanizması, özellikle bulaş sonrası erken dönemde, HIV'in replikasyonunun erken aşamalarını baskılamaktır. Bu sayede kalıcı enfeksiyonun gelişmesini engellemektir (Blair ve ark., 2025).

TÖP kavramı ilk olarak HIV prevelansı ve bulaş insidansı yüksek olan popülasyonlarda yapılan çalışmalarla gündeme gelmiştir. Tedavi tercihleri zaman içinde değişim göstermiştir. Aynı zamanda son güncel çıkan rejimlerle de uygulama modelleri değişim göstermiştir. Yapılan birçok çalışmada, TÖP'ün biyolojik temelini ve koruyucu mekanizmalarını ortaya koymuştur (Bekerman & Callebaut, 2025). Klinik verilerin artmasıyla

birlikte TÖP, birçok ülkede HIV prevelansını azaltmak için kullanılan sık bir yöntem haline gelmiştir.

Günümüzde TÖP, sadece bulaş riski olan riskli durumlarda kullanımdan çıkmıştır. Kişiler tarafından aynı zamanda bireysel risk değerlendirmesine dayalı, esnek ve kişi merkezli bir kullanım olarak benimsenmeye başlamıştır (Territo ve ark., 2023).

PrEP Rejimleri ve Klinik Uygulama

TÖP uygulaması en sık şuan oral tablet olarak kullanılmaktadır. Tenofovir disoproksil fumarat ve emtrisitabin kombinasyonu, etkinliği ve güvenilirliği en iyi kanıtlanmış rejim olarak öne çıkmaktadır. Meta-analizler, uygun kullanıldığında oral TÖP'ün HIV bulaş riskini yeterli ve anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (Zhao ve ark., 2025).

Gerçek yaşam verileri, TÖP etkinliğini göstermiştir. Ancak bireysel farklılıklar olduğu da unutulmamalıdır. Kullanım sürekliliği, uyum ve etkileşimlere bağlı koruyucu etkinliği sınırlayabildiğini ortaya koymaktadır (Taramasso ve ark., 2025; Szetela ve ark., 2025). Aynı gün başlanan TÖP uygulamaları ve hızlı erişim programları, TÖP'e başlama süresini kısaltmıştır. Bu sayede koruyuculuğu artırmayı amaçlanmıştır (Woodward ve ark., 2026).

TÖP kullanımında temel olay ilaç kullanımının düzenli ve uygun şekilde olmasıdır. Özellikle sosyoekonomik kısıtlılıkların bulunduğu bölgelerde TÖP'e erişim sorunu görülmektedir. Bu nedenle bırakılma oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (Mulholland ve ark., 2025). Bu durum, TÖP'ün yalnızca reçete edilmesiyle değil, aynı zamanda sürdürülebilir destek mekanizmalarıyla kişilere sağlanmasının önemine dikkat çekmektedir.

TÖP Kullanımında HIV Testi ve İzlem

TÖP kullanımının güvenli ve etkili olabilmesi için düzenli HIV testi ve klinik izlem büyük önem taşımaktadır. TÖP öncesinde HIV negatifliğinin doğrulanması gerekmektedir. Kullanım süresince düzenli testlerle serokonversiyonun erken saptanması için test yapılması önerilmektedir (Parikh ve ark., 2025).

Son yıllarda TÖP izleminde HIV RNA testlerinin yeri konusunda birçok tartışma içeren yayınlar bulunmaktadır. Gerçek yaşam verileri, rutin

HIV RNA testlerinin oral TÖP kullanan bireylerde ek klinik fayda sağlamadığını göstermiştir. Aynı zamanda standart serolojik testlerin yeterli olduğunu kanıtlamıştır (Zhu ve ark., 2025). Ancak, TÖP kullanıcılarında kendi kendine test uygulamaları ve alternatif izlem modelleri arayışında olması HIV RNA değerlendirmesini gündeme getirmektedir. Aynı zamanda Anti HIV geç pozitifleşmesi de HIV RNA değerli olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle tanı erişimi artırma potansiyeli nedeniyle gündeme gelmiştir (Zhu & Sell, 2025).

İzlem stratejileri, yalnızca HIV testleriyle sınırlı olmamalıdır. Kişilerde HIV dışında diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların taranması önemlidir. Aynı zamanda bu hastalıklar hakkında kişilere danışmanlık hizmeti sunulması da unutulmamalıdır. Bu yaklaşım, TÖP'ün koruyucu etkisini artırırken bulaş riskini azaltmak için kişilere farkındalık sağlamaktadır (Parikh ve ark., 2025).

Tablo 1. Temas Öncesi Profilakside (TÖP) Kullanılan İlaç Rejimleri (CDC, 2025; HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı, 2024)

Rejim	**Metin**	**Metin**
Günlük TDF+FTC	Heteroseksüel kadın ve erkekler, erkeklerle seks yapan erkekler (ESE), trans kadınlar	Günde 1 tablet oral. Vajinal maruziyet riski varsa temastan ≥7 gün önce başlanır, son temastan sonra ≥7 gün devam edilir. Cinsel aktivite sürdükçe kullanım devam eder.
Günlük TAF+FTC	Sadece erkeklerle seks yapan erkekler ve trans bireyler	Günde 1 tablet oral. Vajinal maruziyet ve diğer gruplarda yeterli veri olmadığından önerilmez.
Olay bazlı (2-1-1) TDF + FTC	Sadece erkeklerle seks yapan erkekler ve yalnız anal seks yoluyla maruziyeti olan trans kadınlar	Cinsel eylem sıklığı fazla olmayanlar için uygun bir rejimdir. Kullanım şekli: 1. Cinsel ilişkiden 2-24 saat önce ağızdan 2 tablet 2. Cinsel ilişkiden 24 saat sonra ağızdan 1 tablet 3. İlk kullanımdan 48 saat sonra ağızdan 1 tablet
Kabotegravir uzun etkili (CAB-LA)	ESE, heteroseksüel kadın ve erkekler, trans bireyler, serodiskordan çiftler	İntramüsküler enjeksiyon. Başlangıçtan sonra 2 ayda bir uygulanır. Oral uyum sorunu olanlarda tercih edilir.
Lenakapavir (uzun etkili)	Yüksek HIV edinim riski olan bireyler (henüz rutin kullanımda değil)	Uzun etkili subkutan enjeksiyon**,** 6 ayda bir**.** PrEP amacıyla halen araştırma/özel programlar kapsamında değerlendirilmektedir.

Özel Popülasyonlarda PrEP

TÖP'ün etkinliği ve gerekliliği, kilit popülasyonlarda daha önemli olduğu genel olarak bilinmeketdir. Özellikle erkeklerle seks yapan erkekler (ESE), trans bireyler, adolesanlar, genç erişkinler ve gebeler bu gruplar arasında bulunmaktadır (Koppe ve ark., 2025; Posey & Temples, 2025).

Adolesanlar ve genç ESE'ler arasında TÖP farkındalığının ve kullanımının düşük olduğu, buna karşın HIV riskinin yüksek seyrettiği çalışmalarda gösterilmiştir (Nguyen ve ark., 2025; Budhwani ve ark., 2025). Benzer şekilde, trans ve non-binary bireylerde TÖP'e erişim ve kullanımın diğer bireylere göre daha kısıtlı kaldığı, bu nedenle erişim sorunu yaşadığı çalışmalarda belirtilmiştir (Koppe ve ark., 2025).

Gebelik ve postpartum dönemde TÖP kullanımı, anne ve fetus açısından güvenlik kaygıları nedeniyle genelde kullanımda aksama ve birçok soruna neden olmaktadır. Bunun yanında, uygun izlem altında etkin ve güvenli bir seçenek olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (Leone ve ark., 2025). Bu kapsamda, TÖP'ün topluma, gruplara ve kişilere uygun şekilde seçilmesi gerektiği önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Uygulamadaki Engeller ve Bölgesel Farklılıklar

TÖP etkinliğine rağmen küresel kullanımı değerlendirildiğinde, hala birçok ülkede yaygı olarak kullanılmamaktadır. Burada kullanım azlığına neden olan durumlar değerlendirildiğinde düşük farkındalık, damgalanma, maliyet, sağlık hizmetlerine erişimdeki eşitsizlikler ve politika eksiklikleri kişilerde karşımıza çıkmaktadır (Valdiserri, 2025).

Bölgesel analizler, TÖP'ün kabulü ve uygulanmasında önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir. Güneydoğu Asya, Afrika ve Orta Doğu bölgelerinde TÖP uygulamalarının sınırlı olduğu bilinmektedir. Özellikle bu kapsamda sosyokültürel ve yapısal faktörlerin bu duruma katkıda bulunduğu bildirilmektedir (Espera ve ark., 2025; AlHammadi ve ark., 2025). Kırsal bölgelerde yaşayan ESE'lerde de benzer şekilde TÖP kullanımının düşük olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (O'Neil ve ark., 2025).

Bu bulgular, TÖP'ün yalnızca klinik bir kullanım olarak düşünülmemesi gerektiğini vurgulamıştır. Kişilerde aynı zamanda sosyal ve yapısal engelleri hedefleyen politikalarla desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

SONUÇ ve TÜRKİYE PERSPEKTİFİ

Temas öncesi profilaksi, HIV enfeksiyonunun önlenmesinde etkinliği kanıtlanmış bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle, bulaş riski yüksek olan gruplarda ve kişilerde HIV bulaşını azaltma potansiyeline sahiptir. Ancak TÖP'ün başarısı, uygun kişi seçimi, düzenli takibi, kullanım sürekliliği ve erişilebilirlik gibi çok sayıda faktöre bağlıdır.

Türkiye'de TÖP'e ilişkin ulusal bir uygulamanın bulunmaması ve geri ödeme mekanizmalarının sınırlı olması, TÖP'e yaygın ve standart bir şekilde uygulanmasının önünde önemli bir engel olarak bulunmaktadır. Buna karşın küresel deneyimler, TÖP'ün ulusal HIV kontrol programlarına entegre edilmesinin yeni HIV enfeksiyonlarını azaltmada etkili olabileceğini göstermektedir (Valdiserri, 2025; Blair ve ark., 2025).

Sonuç olarak TÖP, bireysel korunmanın ötesinde, HIV epidemisinin kontrolünde stratejik bir halk sağlığı müdahalesi olarak değerlendirilmelidir. Türkiye'de TÖP uygulamalarına yönelik ulusal politikalar ve uygulamalar geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

AlHammadi AA, Alharbi A, Subhi A, Al Saeed A, Ali B, Abdalla J, Alosaimi RS, Osman S. (2025). Call to action: A roadmap for HIV prevention and PrEP adoption in the Gulf region. International Journal of STD & AIDS, 36, 9564624251346055. https://doi.org/10.1177/09564624251346055

Bekerman E, Callebaut C. (2025). The use of nonhuman primate models for advancing HIV PrEP. Viruses, 17(9), 1192. https://doi.org/10.3390/v17091192

Blair CS, Cambou MC, Landovitz RJ. (2025). Update on HIV chemoprevention. Annual Review of Medicine, 76(1), 43–56. https://doi.org/10.1146/annurev-med-042823-013707

Budhwani H, Yigit I, Nguyen HL, Bruce J, Bond CL, Johnson A. (2025). Minority adolescents' HIV PrEP awareness and preferences in Alabama. BMC Research Notes, 18(1), 210. https://doi.org/10.1186/s13104-025-07273-5

Koppe U, Hamm JA, Spurgat C, Hahne A, Saalfeld RK, Garcia MR, Bremer V, Pöge K. (2025). HIV testing and PrEP use among trans and/or non-binary participants in the TASG study, a participatory study in

Germany. AIDS and Behavior, 29(5), 1608–1618. https://doi.org/10.1007/s10461-025-04631-z

Leone AM, Saidi F, Graybill LA, Li Q, Phanga T, Lin FC, Hamoonga TE, Amico KR, Mutale W, Chi BH. (2025). Alignment of PrEP adherence and HIV exposure risk among pregnant and postpartum women in Lilongwe, Malawi. PLoS One, 20(10), e0335429. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0335429

Mulholland GE, Matoga M, Chen JS, Mathiya E, Bell GJ, Ndalama B, Munthali T, Nyirenda N, Bonongwe N, Pedersen C, Jere E, Hosseinipour MC, Mphande Z, Hoffman IF, Rutstein SE. (2025). Poor oral HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) persistence in an integrated PrEP/STI program in Malawi. AIDS and Behavior. https://doi.org/10.1007/s10461-025-04937-y

Nguyen MX, Rutstein SE, Hoffman I, Tran HV, Giang LM, Go VF. (2025). Low HIV testing and PrEP uptake of adolescent and young men who have sex with men in Vietnam. AIDS and Behavior, 29(2), 401–410. https://doi.org/10.1007/s10461-024-04474-0

O'Neil AM, Hubach RD, Owens C, Walsh JL, Quinn KG, John SA. (2025). Determinants of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) use among men who have sex with men living in rural areas of the United States: A scoping review framed by the PrEP care continuum. Journal of Rural Health, 41(1), e12916. https://doi.org/10.1111/jrh.12916

Parikh UM, Jacobs JL, Njuguna N, Torjesen K, Mellors JW. (2025). HIV-1 testing in the context of expanding PrEP modalities. Journal of the International AIDS Society, 28(Suppl 2), e26491. https://doi.org/10.1002/jia2.26491

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2025). *Clinical guidance for pre-exposure prophylaxis (PrEP)*. HIV Nexus. Erişim tarihi: 2025.

HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı. (2024). Sürüm 3.1. Kasım 2024. Editörler: Deniz Gökengin, Volkan Korten, Behice Kurtaran, Fehmi Tabak, Serhat Ünal. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Posey D, Temples HS. (2025). Preventing HIV in the adolescent population with PrEP: The role of the nurse practitioner. Journal of Pediatric Health Care, 39(3), 503–514. https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2024.07.011

Szetela B, Serwin K, Bożejko M, Zinczuk A, Zielinska K, Lapinski L, Szymczak A, Urbanska A, Gąsiorowski J, Parczewski M. (2025). HIV incident infections during pre-exposure prophylaxis (PrEP) use in Wroclaw, Poland, 2017–2023: A real-life experience. Sexually

Transmitted Infections, 101(7), 450–455. https://doi.org/10.1136/sextrans-2024-056329

Taramasso L, Rossotti R, Tavelli A, Santoro MM, Mazzotta V, Bandera A, D'Ettorre G, Milano E, Pellicano GF, Baiguera C, Bruzzesi E, D'Arminio Monforte A, Antinori A, Nozza S. (2025). New HIV diagnoses in PrEP-experienced and PrEP-naive persons in the ICONA cohort. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 98(4), 352–356. https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000003576

Territo H, Vaqar S, Justiz Vaillant AA. (2023). HIV prophylaxis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Valdiserri RO. (2025). Obstacles to HIV elimination: A situational analysis of PrEP uptake and equity. AIDS Education and Prevention, 37(5), 325–332. https://doi.org/10.1521/aeap.2025.37.5.325

Woodward K, Guimond T, Alrowais H, Monroy V, Gemmell O. (2026). EXPRESS-PrEP: Evaluating PrEP rapid engagement and same-day start for HIV prevention in gbMSM. International Journal of Infectious Diseases, 162, 108166. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2025.108166

Zhao Y, Li H, Huang Y, Zhou Z, He Z, Agins B, Ong JJ, Zou H, She Y, Jiang H. (2025). HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) use among PrEP-eligible men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases, 154, 107874. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2025.107874

Zhu Y, Sell J. (2025). Pre-exposure prophylaxis (PrEP)-associated HIV monitoring and self-testing. Clinical Chemistry. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaf155

Zhu W, Delaney K, Huang YA, Patel RR, Kourtis AP, Hoover KW. (2025). HIV RNA testing to monitor oral PrEP use does not add clinical value: A real-world cohort study—United States, 2019–2023. Clinical Infectious Diseases. https://doi.org/10.1093/cid/ciaf230

İMMUNSUPRESE HASTALARDA PARAZİTER HASTALIKLARIN KLİNİK ÖNEMİ

Muttalip ÇİÇEK

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Parazitoloji, Tıp Fakültesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Kırşehir/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-4807-4482
- Mail: muttalipcicek@gmail.com

GİRİŞ

İmmün yetmezlik, bağışıklık sisteminin mikroorganizmalara karşı savunma kapasitesinin genetik faktörler, hastalıklar veya tedavi süreçleri nedeniyle azalması veya tamamen çökmesi durumudur (Weatherley ve ark., 2025). Günümüz klinik pratiğinde immün yetmezlikler; genetik kökenli primer immün yetmezlikler ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde dış etkenlerle ortaya çıkan sekonder immün yetmezlikler olarak sınıflandırılmaktadır (Bednarska ve ark., 2018; Weatherley ve ark., 2025). Sekonder immün yetmezliklerin görülme sıklığı; HIV/AIDS epidemisi, kanser vakalarındaki artış, organ ve kemik iliği nakilleri ile kemoterapi ve kortikosteroid gibi bağışıklığı baskılayan ilaçların yaygın kullanımı nedeniyle giderek artmaktadır (Esteghamati ve ark., 2019; Weatherley ve ark., 2025).

İmmün yetmezliğin önemi, normal şartlarda sağlıklı bireylerde hastalık yapmayan veya hafif seyreden mikroorganizmaların, bu hassas hasta grubunda fırsatçı enfeksiyonlara dönüşerek ölümcül sonuçlar doğurabilmesinden kaynaklanır (Durak ve ark., 2013; Kaplan & Özavcı, 2014). Bağışıklık sistemindeki bu defektler, vücudun doğal direncini kırarak enfeksiyonlara karşı aşırı duyarlılık oluşturmakta ve bu durum hastaların yaşam kalitesini bozarak ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Laksemi ve ark., 2020; Sepahvand ve ark., 2022).

2. İmmun Yetmezlikli Hastalarda Paraziter Enfeksiyonlar

İmmünsuprese hastalar, belirli paraziter enfeksiyonlara karşı artmış bir duyarlılık sergilemektedir. Parazitlerin patojenite kazanmasında veya virülanslarının artışında; konak-parazit etkileşimindeki dengenin bozulması ve konağın savunma mekanizmalarının zayıflaması kritik rol oynamaktadır. Özellikle immün sistemin baskılanması veya işlevsel yetersizliği, hücresel immünite tarafından kontrol edilen parazitlerin patojenik etkilerini şiddetlendirmektedir. Bu durum ise ölümle sonuçlanabilen ağır klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Lewthwaite ve ark., 2005; Noureldin ve ark., 1999; Subauste, 2006; Ülçay ve ark., 2008).

Dünya genelinde yaklaşık 3,5 milyar insan bağırsak parazitlerinden etkilenmekte olup, bu enfeksiyonlar immün yetmezliği olan bireylerde temel ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir (Sepahvand ve ark., 2022). Klasik parazitoloji bilgilerinde apatojen veya zararsız kommensal olarak nitelendirilen birçok organizma, bu hastalarda ciddi doku hasarlarına yol

açabilen tehlikeli patojenlere dönüşebilmektedir (Cimerman ve ark., 1999; Durak ve ark., 2013).

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda parazitler en sık gastrointestinal sistemi hedef alır ve inatçı, kronik ishal en belirgin klinik yansımadır (Noor ve ark., 2012; Sepahvand ve ark., 2022). Bu grupta sıklıkla rastlanan başlıca parazit türleri şöyle özetlenmektedir:

*Cryptosporidium spp.*ve *Cyclospora*: Özellikle AIDS ve nakil hastalarında şiddetli ve bazen ölümcül ishale yol açan koksidiyan parazitlerdir (Cimerman ve ark., 1999; Laksemi ve ark., 2020).

Microsporidia spp. AIDS hastalarında kronik ishal vakalarının %30-50'sinde saptanabilen, hücre içi fırsatçı patojenlerdir (Laksemi ve ark., 2020).

Blastocystis hominis, patojenitesi tartışmalı olsa da immün yetmezliği olan bireylerde ve özellikle kolorektal kanser hastalarında yüksek prevalansa sahiptir (Esteghamati ve ark., 2019; Noor ve ark., 2012).

Strongyloides stercoralis, özellikle kortikosteroid tedavisiyle tetiklenen ve ölüm oranı %70-87'ye kadar çıkabilen hiperenfeksiyon sendromuna neden olabilir (Ekmekci ve ark., 2015; Kaplan & Özavcı, 2014).

Bu patojenler; hemodiyaliz hastaları, transplant alıcıları ve HIV ile enfekte bireyler gibi bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde ciddi klinik komplikasyonlara yol açabilmektedir (Omrani ve ark., 2015). Gastrointestinal parazit enfeksiyonları, bağışıklık sistemi baskılanmış olan kişilerde, özellikle de HIV pozitif bireylerde önemli ölüm nedenleri arasındadır. HIV'in T yardımcı hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller üzerindeki etkisi, bağırsak savunmasızlığının artmasıyla birlikte bireylerin gastrointestinal parazit enfeksiyonlarına karşı duyarlılığının artmasına neden olmakta ve bu durum HIV ile enfekte kişilerin intestinal sisteminde paraziter kolonizasyona zemin hazırlamaktadır (Ford ve ark., 2017; Jafari ve ark., 2009).

Bu parazitlerin enfeksiyon hızı ve şiddeti, konağın $CD4^+$ T-lenfosit sayısıyla doğrudan ilişkilidir; özellikle hücre sayısının 200 hücre/µL'nin altına düştüğü durumlar, fırsatçı parazitlerin kontrolsüzce çoğalması için en elverişli ortamı sağlar (Laksemi ve ark., 2020; Noor ve ark., 2012). Geçmişte sadece veteriner hekimlikte önem arz eden birçok parazit, modern tıptaki gelişmeler ve immünsupresif tedavilerle birlikte insan sağlığını tehdit eden majör ikincil faktörler haline gelmiştir (Cimerman ve ark., 1999; Kaplan & Özavcı, 2014).

3. Cyclospora cayetanensis

Koksidiyan protozoonların, yüksek mortalite oranlarına sahip ishal vakalarının patogenezinde ve etiyolojik dağılımında temel bileşenlerden biri olduğu vurgulanmaktadır (Giangaspero & Gasser, 2019). Bu grubun önemli bir üyesi olan *C. cayetanensis*, insanlarda cyclosporiasis olarak tanımlanan karakteristik olarak uzamış sulu ishal, abdominal kramplar, anoreksi ve belirgin kilo kaybı ile seyreden enfeksiyonun etkenidir. Apicomplexa şubesinde yer alan bu zorunlu hücre içi parazit, primer olarak ince bağırsak epitelini hedef almaktadır. Parazitin mikroskopik tanımlanması 1970'lere dayansa da insan patojeni olarak klinik literatürdeki yerini sağlamlaştırması, 1990'lı yılların başında Peru'da gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarla mümkün olmuştur (Ortega ve ark., 1993). Söz konusu çalışmalar, cyclosporiasisin özgün bir klinik tablo olarak tanımlanmasını sağlayarak küresel ölçekte farkındalığı artırmıştır.

Son otuz yılın verileri, *C. cayetanensis*'in başlangıçtaki düşüncenin aksine yalnızca tropikal ve subtropikal coğrafyalara özgü nadir bir patojen olmadığını ortaya koymuştur. Günümüzde parazit, küresel çapta yayılım gösteren ve artan sıklıkla tanımlanan majör bir enterik patojen olarak kabul edilmektedir. Özellikle taze meyve-sebze tüketim alışkanlıklarındaki değişim, uluslararası gıda ticaretinin hacmi, sulama sularının kontaminasyonu ve karmaşıklaşan küresel tedarik zincirleri, patojenin farklı ekosistemlerde yerleşmesine zemin hazırlamıştır (Hadjilouka & Tsaltas, 2022). Günümüz dünyasında *C. cayetanensis*, gelişmiş ülkelerde dahi özellikle yaz aylarında tekrarlayan gıda kaynaklı salgınların ana sorumlularından biri haline gelmiştir. Bu bağlamda ahududu, kişniş, fesleğen, marul ve çeşitli yeşil yapraklı ürünlerin tüketimiyle ilişkili çok sayıda salgın rapor edilmiştir (Hall ve ark., 2009; CDC, 2025).

Buna rağmen, koksidiyan parazitler içerisinde *C. cayetanensis* halen klinik pratikte yeterince tanınmamakta ve pek çok klinisyen tarafından ihmal edilmektedir. Bu durumun temelinde; klinisyenlerin hastalığa dair farkındalık düzeyinin düşüklüğü, modifiye aside dirençli boyama, otofloresans mikroskopisi veya PCR gibi spesifik tanı yöntemlerinin laboratuvar rutinlerine dahil edilmemesi ve parazitolojik incelemelerin bu alanda uzmanlaşmış personel tarafından yürütülmemesi gibi faktörler yer almaktadır (Giangaspero & Gasser, 2019).

C. cayetanensis enfeksiyonunun klinik görünümü; konağın yaşı, immün durumu ve enfeksiyonun endemik ya da sporadik oluşuna bağlı olarak

değişiklik göstermektedir. Endemik bölgelerde asemptomatik enfeksiyonlar sık görülürken, semptomatik vakalarda en yaygın bulgular bol sulu ishal, karın krampları, iştahsızlık, halsizlik, bulantı, düşük dereceli ateş ve kilo kaybıdır (Ortega & Sanchez, 2010). Hastalığın inkübasyon süresi genellikle 2–11 gündür; kısa süreli halsizlik ve düşük dereceli ateş sonrası günde 5–15 kez sulu ishal görülmesi tipiktir. İmmünkompetan bireylerde enfeksiyon genellikle kendini sınırlayıcıdır, ancak 3-4 günlük düzelme dönemleri ile seyreden ve 4-7 hafta boyunca tekrar eden ataklarla karakterize olabilir (Herwaldt & Ackers, 1997; Fleming ve ark. 1998; Gilman & Sterling 1994).

Endemik bölgelerde küçük çocuklar ve yaşlılarda hastalığın daha ağır seyretmesi beklenirken, tekrarlayan maruziyet nedeniyle yetişkinlerde klinik tablo genellikle daha hafiftir (Connor ve ark. 2001). HIV pozitif bireylerde hastalık süresi belirgin şekilde daha uzundur; HIV pozitif hastalarda ishal süresi ortalama 190 güne kadar çıkabilirken HIV negatif bireylerde ortalama 57 gün olarak bildirilmiştir (Schubach ve ark., 1997; Sancak ve ark. 2006).

AIDS hastalarında biliyer sistem tutulumu belirgin bir klinik bulgu olarak ortaya çıkabilir; akalkülöz kolesistit ve kolanjit gibi komplikasyonlar klinik özelliklerinin yanı sıra histolojik olarak da tanımlanmıştır (Sifuentes-Osornio ve ark., 1995; Zar ve ark., 2001).

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda *Cyclospora* enfeksiyonu, sağlıklı bireylere göre çok daha şiddetli, uzun süreli ve tekrarlayıcı seyretmektedir (Mathur ve ark., 2013; Sepahvand ve ark., 2022). Bağışıklığı ileri derecede çökmüş vakalarda enfeksiyon; ventriküler disritmi, biliyer sistem hastalıkları, Reiter sendromu ve oküler inflamasyon gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (Laksemi ve ark., 2020).

Hastalığın patogenezi tam olarak açıklanmamış olsa da jejunal biyopsilerde villus uçlarında vakuolizasyon, enterositlerde fırçamsı kenarın kaybı, hücre şeklinin silindirikten kübik hale dönüşmesi, lamina propriada akut ve kronik inflamasyon, villus atrofisi ve kript hiperplazisi gibi yapısal bozukluklar bildirilmiştir. Bu değişiklikler malabsorpsiyona ve kilo kaybına katkıda bulunur (Ortega & Sanchez, 2010b).

Endemik olmayan bölgelerde enfeksiyon çoğunlukla semptomatiktir ve genellikle kontamine taze sebze–meyve kaynaklı salgınlarla ilişkilidir. Bu salgınlarda sulu ishal ve belirgin kilo kaybı başlıca hastaneye başvuru nedenleridir. Yaz aylarında nedeni açıklanamayan ve bir haftadan uzun süren nüks eden ishal tablosu *Cyclospora* enfeksiyonunu akla getirmelidir. Klinik açıdan *Cryptosporidium* enfeksiyonuna benzeyen tablo, tekrarlayan ataklar ve

daha uzun süreli ishal ile *Cyclospora* için ayırt edicidir. (Herwaldt & Ackers, 1997; Fleming ve ark., 1998).

4. Cryptosporidium spp.

Cryptosporidium türleri (özellikle *C. parvum* ve *C. hominis*), memelilerde ve insanlarda ciddi gastrointestinal enfeksiyonlara yol açan, zorunlu hücre içi bir protozoondur (Pinto & Vinayak, 2021). Parazitin enfektif formu olan ookistler yaklaşık 4-6 µm çapında, yuvarlak yapıda olup içerisinde dört adet sporozoit barındırır (Cimerman ve ark., 1999; Pinto & Vinayak, 2021). Kalın çeperli ookistler, klorlama gibi çevresel dezenfeksiyon işlemlerine karşı oldukça dirençliyken, ince çeperli olanlar konak içinde açılarak otoenfeksiyona neden olabilmektedir (Pinto & Vinayak, 2021). Bulaşma; kontamine su ve çiğ meyve, sebzelerin tüketilmesiyle fekal-oral yolla, enfekte hayvanlarla veya insanlarla doğrudan temas sonucunda gerçekleşir (Laksemi ve ark., 2020; Pinto & Vinayak, 2021). Parazit oldukça bulaşıcıdır ve enfeksiyonun başlaması için otuz gibi çok düşük bir ookist sayısı yeterli olabilmektedir (Despommier ve ark., 2025).

Teşhis, parazitin ookistlerinin dışkıda veya vücut sıvılarında gösterilmesine dayanır. Geleneksel olarak dışkının Modifiye Ziehl-Neelsen, Kinyoun veya Giemsa boyama yöntemleriyle mikroskobik incelenmesi kullanılsa da bu yöntemlerin duyarlılığı genellikle düşüktür. Ookistlerin Sheather's flotasyonu ile yoğunlaştırılması mikroskobik tanıyı kolaylaştırmaktadır (Sepahvand ve ark., 2022; Ülçay ve ark., 2008). Daha yüksek duyarlılığa sahip monoklonal antikor temelli direkt floresan antikor (DFA) testi ve antijen tespitine dayanan ELISA yöntemleri klinik pratikte yaygın olarak tercih edilmektedir (Bednarska ve ark., 2018; Ülçay ve ark., 2008). Günümüzde ise tür ve genotip tayini yapabilen Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve çoklu patojen panellerini içeren Nükleik Asit Amplifikasyon Testi, tanıda en hassas yöntemler olarak kabul görmektedir (Bednarska ve ark., 2018; Pinto & Vinayak, 2021).

Günümüze kadar memeliler, kuşlar, sürüngenler, amfibiler ve balıklar dahil olmak üzere çok çeşitli konakçılarda yaklaşık otuz *Cryptosporidium* türü ve genotipik varyantı tanımlanmıştır. İnsanlarda görülen hastalıkların büyük çoğunluğuna, 100'den fazla memeli türünü enfekte etme yeteneğine sahip olan *C. hominis* ve *C. parvum* türleri neden olmaktadır. Bağışıklık sistemi bozulmuş hastalarda en sık rastlanan protozoonlar *C. parvum* ve *C. hominis* türleridir. Bununla birlikte, normalde hayvanlara özgü olan *C. meleagridis*, *C. felis*, *C. canis*, *C. muris* ve *C. suis* gibi daha az yaygın türler, temel olarak

sekonder immün yetmezliği bulunan bireylerde fırsatçı enfeksiyonlar olarak rapor edilmektedir (Bednarska ve ark. 2018).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda kriptosporidiyoz, sağlıklı bireylerdeki kendi kendini sınırlayan tablonun aksine oldukça şiddetli, uzun süreli ve tekrarlayıcı bir seyir izler (Pinto & Vinayak, 2021; Sepahvand ve ark., 2022). En temel klinik bulgu, günde üç litreyi hatta bazen çok daha fazlasını bulabilen bol, inatçı ve kronik sulu ishaldir (Laksemi ve ark., 2020; Sepahvand ve ark., 2022). Bu tabloya sıklıkla şiddetli dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, iştah kaybı, karın krampları, bulantı, kusma ve masif kilo kaybı eşlik eder (Bednarska ve ark., 2018; Laksemi ve ark., 2020). Özellikle nakil hastalarında enfeksiyona bağlı olarak 15 kg'a varan belirgin kilo kayıpları rapor edilmiştir (Bednarska ve ark., 2018).

İleri derecede immünsuprese olan bireylerde parazit kolonizasyonu kontrolsüzce artarak bağırsak dışında ekstra-intestinal yayılım gösterebilir. Parazit; safra yolları, pankreas ve solunum sistemini istila ederek bu organlarda fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir (Bednarska ve ark., 2018; Laksemi ve ark., 2020). Klinik tablonun şiddeti, konağın hücresel bağışıklık durumuyla doğrudan ilişkilidir. Özellikle $CD4^+$ T-lenfosit sayısının 200 hücre/μL'nin altına düştüğü durumlarda enfeksiyon ölümcül seyredebilmekte ve bu gruptaki ölüm oranları %50'ye kadar çıkabilmektedir (Laksemi ve ark., 2020; Sepahvand ve ark., 2022). Bağışıklığı baskılanmış bireylerde mevcut tedavilerin etkinliği sınırlı olduğundan, bağışıklık sisteminin yeniden güçlendirilmesi hayati önem taşır (Despommier ve ark., 2025; Pinto & Vinayak, 2021).

5. Blastocystis hominis

Blastocystis hominis, insan ve birçok hayvanın gastrointestinal sisteminde yerleşen, zorunlu anaerobik bir protozoon parazittir (Cakir ve ark., 2019; Laksemi ve ark., 2020). Taksonomik olarak heterotrofik ve fotosentetik türleri barındıran kompleks bir grup olan Stramenopila alemi içerisinde sınıflandırılmaktadır (Aykur ve ark., 2023; Stensvold ve ark., 2007). Parazit oldukça polimorfik bir yapıya sahip olup; vakuoler, granüler, ameboid ve kist olmak üzere dört ana morfolojik form sergilemektedir (Khorshidvand ve ark., 2021; Laksemi ve ark., 2020). İnsan dışkı örneklerinde en sık rastlanan vakuoler form, 6-40 μm çapında olup ortasında büyük bir merkezî vakuol barındırmasıyla karakterizedir (Durak ve ark., 2013; Laksemi ve ark., 2020). Enfeksiyonun yayılmasından sorumlu olan kist formu ise daha küçük (2-5

µm) olup çok katmanlı koruyucu bir çeperle çevrilidir (Laksemi ve ark., 2020).

Parazitin bulaşması temel olarak fekal-oral yolla, kontamine su ve gıdaların tüketilmesiyle veya insandan insana ve hayvandan insana doğrudan temas sonucu gerçekleşir (Khorshidvand ve ark., 2021; Laksemi ve ark., 2020). Günümüzde, parazitin muazzam genetik çeşitliliği nedeniyle konak spesifik isimlendirmeler yerine, tüm memeli ve kuş izolatlarını kapsayan "*Blastocystis* sp." terminolojisinin kullanılması konsensüs olarak kabul edilmiştir (Stensvold ve ark., 2007). Parazitin küçük alt birim ribozomal RNA (SSU rRNA) gen dizisine göre tanımlanmış en az 17 ile 28 arasında subtipi (ST) bulunmaktadır (Aykur ve ark., 2023; Cakir ve ark., 2019). İnsanlarda enfeksiyona yol açan başlıca türler ST1-ST9 ve ST12 olarak bildirilmiş olsa da dünya genelindeki vakaların %90'ından fazlasından ST1-ST4 sorumludur. Özellikle ST3 en yaygın görülen subtip olarak öne çıkmaktadır (Asghari ve ark., 2021; Aykur ve ark., 2023; Stensvold ve ark., 2007).

Sağlıklı bireylerde sıklıkla asemptomatik seyreden veya kendi kendini sınırlayan bir tablo oluşturan *Blastocystis* enfeksiyonu, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (AIDS, kanser, organ nakli alıcıları ve hemodiyaliz hastaları) ciddi klinik komplikasyonlara yol açan fırsatçı bir patojen olarak kabul edilir (Asghari ve ark., 2021; Laksemi ve ark., 2020). Bu hasta grubunda parazitin prevalansı sağlıklı popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olup, enfeksiyonun şiddeti konağın hücresel bağışıklık durumuyla, özellikle de $CD4^+$ T-lenfosit sayısının 200 hücre/µL'nin altına düşmesiyle doğrudan ilişkilidir (Asghari ve ark., 2021; Sepahvand ve ark., 2022).

Bağışıklığı baskılanmış bireylerde görülen en yaygın klinik bulgular; akut veya kronik seyreden inatçı sulu ishal, karın ağrısı, karın krampları, bulantı, kusma, iştah kaybı ve şişkinliktir (Durak ve ark. 2013; Laksemi ve ark., 2020; Sepahvand ve ark., 2022). Özellikle ileri derecede immünsuprese vakalarda enfeksiyon; şiddetli dehidratasyon, belirgin kilo kaybı ve nadiren ölüme yol açabilen ağır tablolara ilerleyebilmektedir (Bednarska ve ark., 2018; Khorshidvand ve ark., 2021). Ayrıca gastrointestinal semptomların yanı sıra kaşıntı ve ürtiker gibi ekstraintestinal bulgular da rapor edilmiştir (Aykur ve ark., 2023; Cakir ve ark., 2019).

Parazitin patogenezinde hücresel bağışıklığın zayıflaması, parazit kolonizasyonunun kontrolsüzce artmasına neden olur (Sepahvand ve ark., 2022). Kanser hastalarında, özellikle kolorektal kanserlerde, *B. hominis* enfeksiyonunun epitel hücre hasarını ve oksidatif stresi artırarak hastalığın

seyrini kötüleştirebileceği öne sürülmektedir (Esteghamati ve ark., 2019). Bu riskli hasta gruplarında inatçı ishal varlığında *B.hominis* mutlaka ayırıcı tanıda bulundurulmalıdır. Tanıda mikroskobik incelemenin yanı sıra duyarlılığı daha yüksek olan kültür veya moleküler yöntemlerden yararlanılmalıdır (Khorshidvand ve ark., 2021; Ülçay ve ark., 2008).

6. Microsporidia spp.

Microsporidia türleri, geniş bir omurgalı konak yelpazesini enfekte edebilen, zorunlu hücre içi yerleşimli mikroorganizmalardır (Field & Milner, 2015). Genetik ve filogenetik veriler, geçmişte protozoon olarak sınıflandırılan bu organizmaların artık mantarlarla yakından ilişkili olduğunu kanıtlamıştır (Han ve ark., 2021). Parazitin temel birimi, 1-4 µm boyutlarında, yuvarlak veya oval yapıda olan ve çevresel koşullara oldukça dayanıklı "spor" formudur (Field & Milner, 2015; Han ve ark., 2021). Bu sporlar, enfeksiyon sırasında polar tüp adı verilen özelleşmiş bir ekstrüzyon aparatı aracılığıyla sporoplazmayı konak hücresine aktararak yaşam döngüsünü başlatır (Han ve ark., 2021).

Enfeksiyon genellikle kontamine su veya gıdaların tüketilmesiyle fekal-oral yolla bulaşır, ancak sporların solunması veya göze doğrudan inokülasyonu yoluyla da geçiş bildirilmiştir (Field & Milner, 2015). İnsanlarda patojenite gösteren yaklaşık 17 tür bulunmakla birlikte, özellikle gastrointestinal sistemi etkileyen *Enterocytozoon bieneusi* ve *Encephalitozoon intestinalis* klinik açıdan en önemli türler olarak kabul edilmektedir (Field & Milner, 2015; Laksemi ve ark., 2020).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda mikrosporidiyoz, kronik ve inatçı sulu ishal ile karakterize fırsatçı bir enfeksiyon tablosu oluşturur (Weatherley ve ark., 2025; Sepahvand ve ark., 2022). Sağlıklı bireylerde tablo kendi kendini sınırlarken, immünsuprese bireylerde günlük 3 ila 10 kez arasında değişen, kan içermeyen sık dışkılama görülür (Field & Milner, 2015). Bu tabloya sıklıkla masif kilo kaybı (wasting sendromu), malabsorbsiyon, iştahsızlık ve halsizlik eşlik eder (Field & Milner, 2015; Laksemi ve ark., 2020).

Klinik bulguların şiddeti konağın hücresel bağışıklık durumuyla, özellikle de $CD4^+$ T lenfosit sayısının 100 hücre/µL'nin altına düşmesiyle doğrudan ilişkilidir (Laksemi ve ark., 2020). İleri derece immünsuprese bireylerde parazit bağırsak epitelinden safra yollarına yayılabilir ve sklerozan kolanjit veya kolesistit gibi komplikasyonlara yol açabilir (Field & Milner,

2015). Özellikle *Encephalitozoon* türleri bağırsak dışı dokuları da etkileyerek nefrit, ensefalit ve keratokonjonktivit gibi dissemine enfeksiyonlara neden olabilir (Field & Milner, 2015; Han ve ark., 2021).

7. Strongyloides stercoralis

Strongyloides stercoralis, dünya genelinde, özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olan, tıbbi önemi yüksek küçük bir nematoddur (Czeresnia & Weiss, 2022; Luvira ve ark., 2022). Parazitin erişkin dişileri yaklaşık 2-2.5 mm uzunluğunda olup ince bağırsak mukozasına lokalize olur (Despommier ve ark., 2025; Karanam ve ark., 2021). Yaşam döngüsünde rabdidiform (L1) ve enfektif olan filariform (L3) olmak üzere iki ana larva formu bulunur (Yang ve ark., 2025). *S. stercoralis*'in en dikkat çekici biyolojik özelliği, rhabditiform larvaların henüz konak vücudunu terk etmeden enfektif filariform formlara dönüşerek bağırsak mukozasını veya perianal deriyi delip tekrar dolaşıma girmesiyle oluşan otoenfeksiyon yeteneğidir (Karanam ve ark., 2021; Luvira ve ark., 2022; Yang ve ark., 2025).

Bulaşma süreci, tipik olarak toprakta bulunan L3 larvalarının çıplak ayakla temas sonucu deriden girmesiyle gerçekleşir (Czeresnia & Weiss, 2022; Yang ve ark., 2025). Deriyi delen larvalar venöz dolaşım yoluyla akciğerlere ulaşır, alveolleri delerek soluk borusuna çıkar ve yutularak ince bağırsağa yerleşip erişkin hale gelir (Despommier ve ark., 2025; Yang ve ark., 2025). Ayrıca kontamine gıda veya suyun tüketilmesi ya da anal-oral cinsel temas yoluyla da bulaş bildirilmiştir (Czeresnia & Weiss, 2022; Despommier ve ark., 2025). İmmün sistemi sağlam bireylerde parazit, otoenfeksiyon döngüsü sayesinde on yıllarca sürebilen, düşük düzeyli ve sıklıkla asemptomatik kronik bir enfeksiyon oluşturabilir (Czeresnia & Weiss, 2022; Luvira ve ark., 2022; Yang ve ark., 2025).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (özellikle kronik kortikosteroid tedavisi, HTLV-1 enfeksiyonu, organ nakli alıcıları veya maligniteler), parazitin otoenfeksiyon döngüsü kontrolsüz bir şekilde artarak hiperenfeksiyon sendromu veya dissemine strongiloidiyaz tablolarına yol açar (Czeresnia & Weiss, 2022; Vasquez-Rios ve ark., 2019). Glukokortikoidler, larvaların istilacı forma dönüşümünü hızlandırarak ve eozinofiller gibi koruyucu bağışıklık hücrelerini baskılayarak bu ağır tabloları tetikleyen en kritik risk faktörüdür (Czeresnia & Weiss, 2022; Vasquez-Rios ve ark., 2019; Yang ve ark., 2025). Bu durumlarda larvalar bağırsak duvarından geçerken beraberinde bağırsak florasına ait bakterileri taşır; bu da tekrarlayan

polimikrobiyal bakteriyemi ve sepsis gelişimine neden olur (Czeresnia & Weiss, 2022; Luvira ve ark., 2022; Yang ve ark., 2025).

Klinik belirtiler tutulan organ sistemine göre değişmekle birlikte; şiddetli karın ağrısı, inatçı sulu ishal, karın krampları, bulantı, kusma ve belirgin kilo kaybı en sık görülen gastrointestinal bulgulardır (Luvira ve ark., 2022; Yang ve ark., 2025). Hiperenfeksiyon durumunda yoğun larva göçü akciğerlerde interstisyel infiltrasyonlara, öksürüğe ve nefes darlığına yol açarken; deride parazit göçünün tipik göstergesi olan hızlı ilerleyen çizgisel ürtiker ve periumbilikal purpura karakteristiktir (Czeresnia & Weiss, 2022; Luvira ve ark., 2022; Yang ve ark., 2025).

Hastalığın dissemine formunda larvalar santral sinir sistemini istila ederek baş ağrısı, ensefalit ve genellikle enterik organizmaların neden olduğu fatal seyirli gram-negatif menenjit tablolarına neden olabilir (Vasquez-Rios ve ark., 2019; Yang ve ark., 2025). Bağışıklığı baskılanmış bu riskli grupta mortalite oranları %70 ile %90 gibi oldukça yüksek seviyelere ulaşabilmektedir (Czeresnia & Weiss, 2022; Vasquez-Rios ve ark., 2019; Yang ve ark., 2025). Bu nedenle, riskli hasta gruplarında tedavi öncesi tarama ve eozinofili varlığında (bağışıklığı baskılanmışlarda eozinofili görülmeyebilir) dikkatli bir parazitolojik inceleme hayati önem taşır (Luvira ve ark., 2022; Ülçay ve ark., 2008).

SONUÇ

Sonuç olarak, immün sistemi baskılanmış bireylerde paraziter enfeksiyonlar, yalnızca ikincil bir sağlık sorunu değil, aynı zamanda yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla seyreden majör bir klinik tehdittir. Modern tıptaki gelişmelerin bir sonucu olarak artan immünsupresif tedavi kullanımları ve AIDS gibi kronik immün yetmezlikler, geçmişte zararsız" kabul edilen birçok organizmanın ve koksidiyan protozoonların fırsatçı patojenler olarak klinik sahnede daha baskın hale gelmesine yol açmıştır. *Cryptosporidium spp*., *C. cayetanensis* ve *S. stercoralis* gibi parazitlerin, sağlıklı bireylerdeki hafif seyreden klinik semptomlarının aksine, immünsupresif hasta grubunda kontrolsüz kolonizasyon ve ekstra-intestinal yayılım göstererek hayatı tehdit eden sistemik tablolara dönüşmesi, konak-parazit dengesindeki hücresel immünite bariyerinin hayati önemini bir kez daha kanıtlamaktadır.

Gelecekteki klinik yaklaşımlarda, immünsupresif tedavi öncesinde hastaların potansiyel paraziter yükler açısından taranması ve özellikle inatçı diyare vakalarında modifiye asit-fast boyama ile moleküler tanı yöntemlerinin

rutin laboratuvar protokollerine dahil edilmesi gereklidir. Erken teşhis ve bağışıklık sisteminin güçlendirilmesine yönelik stratejiler, parazitlerin yol açtığı dissemine enfeksiyonları ve hiperenfeksiyon sendromu gibi ölümcül komplikasyonları önlemede temel esastır. Bu bağlamda, klinisyenlerin parazitolojik farkındalığının artırılması ve multidisipliner bir izlem sürecinin benimsenmesi, hastaların yaşam kalitesini artıracağı gibi, paraziter kaynaklı önlenebilir ölümlerin önüne geçilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Asghari A, Sadeghipour Z, Hassanipour S, Abbasali Z, Ebrahimzadeh-Parikhani H, Hashemzaei M, Alimardani V, & Hatam G (2021) Association between Blastocystis sp. infection and immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(43), 60308–60328.

Aykur M, Calıskan Kurt, C, Dirim Erdogan D, Biray Avcı C, Vardar R, Aydemir S, Girginkardesler N, Gunduz C, & Dagci H (2023) Distribution and phylogenetic analysis of subtypes and alleles of Blastocystis sp. in the stool samples collected from patients with gastrointestinal complaints in İzmir, Turkey. *Acta Parasitologica*, 68(2), 304–316.

Bednarska M, Jankowska I, Pawelas A, Piwczyńska K, Bajer A, Wolska-Kuśnierz B, Wielopolska M, & Welc-Falęciak R (2018) Prevalence of Cryptosporidium, Blastocystis, and other opportunistic infections in patients with primary and acquired immunodeficiency. *Parasitology Research*, 117(9), 2869–2879.

Cakir F, Cicek M, & Yildirim İH (2019) Determination the subtypes of Blastocystis sp. and evaluate the effect of these subtypes on pathogenicity. *Acta Parasitologica*, 64(1), 7–12.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Cyclosporiasis https://www.cdc.gov/parasites/cyclosporiasis Accessed November 25, 2025.

Cimerman S, Cimerman B, & Lewi D S (1999) Prevalence of intestinal parasitic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. *International Journal of Infectious Diseases*, 3(4), 203-206.

Connor BA, Johnson E, & Soave R (2001) Reiter syndrome following protracted symptoms of Cyclospora infection. *Emerging Infectious Diseases*, 7, 453-454.

Czeresnia J M, & Weiss L M (2022) Strongyloides stercoralis. *Lung*, 200(2), 141–148.

Despommier D D, Griffin D O, Gwadz R W, Hotez P J, & Knirsch C A (2025) *Despommier's Parasitic Diseases* (8. baskı). Parasites Without Borders, Inc.

Durak F, Doğan M, Atambay M, Özgen Ü, & Özen M (2013) Evaluation of the Intestinal Parasitic Infections in Children Patients with Cancer. *Turkiye Parazitolojii Dergisi*, 37(3), 179-185.

Ekmekci Ö, Tahmaz M, Altıparmak S, Gülaçtı G, Ergen A K, Kumbasar A B, Sepetcioğlu S, & Öner Y A (2013) Kronik steroid kullanan immünsuprese hastada Strongyloidoza bağlı Loeffler sendromu. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 37(1), 55–57.

Esteghamati A, Khanaliha K, Bokharaei-Salim F, Sayyahfar S, & Ghaderipour M (2019) Prevalence of intestinal parasitic infection in cancer, organ transplant and primary immunodeficiency patients in Tehran, Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(2), 495-501.

Field A S, & Milner D A, Jr (2015) Intestinal microsporidiosis. *Clinics in Laboratory Medicine*, 35(2), 445–459.

Fleming C A, Caron D, Gunn J E, & Barry M A (1998) A foodborne outbreak of Cyclospora cayetanensis at a wedding: clinical features and risk factors for illness. *Archives of Internal Medicine*, 158, 1121-1125.

Ford N, Meintjes G, Vitoria M, Greene G, & Chiller T (2017) The evolving role of CD4 cell counts in HIV care. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 12(2), 123–128.

Giangaspero A, & Gasser BB (2019) Human cyclosporiasis. *Lancet Infectious Diseases*, 19(7), 226-236.

Gilman R H, & Sterling CR (1994) A new coccidian parasite (Cyclospora sp.) causing chronic diarrhea. *New England Journal of Medicine*, 330(2), 130-131.

Hadjilouka A, & Tsaltas D (2022). Cyclospora cayetanensis—major outbreaks from ready-to-eat fresh fruits and vegetables. *Foods*, 11(23), 3865.

Hall R L, Jones J L, Hurd S, et al (2012) Population-based active surveillance for Cyclospora infection—United States, FoodNet, 1997–2009. *Clinical Infectious Diseases*, 54(Suppl 5), S411-S417.

Han B, Pan G, & Weiss LM (2021) Microsporidiosis in humans. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(4), e00010-20.

Herwaldt B L, & Ackers ML (1997). An outbreak in 1996 of cyclosporiasis associated with imported raspberries. *New England Journal of Medicine*, 336, 1548-1556.

Jafari S, Rasoolinejad M, Kouchak H E, & Mokarami F (2009) The relationship between total lymphocyte count and CD4 count in patients infected with HIV. *Tehran University Medical Journal*, 67(7), 481-486.

Kaplan M, & Özavcı H (2014) Nakil Hastalarında Görülen Paraziter Enfeksiyonlar. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 28(2), 81-92.

Karanam S K, Basavraj G K, & Papireddy C K R (2021) Strongyloides stercoralis hyper infection syndrome. *Indian Journal of Surgery*, 83(Suppl 3), S582–S586.

Khorshidvand Z, Khazaei S, Amiri M, Taherkhani H, & Mirzaei A (2021) Worldwide prevalence of emerging parasite Blastocystis in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*, 152, 104615.

Laksemi D A, Suwanti L T, Mufasirin M, Suastika K, & Sudarmaja M (2020) Opportunistic parasitic infections in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome: A review. *Veterinary World*, 13(4), 716-725.

Lewthwaite P, Gill G V, Hart C A, & Beeching N J (2005) Gastrointestinal parasites in the immunocompromised. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 18(5), 427-435.

Luvira V, Siripoon T, Phiboonbanakit D, Somsri K, Watthanakulpanich D, & Dekumyoy P (2022) Strongyloides stercoralis: A neglected but fatal parasite. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 7(10), 310.

Mathur M K, Verma A K, Makwana G E, & Sinha M (2013) Study of Opportunistic Intestinal Parasitic Infections in Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients. *Journal of Global Infectious Diseases*, 5(4), 164-167.

Noor R, Saha S R, Rahman F, Munshi S K, Md Aftab Uddin A, & Rahman M M (2012) Frequency of opportunistic and other intestinal parasitic infections in patients infected with human immunodeficiency virus in Bangladesh. *Tzu Chi Medical Journal*, 24(4), 191-195.

Noureldin M S, Shaltout A A, El Hamshary E M, & Ali M E (1999) Opportunistic intestinal protozoal infections in immunocompromised children. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, 29(3), 951-961.

Omrani V F, Fallahi S, Rostami A, Siyadatpanah A, Barzgarpour G, Mehravar

S, Memari F, Hajialiani F, & Joneidi Z (2015) Prevalence of intestinal parasite infections and associated clinical symptoms among patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Infection*, 43(5), 537–544.

Ortega YR, Sterling CR, Gilman R H, Cama VA, & Diaz F (1993). Cyclospora species a new protozoan pathogen of humans. *New England Journal of Medicine*, 328(18), 1308-1312.

Ortega Y R, & Sanchez R (2010a) Update on Cyclospora. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 23(5), 495-501.

Ortega Y R, & Sanchez R (2010b) Update on Cyclospora cayetanensis, a food-borne and waterborne parasite. *Clinical Microbiology Reviews*, 23, 218-234.

Pinto D J, & Vinayak S (2021) Cryptosporidium: Host-parasite interactions and pathogenesis. *Current Clinical Microbiology Reports*, 8(2), 62–67.

Sancak B, Akyon Y, & Ergüven S (2006) Cyclospora infection in five immunocompetent patients in a Turkish university hospital. *Journal of Medical Microbiology*, 55, 459-462.

Schubach T M, Neves E S, Leite A C, Araújo A Q, & de Moura H (1997) Cyclospora cayetanensis in an asymptomatic patient infected with HIV and HTLV-1. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 91, 175.

Sepahvand F, Mamaghani A J, Ezatpour B, Badparva E, Zebardast N, & Fallahi S (2022) Gastrointestinal parasites in immunocompromised patients; A comparative cross-sectional study. *Acta Tropica*, 231, 106464.

Sifuentes-Osornio J, Porras-Cortés G, Bendall R P, et al (1995) Cyclospora cayetanensis infection in patients with and without AIDS: biliary disease as another clinical manifestation. *Clinical Infectious Diseases*, 21, 1092-1097.

Stensvold C R, Suresh G K, Tan K S, Thompson R C, Traub R J, Viscogliosi E, Yoshikawa H, & Clark C G (2007) Terminology for Blastocystis subtypes—a consensus. *Trends in Parasitology*, 23(3), 93–96.

Subauste C S (2006) Primary immunodeficiencies and susceptibility to parasitic infections. *Parasite Immunology*, 28(11), 567-575.

Ülçay A, Görenek L, Coşkun Ö, Araz E, Acar A, & Eyigün C P (2008) İmmün yetmezlikli hastalarda intestinal protozoonların tanısı. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 32(4), 328-333.

Vasquez-Rios G, Pineda-Reyes R, Pineda-Reyes J, Marin R, Ruiz E F, & Terashima A (2019) Strongyloides stercoralis hyperinfection

syndrome: A deeper understanding of a neglected disease. *Journal of Parasitic Diseases*, 43(2), 167–175.

Yang R, Xu M, Zhang L, Liao Y, Liu Y, Deng X, & Wang L (2025) Human Strongyloides stercoralis infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 58(1), 164–179.

Zar F A, El-Bayoumi E, & Yungbluth M M (2001) Histologic proof of acalculous cholecystitis due to Cyclospora cayetanensis. *Clinical Infectious Diseases*, 33, E140-E141.

Weatherley D, Mullender C, & Arnold A (2025) Infections in the immunocompromised host: secondary immunodeficiency disorders. *Medicine*, 54(1), 16-23.