

Sağlık Bilimlerinde Bütüncül Perspektifler ve Klinik Süreçler

Editör: Doç. Dr. Yalçın Gölcük



ÖZGÜR
YAYINLARI

Sağlık Bilimlerinde Bütüncül Perspektifler ve Klinik Süreçler

Editör:

Doç. Dr. Yalçın Gölçük



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şhitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Sağlık Bilimlerinde Bütüncül Perspektifler ve Klinik Süreçler

Editor: Doç. Dr. Yalçın Gölçük

Language: Turkish-English

Publication Date: 2025

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-625-5646-44-6

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub780>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>. This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Gölçük, Y. (ed) (2025). *Sağlık Bilimlerinde Bütüncül Perspektifler ve Klinik Süreçler*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub780>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>



Ön Söz

Sağlık bilimleri, moleküler düzeydeki mekanizmaların anlaşılmasından klinik kararlara uzanan karmaşık bir bilgi zincirini kapsamaktadır. Bu sürecin etkin, güvenilir ve yenilikçi bir şekilde işlemesi, temel bilimlerle klinik bilimler arasındaki yapıcı iş birliğine bağlıdır. Sağlık Bilimlerinde Bütüncül Perspektifler ve Klinik Süreçler başlıklı bu eser, sağlık alanındaki bilgi üretimini disiplinler arası bir bağlamda ele alarak, özellikle temel bilimsel verilerin klinik uygulamalara entegrasyonuna odaklanmaktadır.

Bu kitap temel bilim alanlarından elde edilen bulguların, tanı, tedavi ve izlem süreçlerindeki yansımalarını değerlendirmektedir. Klinik pratikteki sorunların, laboratuvar temelli yaklaşımlarla nasıl daha iyi anlaşılabilirliğini ve çözümlenebileceğini tartışmak, bu çalışmanın temel hedeflerinden biridir.

Hedef kitlemiz; lisansüstü öğrenciler, araştırmacılar ve temel bilim veya klinik alanda çalışan sağlık profesyonelleridir. Okuyucuların, disiplinler arası bilgi akışını daha iyi kavramaları ve bu bilgi birikimini klinik kararlara entegre edebilmeleri amaçlanmaktadır. Kitap aynı zamanda, translasyonel araştırmaların önemine ve laboratuvar bulgularının hasta yatak başına uzanan yolculuğuna dikkat çekmektedir.

Bu kitap, temel bilimsel bilginin yalnızca akademik birikimle sınırlı kalmayıp, klinik pratiğe yön verdiği bir sağlık sistemi tasavvuruna katkı sunmayı hedeflemektedir. Bu yaklaşımın, daha bütüncül, daha etkili ve daha bilim temelli sağlık hizmetlerinin inşasında önemli bir rol oynayacağına inanıyoruz.

İçindekiler

Ön Söz	iii
--------	-----

Bölüm 1

Palyatif Kliniklerinde Disiplinlerarası Yaklaşım	1
<i>Arzu Nurdaş</i>	

Bölüm 2

Travmatik Beyin Hasarında Beslenme	11
<i>Canan Gürsoy</i>	

Bölüm 3

TRIPOD+AI ve TRIPOD-LLM Rehberlerine Uyum: Klinik Yapay Zeka Modelleri Nasıl Raporlanmalı?	25
<i>Buğra Varol</i>	

Bölüm 4

Fokal Kortikal Displazide Epilepsi Cerrahisi	43
<i>Gönül Güvenç</i>	

Bölüm 5

Sertoli Hücrelerinin Testis Fonksiyonu, Terapötik Potansiyeli ve Belirteçleri: Tarihsel Perspektif ve Fonksiyonel Değerlendirme	57
<i>Oya Korkmaz</i>	

Bölüm 6

Cardio-Oncology: Cardiovascular Risk and Surveillance in Cancer Therapy	99
<i>Mehmet Semih Belpınar</i>	

Bölüm 7

Spinal Enfeksiyonlar

117

Güven Gürsoy

Bölüm 8

Acil Servislerde İlk Temas: Anksiyete Krizlerinin Tanı ve Yönetim
Stratejileri

137

Burcu Özen Karabulut

Ali Ekber Karabulut

Palyatif Kliniklerinde Disiplinlerarası Yaklaşım

Arzu Nurdaş¹

Özet

Palyatif bakım, yaşamı tehdit eden hastalıklarla mücadele eden bireylerin fiziksel, psikolojik, sosyal ve manevi gereksinimlerini bütüncül bir yaklaşımla ele almayı amaçlayan bir sağlık hizmetidir. Bu yaklaşımın etkili bir şekilde uygulanabilmesi için farklı sağlık disiplinlerinin birlikte çalışmasını ifade eden disiplinlerarası yaklaşım, palyatif kliniklerde temel bir yapı haline gelmiştir. Hekim, hemşire, psikolog, sosyal hizmet uzmanı, fizyoterapist, diyetisyen ve manevi danışman gibi profesyonellerden oluşan ekipler, hastanın yalnızca tıbbi semptomlarını değil, aynı zamanda duygusal, sosyal ve spiritüel ihtiyaçlarını da göz önünde bulundurarak bakım sunar.

Disiplinlerarası yaklaşım, her uzmanlık alanının katkı sunduğu ve ortak karar alma süreçlerinin benimsendiği bir iş birliği modeli oluşturur. Açık iletişim, rol tanımlarının netliği ve ortak hedef bilinci, bu sürecin etkinliğini belirleyen temel unsurlardır. Türkiye’de 2015 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan genelge ile palyatif bakım hizmetlerinin disiplinlerarası yapıda sunulması yasal bir çerçeveye kavuşturulmuş, uygulamalar bu doğrultuda şekillenmiştir.

Son yıllarda geliştirilen ulusal ve uluslararası kılavuzlar da bu yaklaşımın önemini vurgulamakta, kaliteli palyatif bakımın yalnızca entegre ve iş birliğine dayalı ekip çalışmalarıyla mümkün olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, palyatif kliniklerde disiplinlerarası yaklaşım, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve yaşam sonu süreçlerini daha anlamlı kılmak adına vazgeçilmez bir model olarak öne çıkmaktadır.

Giriş

National Consensus Project (2018) palyatif bakımı; hasta, ailesi ve bakım ekibi arasında açık iletişime dayalı, multidisipliner iş birliğini esas alan, konfor ve yaşam kalitesini öncileyen bir yaklaşım olarak tanımlamıştır.

1 Dr. Öğrt. Üyesi, İstanbul Rumeli Üniversitesi, arzu.nurdas@rumeli.edu.tr.
ORCID ID: 0000-0002-1281-0276

Tarihin erken dönemlerinde, özellikle dini kurumlar ve manastırlar, ölümcül hastalara bakım sağlamıştır. Ancak bu, sistematik bir palyatif bakım değil, daha çok manevi destek niteliğindeydi. 1960'lar: Palyatif bakımın modern anlamda temelleri, İngiliz hemşire ve sosyal hizmet uzmanı Dame Cicely Saunders tarafından atılmıştır. Saunders, ölümcül hastaların yalnızca fiziksel değil, psikolojik, sosyal ve ruhsal acılarını da gidermeye yönelik bir yaklaşım geliştirmiştir. 1967: Saunders'ın öncülüğünde Londra'da St. Christopher's Hospice kurulmuştur. Bu merkez, modern palyatif bakımın ilk örneği sayılır. 1980–1990'lar: World Health Organization (WHO), palyatif bakımı tanımlamış ve sağlık sistemlerinin ayrılmaz bir parçası olarak benimsenmesini önermiştir. Kanser hastaları dışında; kalp yetmezliği, ALS, demans ve KOAH gibi kronik hastalıklarda da uygulanmaya başlanmıştır. 1980–1990'lar: WHO, palyatif bakımı tanımlamış ve sağlık sistemlerinin ayrılmaz bir parçası olarak benimsenmesini önermiştir. Kanser hastaları dışında; kalp yetmezliği, ALS, demans ve KOAH gibi kronik hastalıklarda da uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde palyatif bakım, yalnızca ölüm sürecine yönelik değil, hastalıkla mücadele eden bireylerin her aşamasında destek sunan bütüncül bir yaklaşım olarak uygulanmaktadır.

1. Palyatif Bakım Kavramı

Palyatif bakımı, WHO (2020) yaşamı tehdit eden hastalıklarla mücadele eden bireylerin sadece fiziksel değil; psikolojik, sosyal ve manevi yönden de desteklenmesini amaçlayan bütüncül bir yaklaşım olarak tanımlamıştır. Bu yönüyle, palyatif bakım hizmetleri sadece bir tıp uygulaması değil, çok disiplinli bir ekip çalışmasının ürünüdür. Disiplinlerarası yaklaşım, farklı uzmanlık alanlarından sağlık profesyonellerinin eşit söz hakkına sahip olduğu, iş birliği içinde çalışan bir sistemdir. Özellikle palyatif kliniklerde, bu yaklaşımın etkinliği, hastanın yaşam kalitesini artırma açısından büyük önem taşır. Ayrıca, manevi danışman veya sosyal hizmet uzmanı gibi destekleyici roller de hasta ve ailesinin yaşam sonu süreçlerini daha anlamlı bir biçimde karşılamasını sağlar. Türkiye özelinde bakıldığında, Sağlık Bakanlığı'nın palyatif bakım hizmetleriyle ilgili 2015 tarihli genelgesi, ekiplerin disiplinlerarası yapı içinde çalışmasını zorunlu hale getirmiştir. Bu durum, klinik uygulamalarda rollerin netleşmesini ve bakım sürecinin bütüncül şekilde yapılandırılmasını kolaylaştırmıştır.

Bütüncül hasta bakımı (holistik bakım), hastayı yalnızca fiziksel belirtileriyle değil; fiziksel, ruhsal, duygusal, sosyal, kültürel ve manevi boyutlarıyla bir bütün olarak ele alan bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımda, hastanın yaşam kalitesi, bireysel tercihleri ve değerleri ön planda tutulur. Bu durum hasta memnuniyetini ve tedaviye uyumu artırır.

1.1. Bütüncül bakımın temel ilkeleri

Hastanın birey olarak görülmesi (sadece hastalığıyla değil, yaşam öyküsüyle, değerleriyle birlikte ele alınması),

Tedavi sürecine hastanın ve ailesinin aktif katılımının sağlanması,

Fiziksel tedaviyle birlikte psikolojik ve sosyal desteğin sunulması,

Sağlık profesyonelleri arasında disiplinler arası iş birliği yapılması.

Disiplinlerarası ekipler; hekim, hemşire, sosyal hizmet uzmanı, psikolog, diyetisyen, fizyoterapist ve manevi danışman gibi farklı profesyonellerden oluşur. Bu ekip, hastanın semptomlarını yönetmenin yanı sıra; bakım planının hazırlanması, hasta ve aileye rehberlik edilmesi, ölüm süreci ile baş etme stratejilerinin geliştirilmesi gibi birçok yönü ele alır. Her uzmanın katkısı, hasta merkezli bir yaklaşımla ortak karar alma süreçlerine entegre edilir.

Klinik uygulamalarda, örneğin ileri evre kanser hastalarında ağrı ve nefes darlığı gibi semptomların yönetimi, sadece medikal tedavi ile değil; hemşirelik bakımı, psikolojik destek ve fizyoterapi gibi yöntemlerle birlikte ele alınmaktadır. Bunun yanında, sosyal hizmet uzmanları, hasta ve ailesinin sosyoekonomik zorluklarına yönelik çözümler geliştirirken, manevi danışmanlar da anlam arayışı ve yaşam sonu kaygılarıyla ilgili destek sunar.

Son yıllarda geliştirilen kılavuzlar, bu disiplinlerarası yapının önemini daha da pekiştirmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Palyatif Bakım Koalisyonu (NCHPC) tarafından yayımlanan Klinik Uygulama Kılavuzu, kaliteli palyatif bakımın ancak entegre ekiplerce sağlanabileceğini vurgulamaktadır. Türkiye’de de Sağlık Bakanlığı tarafından 2015 yılında yayımlanan genelgeyle, palyatif bakım hizmetlerinin disiplinlerarası yapı içinde yürütülmesi yasal düzenleme altına alınmıştır.

Palyatif bakım, kanser, organ yetmezlikleri, nörodejeneratif hastalıklar gibi ciddi ve ilerleyici hastalıklarda hastaların: ağrı ve semptomlarını hafifletmek, psikolojik destek sağlamak, yaşam kalitesini artırmak, hasta ve ailesini desteklemek amacıyla verilen bütüncül sağlık hizmetidir.

1.2. Palyatif Bakımın Ana Hedefleri

Ağrı ve Semptomların Etkin Kontrolü: Hastanın ağrı, bulantı, nefes darlığı gibi rahatsız edici belirtilerini gidermek.

Yaşam Kalitesini Artırmak: Hastanın kalan yaşam süresinde mümkün olan en iyi yaşam kalitesini sağlamak.

Psikososyal ve Manevi Destek Sağlamak: Hasta ve yakınlarının duygusal, sosyal ve manevi ihtiyaçlarını karşılamak.

Hasta ve Ailesine Destek Olmak: Hasta yakınlarının bakım sürecinde yaşadığı yükü azaltmak ve onları bilgilendirmek.

Bakım Sürecinde İletişim ve Karar Desteği Sunmak: Hasta, ailesi ve sağlık profesyonelleri arasında açık iletişimi teşvik ederek doğru, etik ve bilinçli kararların alınmasını desteklemek.

Hayatın Son Dönemini Onurlu Kılmak: Ölüm sürecinde hastaya saygı göstererek, huzurlu bir geçiş sağlamak.

Palyatif Bakımın Temel İlkeleri

Bütüncül Yaklaşım: Fiziksel, duygusal, sosyal ve ruhsal boyutların birlikte ele alınması.

Disiplinlerarası Ekip Çalışması: Farklı sağlık disiplinlerinin iş birliği içinde çalışması.

Hasta Merkezli Bakım: Bireyin istek, ihtiyaç ve değerlerine odaklanılması.

Erken Entegrasyon: Palyatif bakımın tanı anından itibaren tedavi sürecine entegre edilmesi.

Aileyi Kapsayıcı Yaklaşım: Ailenin bakım sürecine dahil edilmesi ve desteklenmesi.

İletişime ve Etik İlkelerine Dayalı Karar Verme: Açık, dürüst ve saygılı bir iletişim süreciyle hastanın haklarına saygı gösterilmesi.

2. Disiplinlerarası Yaklaşımın Palyatif Bakımda Yeri

Palyatif kliniklerinde disiplinlerarası yaklaşım, yaşamı tehdit eden hastalıklara sahip bireylerin fiziksel, psikolojik, sosyal ve manevi ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla farklı sağlık disiplinlerinin bir arada ve uyumlu biçimde çalışmasını ifade eder. Bu yaklaşım, hastanın yalnızca hastalığına değil, insani bütünlüğüne odaklanır.

Disiplinlerarası ekipler, palyatif kliniklerde fiziksel semptom yönetiminin yanı sıra hastaların duygusal ve sosyal ihtiyaçlarını da kapsamlı bir şekilde ele alır. Bu ekipler; hekim, hemşire, psikolog, sosyal hizmet uzmanı, fizyoterapist, diyetisyen ve manevi danışmandan oluşabilir. Her üye, hastanın farklı bir yönünü değerlendirerek tedavi sürecine katkı sağlar. Disiplinlerarası yapının özellikle hasta ve aile odaklı karar alma süreçlerinde etkin rol oynadığını ve hasta memnuniyetini artırdığını belirtmektedir. Türkiye’de

de palyatif bakımın gelişimi, Sağlık Bakanlığı'nın 2015 tarihli genelgesi ile kurumsallaşmış ve disiplinlerarası uygulamalar desteklenmiştir.

Etkin bir disiplinlerarası yaklaşım için ekip üyeleri arasında açık iletişim, rol tanımlarının netliği ve ortak hedef bilinci önemlidir. National Coalition for Hospice and Palliative Care (2018), kaliteli palyatif bakımın temelinde bu tür bir iş birliğinin yer aldığını vurgulamaktadır. Ayrıca manevi bakım gibi kültürel yönler de dikkate alınarak bireyin anlam arayışı desteklenmekte, böylece sadece bedensel değil, bütüncül bir iyilik hali hedeflenmektedir.

Palyatif bakımın özünde çok boyutlu insan ihtiyaçları vardır:

Tablo 1: Çok Boyutlu İnsan İhtiyaçları ve İlgili Disiplinler

İhtiyaç Türü	İlgili Disiplinler
Fiziksel	Hekim (palyatif uzmanı), hemşire, fizyoterapist
Psikolojik	Psikolog, psikiyatrist
Sosyal	Sosyal hizmet uzmanı, danışman
Manevi	Manevi danışman, din görevlisi
Beslenme	Diyetisyen
İletişim / Destek	Hasta ve ailesi, tüm disiplinler

Bu nedenle palyatif kliniklerde, tek disiplinle çözüm mümkün değildir. Yaşamın son dönemlerinde hasta merkezli ve etik temelli bir hizmet için disiplinlerarası yaklaşım zorunludur.

3. Disiplinlerarası Ekibin Palyatif Bakımda Yapısı

Disiplinlerarası ekip üyeleri, ortak karar verme, iletişim, koordinasyon ve saygı temelli iş birliği ile hasta ve ailesine yönelik bireyselleştirilmiş bir bakım planı geliştirir. Her bir disiplin palyatif bakımın ana hedefleri ve ilkeleri çerçevesinde duyarlılıkla çalışır.

Tablo 2: Palyatif Bakım Kliniklerinde Uzmanlık Alanları ve Sorumlulukları

Uzmanlık Alanı	Görevi
Hekim	Ağrı yönetimi, semptom kontrolü, karar verme süreci
Hemşire	Günlük bakım, ilaç uygulamaları, gözlem, hasta yakını eğitimi
Psikolog	Anksiyete, depresyon, ölüm korkusu gibi duygusal sorunlarla baş etme
Sosyal hizmet uzmanı	Aile desteği, sosyal haklara erişim, bakım planlaması
Manevi danışman	Anlam arayışı, inanç temelli destek
Diyetisyen	Yutma güçlüğü, kilo kaybı, beslenme desteği
Fizyoterapist	Mobilite, konfor artırıcı pozisyonlama

4. Disiplinlerarası Yaklaşımın Özellikleri

Disiplinlerarası yaklaşım, farklı meslek gruplarının uzmanlıklarını bir araya getirerek hasta bakımında kapsamlı, koordineli ve etkili bir hizmet sunmayı amaçlar. Özellikle palyatif bakım alanında bu yaklaşım, bireyin tüm ihtiyaçlarını karşılamayı hedefler. Bu yaklaşımın temel özellikleri şu şekilde detaylandırılabilir:

4.1. Hasta ve Ailesi Merkezli Bakım

Disiplinlerarası ekiplerin odak noktası yalnızca hasta değil, aynı zamanda ailesidir. Hastanın biyolojik, psikolojik, sosyal ve manevi gereksinimleri değerlendirilirken; ailesinin de bilgi, destek ve katılım ihtiyaçları gözötilir. Karar alma süreçlerine hasta ve ailesi aktif biçimde dâhil edilir. Bu, bakım sürecine aidiyet hissi kazandırır ve memnuniyeti artırır.

4.2. Eşit Katılım ve Karar Alma Süreci

Disiplinlerarası ekiplerde hiyerarşik yapı yerine yatay bir organizasyon esastır. Her meslek üyesinin bilgi, gözlem ve değerlendirmesi karar sürecinde eşit düzeyde önem taşır. Bu, yalnızca hekimin değil, hemşirenin, sosyal hizmet uzmanının, psikoloğun, diyetisyenin ve diğer sağlık profesyonellerinin de sürece aktif katılımını sağlar.

4.3. Ortak Sorumluluk ve Karar Birliği

Ekip üyeleri, bireysel olarak kendi alanlarında uzmanlık bilgilerini sunarken; kararlar ortaklaşa alınır. Bu yaklaşım, tedavi ve bakım planlarının bütöncöl olmasını sağlar ve olası hata risklerini azaltır. Her uzmanın katkısıyla daha geniş perspektifli ve bütöncöl bir tedavi planı oluşturulabilir.

4.4. Süreklilik Gösteren ve Etkin İletişim

Disiplinlerarası ekiplerin başarısında iletişim kalitesi belirleyici rol oynar. Yazılı, sözlü ya da elektronik yollarla bilgi paylaşımı düzenli olarak yapılmalı; hastayla ilgili gelişmeler tüm ekip üyelerine zamanında aktarılmalıdır. Bu sayede bakımın sürekliliği, koordinasyonu ve hasta güvenliği sağlanır.

4.5. Etik ve Manevi Boyutun Gözetilmesi

Disiplinlerarası yaklaşım, yalnızca tıbbi değil, aynı zamanda etik, kültürel ve manevi yönleri de önemser. Özellikle yaşam sonu bakımında, hastanın manevi gereksinimlerine duyarlılık gösterilmesi, bakımın kalitesini artırır. Hasta ve ailesinin değerlerine uygun bir hizmet sunulması temel ilkelere dendir.

5. Disiplinlerarası Yaklaşımın Avantajları

Palyatif bakımda disiplinlerarası ekip çalışmasının birçok önemli avantajı bulunmaktadır. Bu yaklaşım hem hastaların hem de sağlık hizmeti sunan profesyonellerin deneyimini olumlu yönde etkiler:

Yaşam Kalitesini Artırır: Disiplinlerarası ekipler, hastanın fiziksel semptomlarının yanı sıra psikolojik, sosyal ve manevi ihtiyaçlarını da ele alarak kapsamlı bir bakım sunar. Bu bütüncül yaklaşım, hastanın yaşam kalitesini belirgin şekilde yükseltir.

Gereksiz Müdahaleleri Önler: Ekip içinde düzenli iletişim ve ortak karar alma süreçleri sayesinde, hastanın durumuna uygun olmayan ya da tekrarlayan tıbbi girişimlerin önüne geçilir. Bu durum hem hasta güvenliğini artırır hem de sağlık kaynaklarının etkin kullanımını sağlar.

Hasta ve Ailesine Psikososyal Destek Sağlar: Psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve hemşire gibi farklı mesleklerin iş birliği sayesinde hasta ve ailesine duygusal, sosyal ve maddi destek sunulur. Böylece hasta yalnız hissetmez ve aile sürece aktif olarak katılır.

Bakım Sürecini İnsancıl Hale Getirir: Disiplinlerarası yaklaşım, hastayı sadece bir “tanı” olarak değil, değerleri, inançları ve duyguları olan bir birey olarak ele alır. Bu sayede empati temelli, onurlu ve insancıl bir bakım süreci sağlanır.

Ekip İçi Dayanışmayı Güçlendirir: Ortak hedef doğrultusunda çalışan ekip üyeleri arasında güven ve saygıya dayalı ilişkiler gelişir. Bu da iş tatminini artırır ve tükenmişlik riskini azaltır.

6. Disiplinlerarası Yaklaşımında Karşılaşılan Zorluklar

Her ne kadar birçok avantajı olsa da, disiplinlerarası çalışma modelinde bazı yapısal ve iletişimsel engellerle karşılaşılabilir:

Rol Belirsizliği: Ekip üyelerinin görev ve sorumluluk alanları net olarak tanımlanmadığında, yetki karmaşası ve çatışmalar ortaya çıkabilir.

Meslekler Arası Güç Dengesizlikleri: Özellikle hekim merkezli hiyerarşik sistemlerde, diğer meslek gruplarının karar alma sürecine yeterince dâhil edilmemesi sorun yaratabilir.

Yetersiz İletişim: Bilgi paylaşımının eksik ya da gecikmeli olması, ekip içinde koordinasyon sorunlarına neden olabilir ve hasta güvenliğini riske atabilir.

Zaman Baskısı: Klinik yoğunluk ve iş yükü, ekip üyelerinin birlikte değerlendirme yapmasına ve karar almasına zaman ayırmalarını zorlaştırabilir.

Eğitim Eksikliği: Disiplinlerarası çalışmaya dair bilgi ve becerilerin sağlık profesyonellerine yeterince kazandırılmaması, etkili iş birliğini engelleyebilir.

SONUÇ

Palyatif kliniklerde disiplinlerarası yaklaşım, modern sağlık sistemlerinin insancıl ve bütüncül bakım anlayışını somutlaştıran önemli bir modeldir. Hastaların semptomlarını hafifletmenin ötesine geçerek, onların duygusal, sosyal ve manevi ihtiyaçlarını karşılamayı hedefler. Bu yaklaşım, sadece hasta için değil, ailesi için de destekleyici bir bakım ortamı sağlar. Etkin bir ekip çalışması, iyi tanımlanmış roller ve sürekli iletişimle mümkündür. Sağlık politikalarında disiplinlerarası yaklaşımın desteklenmesi, palyatif bakımın kalitesini doğrudan etkileyen bir unsurdur.

Kaynakça

- Cherny, N. I., Fallon, M., Kaasa, S., Portenoy, R. K., & Currow, D. C. (Eds.). (2015). Oxford textbook of palliative medicine (5th ed.). Oxford University Press.
- Donovan, A. L., Aldrich, J. M., Gross, A. K., Barchas, D. M., Thornton, K. C., Schell-Chaple, H. M., & Gropper, M. A. (2018). Interprofessional collaboration in the intensive care unit: How to define it, measure it, and improve it. *Critical Care Medicine*, 46(6), 980–987. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003082>
- Dossey, B. M., & Keegan, L. (2021). *Holistic nursing: A handbook for practice* (8th ed.). Jones & Bartlett Learning.
- Ferrell, B. R., & Coyle, N. (Eds.). (2015). *Oxford textbook of palliative nursing* (4th ed.). Oxford University Press.
- Fadıloğlu, Ç., & Yıldırım, Y. (Eds.). (2018). *Palyatif bakım: Semptom yönetimi ve yaşam sonu bakım*. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.tercihkitavebi.com+3
- Ferrell, B. R., Twaddle, M. L., Melnick, A., & Meier, D. E. (2018). National Consensus Project Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Guidelines, 4th edition. *Journal of Palliative Medicine*, 21(12), 1684–1689. <https://doi.org/10.1089/jpm.2018.0431>
- Gonzalo, J. D., Himes, J., McGillen, B., & Lehman, E. (2016). Interprofessional collaborative care characteristics and the occurrence of bedside interprofessional rounds: A cross-sectional analysis. *BMC Health Services Research*, 16, 459. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1714-x>
- Hui, D., & Bruera, E. (2017). Models of palliative care delivery for patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 35(9), 885–893. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7540>
- National Coalition for Hospice and Palliative Care. (2018). *Clinical practice guidelines for quality palliative care* (4th ed.). National Consensus Project. <https://www.nationalcoalitionhpc.org/ncp/>
- Palliative care fundamental principles and interdisciplinary approaches. (2024). *Revista de Gestão Social e Ambiental*, 18(8), e07174. <https://doi.org/10.24857/rgsa.v18n8.07174>
- Palliative care knowledge following an interdisciplinary palliative seminar. (2023). *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 40(2), 123–130. <https://doi.org/10.1177/10499091231184623>
- Rassouli, M., & Sajjadi, M. (2023). Adaptation of interdisciplinary clinical practice guidelines to provide palliative care for patients with heart failure in Iran. *Indian Journal of Palliative Care*, 29(2), 123–130. https://doi.org/10.25259/IJPC_46_2022

- Reville, B., & Foxwell, A. M. (2020). The role of the interdisciplinary team in palliative care. *Journal of Oncology Practice*, 16(4), 209–213. <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00657>
- Smith, T. J., & Cassel, J. B. (2020). Palliative care: An interdisciplinary approach. *The New England Journal of Medicine*, 383(12), 1148–1156. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1910037>
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2015). *Palyatif bakım hizmetlerinin geliştirilmesi ve koordinasyonu hakkında genelge*. <https://shgm.saglik.gov.tr>
- World Health Organization. (2018). *Integrating palliative care and symptom relief into primary health care: A WHO guide for planners, implementers and managers*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565550>
- World Health Organization. (2020). *Palliative care*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
- Yıldırım, A., & Akan, B. (2020). Palyatif bakımda multidisipliner yaklaşım. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(4), 587–596. <https://doi.org/10.9779/gsb.2020.9.4.587>
- Yılmaz, F., & Özdemir, S. (2019). Palyatif bakımda disiplinlerarası ekip çalışması. *Turkish Journal of Palliative Care*, 12(3), 145–153. <https://doi.org/10.5152/tjpc.2019.133>

Travmatik Beyin Hasarında Beslenme

Canan Gürsoy¹

Özet

Travmatik beyin yaralanması dünya genelinde ciddi bir morbidite ve mortalite sebebidir. Yaralanma sonrasında endojen katabolik hormonların aşırı üretimi sonucunda önemli metabolik değişiklikler ortaya çıkar. Bu hastalar arasında beslenme gereksinimleri, travmanın şiddetine ve hastalığın evresine göre değişir. Zamanında beslenmeye başlanması ve bireyselleştirilmiş beslenme ihtiyaçlarının karşılanması malnütrisyonu önleyebilir. Bunun dışında, beslenme nöronal iyileşmede çok önemli bir rol oynar ve nöronal plastisiteyi doğrudan etkileyerek prognozu etkiler. Kapsamlı bakımın bir parçası olarak beslenme desteğinin erken dahil edilmesi, iyileşmenin ve daha iyi sonuçların anahtarıdır. İntraserebral basıncın multidisipliner yaklaşımla optimizasyonu sekonder hasarı azaltarak beslenmeye yanıtı artırmaktadır.

GİRİŞ

Travmatik beyin hasarı (TBH) dünya genelinde yılda 69 milyon insanı etkilemektedir [1,2]. Trafik kazaları sonrası meydana gelen TBH endişe verici olmakla birlikte engellilik durumu ve ölümün en sık nedenidir. Ağır TBH ile ilgili veriler ülkelere ve bölgelere göre değişiklik gösterir. Şiddetli TBH, her yıl dünya genelinde her 100.000 kişiden yaklaşık 73 vakayı etkilemektedir [1]. Bu değerler düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksektir. Ölüm oranları TBH'nın şiddeti ile doğru orantılıdır ve şiddetli TBH hastaları arasında %49'a kadar çıkabilir [3].

TBH hastalarında yönetim stratejileri, primer hasarın bir sonucu olarak meydana gelen sekonder beyin hasarını önlemeye yöneliktir. Bu strateji genellikle serebral resüsitasyon olarak adlandırılır ve yeterli serebral perfüzyon basıncının sağlanması, hipoksiye neden olmaktan kaçınılması, normoterminin, normogliseminin ve normokarbinin korunmasını içerir.

1 Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı. Muğla - Türkiye, gursoycanan@yahoo.com
ORCID: 0000-0003-0658-9138

Birincil yaralanma doğrudan mekanik darbeden kaynaklanır ve doku yaralanması, aksonal kesilme ve kan-beyin bariyerinin işlev bozukluğuna yol açar [4]. İkincil yaralanma ise birincil hasardan birkaç dakika sonra başlar ve moleküler ve biyokimyasal değişim zinciri halinde ilerler [5]. Bu nörokimyasal değişiklikler, inflamatuvar sitokinlerin salınımı, uyarıcı nörotransmitter (glutamat, aspartat), mitokondriyal disfonksiyon ve reaktif oksijen radikalleri ile azot oksijen radikallerinin üretimi olarak tanımlanır ve bu durum eksitotoksisiteye ve serebral ödeme yol açar [4,5].

Bu değişiklik, özellikle kortikosteroidler, katekolaminler ve glukagon gibi endojen hormonların yanı sıra proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin, tümör nekroz faktörü- α , interlökin-1 ve interlökin-6) salgılanmasını artırarak hipermetabolik ve hiperkatabolik durumlara yol açacaktır [6]. Sonuç olarak, hem sistemik hem de serebral enerji gereksinimlerinde artış meydana gelir ve buna bağlı olarak yağsız vücut kütlelerinin tüketimi ile negatif azot dengesi iyileşmeyi ve mortaliteyi etkiler.

Moleküler düzeyde bakıldığında travma sonrasında uyarıcı nörotransmitterlerden glutamatın salınması, nöronal hücrelere kalsiyum iyonlarının akışına neden olur ve kalsiyum düzensizliğine yol açar. Bunlar, hem elektron taşıma zincirine hem de oksidatif fosforilasyona müdahale ederek mitokondriyal işlev üzerinde ciddi etkilere sahiptir ve bu da hücrel metabolizmayı, dolayısıyla enerji üretimini etkiler. Yaralı beyin dokularında enerji oluşumundaki dengesizlik, reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikal oluşumuna katkıda bulunur [5]. Şeker veya yağ açısından zengin diyetler, serbest radikal oluşumunu artırarak oksidatif strese neden olabilir. Beyinde dolaşan büyük miktarda doymamış yağ asidi ve oksijenin varlığı, lipid peroksidasyonunu takiben oksidatif strese duyarlı hale getirir [7]. ROS, interferon- γ , tümör nekroz faktörü TNF- α ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi proinflamatuvar faktörleri tetikler ve aktive eder [8,9]. Nitrojen oksit (NO) homeostazı travmatik beyinde büyük ölçüde etkilenir [5]. TBH sonrası nöronal ve endotelial nitrik oksit sentazlarının (NOS) artışı, serebral kan akışını sürdürmek için vazodilatör olarak önemli bir rol oynar [5,10]. Ancak, iNOS tarafından hücre içinde üretilen NO, reaktif azot türlerinin birikmesine neden olur [9,11]. Bu serbest radikallerin varlığı, moleküler düzeyde oksidatif hasara neden olarak nöronal ölüme yol açar [8,9]. Söz konusu tüm metabolik ve hormonal değişiklikler tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. TBH'dan Sonra Görülen Metabolik ve Hormonal Değişiklikler

Sistem	Değişiklik	Klinik Sonuç
Enerji Metabolizması	Hipermetabolizma, hiperkatabolizma	Artmış kalori gereksinimi
Glukoz Metabolizması	İnsülin direnci, hiperglisemi	Glisemik kontrol güçlüğü
Protein Metabolizması	Kas yıkımı, negatif azot dengesi	Kas kaybı, iyileşmenin gecikmesi
Endokrin Yanıt	↑ Kortizol, ↑ Katekolaminler, ↑ ADH, GH, ↓ TSH/T3	Sıvı-elektrolit dengesizliği, katabolik durum
İnflamatuar Yanıt	↑ IL-6, TNF- α , CRP	Sistemik inflamasyon

TBH hastaları buna ilave olarak diğer ilişkili travmalardan da etkilenmiş olabilirler. Kraniofasial yaralanmalar ve uzun süreli servikal immobilizasyon nedeniyle oluşan ağrı ve nörolojik disfonksiyon enteral beslenmenin başlatılmasını geciktirebilir [12]. TBH'lı hastalar, cerrahi müdahale gereksinimi ve diğer faktörler nedeniyle beslenme kesintileri sonucu malnütrisyon riski altındadır [13]. Ayrıca posttravmatik stress bozukluğu gibi psikolojik bozulmalar nedeniyle iştahsızlık ve yeme davranışındaki değişiklikler meydana gelebilir [14]. Şiddetli TBH hastalarının bir kaç gün boyunca entübe takip edilmesi muhtemeldir. Ekstübasyondan sonra, hastada farejit veya yüz travması ve travma ile ilişkili hormonal değişikliklerle birlikte azalmış iştah nedeniyle modifiye diyetlerle bile yutma güçlüğü olabilir. TBH hastalarında hedef kalori alımına ulaşmak, doğrudan veya dolaylı olarak beyin iyileşmesini etkileyebilecek olası mekanizmalar nedeniyle zor olabilir.

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi temel proteinlerin üretimi, nöroenez, sinaptogenez ve bilişsel işlev için önemlidir. Dengeli beslenme tedavisi, bu proteinlerin seviyesini belirlemek için çok önemlidir ve yüksek yağlı sakkaroz içeren bir diyet BDNF seviyesini azaltabilir ve doğrudan nöronal plastisiteyi etkileyebilir [15]. Bu nedenle, kritik hastalarda optimal beslenme desteği, hem kısa hem de uzun vadeli iyileşmeyi artırmak için anahtardır [4].

BESLENME STRATEJİLERİ

Beslenmeye Başlama

Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) terminoloji önerilerine göre, tıbbi beslenme tedavisi oral beslenme, enteral beslenme ve parenteral beslenmeyi kapsayan bir terimdir [16]. Erken tıbbi beslenme

terapisinin başlatılması, akut katabolik durumu dengelemek için çok önemlidir ve daha iyi sonuçlarla ilişkilidir, ayrıca mortalite riskini de azaltmaktadır [4,17]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda TBH hastalarında erken beslenmeye başlamanın avantajları doğrulanmıştır. Bu avantajlar arasında kas kütlelerinin korunması, serebral homeostazın teşvik edilmesi, endokrinolojik faktörlerin iyileştirilmesi, inflamatuvar yanıtların azaltılması ve 3 ayda Glasgow Outcome Scale (GOS) iyileşmesi bulunmaktadır [4,18].

Hem Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği - Yoğun Bakım Tıbbi Derneği (ASPEN-SCCM) hem de ESPEN kılavuzları, kritik hastalığı olan yetişkin hastalarda 24-48 saat içerisinde başlanan erken enteral beslenmeyi önermektedir [16,19]. Erken enteral beslenmenin sağlanması koruyucu olup, ventilatör ilişkili pnömoni, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi gibi enfeksiyöz komplikasyonların gelişimini azaltmakta, yoğun bakım ünitesinde kalış süresini kısaltmaktadır [20,21] [Tablo 2].

Tablo 2. TBH Sonrası Enteral Beslenme Başlama Zamanı

Zaman Aralığı	Öneri
İlk 24 saat	Klinik stabilite varsa enteral beslenme düşünülebilir
24-48 saat arası	Orta-ağır TBI olgularında başlanması önerilir
72 saatten sonra	Gecikme, olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir

Bütün bunlara ilave olarak beslenme, mortaliteyi etkileyen bağımsız bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. İlk beş gün içinde beslenme, 2 haftalık mortalitede önemli bir azalmayla ilişkilidir. Eğer hastalar sırasıyla 5 ve 7 gün içinde beslenmezse, ölüm oranında sırasıyla iki kat ve dört kat artış beklenmektedir [20,22].

Beslenme Yöntemleri

TBH hastalarında beslenme desteği, enteral (mide, jejunal) veya parenteral yol ile sağlanabilir. Enteral beslenmenin öne çıkan avantajları nedeniyle yaygın olarak tercih edilen bir beslenme yolu olduğu kabul edilmektedir. Enteral beslenme alan ve GKS 4-8 arasında değişen hastaların 7 günlük analizinde daha yüksek bir hayatta kalma oranı ve GKS puanına sahip olduğu, yaralanmadan 1 ay sonra daha iyi bir sonuç elde edildiği gösterilmiştir [23]. TBH hastalarında enteral beslenmenin hiperglisemi, enfeksiyon, maliyet etkinliği ve kateterle ilgili komplikasyonların azalması nedeniyle beslenme tedavisinde tercih edilen yaklaşım olduğunu kabul edilmiştir [24,25]. Mide rezidüel hacmini azalttığı için erken transgastrik jejunal beslenmeyi

önerilmiştir [26]. Enteral nutrisyon mukozal kan akışını artırabilir ve aşırı beslenmeyi önlemek için daha düşük oranlarda uygulanabilir, ayrıca barsak bütünlüğünü ve bariyer fonksiyonunu destekleyebilir [18, 25]. Enteral beslenme gastrointestinal postprandiyal hiperemi'yi uyarak mukozal kan akışını artırır, bu da vazopresör kullanımı sırasında intratorasik basıncın artması nedeniyle gastrointestinal kan akışındaki değişiklikleri dengeleyerek barsakla ilişkili lenfoid doku (GALT) artışına yol açar. Ayrıca orta zincirli trigliseritler ve lif gibi makro besin maddelerinin daha iyi bir şekilde iletilmesini sağlar ve bu da kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi ile birlikte vitaminler ve mineraller gibi mikro besin maddelerinin oluşumuna yol açar [25,27]. ESPEN bolus yerine sürekli enteral beslenme kullanımını önermektedir [16]. Sürekli beslenmenin akut beyin yaralanması olan hastalar arasında bolus beslenmeye göre daha iyi tolere edildiği bulunmuştur [28]. Bunun aksine parenteral beslenme sıvı ve elektrolit dengesizliği, hepatik steatoz, bakteriyemi insidansında artış ve villöz uyarım eksikliği nedeniyle mukozal dökülme ve crime ile ilişkilidir [12,25].

Parenteral beslenme, erken enteral beslenme başlatılmasının mümkün olmadığı hastalar için alternatif bir yol olarak kullanılabilir. Abdominal travma veya eşlik eden yaralanmaları olan TBH hastalarında, gerekli kalorileri sağlamak ve akut fazda pozitif azot dengesini sürdürmek için erken beslenme olarak parenteral beslenme düşünülmelidir [25]. Uzun süreli enteral beslenme gerektiren hastalarda perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) gibi daha güvenli bir enteral erişim tercih edilir. PEG beslenmesinin kullanımı, nazogastrik erişimle beslenen hasta rahatsızlığı, tüp kayması ve sinüzit gibi riskleri ortadan kaldırır. PEG tüpünün yerleştirilmesi, hastanın genel durumu stabil olduğunda ve aktif enfeksiyon veya akut intrakranial olay belirtisi olmadığında yapılabilir [12].

Optimum Kalori ve Protein Sağlanması

Beyin yaralanmasının ardından hastalar hipermetabolik ve hiperkatabolik bir durumda olacaktır. Bu metabolik kriz, vücudun diğer bölgelerinde travmaya yol açabilir [29]. Beyin yaralanması olan hastalarda, hipermetabolik bir durum, benzer cinsiyet, yaş, boy, kilo ve aktivite seviyesine sahip bir bireyle kıyaslandığında enerji harcamasında %40-200 oranında bir artışa neden olur [30].

Bu hiperkatabolizma travma, cerrahi veya sepsis sonrasında meydana gelen ve kas ile yağ dokusunun aşırı parçalanmasına neden olabilen bir durumdur. Kilo kaybı ve zayıflamaya yol açar. Glikojen depoları, başlangıçtaki akut faz sırasında hızla tükenerek enerji kaynağı olarak kas proteinlerine ihtiyaç

duyulmasına neden olur. Önemli ölçüde yağsız vücut kütlesi ve negatif azot dengesi ile birlikte elektrolit dengesizliği, enfeksiyona karşı artan duyarlılık, uzamış hastane yatışı ve mortalite gibi diğer komplikasyonlar ortaya çıkar [31]. Normalde stres altında olmayan bireyler günde yaklaşık 200-300 gram kas kaybı yaşayabilirken, TBH hastaları 1000 grama kadar kaybedebilir. Bu yüksek katabolik duruma kimyasal medyatörlerin (kortizol, glukagon, katekolaminler ve sitokinler) travma sonrası salınımı neden olur ve gerekli olan enerji yağ yerine kasların parçalanmasından sağlanır [34].

ESPEN, kritik hastalığı olan mekanik ventilasyona bağlı hastalarda enerji harcamasını belirlemek için indirekt kalorimetri kullanımını önermektedir [16]. Kalori ihtiyacının doğru bir şekilde değerlendirilmesi yeterli beslenmenin sağlanmasında çok önemlidir [12]. İndirekt kalorimetri yokluğunda Harris-Benedict denklemi ile tahmin edilen gerçek enerji harcamasına dayalı enteral beslenme uygulanan şiddetli TBH hastalarının, 7. güne kadar negatif azot dengesi ile sonuçlanabilecek şekilde yetersiz beslenme riski taşıyabileceğini öne sürülmüştür [35]. TBH hastaları, Harris-Benedict denklemi kullanarak geniş bir yelpazede artmış bazal enerji harcaması sergilerler. Sedasyon, parolitik ajanlar ve barbitüratların kullanımı, bu denklemi kullanarak yapılan tahmini değiştirebilir [12]. ASPEN ve birçok klinisyen TBH hastalarında enerji gereksinimlerini belirlemek için indirekt kalorimetrisinin altın standart olduğunu belirtmektedir [12]. Eğer indirekt kalorimetri mevcut değilse, yayımlanmış bir tahmin denklemi veya temel bir ağırlık bazlı denklem ($25-30 \text{ kcal/kg/gün}$) enerji gereksinimlerini tahmin etmek için kullanılabilir [6,33]. İlk 24 ila 72 saat içinde yoğun bakım ünitesinde akut TBH için tahmin edilen enerji ihtiyaçlarının %50-80 oranında izin verilen şekilde kısıtlanması kabul edilebilir olabilir. Akut fazda enerji ihtiyaçlarının daha yüksek bir yüzdesinin, özellikle kan şekeri kontrolünün önemli olduğu TBH hastalarında zararlı olduğu gösterilmiştir. 72 saatten sonra tam enerji ihtiyaçlarının karşılanması hedeflenmelidir. Bu hastalarda büyük protein kayıpları ($20-30 \text{ g/L}$) olduğundan, 1.5 ila 2 g/kg/gün arasında daha yüksek protein alımı dikkate alınabilir [16]. Çoğu TBH hastası kabul sırasında kötü beslenmiş değildir ancak yoğun bakım ünitesinde kalış süresince, özellikle diğer yaralanmalarla birlikte, kötü beslenmiş hale gelebilirler. Bu risk altındaki hastalar, NUTRIC skoru tarafından gözden kaçırılabilir çünkü önemli bir kas kaybı meydana gelir. Bu da hastanede kalış süresinde ve üç aylık morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilidir. Ayrıca hastalarda taburcu olduktan sonra da beslenme eksikliği devam edebilmektedir [36].

TBH hastalarında hem hiperglisemi hem de hipoglisemi görülebilir. Artan insülin direnci ve dolaşımdaki artmış stres hormonları nedeniyle hiperglisemi daha yaygındır [4,12]. Hiperglisemi bu hastalar arasında kötü

prognozla ilişkilidir [4,25]. Yine bu hastalarda yapılan çalışmalarda eksojen insülin kullanarak iyi glisemik kontrol sağlanmasının kritik hastalar arasında sonuçlarda önemli iyileşmelere yol açtığını gösterilmiştir. Öte yandan yakın glisemik kontrol ile yoğun insülin tedavisinin kullanımı, özellikle şiddetli TBH'lı hastalar için zararlı etkiler yaratabilir [37, 38]. Yoğun insülin tedavisi kullanırken insülinin sürekli verilmesi ve yüksek seviyeleri nedeniyle, enteral beslenen hastaların gastrointestinal sistemden gıda emilim hızındaki değişiklikler ve normal beslenmelerinin kesintiye uğraması önemli ölçüde hipoglisemi riski yaratır [32]. Kan glukoz seviyesinin hedefi TBH'lı hastalarda tartışmalıdır ve önerilen seviyeler TBH'nın şiddeti ve aşamasına göre değişebilir [39,40]. Genellikle glukoz seviyelerini 6 ile 10 mmol/L arasında tutmak, diğer tüm kritik hastalarda olduğu gibi makul bir yaklaşım olacaktır.

Tüm bu öneriler doğrultusunda ağır TBH hastalarında beslenme hedefleri ve uygulama stratejileri tablo 3 te verilmiştir.

Tablo 3. Ağır TBH Hastalarında Beslenme Hedefleri ve Uygulama Stratejileri

Parametre	Hedef Değer	Açıklama
Günlük Enerji Gereksinimi	25–30 kcal/kg/gün	Altın standart indirek kalorimetredir
Protein Gereksinimi	1.5–2.0 g/kg/gün	Yüksek katabolizma nedeniyle artırılmış ihtiyaç
Glukoz Kontrolü	140–180 mg/dL	Hipo- ve hiperglisemiden kaçınılmalı
Yağ Asitleri	Omega-3 desteklenmeli	Anti-inflamatuar etki
Mikrobesin Takviyesi	Çinko, Selenyum, Vitamin D, Tiamin	Nörorejenerasyon ve immün destek için önerilir

Bağışıklığın Güçlendirilmesi

İmmün beslenme veya bağışıklığı artırıcı beslenme tedavisi, arginin, glutamin, omega-3 yağ asitleri, nükleotidler ve antioksidanlar: bakır, selenyum, çinko, B, C ve E vitaminleri gibi belirli besin maddelerinin eklenmesiyle standart beslenmenin bir modifikasyonudur [6]. Genel olarak, immüno-nütrisyonun hasta bağışıklığını artırdığı, inflammatuar yanıtı modüle ettiği, enfeksiyon insidansını azalttığı ve hastanede kalış süresini kısalttığı kanıtlanmıştır [41,42]. Beyin yaralanmasından sonra nöroinflamasyon, serbest radikal oluşumu ve oksidatif stres aşaması gerçekleşir. TBH hastalarında immün beslenme tedavisi, daha yüksek glutatyon seviyeleri ile birlikte sitokin ve IL-6'nın serum düzeylerinde azalma sağlar. Bu da artmış

antioksidan savunması, azalmış inflamasyon, sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) modülasyonu ve iyileşmiş bağışıklık yanıtını ortaya çıkarır [23,43]. Ayrıca, hastanede kalış süresince beslenme durumunun iyileştiğini yansıtan daha yüksek prealbumin seviyeleri sağlamaktadır [19]. Ancak immün beslenme terapisinin optimal bileşimi hala belirsizdir. Yaralanmanın şiddeti ve mevcut komorbiditeler nedeniyle hastalar arasında gereksinimler değişiklik gösterebilir.

KOMPLİKASYONLAR

Beslenme yetersizliği ve beslenme ile ilgili komplikasyonların izlenmesi, ideal tıbbi beslenme terapisinin önemli bir yönüdür. Vücut kütle kompozisyonunu korumak, beyin metabolizmasını muhafaza etmek ve iyileşmeyi artırmak için yeterli kalori ve besin maddelerinin sağlanmasını sağlamak açısından önemlidir. Bireysel enerji gereksinimlerini belirlemek için indirekt kalorimetri kullanılması önerilmektedir. Yoğun bakımda 48 saat kaldıktan sonra malnütrisyon riski büyük ölçüde artmaktadır. Klinisyenler bu hastalarda malnütrisyon belirtilerini tesbit etmek için rutin olarak genel klinik değerlendirme yapmalıdır [16].

TBH hastaları aşırı veya yetersiz beslenme riski dışında beslenme intoleransı, hiper veya hipoglisemi, elektrolit dengesizliği ve ilius gelişimi riski altındadır [6]. Beslenme intoleransı yüksek mide rezidüel hacmi, karın distansiyonu, kusma, ishal veya dışkı geçişinde azalma gibi durumları tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. TBH hastalarında bu durum yaygındır, çünkü genellikle komadadırlar, ventilatör desteğine ihtiyaç duyarlar, intrakranial basınç artışı yaşarlar ve yaygın olarak sedasyon ve narkotiklerin kullanım ihtiyacı mevcuttur [18]. İshal olan hastalarda, prokinetik ajanlardan kaçınılmalı, standart beslenmelere çözünür lif takviyesi eklenmesi veya küçük peptit yarı-elemental formül kullanılması düşünülmelidir. Abdominal distansiyon, gastrik paresis veya prokinetik ajanlarla çözülemeyen yüksek gastrik rezidüel hacmi olan hastalarda, pılor sonrası beslenme kullanılmalıdır [6,16]. Enteral nalokson ve intravenöz neostigminin, özellikle opioid kaynaklı ise, parolitik ileus tedavisinde başarılı olduğu gösterilmiştir. Elektrolitler (potasyum, magnezyum, fosfat) ilk hafta boyunca günde en az bir kez izlenmelidir. Refeeding sendromu olan hastalarda, elektrolitler günde 2-3 kez ölçülmeli ve gerekirse takviye edilmelidir [16].

ZORLUKLAR VE ÖNERİLER

Erken enteral beslenme için evrensel önerilere rağmen uygulamada hala büyük boşluklar bulunmaktadır ve bu da suboptimal beslenme tedavisine yol açmaktadır [44]. Klinisyenler travma hastalarında erken beslenmeye başlamakta, başlangıçtaki kan kaybını takiben hemodinamik instabilite, karın içi yaralanma belirsizliği veya herhangi bir cerrahi müdahale ve anestezi gereksinimi nedeniyle zorluk çekmektedirler. Stabil olmayan hastalarda şok resüsitasyonunu takiben enteral beslenme önerilmektedir [45]. Abdominal travma geçiren ve erken enteral beslenme alan hastalar, daha düşük enfeksiyon komplikasyonları ve hastanede kalış süresinin azalması gibi daha iyi klinik sonuçlar göstermiştir [46]. Karın yaralanması olan hastalarda beslenmeye başlama zamanı, tedavi eden cerrah ve yoğun bakım uzmanının multidisipliner değerlendirmesine göre planlanmalıdır [46].

Beyin yaralanması olan hastalarda analjezi sağlamak, hasta rahatsızlığı, ajitasyon veya öksürük ile ilişkili intraserebral basınç artışını önlemek ve beyin oksijen tüketim metabolizma oranını azaltmak için sürekli narkotik ve sedasyon infüzyonuna ihtiyaç duyacaklardır [47]. Orta ila yüksek sedasyon, nöbet geçiren TBH hastalarında gereklidir. Sedatif ajanlar, doz bağımlı kardiyovasküler depresyona neden olabilir ve bu da serebral perfüzyon basıncını korumak için vazopresör desteği gerektirebilir. 0.3ug/kg/dk norepinefrin veya eşdeğer bir dozun enteral nutrisyonu sağlamak için güvenli olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, trofik beslenmenin yavaş ilerletilmesi ve herhangi bir beslenme intoleransı için izlenmesi önerilmektedir [48].

Gecikmiş mide boşalması, kafa yaralanması olan hastalar arasında sıkça gözlemlenen bir komplikasyondur. Orta ve şiddetli TBH olan hastalarda mide boşalma yarı ömrü iki katından fazla artmaktadır. Bu durum travmadan sonraki 2 haftaya kadar devam edebilir [49]. Kesin mekanizma tam olarak bilinmese de artmış intrakraniyal basınç, dolaşımdaki artmış endojen hormonlar ve kimyasal mediatörler ile otonom sinir sisteminin düzensizliği ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Yoğun bakım diyetisyeninin, beslenme destek ekibinin bir parçası olarak yoğun bakım klinisyeni ile birlikte çalışması önemlidir. Oluturulacak bu ekip beslenme alımının izlenmesini ve hedeflerin mevcut standartlara göre karşılanmasını sağlamalıdır. Aşırı kümülatif kalori ve protein defisiti oluşmadan, ölüm oranını artırmadan önce uygun önlemler alınmalıdır [50].

SONUÇ

Hemodinamik olarak stabil ve fonksiyonel bir gastrointestinal trakta sahip travmatik beyin hasarı olan hastalarda beslenmeye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Mümkün olduğunda enteral beslenme parenteral beslenmeye tercih edilir. Kalori gereksinimi hastanın demografik özelliklerine, komorbiditelerine, travmanın şiddetine ve hastalığın evresine göre bireyselleştirilmelidir.

Referanslar

1. M.C. Dewan, A. Rattani, S. Gupta, R.E. Baticulon, Y.C. Hung, M. Pun-chak, et al., Estimating the global incidence of traumatic brain injury, *J. Neurosurg.* 1 (2018) 1–18.
2. M. Rusnak, Traumatic brain injury: giving voice to a silent epidemic, *Nat. Rev. Neurol.* 9 (2013) 186–187.
3. A.T. Amare, T.D. Tesfaye, A.S. Ali, T.A. Woelile, T.A. Birlic, et al., Survival status and predictors of mortality among traumatic brain injury patients in an Ethiopian hospital: a retrospective cohort study, *African journal of emergency medicine* 11 (4) (2021) 396–403.
4. D. Nwafor, J. Goeckeritz, Z. Hasanpour, C. Davidson, B. Lucke-Wold, Nutritional support following traumatic brain injury: a comprehensive review, *Explor Res Hypothesis Med* (2022), <https://doi.org/10.14218/ERHM.2022.00086>.
5. V. Di Pietro, K.M. Yakoub, G. Caruso, G. Lazzarino, S. Signoretti, A.K. Barbey, B. Tavazzi, G. Lazzarino, A. Belli, A.M. Amorini, Antioxidant therapies in traumatic brain injury, *Antioxidants* 9 (3) (2020) 260.
6. P. Kurtz, E.E.M. Rocha, Nutrition therapy, glucose control, and brain metabolism in traumatic brain injury: a multimodal monitoring approach, *Front. Neurosci.* 14 (2020) 190.
7. J.N. Copley, M.L. Fiorello, D.M. Bailey, 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress, *Redox Biol.* 15 (2018) 490–503.
8. P.S. Dalvi, J.A. Chalmers, V. Luo, D.Y.D. Han, L. Wellhauser, Y. Liu, et al., High-fat induces acute and chronic inflammation in the hypothalamus: effect of high-fat diet, palmitate and TNF- α on appetite-regulating NPY neurons, *Int. J. Obes.* 41 (2017) 149–158.
9. V. Tapias, X. Hu, K.C. Luk, L.H. Sanders, V.M. Lee, J. Timothy Greenamyre, Synthetic alpha-synuclein fibrils cause mitochondrial impairment and selective dopamine neurodegeneration in part via iNOS-mediated nitric oxide production, *Cell. Mol. Life Sci.* 74 (2017) 2851–2874.
10. C. Gahm, S. Holmin, T. Mathiesen, Temporal profiles and cellular sources of three nitric oxide synthase isoforms in the brain after experimental concussion, *Neurosurgery* 46 (1) (2000) 169–177.
11. C.G. Fresta, A. Chakraborty, M.B. Wijesinghe, et al., Non-toxic engineered carbon nanodiamond concentrations induce oxidative/nitrosative stress, imbalance of energy metabolism, and mitochondrial dysfunction in microglial and alveolar basal epithelial cells, *Cell Death Dis.* 9 (2018) 245.
12. A.M. Cook, A. Peppard, B. Magnuson, Nutrition considerations in traumatic brain injury, *Nutr. Clin. Pract.* 23 (2008) 608–620.

13. L.A.S. Chapple, A.M. Deane, D.K. Heyland, et al., Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with traumatic brain injury, *Clin. Nutr. (Phila.)* 35 (2016) 13.
14. J. Gouick, D. Gentleman, The emotional and behavioural consequences of traumatic brain injury, *Trauma* 6 (4) (2004) 285–292.
15. A. Wu, R. Molteni, Z. Ying, F. Gomez-Pinilla, A saturated-fat diet aggravates the outcome of traumatic brain injury on hippocampal plasticity and cognitive function by reducing brain-derived neurotrophic factor, *Neuroscience* 119 (2003) 365–375.
16. P. Singer, A.R. Blaser, M.M. Berger, et al., ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit, *Clin. Nutr.* 38 (2019) 48–79.
17. R. Hartl, L.M. Gerber, Q. Ni, J. Ghajar, Effect of early nutrition on deaths due to severe traumatic brain injury, *J. Neurosurg.* 109 (1) (2008) 50–56.
18. X. Wang, Y. Dong, X. Han, X.Q. Qi, C.G. Huang, L.J. Hou, Nutritional support for patients sustaining traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective studies, *PLoS One* 8 (3) (2013).
19. T.J. Painter, J. Rickerds, R.F. Alban, Immune enhancing nutrition in traumatic brain injury - a preliminary study, *Int. J. Surg.* 21 (2015) 70–74.
20. M.Chourdakis, M.M.Kraus, T.Tzellos, et al., Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial, *J. Parenter. Enteral Nutr.* 36 (1) (2012) 108–116.
21. D.Lepelletier, A.Roquilly, D.Demeureditlatte, et al., Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients, *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 22 (1) (2010) 32–37.
22. S. Dhandapani, M. Dhandapani, M. Agarwal, et al., The prognostic significance of the timing of total enteral feeding in traumatic brain injury, *Surg. Neurol. Int.* 3 (2012) 31.
23. Y.H. Chiang, D.P. Chao, S.F. Chu, et al., Early enteral nutrition and clinical outcomes of severe traumatic brain injury patients in acute stage: a multi-center cohort study, *J. Neurotrauma* 29 (1) (2012) 75–80.
24. Ashok Mahapatra, Role of nutrition in head injury patient, *Acta Scientific Nutritional Health* 3 (9) (2019) 111–114.
25. W.A. Marshall, L.M. Adams, J.L. Weaver, The brain–gut Axis in traumatic brain injury: implications for nutrition support, *Curr Surg Rep* 10 (2022) 172–179.
26. N. Carney, A.M. Totten, C. O'Reilly, J.S. Ullman, G.W. Hawryluk, M.J. Bell, et al., Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, *Neurosurgery* 80 (4) (2017) 6–15.

27. B.R. Bistrian, W. Askew, J.W. Erdman Jr., et al., Nutrition and traumatic brain injury: a perspective from the Institute of Medicine report, JPEN - J. Parenter. Enter. Nutr. 35 (2011) 556–559.
28. D.H. Rhoney, D. Parker Jr., C.M. Formea, C. Yap, W.M. Coplin, Tolerability of bolus versus continuous gastric feeding in brain-injured patients, Neurol. Res. 24 (2002) 613–620.
29. G.A. Brooks, N.A. Martin, Cerebral metabolism following traumatic brain injury: new discoveries with implications for treatment, Front. Neurosci. 8 (2015) 408.
30. B. Young, L. Ott, B. Yingling, C.J. McClain, Nutrition and brain injury, J. Neurotrauma 9 (suppl 1) (1992) S375.
31. A.B.M. Berg, M. Bellander, L. Waneczek, A. Gamrin, O. Elving, U. Rooyackers, et al., Intravenous glutamine supplementation to head trauma patients leaves cerebral glutamate concentration unaffected, Intensive Care Med. 32 (11) (2006) 1741–1746.
32. J. Erdman, M. Oria, L. Pillsbury, Nutrition and Traumatic Brain Injury: Improving Acute and Subacute Health Outcomes in Military Personnel. Institute of Medicine (US) Committee on Nutrition, Trauma, and the Brain, National Academies Press (US), Washington (DC), 2011.
33. S.A. McClave, B.E. Taylor, R.G. Martindale, M.M. Warren, D.R. Johnson, C. Braunschweig, et al., Society of critical care medicine; American society for parenteral and enteral nutrition. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: society of critical care medicine (SCCM) and American society for parenteral and enteral nutrition (A.S.P. E.N.), JPEN - J. Parenter. Enter. Nutr. 40 (2016) 159–211.
34. T. Loan, Metabolic/nutritional alterations of traumatic brain injury, Nutrition 15 (10) (1999) 809–812.
35. J. Maxwell, C. Gwardshaladse, G. Lombardo, P. Petrone, A. Policastro, D. Karev, et al., The impact of measurement of respiratory quotient by indirect calorimetry on the achievement of nitrogen balance in patients with severe traumatic brain injury, Eur. J. Trauma Emerg. Surg. 43 (6) (2017) 775–782.
36. L.A.S. Chapple, A.M. Deane, L.T. Williams, R. Strickland, C. Schultz, K. Lange, et al., Longitudinal changes in anthropometrics and impact on self-reported physical function after traumatic brain injury, Critical Care and Resuscitation 19 (1) (2017).
37. N.S.S. Investigators, S. Finfer, D.R. Chittock, S.Y. Su, D. Blair, D. Foster, et al., Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients, N. Engl. J. Med. 360 (2009) 1283–1297.

38. N.S.S. Investigator, S. Finfer, D.R. Chittock, Y. Li, D. Foster, et al., Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients with traumatic brain injury: long-term follow-up of a subgroup of patients from the NICE-SUGAR study, *Intensive Care Med.* 41 (2015) 1037–1047.
39. F. Bilotta, G. Rosa, Glycemia management in critical care patients, *World J. Diabetes* 3 (7) (2012) 130–134.
40. R. Meier, M. B'echir, S. Ludwig, J. Sommerfeld, M. Keel, P. Steiger, et al., Differential temporal profile of lowered blood glucose levels (3.5 to 6.5 mmol/l versus 5 to 8 mmol/l) in patients with severe traumatic brain injury, *Crit. Care* 12 (2008) R98.
41. R. Gupta, A. Senagore, Immunonutrition within enhanced recovery after surgery (ERAS): an unresolved matter, *Perioperat. Med.* 6 (2017) 24.
42. T.J. Painter, J. Rickerds, R.F. Alban, Immune enhancing nutrition in traumatic brain injury - a preliminary study, *Int. J. Surg.* 21 (2015) 70–74.
43. V.R.H. Rai, L.F. Phang, S.F. Sia, et al., Effects of immunonutrition on biomarkers in traumatic brain injury patients in Malaysia: a prospective randomized controlled trial, *BMC Anesthesiol.* 17 (1) (2017) 81.
44. N.E. Cahill, R. Dhaliwal, A.G. Day, X. Jiang, D.K. Heyland, Nutrition therapy in the critical care setting: what is “best achievable” practice? An international multicenter observational study, *Crit. Care Med.* 38 (2) (2010) 395–401.
45. S.H. Kim, S.J. Kim, W. Kim, Nutritional intervention for a critically ill trauma patient: a case report, *Clin Nutr Res* 11 (3) (2022) 153–158.
46. J. Yin, J. Wang, S. Zhang, et al., Early versus delayed enteral feeding in patients with abdominal trauma: a retrospective cohort study, *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 41 (2015) 99–105.
47. S.H. Haddad, Y.M. Arabi, Critical care management of severe traumatic brain injury in adults, *Scand. J. Trauma Resuscitation Emerg. Med.* 20 (2012) 12.
48. P.E. Wischmeyer, Enteral nutrition can Be given to patients on vasopressors, *Crit. Care Med.* 48 (1) (2020) 122–125.
49. H.Y. Lee, B.M. Oh, Nutrition management in patients with traumatic brain injury: a narrative review, *Brain Neurorehabil* 15 (1) (2022 Mar) e4.
50. T. Ella, The role of dietitians in critical care, *J. Intensive Care Soc.* 20 (3) (2019) 255–257.

TRIPOD+AI ve TRIPOD-LLM Rehberlerine Uyum: Klinik Yapay Zeka Modelleri Nasıl Raporlanmalı?

Buğra Varol¹

Özet

Bu bölüm, klinik yapay zeka (Artificial Intelligence, AI) ve makine öğrenimi (Machine Learning, ML) temelli tahmin modellerinin şeffaf raporlanmasına yönelik Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis–Artificial Intelligence (TRIPOD+AI, 2024) ile Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis–Large Language Models (TRIPOD-LLM, 2025) kılavuzlarını sistematik biçimde değerlendirmektedir. Öncelikle TRIPOD’ın klasik sürümünden bu yana metodolojik gereksinimlerin nasıl evrildiğini ortaya koymaktadır. İkinci kısımda, TRIPOD+AI’nin on dört ek maddesi ve TRIPOD-LLM’nin büyük dil modelleri özel ilkeleri üzerinden veri yönetimi, model geliştirme-doğrulama, yorumlanabilirlik, etik ve yanlışlık analizleri için ayrıntılı kontrol listeleri sunmaktadır. Eksik veri yönetimi, veri sızıntısı, tekil metrik kullanımı ve haricî doğrulama eksikliği gibi yaygın hataları örnekleyerek bunlara yönelik önleme stratejilerini tartışmaktadır. Son bölüm, biyoistatistikçilerin kuramsal rehberlik rolünü vurgulamakta; federatif öğrenme, gizlilik-korumalı AI ve adillik-odaklı değerlendirmeler ışığında geleceğe yönelik araştırma gündemini çizmektedir.

1. Giriş

Klinik tıp, yapay zeka (artificial intelligence, AI) ve makine öğrenimi (machine learning, ML) teknolojilerinin entegrasyonu ile hızlı bir dönüşüm yaşamaktadır. AI uygulamaları, görüntü analizi, tanı süreçleri, kişiselleştirilmiş tedavi planları ve prognostik tahminler gibi birçok klinik alanda sağlık hizmetlerinin kalitesini yükseltme ve tanısal doğruluğu artırma

1 Dr., Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Aydın/Türkiye, bugravarol87@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-8052-7782

potansiyeline sahiptir. Özellikle klinik tahmin modelleri, klinisyenlerin daha bilinçli kararlar almalarına ve kaynakların etkin kullanımına destek sağlamaktadır (Topol, 2019; Esteva ve ark., 2019).

Ancak AI tabanlı klinik tahmin modellerinin geliştirme ve doğrulama süreçlerinin şeffaf ve sağlam metodolojilere dayanması kritik öneme sahiptir. Bu modellerin raporlanmasında görülen eksiklikler ve tutarsızlıklar, modellerin bağımsız değerlendirilmesini, tekrarlanabilirliğini ve klinik uygulamaya geçişini zorlaştırmaktadır (Altman ve ark., 2012). Bu soruna yönelik olarak geliştirilen TRIPOD (Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis) rehberi, tahmin modellerinin şeffaf raporlanması için standartlar sunmaktadır (Collins ve ark., 2015; Moons ve ark., 2015). Ancak geleneksel istatistiksel yaklaşımların yanı sıra AI ve ML yöntemlerinin yaygınlaşması, orijinal TRIPOD rehberinin yetersiz kalmasına neden olmuştur. Bu nedenle, 2024 yılında yayımlanan TRIPOD+AI ve 2025 yılında geliştirilen TRIPOD-LLM rehberleri, genel AI/ML ve büyük dil modelleri (Large Language Models; LLM) için raporlama standartlarını güncelleyerek, AI modellerinin “kara kutu” yapısını aşmayı ve klinik entegrasyonu kolaylaştırmayı hedeflemektedir (Collins ve ark., 2024; Gallifant ve ark., 2025).

Bu bölümde, TRIPOD+AI ve TRIPOD-LLM rehberlerinin temel prensipleri, yapıları ve klinik ML çalışmalarına entegrasyonu incelenecek; ayrıca sıkça karşılaşılan raporlama hataları ve bu hatalardan kaçınma stratejileri tartışılarak klinik AI modellerinin güvenilirliğini ve şeffaflığını artırmaya yönelik pratik bilgiler sunulacaktır.

2. TRIPOD Kılavuzunun Evrimi: Temelden Yapay Zekaya

Klinik tahmin modelleri, hastaların sağlık durumları hakkında öngörülerde bulunarak klinik karar süreçlerine değerli katkılar sağlar. Bu modellerin geliştirme ve doğrulama süreçleri karmaşık istatistiksel yöntemler gerektirir ve sonuçların güvenilirliği kullanılan metodolojinin kalitesiyle yakından ilişkilidir. Ancak bu alandaki araştırmaların raporlama kalitesi sıklıkla eleştirilmekte; modellerin nasıl oluşturulduğu, test edildiği ve uygulanabilirliği konusunda yeterli bilgi verilmemesi nedeniyle modellerin bağımsız değerlendirilmesi ve klinik uygulamalara aktarılması güçleşmektedir (Altman ve ark., 2012).

Raporlamadaki bu eksiklikleri gidermek üzere, Collins ve ark. (2015) tarafından TRIPOD rehberi geliştirilmiştir. TRIPOD, çok değişkenli tahmin modelleri üzerine yapılan çalışmaların şeffaf raporlanmasını sağlamak için 22 maddelik bir kontrol listesi sunmaktadır. Bu liste, çalışma tasarımı, veri

kaynakları, model geliştirme stratejileri, doğrulama yöntemleri ve model sınırlılıkları gibi kritik detayların eksiksiz sunulmasını hedeflemektedir. TRIPOD rehberinin temel amacı, tahmin modellerinin değerlendirilmesini kolaylaştırmak, tekrarlanabilirliğini artırmak, sistematik derleme ve meta-analizlerin kalitesini yükseltmek ve klinik uygulamalara entegrasyonlarını hızlandırmaktır (Moons ve ark., 2015; Heus ve ark., 2020)

Ancak ML ve AI yöntemlerinin klinik uygulamalarda artan kullanımı, TRIPOD rehberinin bu yeni metodolojilerin özel ihtiyaçlarını tam olarak karşılayamadığını göstermiştir. ML modelleri genellikle daha fazla belirteç kullanmakta, doğrusal olmayan ilişkileri modellemekte ve veri ön işleme ile hiperparametre optimizasyonu gibi ek adımlar içermektedir. Bu nedenle, AI yöntemlerine özgü ihtiyaçları karşılamak üzere TRIPOD+AI ve TRIPOD-LLM gibi rehberlerin geliştirilmesi gerekli hale gelmiştir (Collins ve ark., 2024; Gallifant ve ark., 2025).

3. TRIPOD+AI Rehberi: Yapay Zeka Tabanlı Tahmin Modelleri İçin Raporlama Standardı

AI ve ML algoritmalarının klinik tahmin modellerinde kullanımı, geleneksel istatistiksel yöntemlere kıyasla bazı benzersiz zorluklar ve dikkat edilmesi gereken noktalar içerir. Bu modeller genellikle yüksek boyutlu verilerle çalışır, karmaşık örüntüleri öğrenebilir ve bazen yorumlanması zor “kara kutu” niteliğinde olabilirler (Stiglic ve ark., 2020; Lambert ve ark., 2024). Bu özellikler, model geliştirme ve doğrulama süreçlerinin şeffaf bir şekilde raporlanmasını daha da kritik hale getirmektedir. Standart TRIPOD bildirgesinin bu yeni nesil modellere özgü bazı detayları tam olarak kapsamadığı anlaşıldığında, Collins ve ark. (2024) tarafından TRIPOD+AI rehberi geliştirilmiştir. 2024 yılında BMJ’de yayımlanan bu rehber, orijinal TRIPOD çerçevesini temel alarak AI/ML modellerine özgü ek raporlama maddeleri sunar.

TRIPOD+AI, orijinal TRIPOD’daki 22 ana maddeye ek olarak AI/ML ile ilgili 14 yeni madde (ve alt madde) içermektedir. Bu eklemeler, çalışmanın her bölümünde – başlık, özet, giriş, yöntemler, sonuçlar, tartışma ve diğer bilgiler kısımlarında – AI/ML’ye özgü detayların nasıl raporlanacağına dair spesifik yönlendirmeler sağlar (Collins ve ark., 2024).

TRIPOD+AI rehberinin getirdiği temel yenilikler ve vurguladığı noktalar birkaç ana başlık altında toplanabilir.

3.1. Veri Yönetimi, Model Geliştirme ve Algoritmik Seçim

Öncelikle, kullanılan veri kümelerinin – eğitim, iç doğrulama (hiperparametre ayarı veya çapraz doğrulama), test ve varsa harici doğrulama – kökeni, nasıl toplandığı, model geliştirme için uygunluğu ve potansiyel yanlışlık kaynakları ayrıntılı biçimde açıklanmalıdır. Verinin temsil ediciliği ve hedeflenen popülasyona uygunluğu tartışılmalıdır. Uygulanan veri ön işleme adımları (örneğin, normalizasyon veya standardizasyon gibi ölçeklendirme işlemleri, eksik veri atama yöntemleri ve seçilme gerekçeleri, veri artırma teknikleri) net olarak belirtilmelidir (Karrar, 2022). Bu adımların model performansına etkisi ve seçilen yöntemlerin gerekçeleri sunulmalıdır. Ayrıca, kullanılan değişkenlerin nasıl seçildiği veya türetildiği; bu aşamada yararlanılan algoritmalar – örneğin Mutlak Sapma Daraltma ve Seçim Operatörü (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, LASSO) ya da rastgele orman temelli değişken önem sıralaması – ile seçim kriterleri ayrıntılı biçimde tanımlanmalıdır. (Ding ve ark., 2025). Model geliştirme aşamasında kullanılan spesifik AI/ML algoritması (örneğin, destek vektör makineleri, rastgele ormanlar, derin öğrenme ağları) ve bu algoritmanın seçilme gerekçesi açıklanmalı; modelin mimarisi (örneğin, derin öğrenme modelinde katman sayısı, nöron sayısı, aktivasyon fonksiyonları) ayrıntılarıyla sunulmalıdır. Model geliştirme ve analiz için kullanılan yazılımlar, programlama dilleri (Python, R vb.) ve kütüphaneler (örneğin, Scikit-learn, TensorFlow, PyTorch gibi) sürüm numaralarıyla birlikte belirtilerek çalışmanın tekrarlanabilirliği artırılmalıdır. Son olarak, model performansını optimize etmek için ayarlanan hiperparametreler ve bu ayarlama sürecinde kullanılan yöntemler (örneğin, grid search, random search veya Bayesian optimizasyon) ile değerlendirme yaklaşımları (örneğin, çapraz geçerlilik sonuçları) açıklanmalıdır (Bischl ve ark., 2023; İlemobayo ve ark., 2024).

3.2. Model Performansının Değerlendirilmesi, Yorumlanabilirlik ve Tekrarlanabilirlik

Model performansını değerlendirirken kullanılan metrikler ve bu metriklerin seçilme gerekçeleri açıklanmalıdır. Özellikle dengesiz veri kümelerinde hangi performans metriklerinin daha uygun olduğu tartışılmalı, model tahminlerinin gerçek sonuçlarla uyumu (kalibrasyon) da değerlendirilmelidir. Modelin nihai performansının, model geliştirme aşamasında hiç görmediği ayrı bir test veri kümesinde değerlendirildiği net bir şekilde belirtilmeli ve olası veri sızıntısını (data leakage) önlemek için alınan önlemler vurgulanmalıdır. Geliştirilen modelin performansı, mümkünse mevcut klinik standartlar veya daha basit modellerle kıyaslanmalıdır (Saito ve Rehmsmeier, 2015). Bazı AI modelleri tahminleriyle birlikte bir

belirsizlik ölçüsü de sunabilir; eğer model bu yeteneğe sahipse, bunun nasıl hesaplandığı ve raporlandığı açıklanmalıdır. Modelin yorumlanabilirliği açısından, eğer model doğası gereği bir “kara kutu” niteliğindeyse (örneğin, kompleks bir derin öğrenme modeli), modelin tahminlerini açıklamak için kullanılan yöntemler (örneğin, SHAP – SHapley Additive exPlanations – veya LIME – Local Interpretable Model-agnostic Explanations – gibi açıklayıcı algoritmalar) ve bu yöntemlerin bulguları sunulmalı, hangi özelliklerin model tahminlerini ne şekilde etkilediği gösterilmelidir (Salih ve ark., 2025). Model çıktılarının klinik karar verme sürecine entegrasyonu ve klinisyenler tarafından anlaşılabilmesi de tartışılmalıdır. Tekrarlanabilirliği sağlamak adına, model geliştirme kodunun, kullanılan veri kümelerinin (etik ve gizlilik kısıtları çerçevesinde) ve eğitilmiş modelin kendisinin (mümkünse) erişilebilir hale getirilmesi teşvik edilmelidir. Bu amaçla kullanılan platformlar (örneğin, GitHub gibi) belirtilerek araştırmanın tekrarlanabilirliği kolaylaştırılmalıdır (Edin ve Johansson, 2023).

3.3. Etik Hususlar ve Yanlılık Değerlendirmesi

Etik gereklilikler bağlamında, çalışma için alınan etik kurul onayları ve hasta verilerinin gizliliğini korumak için alınan önlemler belirtilmelidir. Yanlılık (bias) değerlendirme ise veri toplama, model geliştirme veya model değerlendirme aşamalarında ortaya çıkabilecek potansiyel yanlılıkların (örneğin, seçim yanlılığı, ölçüm yanlılığı, algoritmik yanlılık) tanımlanmasını ve bu yanlılıkları azaltmak için alınan önlemlerin tartışılmasını içerir. Modelin farklı alt gruplardaki (örneğin cinsiyet veya etnik köken gibi) performansı da değerlendirilerek olası adaletsizlikler raporlanmalıdır (Char ve ark., 2018; Obermeyer ve ark., 2019).

4. TRIPOD+AI'nin Makalenin Bölümlerine Entegrasyonu

TRIPOD+AI kontrol listesi, bir AI/ML tahmin modeli çalışmasının raporlanmasında makale bölümlerine göre spesifik öneriler sunarak aşağıdaki düzende bütüncül bir çerçeve oluşturur (Bathula ve ark., 2024; Collins ve ark., 2024):

Başlık ve özet, çalışmanın bir AI tahmin modeli içerdiğini, kullanılan yaklaşımı ve temel bulguları vurgulamalıdır. **Giriş bölümü** ise modelin hedeflediği klinik problemi, yöntemin seçilme gerekçesini ve gerekli görülürse etik uyumla ilgili bilgileri açıklamalıdır. **Yöntemler bölümü**, model geliştirme ve doğrulama ile ilgili tüm kritik detayları (veri kaynakları, bireyler, değişken tanımları, örneklem büyüklüğü, eksik veri yönetimi, model geliştirme ve test süreçleri, performans değerlendirme, yorumlanabilirlik, yazılım kullanımı) içermelidir. **Sonuçlar bölümünde** çalışma kapsamındaki birey akışının, temel

demografik ve klinik özelliklerin, modelin test veri kümesindeki performans ölçütlerinin ilgili güven aralıklarıyla birlikte ve uygulanmışsa alt grup analizlerinin ayrıntılı biçimde raporlanmalıdır. **Tartışma bölümü**, bulguların özetini; modelin sınırlılıklarını (yanlılıklar dahil), sonuçların yorumunu ve genellenebilirliğini; modelin olası klinik etkilerini ve gelecek araştırma yönelimlerini kapsamalıdır. Modelin klinik iş akışına entegrasyonu, etik çıkarımlar ve sorumlu kullanım tartışılmalıdır. **Diğer Bilgiler** kısmında ise çalışma fon kaynakları, çıkar çatışmaları, etik onay ayrıntıları ve AI/ML modelleri için kod ile veri paylaşım durumu belirtilmelidir.

TRIPOD+AI rehberinin benimsenmesi, AI tabanlı klinik tahmin modelleri alanındaki araştırmaların kalitesini, şeffaflığını ve tekrarlanabilirliğini artırarak bu güçlü araçların klinik pratiğe güvenli ve etkili bir şekilde entegrasyonunu hızlandıracaktır.

5. TRIPOD-LLM Rehberi: Büyük Dil Modelleriyle Geliştirilen Tahmin Modellerinin Raporlanması

LLM'ler, yapılandırılmamış metin verilerinden karmaşık örüntüleri öğrenme ve bu örüntülere dayanarak tahminler yapabilme yetenekleri sayesinde klinik tahmin modelleri geliştirmede giderek önem kazanmaktadır. Klinik uygulamalarda LLM'ler, elektronik sağlık kayıtlarındaki doktor notları gibi serbest metinleri analiz ederek tanı veya risk tahminlerinde kullanılmaya başlanmıştır (Thirunavukarasu ve ark., 2023). LLM'lerin bu esnekliği onları çok güçlü kılmakla birlikte, kendilerine özgü riskleri ve belirsizlikleri de beraberinde getirmektedir (örneğin, yanlış veya uydurma bilgi üretme eğilimleri olan “halüsinasyonlar”, eğitim verilerine gömülü önyargılar ve benzeri riskler). Standart TRIPOD ve TRIPOD+AI rehberleri, LLM tabanlı modellerin bu kendine has yönlerini tam olarak karşılayamadığı için, Gallifant ve ark. (2025) TRIPOD-LLM rehberini geliştirmişlerdir. TRIPOD-LLM, TRIPOD+AI'nin üzerine inşa edilmiş olup LLM'lerle geliştirilen modellerin raporlanmasında ek standartlar getirmektedir. Özellikle aşağıdaki alanlara vurgu yapar.

5.1. LLM Modelinin Özellikleri ve Eğitim Süreci

Kullanılan temel LLM modelinin adı, boyutu (parametre sayısı) ve varsa versiyonu ile sağlayıcısı raporlanmalıdır. Modelin ön eğitim aşamasında hangi veri kümeleri üzerinde çalıştığı ve bu verilerin kapsamı açıklanmalıdır. Geliştirilen tahmin görevi için modelin nasıl ince ayar (fine-tuning) yapıldığı; kullanılan kurum verilerinin tipi, dönem aralığı ve etik onay durumu belirtilmelidir. Girdi metinlerinin formatı ve modelin ürettiği çıktının formatı tanımlanmalı; model tahminlerinin belirli “prompt”larla

yönlendirildiği durumlarda kullanılan prompt örnekleri ve tasarım tercihleri açıklanmalıdır (Vrdoljak ve ark., 2025; Wang ve ark., 2023).

5.2. Performans Değerlendirmesi ve Güvenlik Önlemleri

LLM tabanlı modelin başarısını değerlendirirken klasik tahmin performans metriklerinin yanı sıra metin üretim kalitesini ve doğruluğunu ölçen kriterler de kullanılabilir. Modelin yanlış veya uydurma bilgi üretme (halüsinasyon) eğilimi test edilmeli ve en aza indirmek için alınan önlemler raporlanmalıdır. Farklı ifade biçimleri veya farklı hasta alt grupları karşısında modelin ne kadar sağlam olduğu incelenmelidir. Eğer model gerçek hasta verileriyle eğitildiyse, kişisel sağlık bilgilerinin sızmaması için anonimleştirme ya da benzeri gizlilik koruma yöntemlerinin uygulandığı ve modelin eğitim verilerindeki hassas bilgileri ezberlemediği/sızdırmadığı değerlendirilmelidir. Ayrıca, modelin farklı demografik veya klinik gruplar arasında adil performans gösterip göstermediği analiz edilmelidir (Asgari ve ark., 2025; Shool ve ark., 2025).

5.3. Kullanım Ortamı ve Sınırlılıklar

LLM tabanlı modelin mevcut klinik iş akışlarına nasıl entegre edilebileceği ve kullanımı için ek altyapı veya uzman eğitimi gerekip gerekmediği tartışılmalıdır. Modelin zamanla güncelliğini yitirmemesi için bir güncelleme planı ve gerçek dünyadaki performansının izlenmesine dair stratejiler sunulmalıdır. Ayrıca, modelin eğitimi ve çalıştırılması için gereken hesaplama kaynakları (örneğin, güçlü GPU ihtiyacı) belirtilerek bu gereksinimlerin uygulamaya etkisi değerlendirilmelidir. Son olarak, LLM tabanlı yaklaşıma özgü olabilecek etik veya yasal kısıtlar şeffaflıkla ele alınmalıdır (Dennstädt ve ark., 2025).

6. TRIPOD+AI ve TRIPOD-LLM Rehberlerinin Araştırma Sürecine Entegrasyonu

TRIPOD+AI ve TRIPOD-LLM rehberlerinin klinik ML araştırmalarına entegrasyonu, çalışmaların kalitesini artırmak, bulguların güvenilirliğini pekiştirmek ve sonuçların klinik pratiğe daha hızlı ve güvenli bir şekilde aktarılmasını sağlamak için hayati bir adımdır. Bu entegrasyon, araştırma sürecinin en başından sonuna kadar bilinçli bir çaba gerektirir (Collins ve ark., 2024; Gallifant ve ark., 2025).

6.1. Planlama, veri toplama ve ön işleme

Araştırmacılar, çalışma sorusunu formüle ederken ve protokolü oluştururken ilgili TRIPOD+AI veya TRIPOD-LLM kontrol listesini dikkatlice incelemelidir. Bu sayede en baştan hangi bilgilerin toplanacağı

ve raporlanacağı konusunda net bir yol haritası belirlenir. Modelin hedef popülasyonu ve kullanılacak veri kaynakları (TRIPOD+AI Madde 5a-AI; TRIPOD-LLM rehberine göre temel LLM ve ince ayar verileri) açıkça tanımlanmalı; veri toplama süreçleri, olası yanlışlıklar ve etik hususlar planlama aşamasında göz önünde bulundurulmalıdır. Tahmin edilecek sonuç (outcome) ve olası açıklayıcı değişkenler net bir şekilde tanımlanmalı, nasıl ölçülüp kodlandıkları belirtilmelidir (TRIPOD Madde 6, 7). Özellikle AI modelleri için yeterli veri büyüklüğü sağlamak kritik olduğundan, mümkünse örneklem büyüklüğü ya da güç analizi yapılarak gerektendirilmelidir (TRIPOD Madde 8). Kullanılacak AI/ML algoritması veya temel LLM (TRIPOD-LLM) ile model geliştirme stratejisi (eğitim, model optimizasyonu ve test aşamalarının planı) en başta belirlenmelidir (TRIPOD+AI Madde 10e-AI; TRIPOD-LLM). Veri sızıntısını önlemek için uygun doğrulama şemaları (örneğin, zaman temelli veya coğrafi ayırma) düşünülmelidir. Veri toplama ve ön işleme aşamasında da, verilerin toplanması, temizlenmesi ve ön işlenmesi adımları titizlikle belgelenmelidir. Eksik verilerin nasıl ele alındığı, uygulanan özellik mühendisliği adımları ve bunların gerekçeleri kayıt altına alınmalıdır. Veri işleme ve analiz için kullanılan kodlar, bir sürüm kontrol sistemi (örneğin, Git) ile yönetilmeli ve iyi dokümanite edilerek tekrarlanabilirlik artırılmalıdır (Collins ve ark., 2024; Gallifant ve ark., 2025).

6.2. Model geliştirme, doğrulama ve raporlama

Model geliştirme ve doğrulama aşamalarında, modelin eğitim süreci, hiperparametre ayarları (TRIPOD+AI Madde 10f-AI) ve kullanılan yazılım/kütüphaneler (TRIPOD+AI Madde 10e-AI) ayrıntılı olarak kaydedilmelidir (Collins ve ark., 2024). LLM'ler için *prompt* tasarımı ve ince ayar prosedürleri (TRIPOD-LLM rehberi) benzer şekilde belgelenmelidir (Gallifant ve ark., 2025). Model performansı, uygun metrikler kullanılarak hem iç (örneğin çapraz doğrulama) hem de dış (bağımsız bir test veri kümesi) doğrulamalarla değerlendirilmelidir (TRIPOD+AI Madde 10g-AI). Kalibrasyon, ayrımcılık gücü ve mümkünse klinik yarar analizleri yapılmalıdır (Van Calster ve ark., 2019). Özellikle karmaşık modellerde tahminlerin nasıl oluşturulduğunu anlamak için yorumlanabilirlik yöntemleri uygulanmalı ve sonuçları not edilmelidir (TRIPOD+AI Madde 10h-AI; TRIPOD-LLM rehberi). Modelin farklı alt gruplardaki performansı incelenmeli, potansiyel yanlışlıklar değerlendirilmelidir (TRIPOD+AI Madde 21a-AI; TRIPOD-LLM). Araştırma sonuçları raporlanırken TRIPOD+AI veya TRIPOD-LLM kontrol listesi bir rehber olarak kullanılmalı ve her bir maddenin makalenin ilgili bölümünde ele alındığından emin olunmalıdır; nitekim birçok dergi makale ile birlikte bu kontrol listesinin sunulmasını talep etmektedir.

Yöntemler ve sonuçlar bölümleri, başka bir araştırmacının çalışmayı tekrarlayabileceği veya bulguları bağımsız olarak değerlendirebileceği kadar açık ve detaylı yazılmalıdır. Mümkün olduğunca ve etik kurallar izin verdiği ölçüde, analiz kodlarının, modelin ve anonimleştirilmiş verilerin paylaşılması teşvik edilmelidir (TRIPOD+AI Madde 22a-AI; TRIPOD-LLM). Bu şeffaflık, bilimin ilerlemesini hızlandıracaktır. Son olarak, çalışmanın ve modelin sınırlılıkları dürüstçe tartışılmalı; potansiyel yanlılık kaynakları ve bunların sonuçlar üzerindeki etkileri ele alınmalıdır (TRIPOD Madde 18) (Collins ve ark., 2024; Gallifant ve ark., 2025).

6.3. Entegrasyonda Karşılaşılan Zorluklar ve Çözüm Önerileri

TRIPOD+AI ve TRIPOD-LLM rehberlerinin entegrasyonu sürecinde bazı zorluklarla karşılaşılabilir. Bu zorlukların farkında olunması ve proaktif çözüm stratejileri geliştirilmesi önemlidir (Collins ve ark., 2024; Gallifant ve ark., 2025):

- **Farkındalık Eksikliği:** Araştırmacıların bu rehberlerin varlığından veya öneminden haberdar olmaması, rehberlerin kullanılmamasına yol açabilir. Bu sorunun aşılması için eğitim programları, çalıştaylar ve dergi politikaları aracılığıyla rehberlerin tanıtılması ve farkındalığın artırılması sağlanmalıdır.
- **Ek Yük Algısı:** Detaylı raporlama, araştırmacılar tarafından ek zaman ve çaba gerektiren bir yük olarak algılanabilir. Oysa iyi raporlama, araştırmanın kalitesini ve etkisini artıran bir yatırımdır (Altman ve ark., 2012). Bu nedenle, protokol aşamasından itibaren planlama yapılarak gereksinim duyulacak bilgilerin önceden belirlenmesi, raporlama yükünü azaltmaya yardımcı olacaktır.
- **Hızla Gelişen AI Alanı:** AI/ML tekniklerinin sürekli gelişmesi ve yeni algoritmaların ortaya çıkmasıyla rehberlerin güncel kalması zorlaşabilir. Bu durum, rehberlerin periyodik olarak gözden geçirilip güncellenmesini gerektirir. Ayrıca araştırmacıların temel raporlama prensiplerine odaklanarak ortaya çıkan yeni yöntemleri de şeffaf bir biçimde raporlaması önemlidir.
- **“Kara Kutu” Modellerin Karmaşıklığı:** Bazı ileri AI modellerinin iç işleyişini tam olarak açıklamak güç olabilir (Marey ve ark., 2024). TRIPOD+AI ve TRIPOD-LLM rehberleri, yorumlanabilirlik yöntemlerinin kullanımını ve raporlanmasını teşvik ederek bu zorluğa çözüm sunmaktadır. Araştırmacıların model davranışını anlamak için çaba göstermesi ve modellerinin sınırlarını açıkça belirtmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

- **Veri ve Kod Paylaşımındaki Engeller:** Gizlilik endişeleri, kurumsal politikalar veya fikri mülkiyet kaygıları nedeniyle veri ve kod paylaşımı kısıtlanabilir. Bu engelleri aşmak için veri anonimleştirme teknikleri, güvenli veri havuzları ve açık bilim ilkeleri teşvik edilmelidir. Veri paylaşımının bilimsel iş birliği ve ilerleme için faydaları vurgulanmalıdır.

Rehberlere uyum sağlamak başlangıçta ek bir çaba gibi görünse de uzun vadede klinik ML alanının bilimsel titizliğini ve güvenilirliğini artıracak, dolayısıyla hasta bakımına olan olumlu etkileri güçlendirecektir. Bu süreçte biyoistatistikçiler metodolojik danışmanlık vererek ve raporlama standartlarının uygulanmasına öncülük ederek kilit bir rol oynayabilir.

7. Raporlamada Sık Karşılaşılan Hatalar ve Çözümler

TRIPOD+AI ve TRIPOD-LLM gibi rehberlere rağmen, klinik AI ve ML modeli çalışmalarının raporlanmasında hala sıkça görülen hatalar vardır. Bu hatalar, çalışmaların sağlıklı değerlendirilmesini, tekrarlanmasını ve güvenle klinik uygulamaya aktarılmasını zorlaştırmaktadır. Aşağıda yaygın raporlama hataları ve rehberler ışığında bunlardan kaçınma yolları sunulmuştur (Collins ve ark., 2024; Gallifant ve ark., 2025):

7.1. Veri Kaynakları ve İşleme ile İlgili Hatalar

- **Yetersiz veri kümesi tanımı:** Eğitim, doğrulama ve test için kullanılan veri kümelerinin kaynağı, toplanma yöntemleri, dahil etme/dışlama kriterleri, zaman aralığı ile temel demografik ve klinik özellikleri yeterince tanımlanmamış olabilir. Çözüm olarak, her bir veri kümesi için ayrıntılı “veri kartı” benzeri tanımlamalar yapılmalı; veri setinin temsil ettiği popülasyon ve olası yanlılıkları tartışılmalıdır. TRIPOD ve TRIPOD+AI rehberlerindeki ilgili maddeler titizlikle uygulanmalı, LLM çalışmalarında TRIPOD-LLM rehberinin önerileri de dikkate alınmalıdır.
- **Eksik veri yönetiminin belirsizliği:** Hangi değişkenlerde ne kadar eksik veri olduğu ve eksik verilerin nasıl ele alındığı (örneğin, veri setinden çıkarma veya tekli/çoklu değer atama) hakkında bilgi verilmemesi yaygın bir eksikliktir. Çözüm için eksik verilerin hangi oranda ve ne şekilde dağıldığı şeffaflıkla raporlanmalı; kullanılan eksik veri değer atama yöntemleri, bu yöntemlerin varsayımları ve seçilme gerekçeleri ayrıntılı açıklanmalıdır. Farklı eksik veri yöntemlerinin sonuçlara etkisini değerlendirmek üzere duyarlılık analizleri yapılması da önerilir.

- **Veri ön işleme adımlarının yetersiz açıklanması:** Normalizasyon, kategorik değişken kodlaması, veri artırma (augmentation) gibi ön işleme adımlarının atlanması veya yüzeysel geçilmesi sık rastlanan bir hatadır. Çözüm olarak, uygulanan tüm ön işleme adımları kullanılan spesifik yöntem ve parametreleriyle (örneğin, normalizasyonda min-max ölçekleme mi yoksa z-skoru mu kullanıldığı) birlikte açıkça belirtilmeli ve bu adımların model performansına etkisi tartışılmalıdır.
- **Değişken seçimi veya mühendisliğinin şeffaf olmaması:** Modele dahil edilen son değişkenlerin nasıl seçildiği veya türetildiği belirsiz bırakılabilir; hangi değişken seçme algoritmalarının, eşik değerlerin veya uzman görüşüne dayalı kriterlerin kullanıldığı açıklanmayabilir. Çözüm olarak, değişken seçimi ya da değişken türetme süreçlerinde kullanılan tüm yöntemler (filtre, sarmalayıcı veya gömülü yöntemler), uygulanan istatistiksel kriterler ya da uzman görüşü yaklaşımları detaylı biçimde açıklanmalıdır. Seçilmeyen değişken bilinçli olarak çıkarıldıysa bunlar ve nedenleri de belirtilmelidir.

7.2. Model Geliştirme ve Algoritma ile İlgili Hatalar

- **Model veya algoritmanın yetersiz tanımlanması:** Kullanılan AI/ML algoritmasının veya LLM'in tam olarak belirtilmemesi; model mimarisi, hiperparametreler ve model doğrulama süreçleri hakkında detay verilmemesi sık görülen bir eksikliklerdir. Örneğin yalnızca “derin öğrenme modeli kullanıldı” demek, hangi mimarinin kaç katmanlı olduğu veya nasıl eğitildiği konusunda bilgi vermez. Çözüm olarak algoritmanın tam adı, versiyonu ve kullanılan yazılım kütüphaneleri (sürüm numaralarıyla) belirtilmelidir. Derin öğrenme modelleri için katman sayısı, her katmandaki nöron sayısı, aktivasyon fonksiyonları gibi mimari ayrıntılar sunulmalıdır. Hiperparametre ayarlama süreci (kullanılan arama stratejisi, değerlendirme metrikleri, çapraz doğrulama şeması) şeffafça raporlanmalıdır. LLM kullanıldıysa *prompt* tasarımı ve ince ayar prosedürleri de TRIPOD-LLM rehberine uygun biçimde açıklanmalıdır (Collins ve ark., 2024; Gallifant ve ark., 2025).
- **Veri sızıntısı (data leakage):** Test verisinden veya geleceğe ait bilgilerden gelen verilerin modelin eğitim/optimizasyon sürecine sızması, model performansının gerçekte olduğundan daha yüksek görünmesine yol açar. Örneğin tüm veri üzerinde normalizasyon yapılması veya değişken seçiminin tüm veri kullanılarak yapılması bu tür bir sızıntıya neden olabilir (Xiao ve ark., 2025). Çözüm, veri bölünmesinin (eğitim, doğrulama, test) en başta yapılması ve test verisinin model geliştirme ile doğrulama süreçlerinden tamamen izole

tutulmasıdır. Çapraz doğrulama kullanılacaksa, her katlamada veri ön işleme ve değişken seçiminin sadece o katlamanın eğitim verisi üzerinde uygulandığına dikkat edilmelidir. Bu önlemlerin alındığı açıkça raporlanmalıdır (Gallifant ve ark., 2025).

7.3. Model Performansı ve Değerlendirmesi ile İlgili Hatalar

- **Uygun olmayan veya sınırlı metrik kullanımı:** Sadece AUC-ROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve, AUC-ROC) gibi tek bir metrik raporlamak, özellikle dengesiz veri setlerinde yanıltıcı olabilir. Kalibrasyon analizinin yapılmaması da önemli bir eksiklik (Van Calster ve ark., 2019). Bu nedenle çalışmanın amacına ve veri yapısına uygun olarak AUC-ROC, Area Under the Precision-Recall Curve (AUC-PR), duyarlılık, özgüllük, pozitif/negatif tahmin değeri, F1 skoru, Brier skoru gibi birden fazla performans ölçütü güven aralıkları ile birlikte raporlanmalıdır. Ayrıca model tahminlerinin gerçek sonuçlarla uyumunu gösteren kalibrasyon eğrileri ve ilgili istatistikler sunulmalı; metrik seçiminin gerekçesi açıklanmalıdır (Collins ve ark., 2015; Collins ve ark., 2024).
- **Yalnızca iç doğrulama yapılması (dış doğrulama eksikliği):** Model performansının sadece eğitim verisi veya aynı kaynaktan gelen bir test alt kümesi ile değerlendirilmesi, modelin farklı popülasyon veya ortamlardaki genel performansı hakkında bilgi vermez (Steyerberg ve ark., 2013). Çözüm olarak, mümkünse model tamamen bağımsız bir dış doğrulama kohortunda test edilmelidir. Bu mümkün değilse bu eksiklik sınırlılıklar bölümünde açıkça belirtilmeli ve gelecekte harici doğrulama yapılması gereği vurgulanmalıdır. Alternatif olarak, modelin güvenilirliğini değerlendirmek için *bootstrap* veya tekrarlı çapraz doğrulama gibi yöntemler uygulanabilir (Collins ve ark., 2015).
- **Modelin paylaşılması veya yeniden kullanım için detay sunulmaması:** Geliştirilen modelin (örneğin, bir regresyon modelinin katsayıları, bir karar ağacının kuralları veya eğitilmiş bir AI modelinin ağırlıkları) başkaları tarafından kullanılması veya incelenmesi için erişilebilir olmaması ya da modelin nasıl kullanılacağına dair yönergelerin sunulmaması önemli bir hatadır. Çözüm, modelin tam spesifikasyonunun (mümkünse matematiksel denklemi veya kural seti) veya eğitilmiş model dosyasının kendisinin (örneğin, herkese açık bir depo aracılığıyla) paylaşılması ve modelin nasıl kullanılacağına dair talimatların sağlanmasıdır. Bu yaklaşım, çalışmanın tekrarlanabilirliğini ve modelin pratik uygulamasını kolaylaştırır (Collins ve ark., 2015; Collins ve ark., 2024).

7.4. Yorumlama, Sınırlılıklar ve Etik Hususlarla İlgili Hatalar

- **Modelin yorumlanabilirliğinin ihmal edilmesi:** “Kara kutu” modellerde (özellikle derin öğrenme veya bazı LLM uygulamalarında) modelin nasıl tahmin yaptığına dair hiçbir açıklama sunulmaması, klinisyenlerin modele güvenmesini ve onu anlamasını zorlaştırır (Lambert ve ark., 2024). Çözüm olarak SHAP, LIME gibi modelden bağımsız yorumlama yöntemleri veya modele özgü dikkat mekanizmaları kullanılarak modelin hangi özellikleri ne ölçüde kullandığı gösterilmeli ve elde edilen açıklamalar klinik bağlamda anlaşılır şekilde yorumlanmalıdır (Collins ve ark., 2024). TRIPOD-LLM rehberi de LLM modelleri için benzer yorumlanabilirlik çabalarını teşvik etmektedir (Gallifant ve ark., 2025).
- **Sınırlılıkların ve yanlılıkların yüzeysel tartışılması:** Çalışmanın metodolojik sınırlılıkları, veri kaynaklarındaki potansiyel yanlılıklar (örneğin, seçim yanlılığı veya spektrum yanlılığı) ve algoritmanın neden olabileceği yanlılıklar derinlemesine ele alınmadığında modelin güvenilirliği sorgulanır (Ferrara, 2024). Modelin farklı alt gruplardaki performansı değerlendirilmezse adalet (fairness) konusu belirsiz kalır. Çözüm, kapsamlı bir sınırlılıklar bölümü yazarak potansiyel yanlılık kaynaklarını ve bunların sonuçlara etkilerini dürüstçe değerlendirmektir. Modelin farklı demografik gruplardaki adilliği analiz edilip raporlanmalıdır (Collins ve ark., 2015; Collins ve ark., 2024). TRIPOD-LLM rehberi de LLM'lere özgü yanlılık ve sınırlılık tartışmalarını vurgular (Gallifant ve ark., 2025).
- **Etik ve gizlilik konularının ihmal edilmesi:** Etik kurul onayı, bilgilendirilmiş onam ve hasta verilerinin gizliliğini korumak için alınan önlemler hakkında bilgi verilmemesi; özellikle LLM modellerinde, modelin eğitim verilerini “ezberleyerek” hassas bilgileri sızdırma riskinin göz ardı edilmesi kritik bir hatadır (Omiye ve ark., 2024). Çözüm, çalışma için alınan etik kurul onayı ve hasta onamının belirtilmesi; hasta verilerinin gizliliğini korumak için uygulanan yöntemlerin (örneğin, verilerin anonimleştirilmesi) açıklanmasıdır (Collins ve ark., 2024). Modelin sorumlu geliştirilmesi ve kullanılması için ortaya çıkan etik çıkarımlar tartışılmalı; LLM'lerde olası veri ezberleme ve hassas bilgi sızdırma riskleri TRIPOD-LLM rehberi ışığında ele alınmalıdır (Gallifant ve ark., 2025).

Bu yaygın hatalardan kaçınmak, araştırmacıların TRIPOD+AI ve TRIPOD-LLM rehberlerindeki maddeleri titizlikle uygulamaları, çalışmalarını eleştirel bir gözle değerlendirmeleri ve raporlamada şeffaflığı

önceliklendirmeleri ile mümkündür. Ayrıca dergi editörleri ve hakemler de bu standartların uygulanmasını talep ederek iyi raporlama uygulamalarının alanda yerleşmesine önemli katkı sağlayabilir.

8. Gelecekteki Yönelimler ve Sonuç

Klinik AI ve ML alanı baş döndürücü bir hızla gelişmeye devam etmektedir. Yeni algoritmalar, daha büyük ve karmaşık veri kümeleri ve yenilikçi uygulamalar sürekli ortaya çıkmaktadır. Bu dinamik ortamda, geliştirilen tahmin modellerinin şeffaf, tekrarlanabilir ve güvenilir bir şekilde raporlanması, bilimin ilerlemesi ve bu teknolojilerin hasta yararına güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için her zamankinden daha kritik bir öneme sahiptir (Moher ve ark., 2014; Van Calster ve ark., 2019).

TRIPOD+AI ve TRIPOD-LLM gibi rehberler bu hedefe ulaşmada önemli araçlardır. Ancak bu rehberler statik belgeler değildir; AI/ML alanındaki gelişmeler ve ortaya çıkan yeni zorluklar karşısında periyodik olarak güncellenmeleri ve genişletilmeleri gerekecektir. Önümüzdeki dönemde raporlama standartlarıyla ilgili aşağıdaki gelişmeler öngörülebilir:

- **Daha Dinamik ve İnteraktif Rehberler:** Raporlama rehberlerinin, araştırmacıların spesifik çalışmalarına yönelik öneriler sunabilen çevrimiçi araçlar veya yazılımlar haline gelmesi beklenebilir.
- **Federatif Öğrenme ve Gizlilik-Koruma Yöntemleri İçin Uzantılar:** Birden fazla kurumun verisini merkezi bir havuz oluşturmadan birleştiren ve veri gizliliğini koruyarak model geliştirmeyi mümkün kılan *federatif öğrenme* gibi teknikler yaygınlaştıkça, bu modeller için özel raporlama standartlarına ihtiyaç duyulacaktır. Benzer şekilde, homomorfik şifreleme ve diferansiyel gizlilik gibi gizliliği koruyan AI uygulamaları için de rehberlerde yeni maddeler geliştirilmesi gerekebilir.
- **Klinik Uygulama ve İzleme Odaklı Raporlama:** Modelin geliştirilip doğrulanmasının ötesinde, gerçek dünyada klinik uygulamaya nasıl entegre edildiği, kullanım sonrasında performansının nasıl izlendiği ve modelin zamanla güncelliğini yitirmemesi (model drift) için nasıl yönetildiği konularında daha ayrıntılı raporlama standartları talep edilebilir. Örneğin “TRIPOD-IMPLEMENT” gibi, uygulama ve izlemeye odaklı bir uzantı rehberi gündeme gelebilir.
- **Hasta ve Kamu Katılımının Raporlanması:** AI modellerinin geliştirme ve değerlendirme süreçlerine hasta ve toplum temsilcilerinin katılımı giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu katılımın nasıl

sağlandığı ve sonuçlara etkisinin nasıl olduğu konusunda raporlama standartları oluşturulabilir.

- ***AI Etiği ve Adillik İçin Derinlemesine Kılavuzlar:*** Algoritmik yanlılık, adillik ve hesap verebilirlik konuları ön plana çıktıkça, bu hususların değerlendirilmesi ve raporlanmasına dair daha detaylı ve spesifik rehberlere ihtiyaç duyulacaktır.

Sonuç olarak, TRIPOD+AI ve TRIPOD-LLM rehberleri klinik AI ve ML tahmin modellerinin raporlanmasında güncel en iyi uygulamaları temsil etmektedir. Bu rehberlere uyum, araştırma kalitesini yükseltir, bilimsel iletişimi kolaylaştırır, yanlılık riskini azaltır ve nihayetinde hastalar için daha güvenli ve etkili AI çözümlerinin geliştirilmesine katkı sunar. Biyoistatistikçiler, veri bilimciler, klinisyenler ve araştırmacılar olarak hepimizin sorumluluğu bu standartları benimsemek, uygulamak ve sürekli iyileştirilmelerine katkıda bulunmaktır. Şeffaflık ve titizlik, AI'nin tıptaki vaadini gerçeğe dönüştürmenin temel taşlarıdır. Bu rehberlerin sağladığı çerçeve sayesinde sadece daha iyi makaleler yazmakla kalmayacak, aynı zamanda daha sağlam bilim yaparak toplum sağlığına daha büyük katkılar sunabileceğiz.

Referanslar

- Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK): explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2012;9(5):e1001216. doi:10.1371/journal.pmed.1001216
- Asgari E, Montaña-Brown N, Dubois M, Khalil S, Balloch J, Yeung JA, Pimenta D. A framework to assess clinical safety and hallucination rates of LLMs for medical text summarisation. *npj Digit Med.* 2025;8(1):274. doi:10.1038/s41746-025-01670-7
- Bathula A, Gupta SK, Merugu S, Saba L, Khanna NN, Laird JR, ve ark. Blockchain, artificial intelligence, and healthcare: the tripod of future—a narrative review. *Artif Intell Rev.* 2024;57(9):238. doi:10.1007/s10462-024-10873-5
- Bischl B, Binder M, Lang M, Pielok T, Richter J, Coors S, Lindauer M. Hyperparameter optimization: foundations, algorithms, best practices, and open challenges. *WIREs Data Min Knowl Discov.* 2023;13(2):e1484. doi:10.1002/widm.1484
- Char DS, Shah NH, Magnus D. Implementing machine learning in health care—addressing ethical challenges. *N Engl J Med.* 2018;378(11):981-983. doi:10.1056/NEJMp1714229
- Collins GS, Dhiman P, Andaur Navarro CL, Ma J, Hooft L, Reitsma JB, ve ark. TRIPOD+ AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ.* 2024;385:e078378. doi:10.1136/bmj-2023-078378
- Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ.* 2015;350:g7594. doi:10.1136/bmj.g7594
- Dennstädt F, Hastings J, Putora PM, Schmerder M, Cihoric N. Implementing large language models in healthcare while balancing control, collaboration, costs and security. *npj Digit Med.* 2025;8:143. doi:10.1038/s41746-025-01476-7
- Ding J, Du J, Wang H, Xiao S. A novel two-stage feature selection method based on random forest and improved genetic algorithm for enhancing classification in machine learning. *Sci Rep.* 2025;15:16828. doi:10.1038/s41598-025-01761-1
- Edin J, Johansson F. Automated medical coding on MIMIC-III and MIMIC-IV: a critical review and replicability study. *Proc ACM SIGIR Conf Res Dev Inf Retr.* 2023:2572-2582. doi:10.1145/3539618.3591918

- Esteve A, Robicquet A, Ramsundar B, Kuleshov V, DePristo M, Chou K, ve ark. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med.* 2019;25(1):24-29. doi:10.1038/s41591-018-0316-z
- Ferrara E. Fairness and bias in artificial intelligence: a brief survey of sources, impacts, and mitigation strategies. *Sci.* 2024;6(1):3. doi:10.3390/sci6010003
- Gallifant J, Afshar M, Ameen S, Aphinyanaphongs Y, Chen S, Cacciamani G, ve ark. The TRIPOD-LLM reporting guideline for studies using large language models. *Nat Med.* 2025;31(1):60-69. doi:10.1038/s41591-024-03425-5
- Heus P, Reitsma JB, Collins GS, Damen JA, Scholten RJ, Altman DG, ve ark. Transparent reporting of multivariable prediction models in journal and conference abstracts: TRIPOD for abstracts. *Ann Intern Med.* 2020;173(1):42-47. doi:10.7326/M20-0193
- Ilemobayo A, Durodola O, Alade O, Awotunde OJ, Adewumi TO, Falana O, Ogungbire A, Osinuga A, Ogunbiyi D, Ifeanyi A, Odezuligbo IE, Edu OE. Hyperparameter tuning in machine learning: a comprehensive review. *J Eng Res Rep.* 2024;26(6):388-395. doi:10.9734/jerr/2024/v26i61188
- Karrar AE. The effect of using data pre-processing by imputations in handling missing values. *Indones J Electr Eng Inform.* 2022;10(2):375-384. doi:10.52549/ijeci.v10i2.3730
- Lambert B, Forbes F, Doyle S, Dehaene H, Dojat M. Trustworthy clinical AI solutions: a unified review of uncertainty quantification in deep learning models for medical image analysis. *Artif Intell Med.* 2024;150:102830. doi:10.1016/j.artmed.2024.102830
- Marcy A, Arjmand P, Alerab ADS, Eslami MJ, Saad AM, Sanchez N, ve ark. Explainability, transparency and black box challenges of AI in radiology: impact on patient care in cardiovascular radiology. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2024;55(1):183. doi:10.1186/s43055-024-01356-2
- Moher D, Altman DG, Schulz K, Simera I, Wager E. Importance of transparent reporting of health research. In: *Guidelines for Reporting Health Research: A User's Manual.* Chichester: Wiley; 2014:4-6. doi:10.1002/9781118715598.ch1
- Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Vergouwe Y, Mallett S, Collins GS, ve ark. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):W1-W73. doi:10.7326/M14-0698
- Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C, Mullainathan S. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science.* 2019;366(6464):447-453. doi:10.1126/science.aax2342

- Omiye JA, Gui H, Rezaei SJ, Zou J, Daneshjou R. Large language models in medicine: the potentials and pitfalls: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2024;177(2):210-220. doi:10.7326/M23-2772
- Saito T, Rehmsmeier M. The precision-recall plot is more informative than the ROC plot when evaluating binary classifiers on imbalanced datasets. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118432. doi:10.1371/journal.pone.0118432
- Salih AM, Raisi-Estabragh Z, Galazzo IB, Radeva P, Petersen SE, Lekadir K, ve ark. A perspective on explainable artificial intelligence methods: SHAP and LIME. *Adv Intell Syst*. 2025;7(1):2400304. doi:10.1002/aisy.202400304
- Shool S, Adimi S, Amleshi RS, Bitaraf E, Golpira R. A systematic review of large language model (LLM) evaluations in clinical medicine. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2025;25:117. doi:10.1186/s12911-025-02954-4
- Steyerberg EW, Moons KGM, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, ve ark. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001381. doi:10.1371/journal.pmed.1001381
- Stiglic G, Kocbek P, Fijacko N, Zitnik M, Verbert K, Cilar L. Interpretability of machine learning-based prediction models in healthcare. *WIREs Data Min Knowl Discov*. 2020;10(5):e1379. doi:10.1002/widm.1379
- Thirunavukarasu AJ, Ting DSJ, Elangovan K, Gutierrez L, Tan TF, Ting DSW. Large language models in medicine. *Nat Med*. 2023;29(8):1930-1940. doi:10.1038/s41591-023-02448-8
- Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7
- Van Calster B, McLernon DJ, van Smeden M, Wynants L, Steyerberg EW. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC Med*. 2019;17:230. doi:10.1186/s12916-019-1466-7
- Vrdoljak J, Boban Z, Vilović M, Kumrić M, Božić J. A review of large language models in medical education, clinical decision support, and healthcare administration. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(6):603. doi:10.3390/healthcare13060603
- Wang G, Yang G, Du Z, Fan L, Li X. ClinicalGPT: large language models finetuned with diverse medical data and comprehensive evaluation. *arXiv e-prints*. 2023;arXiv:2306.09968. doi:10.48550/arXiv.2306.09968
- Xiao X, Zhang Y, Xu J, Ren W, Zhang J. Assessment methods and protection strategies for data leakage risks in large language models. *J Ind Eng Appl Sci*. 2025;3(2):6-15. doi:10.70393/6a69656173.323736

Fokal Kortikal Displazide Epilepsi Cerrahisi 8

Gönül Güvenç¹

Özet

Fokal kortikal displazi nöronal migrasyon bozuklukları içinde en sık görülen epilepsi ilişkili gelişimsel lezyondur. Özellikle çocukluk çağında en sık dirençli epilepsi sebebidir. Fokal kortikal displazi histopatolojik olarak korteksin dislaminasyonu zemininde gelişen atipik dev nöronlar ve heterotopia ile karakterizedir. Eğer manyetik rezonans görüntülemeye görüntülenebilir lezyon varsa cerrahi tedavi ile nöbetsizlik oranı %80'lere ulaşabilmektedir. Histopatolojik olarak var olmasına rağmen manyetik rezonans görüntülemeye görünür olmayan negatif olgularda cerrahi tedaviye rağmen nöbetsizlik oranı %30'lar dolayındadır.. Manyetik rezonans görüntüleme negatif olgular invaziv elektroensefalografi monitörizasyonu gerektirir. Günümüzde gelişmiş nörogörüntüleme yöntemleri ve güvenli cerrahi teknikler kullanılabilir olmakla birlikte halen fokal kortikal displazinin tedavisinde güçlükler devam etmektedir. Bu yazıda kortikal displazide cerrahi adayı hasta seçiminde kullanılan yöntemler ve cerrahi yaklaşımların gözden geçirilmesi amaçlandı.

1. Giriş

Nöronal migrasyon bozuklukları (NMB), bir çok spesifik moleküler bağlayıcılar , reseptörler, genlerin kontrolünde ilerleyen ve gestasyonun 7-24. haftaları arasında gerçekleşen, hücre çoğalması (nörogenesis), nöronal proliferasyon (nöroglial farklılaşma), nöronal migrasyon ve postmigratuar kortikal organizasyonun herhangi bir evresinde aksama sonucu meydana gelen malformasyonlardır (1). Doe ve Goodman tarafından 1985'de kortikal gelişimin evrenmesi tarif edilmiştir. Nöronal gelişimin her bir evresinin hiyerarjik bir düzenle gerçekleştiği , bu evrelerden herhangi birinde aksama olmadığı takdirde nöronal göçün sorunsuz bittiği belirtilmektedir (2,3).

Kortikal Displazi (FKD) ise NMB içinde epilepsi ile ilişkili, en sık görülen anomali alt grubudur. Epilepsi cerrahisi alanında özellikle

1 Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Muğla/ Türkiye, drgonul35@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9382-8610

ekstratemporal epilepside son derece önemli bir yeri vardır. Bunun nedeni, epilepsi hastalarında sık görülen lezyonlardan biri olmasıdır. Bununla birlikte günümüzde gelişmiş nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılabiliyor olmasına rağmen displastik korteksin sınırlarının tespitini yapmak güçtür. Aynı zamanda lezyonun fonksiyonel alanları içine alması ve yakın olması durumunda epileptojenik zonun tespiti ve cerrahisi zorlaşmakta bazende mümkün olmamaktadır. Epilepsi cerrahisi uygulamaları içinde hasta seçimi kriterleri, tanı yöntemleri, invaziv monitörizasyon gerektirmesi , cerrahi güçlüğü ve cerrahi sonuçları ile FKD tanılı hastalar en zor , daha az yüz güldürücü grubu oluşturur.

2. Embriyoloji ve Nöronal Migrasyon Bozukluklarının Sınıflaması

Gestasyonun 7. haftasında lateral ventrikül duvarında subependmal tabakada yer alan genç nöronların proliferasyonu başlar. Proliferasyonun başladığı bu tabakaya *germinal matriks* denir. Germinal matriksdeki başlangıç hücreleri nöron ve glialara döner. Fetüsün beynindeki nöron öncü hücrelerin başka bir hücreye dönüşmeden yaptıkları göçe *nöronal göç* denir. Nöronlar serebral korteksi oluşturmak için ventriküler zondan pial yüzeye kadar belli bir mesafeyi aşarlar. Nöronal migrasyon karışık bir süreçtir. Ardışık ve kimi zaman eş zamanlı aşamalarla seyreder. Her aşamaya özgü spesifik gen kontrolü altındadır. Hücre çoğalması aşaması gestasyonun 5-16.haftalar arasında, nöronal migrasyon aşaması 6-20.haftalar arasındadır. Sonra 16-24.haftalarda nöroglial farklılaşma aşamasına geçer ve 16-24.haftalarda postmigratuar kortikal organizasyon gerçekleşerek tamamlanmış olur. Tüm bu süreçte proteinler ve onları kontrol eden genler aktif rol oynar ve gestasyonun 7-24.haftalar arasında gerçekleşir. Bu sürecin zararlanması serebral kortikal gelişimsel malformasyon spektrumundaki oldukça geniş bir malformasyon grubuna neden olur. Genetik defektler, enfeksiyon, iskemi,maternal travma, toksinler, metabolizma hastalıkları ve açıklanamayan bir çok neden NMB'a sebep olabilir. Bu bozukluklar değişik histopatolojik lezyonlarla sonlanabilir.

Barkovich 1993'de gelişim sürecinin en erken aşamasındaki bozulmaya göre bir sınıflama tanımladı. 2012 'de genetiğe dayalı sınıflamayı tanımlayarak güncellediler. Devam eden keşifler nedeniyle genetiğe dayalı sınıflamanın sürekli revize edilmesi gerektiğini önerdiler (4,5,6).

Bu bakış açısıyla NMB üç ana başlık ve alt grupları şeklinde gruplanmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1: Nöronal Migrasyon Bozuklukları Sınıflaması (Barkovich, 1993)

NÖRONAL MİGRASYON BOZUKLUKLARI		
I -Anormal nöroglial proliferasyon	A-Azalmış proliferasyon	A 1 -Mikrosefali A2 - Polimikrogiri
	B-Artmış proliferasyon	B1- Megalensefali
	C-Düzensiz proliferasyon	C1-Kortikal displazi (Balon hücreli) C2-emimegalensefali
II-Anormal nöronal migrasyon	A-Lisensefali B-Heterotopya	
III-Anormal kortikal organizasyon	A-Skizensefali B-Polimikrogiri C- Kortikal displazi (Non-balon) D-Mikrodisgenezi	

Tüm bu malformasyonların gruplandığı tablolarda kortikal displazi için ilk yıllarda kortikal diplazi, kortikal disgenezi gibi tanımlamalar kullanıldı. Displazi terimi ilk defa 1971 yılında Taylor ve arkadaşları tarafından “birinci molaküler tabaka hariç tüm tabakalarda düzensiz, kaotik, büyük aberan nöronların görülmesi” olarak tanımlanmış ve halen yaygın şekilde kullanılmaktadır (7). Epilepsi cerrahisindeki özel yeri nedeniyle fokal kortikal displazinin üzerinde yoğunlaşılsa da, bu lezyonlar geçiş gösterebilen ve bir arada bulunabilen lezyonlardır. Rezeksiyon materyallerinin histopatolojik incelemelerinde özellikle FKD, heterotopi ve mikrodisgenezinin birlikte görüldüğü olgular sıktır.

3.Fokal Kortikal Displazi Histopatolojik Sınıflama

NMB oldukça geniş bir dizi histopatolojik anormallığı kapsar. Kortikal displazide histolojik tanı kriteri olarak saptanan bulgular, disorganizasyon zemininde görülen dismorfik nöronlar, balon hücreleri, atipik dev hücreler, immatür nöronlar ve heterotopik nöronlardır. Bunların hepsi bir arada olabileceği gibi yalnızca dislaminasyon yada bir kaç bir arada görülebilir (8). Taylor epilepsi cerrahisi uygulanan 10 epileptik hastanın rezeksiyon materyalleri için, elle muayene veya çıplak gözle tespit edilemeyen ancak mikroskopik incelemelerde bir mikroskopik anormallik vardı diye belirtmiştir. Histolojik olarak büyük tuhaf nöronlar, vakaların çoğunda ilk kortikal tabaka

hariç tüm tabakalara dağılmıştı, vakalarda muhtemelen glial kökenli grotesk hücrelerde etkilenen korteksin altındaki beyaz akmaddede bulunuyordu, bu tür anormallik bir malformasyon gibi görünüyor, tuberoskleroza andırıyor diye rapor etmiştir. Yazısının sonunda ‘ bu kümelenmiş egzotik sinir hücresi popülasyonları belirli fokal epilepsi formlarının elektriksel ve klinik belirtilerinin temelini oluşturmaktadır’ diyerek ilk kortikal displazi teriminin tanımlamasını yapmıştır (9).

Palmini ve Lüders 2002’de kortikal gelişim anormalliklerinin dirençli epilepsinin önemli bir nedeni olduğunu ve genellikle cerrahi tedavi düşünülmesine yol açtığını belirterek, histopatolojik , görüntüleme ve mümkünse klinik/ elektrofizyolojik özellikleri içeren pratik bir sınıflandırma gerektiğini, böylelikle cerrahi stratejilerin belirlenebileceğini, tıbbi ve cerrahi prognozlarının öngörülebileceğini vurgulamışlardır. Bu tür bir sınıflandırma şemasında kortikal displazi sınıflanmasına vurgu yapmışlar ve öneri sunmuşlardır (10). Bu FKD sınıflandırması aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 2).

Tablo 2: Fokal Kortikal Displazi’de Palmini Sınıflaması

FOKAL KORTİKAL DİSPLAZİ	
Fokal Kortikal Displazi Tip 1	Fokal Kortikal Displazi Tip 2
Tip I A : Dislaminasyon	Tip II A : Dislaminasyon + Dismorfik nöronlar
Tip I B : Dislaminasyon + Dev/ İmmatür nöronlar	Tip II B : Dislaminasyon + Dismorfik nöronlar + Balon hücreleri

Palmini 2004 yılında epilepsi ilişkili kortikal displaziler ile ilgili sınıflandırma konusunda tutarlı bir terminoloji için zorluklar yaşandığını FKD ile ilgilenen epileptologlar, nöroradyologlar ve nöropatologların bu sorunu gözden geçirmeleri gerektiğini tekrar vurguladığı yazısında ; serebral kortekste karşılaşılan anormal hücreler için özel bir terminoloji gerektiğini, mikrodigenezi teriminin terkedilmesini, FKD heterojen terimi altındaki histopatolojik özelliklerin basit bir sınıflandırma tekrar önermişlerdir. Palmini ve arkadaşlarının önerdiği bu sınıflama halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

4.Klinik Özellikler

Çoğu malformasyonda olduğu gibi FKD insidansı bilinmemektedir. Gelişmiş nöroradyolojik yöntemlerinin kullanılmaya başlamasından önce FKD tanısı , çıkarılan cerrahi dokunun histopatolojik incelemesi ile konulabiliyordu. 7374 olguluk bir otopsi serisinde %1,7 ‘inde FKD bildirilmiştir . Epilepsili hastalarının % 46,5’inde saptanmıştır. Diğer

yandan kranial MRG’de kortikal displazis olan olguların %77-90’ı nöbetlere sahiptir. FKD’in klinik özelliklerine bakıldığında; displastik alan çok büyük olmadığı sürece ağır nörolojik kayıp olmaz. İlk cerrahi serilere bakıldığında, temporal lob cerrahisi daha fazla yapıldığından daha çok temporal lobda görüldüğüne dair kanı vardı. Ancak sonraki çalışmalarda frontal ve santral lobda sık görüldüğü bildirilmektedir (11,12,13). Ekstratemporal kortikal displazili hastalarda daha erken yaşta, daha dirençli nöbetler ve daha yüksek oranda mental retardasyon ve gelişim geriliği dikkat çekmektedir. Epilepsinin başlangıç yaşı ilk dekatda erken çocukluk dönemindedir. Daha ileri yaşda başlangıç nadirdir (14). Hastalarda birden fazla nöbet tipi görülebilir. Parsiyel nöbetler sıktır. Palmini’nin bir serisinde santral bölgedeki displazilerde tonik yada atonik düşme nöbetleri daha sık olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada %15,8 oranında status epileptikus bildirilmiştir. FKD en epileptojenik ve antiepileptik tedaviye dirençli lezyonlardır. Bu hastalarda yüksek oranda jeneralize tonik klonik nöbetlere dönüş görülebilir.

5.Fokal Kortikal Displazide Epilepsi Cerrahisi

Yukarıda da belirtildiği gibi , FKD çocukluk yaş grubunda epilepsiye neden olan , bu grupta en sık görülen gelişimsel anomalidir. Bu grup hem hasta seçimi hem de cerrahi tedavisi açısından en güç olan gruptur. Nöbet kontrolünde başarı doğru hasta seçimine bağlıdır. Doğru hasta seçiminde, lezyon ve epileptojenik zon ilişkisinin semiyolojik, elektrofizyolojik ve radyolojik olarak doğru tanımlanması ve cerrahi rezeksiyon sınırlarının fonksiyonel defisit yaratmayacak şekilde yapılabilir olmasıdır.

5.1.Preoperatif İncelemeler

Preoperatif değerlendirmede ilk aşama nöbetlerin klinik, semiyolojik değerlendirilmesi, displastik alanın elektrofizyolojik ve radyolojik olarak gösterilmesidir. Eğer yapısal radyolojik incelemeler nöbet semiyolojisi ve EEG ile uyumluysa cerrahiye aday kabul edilir. Yapılacak olan cerrahide hedef histolojik ve elektrofizyolojik olarak anormal korteksin yani lezyonel ve epileptojenik zonun haritalanmasıdır. Bu amaçla yapılan incelemeler şunlardır.

5.1.1.Uzun süreli video-EEG monitörizasyon

Epilepsiye sahip hastaların iktal ve interiktal skalp video-EEG monitörizasyonu tanıda altın standarttır. FKD’de skalp EEG aktivitesi devamlı, ritmik yavaş keskin ve diken şeklindedir (15). İktal deşarjların patognomonik olarak düşük amplitüdürlü hızlı ritimleri takiben orta amplitüdürlü ritmik aktivite gösterdiği ve bu bulgunun yüksek oranda epileptojenik

olduğu düşünülmüştür. Elektrokortikografi yapılırken displastik korteksin üzerinde devamlı diken dalga aktivitesi görülür. Bu bulgu tüm hastaların %67'sinde izlendiği bildirilmiştir (16). Bu durum kortikal tümörlerde görülmez. Bu bilgilerle nöbet başlangıç alanı lateralize ve lokalize edilir. Kortikal displazi dirençli parsiyel epilepsilerle ilişkilidir. Bu yüksek dereceli epileptojenik aktivitenin EEG karşılığını, intraoperatif elektrokortikografi sırasında doğrudan displastik alandan kaydedilen sürekli veya sık ritmik deşarjlarla tanımlandı. FKD'nin epileptojenik olduğunu ve bu intrinsik epileptojenik displazik kortikal dokunun intraoperatif elektrokortikografi ile tanımlanmasının en iyi nöbet kontrolü için eksizyonun kapsamını belirlemede kritik olduğu düşünüldü (17). Ritimli epileptiform deşarjlar bulunduğunda fokal kortikal displazi lezyonlarının mevcut olması muhtemeldir (18). Skalp elektrotları ile yapılan EEG epileptojenik alanı lokalize etmede yetersiz kaldığında invaziv EEG yapılmalıdır. Bu teknikde subdural grid ve strip elektrotlar kullanılarak, gerektiğinde derin elektrotlar epileptojenik olduğu düşünülen kortikal yüzeye yerleştirilir. Hastanın EEG ve video kayıtları bu elektrotlar aracılığı ile yapılır. Ayrıca bu teknikle ekstraoperatif olarak nöbet kaydı almaya, kortikal stimülasyonla fonksiyonel haritalamaya da olanak sağlar.

5.1.2. Görüntüleme yöntemleri

FKD değerlendirilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) en sık kullanılan en yararlı görüntüleme yöntemidir. Ancak her türlü sekans kullanımına rağmen az olmayan sıklıkta lezyonu göstermede yetersiz kalabilir. Yapısal ve fonksiyonel MRG teknikleri ile kortikal displazi tanısı %50-70'lere ulaşır. Yüksek rezolüsyonlu MRG teknikleri mutlaka gereklidir. Anormal giral yapılar, sulkusların yüzeyleşmesi, kortikal kalınlık artışı, gri beyaz cevher ayrımının bozulması, T2 ağırlıklı çekimlerde artmış subkortikal intensite en çok izlenen MRG bulgularıdır. Derin bir sulkusun içinde yer alan FKD tip II dahil olmak üzere ince FKD'ler genellikle gözden kaçırılır ve özel MRG dizilerin ve işleme yöntemlerinin kullanılmasını gerektirir. 7 Tesla MRI'nin ek değeri henüz kanıtlanmamıştır (19).

Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri arasında fonksiyonel MRG en çok kullanılandır. Non invaziv fonksiyonel haritalamaya olanak sağlar. Ayrıca cerrahi alan komşuluğundaki fonksiyonel korteks alanlarının belirlenmesinde kullanılır. Fonksiyonel MRG dışında SPECT, PET, iktal SPECT/MRG füzyonu olan SISCOM giderek artan oranda kullanılmaktadır (20).

Brazdil ve arkadaşları MRI-negatif fokal epilepsi hastalarında çeşitli ileri düzey fonksiyonel, metabolik ve yapısal nörogörüntüleme tekniklerinin

sonuçları arasındaki uyumu araştırmak üzere yaptıkları çalışmanın sonuçlarına bildirdiler. Çalışmalarında sırasıyla altı ileri düzey nörodiagnostik teknik uyguladılar (SISCOM, İktal FDG-PET, İKTAL f-MRG, postiktal difüzyon ağırlıklı görüntüleme, voxel tabanlı morfometri ve MRG spektroskopisi). İnvaziv EEG kayıtlarının çoğu nörogörüntülemenin anormal bulgular gösterdiği bölgede epileptojenik alanı ortaya çıkardığını, uyumlu olduğunu, bu verilerle cerrahi rezeksiyon yapıldığını ve cerrahinin nöbetsizlikle sonuçlandığını bildirdiler. Histopatolojik bulgular hafif fokal kortikal displazi gösterdiğini belirttiler (21). Son yıllarda FDG-PET/MR füzyon tekniği ile geliştirildiğinden FKD için, özellikle FKD tip 1 ve normal MRG'ye sahip hastalarda %98'e kadar daha yüksek hassasiyet sağlamıştır (22).

Magnetoensefalografi (MEG) korteks tarafından indüklenen manyetik alanın kaydedilmesiyle beynin elektriksel aktivitesini gösteren invaziv olmayan tekniktir. MEG ile MRG görüntüleri birleştirilerek , özellikle odak boyutunu değerlendirmede yararlı bulunmuştur (23).

5.2.Cerrahi yaklaşım

Cerrahi adayı kabul edilen hastalar önce MRG pozitif ve MRG negatif olarak gruplandırılır. MRG negatif olan hasta grubu cerrahi karar açısından en zor gruptur. MRG de FKD görünür olan grup ise cerrahi açıdan daha az komplikedir. Eğer bu hastaların, nöbet semiyolojisi, EEG, MRG bulguları ile korele ise cerrahi rezeksiyon planlanır. Burada sorun rezeksiyon sınırlarının planlanabilmesidir. Bu planlamayı epileptojenik zon ve fonksiyonel alanların ilişkisi belirler. Eğer belirlenen epileptojenik alan ve lezyon fonksiyonel alanla üst üste yada yakın ise rezeksiyon alanını invaziv monitörizasyon ve kortikal stimülasyon ile güvenli rezeksiyon sınırlarını belirlemek gerekir. MRG negatif vakalarda invaziv EEG video monitörizasyonu ve PET ile epileptojenik zon tespit edilmelidir. Her iki hasta grubunda rezeksiyon alanının tespitinin ardından bu bilginin ameliyat alanına aktarılması gerekir. Çünkü cerrahi esnasında tümörlerden farklı olarak displastik doku cerrahi sırasında normal beyin dokusundan ayırte edilmesi güç olabilir. Cerrahi esnasında bazı olgularda displastik alanlar, avasküler, normale göre daha yassı görünümde giruslar olarak ayırte edilebilir. Cerrahi esnasında anormal görünüm oranı %42 olarak bildirilmektedir (17). Yarıya yakın olguda cerrahi esnasında anormal görünüm tespit edilemez. FKD'de cerrahi teknik esas olarak displastik alanın subpial rezeksiyonudur. Eğer displastik lezyon fonksiyonel alanlar içinde de devam ediyorsa "multipl subpial transseksiyon (MST) tekniği kombine edilebilir.

Kortikal displazide diğerk bir sorun histopatolojik olarak anormal olan alanın , MRG'de ve hatta EEG'deki alanın dışına taşmasıdır. Bu hastalarda tespit edilen odak ve lezyon çıkarılsa bile tam nöbetsizlik sağlanamayabilir. Bu durumda aşamalı rezeksiyon yada ekstansif rezeksiyon yaklaşıma ihtiyaç duyulabilir. Bu yaklaşımda ilk aşamada invaziv monitörizasyon için subdural elektrotlar yerleştirilir, kraniotomi kapatılır hasta monitorizasyona alınır, tamamlandıktan sonra tekrar ameliyata alınır ve epileptik odak rezeksiyon edilir. Bu aşamada rezeksiyon alanı çevresine tekrar subdural elektrotlar yerleştirilir. Hasta ikinci kez invaziv monitörizasyona alınır. Bu sırada yeni epileptojenik alan tespit edilirse üçüncü aşamada tekrar ameliyata alınır, elektrotlar kaldırılır, rezeksiyon uygulanır. Ekstensif rezeksiyon tekniğinde ise rezeksiyon sınırlarında frozen örneği eşliğinde , örnekler normal beyin dokusu alanına ulaşana kadar rezeksiyona devam edilir yada peroperatif elektrokoktografisi eşliğinde kayıtlarda tüm anormal aktivite alanlarını içine alacak şekilde rezeksiyon gerçekleştirilir (24). Rezektif cerrahi, lezyonun yeri, derecesi ve histopatolojik anormalliklerin kapsamına bağılı olarak, birçok medikal tedaviye dirençli hastada nöbet sıklığını ortadan kaldırabilir veya önemli ölçüde azaltabilir. En iyi sonuçlar, hem MRP'de görülebilen lezyonun hem de iktal elektroensefalografik aktivite gösteren kortikal alanların tam veya büyük ölçüde çıkarılması durumunda elde edilir. Bu, histopatolojik anormallik derecesi hafif ila orta derecede olduğunda veya lezyon temporal lobda olduğunda daha olasıdır. Daha şiddetli histopatolojik anormallikler ve merkezi insular veya çok loblu lezyonlar genellikle daha az olumlu sonuçlara yol açar. Çünkü ya görselleştirilen lezyonun büyük çıkarılması pratik değildir ya da lezyon mikroskopik olarak MRG'de gösterilenden daha geniştir. FKD ilişkili infantil spazmlar ve hemimegalensefali hastaları için çok loblu rezeksiyon veya hemisferektomi genellikle nöbet kontrolünde dramatik bir iyileşme ile ilişkilidir. Seçilmiş, inatçı düşme nöbetleri olan yaygın FKD'li hastalarda kallozotomi yapılabilir (25).

Cerrahi tedavi de lezyon rezeksiyonu, lobektomiler ve hatta hemisferektomiler yapılmaktadır. Daha sınırlı ameliyatlar yaşlı hastalarda, genellikle temporal lob içinde yer alan FKD tip I'de yapılmaktadır (26). Daha genç hastalar genellikle FKD tip II'ye sahiptir. Bu lezyonlar daha yaygın ve sıklıkla ekstraparotardir. Ekstraparot olarak sıklıkla frontal lobdadır. Bu durumda hemisfer dominansına göre lobektomiler planlanabilir. Literatüre göre rezeksiyon cerrahisi ile %60-80 nöbet kontrolü sağlanmaktadır. En iyi prognoz faktörü total rezeksiyondur. Total rezeksiyon tanımı MRG'de görülebilen lezyonun veya EEG ile belirlenen epileptik odakların total çıkarımıdır (27). Tüm bunlara rağmen FKD'de tam nöbetsizlik oranı %30-60 arasında değişmektedir. Eğer MRG'de lezyon varsa nöbetsizlik oranı

%80'lere ulaşabilmektedir. MRG negatif olgularda bu oran %30'lara kadar düşmektedir. Bir diğer prognoz faktörü PET'dir. Eğer PET'de hipometabolik alan varsa ve EEG , MRG , nöbet semiyolojisi ile uyumlu ise nöbetsizlik oranı %75, PET bulguları körele değilse %30 olarak bildirilmektedir (28). Sonuç olarak güvenli cerrahi tekniklere ve gelişmiş nörogörüntüleme yöntemlerine rağmen FKD'nin tedavisinde güçlükler devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Lois C, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science*. 1996 Feb 16;271(5251):978-81. doi: 10.1126/science.271.5251.978. PMID: 8584933.
2. Doe CQ, Goodman CS. Early events in insect neurogenesis. I. Development and segmental differences in the pattern of neuronal precursor cells. *Dev Biol*. 1985 Sep;111(1):193-205. doi: 10.1016/0012-1606(85)90445-2. PMID: 4029506.
3. Doe CQ, Goodman CS. Early events in insect neurogenesis. II. The role of cell interactions and cell lineage in the determination of neuronal precursor cells. *Dev Biol*. 1985 Sep;111(1):206-19. doi: 10.1016/0012-1606(85)90446-4. PMID: 4029507.
4. Barkovich AJ, Lyon G, Evrard P. Formation, maturation, and disorders of white matter. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992 Mar-Apr;13(2):447-61. PMID: 1566710; PMCID: PMC8333207.
5. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*. 2012 May;135(Pt 5):1348-69. doi: 10.1093/brain/aws019. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22427329; PMCID: PMC3338922.
6. Rickert CH. Cortical dysplasia: neuropathological aspects. *Childs Nerv Syst*. 2006 Aug;22(8):821-6. doi: 10.1007/s00381-006-0126-3. Epub 2006 Jun 9. PMID: 16763857.
7. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971 Aug;34(4):369-87. doi: 10.1136/jnnp.34.4.369. PMID: 5096551; PMCID: PMC493805.
8. Palmini A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, Tampieri D, Gloor P, Quesney F, Andermann E, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol*. 1995 Apr;37(4):476-87. doi: 10.1002/ana.410370410. PMID: 7717684.
9. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971 Aug;34(4):369-87. doi: 10.1136/jnnp.34.4.369. PMID: 5096551; PMCID: PMC493805.
10. Palmini A, Lüders HO. Classification issues in malformations caused by abnormalities of cortical development. *Neurosurg Clin N Am*. 2002 Jan;13(1):1-16, vii. doi: 10.1016/s1042-3680(02)80002-x. PMID: 11754312.

11. Fauser S, Huppertz HJ, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller DM, Feil B, Rona S, Kurth C, Rating D, Korinthenberg R, Steinhoff BJ, Volk B, Schulze-Bonhage A. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain*. 2006 Jul;129(Pt 7):1907-16. doi: 10.1093/brain/awl133. Epub 2006 May 19. PMID: 16714316.
12. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain*. 1995 Jun;118 (Pt 3):629-60. doi: 10.1093/brain/118.3.629. PMID: 7600083.
13. Gupta A, Carreño M, Wyllie E, Bingaman WE. Hemispheric malformations of cortical development. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6 Suppl 3):S20-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000119805.69632.33. PMID: 15037674.
14. Palmini A, Andermann F, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Andermann E, Wright G. Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: a study of 30 patients. *Ann Neurol*. 1991 Dec;30(6):741-9. doi: 10.1002/ana.410300602. PMID: 1789691.
15. Fauser S, Huppertz HJ, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller DM, Feil B, Rona S, Kurth C, Rating D, Korinthenberg R, Steinhoff BJ, Volk B, Schulze-Bonhage A. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain*. 2006 Jul;129(Pt 7):1907-16. doi: 10.1093/brain/awl133. Epub 2006 May 19. PMID: 16714316.
16. Bautista JF, Foldvary-Schaefer N, Bingaman WE, Lüders HO. Focal cortical dysplasia and intractable epilepsy in adults: clinical, EEG, imaging, and surgical features. *Epilepsy Res*. 2003 Jun-Jul;55(1-2):131-6. doi: 10.1016/s0920-1211(03)00118-9. PMID: 12948622.
17. Palmini A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, Tampieri D, Gloor P, Quesney F, Andermann E, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol*. 1995 Apr;37(4):476-87. doi: 10.1002/ana.410370410. PMID: 7717684.
18. Gambardella A, Palmini A, Andermann F, Dubeau F, Da Costa JC, Quesney LF, Andermann E, Olivier A. Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996 Apr;98(4):243-9. doi: 10.1016/0013-4694(95)00266-9. PMID: 8641147.
19. Urbach H, Kellner E, Kremers N, Blümcke I, Demerath T. MRI of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology*. 2022 Mar;64(3):443-452. doi:

- 10.1007/s00234-021-02865-x. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34839379; PMCID: PMC8850246.
20. Zheng R, Chen R, Chen C, Yang Y, Ge Y, Ye L, Miao P, Jin B, Li H, Zhu J, Wang S, Huang K. Automated detection of focal cortical dysplasia based on magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Seizure*. 2024 Apr;117:126-132. doi: 10.1016/j.seizure.2024.02.009. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38417211.
21. Brázdil M, Mikl M, Chlebus P, Pazourková M, Novák Z, Chrastina J, Prásek J, Bolcák K, Fojtíková D, Horký J, Tomčík J, Lzicarová E, Rektor I. Combining advanced neuroimaging techniques in presurgical workup of non-lesional intractable epilepsy. *Epileptic Disord*. 2006 Sep;8(3):190-4. PMID: 16987739.
22. Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY, Lerner JT, Sankar R, Shields WD, Engel J Jr, Fried I, Miyata H, Yong WH, Vinters HV, Mathern GW. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*. 2008 Nov 11;71(20):1594-601. doi: 10.1212/01.wnl.0000334752.41807.2f. PMID: 19001249; PMCID: PMC2676967.
23. Bast T, Oezkan O, Rona S, Stippich C, Seitz A, Rupp A, Fauser S, Zentner J, Rating D, Scherg M. EEG and MEG source analysis of single and averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2004 Jun;45(6):621-31. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.56503.x. PMID: 15144427.
24. Lüders H, Schuele SU. Epilepsy surgery in patients with malformations of cortical development. *Curr Opin Neurol*. 2006 Apr;19(2):169-74. doi: 10.1097/01.wco.0000218234.67840.cb. PMID: 16538092.
25. Palmini A, Gambardella A, Andermann F, Dubeau F, da Costa JC, Olivier A, Tampieri D, Robitaille Y, Paglioli E, Paglioli Neto E, et al. Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35 Suppl 6:S57-71. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb05989.x. PMID: 8206015.
26. Kim DW, Lee SK, Chu K, Park KI, Lee SY, Lee CH, Chung CK, Choe G, Kim JY. Predictors of surgical outcome and pathologic considerations in focal cortical dysplasia. *Neurology*. 2009 Jan 20;72(3):211-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000327825.48731.c3. Epub 2008 Nov 12. PMID: 19005176.
27. Colombo N, Tassi L, Galli C, Citterio A, Lo Russo G, Scialfa G, Spreafico R. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Apr;24(4):724-33. PMID: 12695213; PMCID: PMC8148665.
28. Alexandre V Jr, Walz R, Bianchin MM, Velasco TR, Terra-Bustamante VC, Wichert-Ana L, Araújo D Jr, Machado HR, Assirati JA Jr, Carlot-

ti CG Jr, Santos AC, Serafini LN, Sakamoto AC. Seizure outcome after surgery for epilepsy due to focal cortical dysplastic lesions. *Seizure*. 2006 Sep;15(6):420-7. doi: 10.1016/j.seizure.2006.05.005. Epub 2006 Jun 19. PMID: 16787751.

Sertoli Hücrelerinin Testis Fonksiyonu, Terapötik Potansiyeli ve Belirteçleri: Tarihsel Perspektif ve Fonksiyonel Değerlendirme

Oya Korkmaz¹

Özet

Sertoli hücreleri, memeli testislerinde germ hücreleriyle doğrudan etkileşim içinde bulunan somatik hücrelerdir. Çeşitli fonksiyonlara sahip olan bu hücreler, spermatojenik hücrelerin spermatozoaya dönüşümünü ve olgunlaşmasını destekleyerek spermatogenez sürecinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu hücrelerin en önemli işlevleri arasında, germ hücrelerine besin sağlamak, puberte öncesi testiste peritübüler miyoid hücrelerin gelişimini desteklemek, testiküler vaskülarizasyonun işlevselliğini sürdürmek ve testis somatik hücrelerinin düzenleyici mekanizmalarında rol almak sayılabilir. Ayrıca, Sertoli hücreleri testiste bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır ve gelişmekte olan germ hücreleri için immünolojik özel bir mikroçevre sağlamaktadır. Bu hücrelerin immünolojik bir mikroçevre oluşturma yeteneği, çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel kullanım alanlarının araştırılmasına yol açmıştır. Yapılan çok sayıda çalışma, Sertoli hücrelerinin diyabet, nörodejeneratif bozukluklar ve spermatogenezin restorasyonu gibi alanlarda terapötik potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır. Erkek üreme hücreleri için önemli bir işlev görmeleri nedeniyle, Sertoli hücrelerinde meydana gelen değişiklikler fertilité üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Mevcut veriler, Sertoli hücrelerinin proliferasyonu ve/veya fonksiyonel olgunlaşmasındaki bozuklukların erkek üreme bozukluklarına yol açabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, testiste Sertoli hücrelerinin gelişimsel, proliferatif ve olgunlaşma durumunun yalnızca fetal dönem, prepuberte, puberte veya yetişkinlik döneminde tanımlanması için değil, aynı zamanda spermatojenik disfonksiyonun altında yatan mekanizmaların teşhis edilmesi amacıyla da uygun bir Sertoli hücresi belirtecinin seçilmesinin büyük önem taşıdığı anlaşılmaktadır. Bu bölümde, Sertoli hücrelerinin keşfi, biyolojik özellikleri, belirteçleri, testisteki spesifik rolleri ve terapötik uygulamaları mevcut bilgiler ışığında özetlenmekte ve kapsamlı bir bakış açısı sunulmaktadır.

1 Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı

1. Giriş

Sertoli hücreleri, testislerdeki seminifer tübüllerin ana yapısal bileşenini oluşturan somatik hücrelerdir ve germ hücrelerinin gelişimi için önemli işlevleri üstlenmektedir. Bu hücreler, testis gelişimi ve spermatogenez için gerekli besinleri sağlayarak spermatojenik hücrelerin desteklenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, Sertoli hücreleri germ hücrelerine immünolojik koruma sağlayarak spermatogenez sırasında ortaya çıkan yeni antijenlerin immün otoreaktiviteyi uyarmasını önler (Kaur ve ark., 2014). Sertoli hücrelerinin işlevleri, germ hücrelerinin hayatta kalması ve fertilitenin sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu hücrelerin fonksiyonlarındaki bozulmalar testiküler patolojilere ve infertiliteye yol açabilmektedir (Sharpe ve ark., 2003; Murphy ve Richburg, 2014).

Sertoli hücreleri, fetal ve prepubertal dönemlerde cinsel farklılaşma ve testis morfogenezinde önemli roller üstlenirken, pubertal ve erişkin dönemlerde spermatojenik hücre fonksiyonlarının başlatılması ve sürdürülmesinde önemli bir görev üstlenmektedir (Griswold, 2018). Sertoli hücrelerinin morfolojisinde, sayısında veya fonksiyonunda meydana gelen anormal değişiklikler, testis fizyolojisinde bozulmalara yol açarak spermatogenez sürecini olumsuz etkileyebilir. Bu hücreler, gelişimsel aşamalarına ve işlevsel özelliklerine bağlı olarak olgunlaşmamış Sertoli hücreleri (fetüsten prepubertal döneme kadar) ve olgun Sertoli hücreleri (pubertal ve postpubertal dönem) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

Yetişkin Sertoli hücreleri, fare modelinde $>3000 \mu\text{m}^3$ hacime ulaşan büyük hücreler olup (Russell ve ark., 1990), seminifer tübüllerin bazal membranı ile temas eden geniş ve yassı bir bazal yüzeye sahip olmanın yanı sıra, lateral ve apikal düzlemlerde kompleks sitoplazmik uzantılar içeren özel bir yapıya sahiptir (Hess ve Vogl, 2015). Bununla birlikte, bir Sertoli hücresine düşen toplam germ hücresi sayısı, türler arası farklılıklar, seminifer tübüllerdeki Sertoli hücresi yoğunluğu, prepubertal dönemde Sertoli hücre proliferasyonunun etkinliği, germ hücrelerindeki apoptoz oranları ve testiküler mikroçevrenin endokrin düzenlemeleri gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Mevcut veriler, testisteki olgunlaşmamış ve olgun Sertoli hücrelerinde spesifik olarak ifade edilen çeşitli genlerin, Sertoli hücrelerinin olgunlaşma süreçlerini ve işlevlerini düzenlediğini ve bu genlerin aynı zamanda Sertoli hücrelerinin farklı gelişim aşamalarına özgü belirteçler olarak kabul edildiğini ortaya koymaktadır. Sertoli hücrelerine özgü bu belirteçler, testisteki diğer hücre tiplerinden ayırt edilmelerini sağlamakla birlikte, erkek üreme bozukluklarında Sertoli hücrelerinin

fonksiyonel durumunun doğru ve etkili bir şekilde belirlenmesine olanak tanımaktadır.

Bu bölümde, Sertoli hücrelerinin keşfi, biyolojik özellikleri, belirteçleri, testisteki spesifik rolleri ve terapötik uygulamaları mevcut bilgiler ışığında ele alınmakta ve kapsamlı bir şekilde incelenmektedir.

2. Sertoli Hücrelerinin Tarihçesi, Yapısı, İşlevi ve Mikroskopik Özellikleri

2.1. Tarihçesi

Sertoli hücreleri, ilk olarak 1865 yılında İtalyan fizyolog ve histolog Enrico Sertoli tarafından memeli testislerinde tanımlanmıştır. Sertoli, çalışmasında bu hücreleri, spermatogenez sürecinde potansiyel bir rol oynayan ve çevrelerindeki testiküler hücrelerle temas halinde bulunan dallanmış yapılar olarak betimlemiştir (Sertoli, 1865). Yetişkin testisinde bu hücrelerin post-mitotik olduğunu öne sürerek, histolojik boyama ve mikroskopik analizler yoluyla spermatogenezin farklı aşamalarında seminifer tübüllere yapısal destek sağladıklarını ve bu sürecin düzenlenmesinde kritik bir işlev üstlendiklerini ortaya koymuştur (Sertoli, 1871).

Viktor von Ebner'in yaptığı çalışmalar, bu hücrelerin, keşfeden bilim insanının adıyla "Sertoli hücreleri" olarak adlandırılmasına zemin hazırlamıştır (von Ebner, 1888). Ancak bu dönemde, E. Sertoli ve V. von Ebner, Sertoli hücrelerinin spermatogenik hücrelerin öncüsü olup olmadığı konusunda bilimsel bir tartışma içindeydiler. E. Sertoli, bu hücrelerin spermatogenik seriye dahil olmadığı görüşünü savunmuş ve zamanla bu hipotez doğrulanmıştır (Sertoli, 1865). Benzer şekilde, V. von Ebner ve bazı arkadaşları, Sertoli hücrelerinin sinsityal bir yapı oluşturduğunu öne sürmüşler (Regaud, 1901), ancak E. Sertoli, bu hücrelerin birbirinden bağımsız olduklarını savunarak ileri sürülen sinsityal modelin geçerliliğini reddetmiştir. E. Sertoli'nin öngörülleri, 1910'daki ölümünden uzun yıllar sonra, modern tekniklerle yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır.

Elektron mikroskopunun bilimsel araştırmalarda kullanılmaya başlanması, testisteki hücre zarlarını ve hücre-hücre etkileşimlerini daha ayrıntılı bir şekilde inceleme imkânı sunmuştur (Chemes, 2013). Bu teknikle gerçekleştirilen çalışmalar, Sertoli hücreleri ile germ hücreleri arasındaki sıkı ve özelleşmiş bağlantıları görselleştirerek, bu hücrelerin spermatogenez sürecindeki kritik rollerini daha iyi anlamamıza olanak tanımıştır.

1990'lı yıllarda, Lonnie Russell, Sertoli hücrelerinin üç boyutlu yapısını detaylandırarak, plazma zarlarının yüksek derecede dallandığını ve bu

sayede germ hücreleriyle geniş bir temas yüzeyi oluşturduklarını ortaya koymuştur (Russell, 1993). Aynı dönemde, testiküler hücre kültürü sistemlerinin geliştirilmesi, Sertoli hücrelerinin saflaştırılmış kültürlerinin elde edilmesine ve in vitro modellerde kapsamlı bir şekilde incelenmesine olanak tanımıştır (Steinberger ve ark., 1964; Dorrington ve ark., 1975). İmmünohistokimyasal ve moleküler biyolojik yöntemlerle birleştirilen bu teknikler, Sertoli hücrelerinin biyolojik işlevleri hakkında yeni bilgilerin elde edilmesini sağlamış ve testiküler fizyolojinin daha derinlemesine anlaşılmasına katkıda bulunmuştur.

2.2. Yapısı

Sertoli hücreleri, seminifer tübüllerde yer alan germinal epitelin en büyük ve düzensiz şekilli hücreleri olup, bazal membranın bazal laminasına tutunmuş şekilde konumlanırlar. Histolojik kesitlerde, bu hücreler seminifer tübüllerin apikal lümenine doğru uzanan büyük kolumnar hücreler olarak tanımlanır. Genellikle düzensiz ya da piramidal bir morfoloji sergilerler. Lümeneye yönelen sekonder spermatogonyumlar ve spermatidlerin aksine, Sertoli hücreleri her zaman bazolateral yönde uzanma eğilimindedir. Bu hücreler, çevrelerinde bulunan primer spermatogonyalardan ayırt edilebilir. Primer spermatogonyumlar genellikle daha küçük, yuvarlak, homojen görümlü hücreler olup, koyu ve belirgin çekirdeklere sahiptir. Buna karşılık, Sertoli hücreleri daha büyük ve düzensiz şekilli olup, daha soluk çekirdek morfolojisiyle karakterizedir (Griswold, 1998; Suede ve ark., 2023).

Sertoli hücreleri, testosteronun lokal olarak tutulabilmesini sağlamak amacıyla komşu Sertoli hücreleriyle sıkı bağlantılar ve bağlanma molekülleri oluştururlar. Bu hücreler arasında gelişen bağlantılar, kan-testis bariyerinin temel yapısal bileşenlerini meydana getirir. Söz konusu bariyer, iyon dengesinin sağlanması, lokal testosteron konsantrasyonunun sürdürülmesi, immün sistemden kaçınma ve yapısal bariyer koruması gibi spermatogenez için gerekli olan çeşitli fizyolojik koşulları destekler. Histolojik kesitlerde Sertoli hücreleri, seminifer tübülün iç çevresini sararak germ hücre epiteline destek sağlar. Germ hücre epiteli, bu iç yapının dış kısmındaki tek hücresel katmandan oluşur ve bu organizasyon, olgunlaşmakta olan spermatogonların ve spermatidlerin Sertoli hücrelerinin oluşturduğu kan-testis bariyerinin içinde kalmasına olanak tanır (Nistal ve ark., 1982; Suede ve ark., 2023).

2.3. İşlevi

Sertoli hücreleri, seminifer tübüller içerisinde çok sayıda önemli fonksiyonları yerine getiren destek hücreleridir. Bu hücrelerin en önemli

rollerinden biri, testislerin embriyolojik farklılaşmasından sonra Müllerian inhibe edici faktör (MIF) adı verilen bir glikoprotein salgılayarak dışı üreme yapılarına ait oluşumları baskılamaktır. Bunun yanı sıra, ön hipofiz bezinden salgılanan folikül stimüle edici hormonun (FSH) düzeylerinin düzenlenmesinde rol alan İnhibin B adlı glikoproteini salgırlar. Sertoli hücreleri ayrıca, testis içi testosteron konsantrasyonunun yüksek tutulmasını sağlamak üzere androjen bağlayıcı protein (ABP) üretirler.

Bu hücreler, germ hücreleri için uygun mikrosantral ortamı oluşturarak iyon ve amino asit dengesini düzenler; bu sayede primer spermatogonyum ve tüm spermatogenez süreci için gerekli besleyici ve koruyucu koşulları sağlarlar. Sertoli hücrelerinin spermatogeneze katkısı, özellikle ön hipofiz kaynaklı FSH'nın hücre üzerindeki reseptörleri aracılığıyla uyarılması sonucu artar. Spermatogenezin son evresi olan spermiogenez sırasında, olgunlaşmakta olan spermatidlerden dökülen artık sitoplazmanın fagositozu da Sertoli hücreleri tarafından gerçekleştirilir (Nistal ve ark., 1982; Taketo ve ark., 1993; Johnson ve ark., 2008; Nishimura ve L'Hernault, 2017).

Yapısal açıdan Sertoli hücrelerinin bir diğer temel görevi, kan-testis bariyerinin korunmasıdır. Bu bariyer, seminifer tübüllerin bazal membranında yer alan komşu Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (tight junctions) aracılığıyla oluşur. Söz konusu organizasyon, seminifer tübülleri fonksiyonel olarak iki ayrı bölgeye ayırır. Sıkı bağlantıların apikal tarafında, primer ve sekonder spermatogonyumlar ile aktif spermatogenez süreci yer alırken; bazal tarafında germinal epitel hücreleri ve primordiyal spermatogonyum bulunur.

Kan-testis bariyeri, yalnızca yapısal bir ayırım değil, aynı zamanda fizyolojik bir düzenleyici olarak da işlev görür. Bu bariyer, testis içinde testosteronun lokal olarak tutulmasını sağlar ve spermatogenezin gerçekleşebilmesi için gerekli hormonal mikro çevrenin korunmasına katkıda bulunur. Ayrıca, bu yapı otoimmün tepkilerin önlenmesinde de kritik rol oynar. Çünkü immün sistemin olgunlaşmakta olan germ hücrelerine karşı potansiyel olarak başlatabileceği saldırılara karşı bağışıklık izolasyonu sağlar (Verhoeven ve Cailleau, 1988; Siu ve Cheng, 2004; Nishimura ve L'Hernault, 2017).

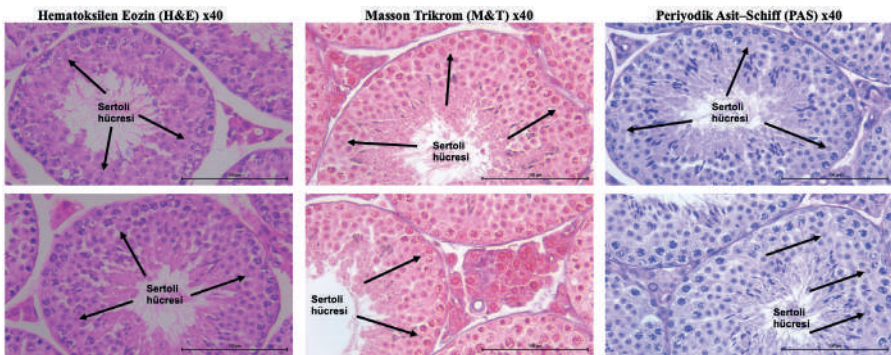
Sertoli hücrelerinin başlıca işlevleri şu şekilde özetlenebilir;

- Spermatogenez sürecindeki hücrelerin desteklenmesi, korunması ve beslenmesi (Ni ve ark., 2019; Khan ve Farhana, 2023).
- Spermatogenezin parakrin ve endokrin düzenlenmesinde görev alma (Shi ve ark., 2018).

- Spermatogenez sırasında kolesterol metabolizmasının düzenlenmesi (Titi-Lartey ve Khan, 2023).
- Sıvı sekresyonu yoluyla spermatozoaların seminifer tübüller içinde hareketinin desteklenmesi (Rato ve ark., 2010).
- Apoptotik hücrelerin ve yabancı partiküllerin fagositozu (Arandjelovic ve Ravichandran, 2015).
- FSH etkisi altında androjen bağlayıcı protein (ABP) sentezi (Titi-Lartey ve Khan, 2023).
- FSH salınımını negatif geri bildirim yoluyla baskılayan İnhibin B hormonunun sekresyonu (Carlsen ve ark., 1999).
- Komşu Sertoli hücreleri arasında oluşturulan sıkı bağlantılar aracılığıyla kan-testis bariyerinin oluşumunun sağlanması (Titi-Lartey ve Khan, 2023).

2.4. Işık Mikroskopisi

Sertoli hücrelerinin tanımlanması, genellikle seminifer tübüllerin bazolateral bölgesine odaklanılarak gerçekleştirilir. Histolojik incelemede, bu hücreler seminifer tübülün iç çevresini oluşturan, daha küçük ve düzenli şekilli dairesel hücreler ile birlikte yer alan büyük ve düzensiz şekilli hücreler olarak gözlemlenir. Bu küçük dairesel hücreler, Sertoli hücrelerinin besinsel destek sağladığı primer spermatogoniyal hücrelerdir. Sertoli hücreleri ayrıca, komşu primer spermatogoniyal hücrelerle karşılaştırıldığında, daha soluk renkteki çekirdekleri ile de ayırt edilebilir (Şekil 1).



Şekil 1: Sertoli hücrelerinin Hematoksilen-Eozin, Masson Trikrom ve Periyodik Asit-Schiff boyamaları ile ışık mikroskop altındaki görüntüsü. Bar:100 µm

2.5. Elektron Mikroskopu

Elektron mikroskobu ile yapılan histolojik incelemelerde, Sertoli hücrelerinin çekirdeklerinin girintili yapıda olduğu gözlemlenmektedir; bu morfolojik özellik, seminifer tübüllerin bazolateral yönünün belirlenmesinde sıklıkla ayırt edici bir kriter olarak kullanılmaktadır. Sertoli hücreleri, bu bölgede yer alan en büyük ve en asimetrik şekilli hücrelerdir. Geniş sitoplazmalarına oranla büyük ve belirgin çekirdekleri ile mikroskobik olarak kolaylıkla tanımlanabilirler.

Çekirdek genellikle oval biçimde, bazal konumda yer alır ve içerisinde belirgin bir nükleolus bulunur. Sertoli hücrelerinin sitoplazması, farklı gelişim evrelerindeki spermatogenik hücrelerin yerleşimine olanak tanıyacak şekilde girintiler oluşturur. Nitekim, her bir Sertoli hücresi, eşzamanlı olarak farklı farklılaşma düzeylerinde bulunan yaklaşık 40 germ hücresiyle temas halinde bulunabilir (Arandjelovic ve Ravichandran, 2015).

Spermatogonyumlar ve spermatositler gibi en primitif hücreler, bazal membranın yakınında girintili yapı gösterir. Buna karşın, spermatidler gibi daha olgun hücreler, Sertoli hücrelerinin apikal kısmına yakın, seminifer tübüllerin lümenine doğru girintilidir. Yapılan araştırmalar, Sertoli hücrelerinin, Sertoli hücresinin vakuollerinde biriken seminifer tübüllerinden sitoplazmik atıkların ve kalıntıların uzaklaştırılması için fagositik bir işlev gördüğünü belirtmektedir.

Sertoli hücresinin çekirdeğini çevreleyen düz endoplazmik retikulum, lipidlerin uzaklaştırılması ve işlenmesi sürecinde görev alan birçok tabakadan oluşur. Sertoli hücresinin bu işlevleri sürdürebilmesi için, inhibin B, aminoetoksifenil borat ve aktivin gibi bileşiklerin sentezi ve salınımı için adenosin trifosfat (ATP) gereklidir. Bu nedenle, hücrede çok sayıda mitokondri bulunur.

Bunun yanı sıra, Sertoli hücreleri, primitif spermatidlerle etkileşime girerek, bu hücreleri Sertoli hücresinin bazolateral kriptlerine yaklaştırır. Bu etkileşim, iki belirgin deoksiribonükleik asit (DNA) kromosentrik uydu yapısı aracılığıyla gerçekleşir (Carr ve ark., 1968; Nistal ve ark., 1982; França ve ark., 2016).

3. Sertoli Hücrelerinin Tanımlanması: Olgunlaşmamış ve Olgun Sertoli Hücre Belirteçleri

Sertoli hücrelerinin kesin olarak tanımlanmasını sağlayan en önemli gelişmelerden biri, hücreye özgü belirteçleri saptamaya yönelik işaretli

antikorların kullanıma girmesidir. En yaygın olarak kullanılan belirteçler aşağıda anlatılmaktadır.

3.1. Androjen Bağlayıcı Protein

Androjen Bağlayıcı Protein (ABP), Sertoli hücreleri tarafından kan dolaşımına ve seminifer tübül lümenine salgılanan 85 kDa moleküler ağırlığa sahip heterodimerik bir glikoproteindir ve toplam testis proteinlerinin yaklaşık %0,01'ini oluşturur. ABP, Leydig hücreleri tarafından salgılanan testesteron için yüksek afiniteye sahiptir ve spermatogenezi düzenler. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, ratların serum ve testis interstisyel sıvısındaki ABP seviyelerinin doğumdan 30 gün sonra en yüksek seviyede olduğu, 40 güne kadar keskin bir şekilde düştüğü ve ardından 100 güne kadar kademeli olarak arttığı bildirilmiştir (Sharpe ve Bartlett, 1987). Hormonlar için yüksek afinite sergileyen başka bir glikoprotein ise kandaki seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG)'dir. Kandaki androjenleri hedef dokularına ve hücrelerine bağlamak ve taşımak için ABP ile rekabet edebilir. SHBG'nin östrojenler gibi diğer hormonlara da yüksek bir afinitesi vardır ve endometriyal kanser, ovaryum disfonksiyonu, meme kanseri, nodal metastazlar, preeklamps, osteoporoz, Alzheimer hastalığı, diabetes mellitus ve bazı kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir (Hong ve ark., 2015; An ve ark., 2019). Bu nedenle, SHBG ile karşılaştırıldığında, günümüzde sadece ABP testisin fizyolojik, patolojik ve hormonal düzenlemesinin incelenmesinde kritik bir gösterge olarak kullanılmaktadır; ayrıca Sertoli hücre salgı fonksiyonunun biyolojik bir belirteci olarak da kullanılmaktadır (Hansson ve ark., 1975; Kierszenbaum ve ark., 1980; Foucher ve Le Gac, 1989).

3.2. Aromataz

Aromataz, 18 ekzon içeren tek bir gen (Cyp19) tarafından kodlanan mikrozomal bir enzim kompleksidir ve gonad, beyin, fetal karaciğer ve adipoz dokulardaki stromal hücrelerin endoplazmik retikulumunda bulunur (Turner ve ark., 2002). Erkeklerde, androjenin östrojene dönüşümünü katalize eden terminal enzimdir ve androjen/östrojen dengesizliği, kriptorşidizm, hipospadias, testis kanseri dahil birçok erkek üreme sistemi bozuklukları ile ilişkilidir (Carreau ve ark., 2010). Ando ve ark. (2001) Wistar ratlarında yaptıkları çalışmalarında, aromatazın fetal veya yenidoğan Sertoli hücrelerinin sitoplazmasında bulunduğunu ve en yüksek ekspresyon seviyelerinin ergenlik öncesinde gözlemlendiği, ergenlikte ise keskin bir düşüş yaşandığını bildirmişlerdir (Ando ve ark., 2001). Ratlarda, aromataz ekspresyonu ve aktivitesi, Sertoli hücre proliferasyonunu ve fonksiyonel

olgunlaşmayı doğrudan etkileyen T3 tarafından aşağı regüle edilir (Palmero ve ark., 1995; Lambard ve ark., 2004). Testiküler Sertoli hücrelerine ek olarak, aromataz insanlarda, genç ve yetişkin ratlarda, domuzlarda, koçlarda ve aygırlarda Leydig hücrelerinin yanı sıra olgunlaşmamış germ hücrelerinde; insanlarda uzamış spermatidlerde, ejaküle spermatozoada, farelerde, boz aylarda ve horozlarda spermatidlerde eksprese edilir (Panno ve ark., 1995; Carreau ve ark., 1999; Turner ve ark., 2002; Sharpe ve ark., 2003; Lambard ve ark., 2004; Roger ve ark., 2005). Bu verilerden yola çıkılarak aromataz aktivitesinin Sertoli hücrelerinin fonksiyonel olgunlaşmasının bir belirtici olduğu öne sürülebilir.

3.3. İnhibin B

İnhibin B (İnh-B), disülfid bağları ile bağlanmış α ve β alt birimlerinden oluşan heterodimerik bir glikoprotein olup TGF- β süper ailesine aittir. İnh-B, kadınlarda ovaryum fonksiyonunu ve erkek infertilitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan önemli bir belirteçtir (Babčová ve ark., 2015; Olumide ve ark., 2024). İnh-B salgılanması fetal gelişim sırasında testiste başlar ve yaşam boyunca belirgin modülasyon ile tespit edilebilir. İnh-B seviyeleri, sperm konsantrasyonu, sperm sayısı ve testis hacmiyle pozitif, FSH seviyeleriyle ise negatif olarak ilişkilendirilmiştir (Pierik ve ark., 1998; Manzoor ve ark., 2012). Ayrıca, İnh-B'nin büyük oranda Sertoli hücreleri tarafından kana salgılandığı ve gonadal eksende yaygın olarak dağıldığı gösterilmiştir (Winters ve Plant, 1999; MacConell ve ark., 2002). Bu bulgular, İnh-B'nin sadece spermatogenezin endokrin belirtici değil, aynı zamanda Sertoli hücre fonksiyonunun doğrudan belirtici olduğunu da öne sürmektedir (Toulis ve ark. 2010; Iliadou ve ark. 2015; Demyashkin, 2019).

3.4. Transferrin

Transferrin (TF) molekül ağırlığı 77 kDa olan bir β glikoproteindir ve plazmada en bol bulunan proteinlerden biridir. TF, testiste, prepubertal dönemde spermatogonyumlar, primer spermatositler ve bazı Sertoli hücrelerinde, pubertede ise seminifer epitelin çeşitli aşamalarında farklı germ hücrelerinde ve yetişkin Sertoli hücrelerinin sitoplazmasında bulunur. Ayrıca, rat testisindeki spermatogenik döngünün erken aşamalarında (III-VII) minimal, geç aşamalarda (IX-XIII) ise maksimum TF salınımı olduğu bildirilmiştir (Garza ve ark., 1991), bu da Sertoli hücrelerinin seminifer döngü ilerledikçe TF salgılamayı veya modülasyonu yanıtlamayı kazandığını ve kaybettiğini göstermektedir. Morales ve arkadaşları (1987), TF üretiminin ana bölgesinin Sertoli hücrelerinin apikal sınırları olduğunu bildirmişlerdir (Morales ve ark., 1987). Sertoli hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan

TF, gelişmekte olan germ hücrelerine demir sağlamak ve bu hücrelerin gelişimini ve olgunlaşmasını teşvik etmektedir (Perez-Infante ve Mather, 1982). Bu nedenle, TF, testiküler Sertoli hücrelerinin işlevini, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını değerlendirmek için önemli bir belirteçtir (Skinner ve ark., 1989; Shimomura ve ark., 2008; Abdel-Maksoud ve ark., 2019).

3.5. Vimentin

Vimentin (VİM), ara filamentler ailesinin tip III'üne ait olup hücresel iskeleti oluşturan birincil ara filamenttir. Testiste, çekirdeklerin etrafında, sitoplazma içindeki fibriler materyal boyunca ve Sertoli hücre bağlantılarının ektoplazmik özelleşmelerinde ve Sertoli hücre uzantılarının çevresinde gözlenir ve normal spermatogenezi sürdürmek için germ hücrelerinin seminifer epitele bağlanmasında önemli bir rol oynar (De Miguel ve ark., 1997; Zhang ve ark., 2004). Sertoli hücrelerinde düzenli olarak eksprese edilen VİM, spermatogenik bozukluklardan veya Sertoli hücresi farklılaşma durumlarından bağımsızdır (Steger ve ark., 1996). VİM, bazı toksik maddelerle tedavi sonrasında da mevcut olabilir, ancak seminifer epitelde düzensiz bir şekilde dağılır (Richburg ve ark., 2018). Kriptorşidizmlili rhesus maymunlarında ve yaşlı erkeklerde Sertoli hücrelerinde VİM artışı gözlemlenmiştir (De Miguel ve ark., 1997; Zhang ve ark., 2004). VİM'in dağılımı, anormal spermatojenik durumları tanımlamak için kullanılan bir parametre olup, Sertoli hücre yüzeylerinin moleküler bir belirteci olarak kabul edilir (Sun ve ark., 2013; Richburg ve ark., 2018).

3.6. Anti-Müllerian Hormon

Anti-Müllerian hormon (AMH), TGF- β süper ailesine ait bir glikoproteindir ve Müllerian kanalların regresyonunu inhibe etmektedir. Erkek cinsel farklılaşmasında önemli rol oynar ve erkek üreme sisteminde Sertoli hücreleri dişi üreme sisteminde ise granüloza hücreleri tarafından salgılanır (Rey ve ark., 2000; Beau ve ark., 2001). Testiste AMH, fetal cinsiyetin belirlenmesinin ardından Sertoli hücrelerinin salgıladığı ilk ürünlerden biridir, apikal ve bazal olarak iki yönlü salgılanır. Fetal ve prepubertal dönemlerde AMH seviyeleri yüksektir, ancak ergenlikte azalır. Yüksek AMH ekspresyonu veya serumdaki yüksek AMH, Sertoli hücrelerinin olgunlaşmamış olduğunu gösterebilir (Sharpe ve ark., 2003). AMH, olgunlaşmamış Sertoli hücrelerinin işlevsel belirteci olarak ve insanlarda spermatogenezin bir göstergesi olarak kullanılır (Young ve ark., 2005; Barranco ve ark., 2020).

3.7. Eritroid Transkripsiyon Faktörü 1 (GATA-1, Eryf-1)

Eritroid Transkripsiyon Faktörü 1 (GATA-1), GATA-bağlayıcı protein ailesine ait bir transkripsiyon faktörüdür ve hematopoetik sistemde eritrosit, megakaryosit, eozinofil ve mast hücrelerinde eksprese edilerek bu hücrelerin farklılaşmasında önemli rol oynar (Yu ve ark., 2002; Migliaccio ve ark., 2003). Ayrıca, GATA-1'in meme kanseri, ovaryum kanseri, osteosarkom gibi bazı tümörlerde ve ve Down sendromunda etkili olabileceği bulunmuştur (Boidot ve ark., 2010; Xu ve ark., 2019; Liu ve ark., 2020; Garnett ve ark., 2020). Fare testisinde, GATA-1 ekspresyonu, ergenlik öncesi spermatogenezin ilk dalgası ile başlar ve bu hücreler testis gelişimi sırasında seminifer tübüllere yayılır. Ancak, bu hücrelerin sayısı azalır ve yetişkin farelerde spermatogenezin belirli evrelerinde sadece periferik bölgelerde bulunur. GATA-1, olgun Sertoli hücrelerinin belirteci olarak kabul edilir (Sharpe ve ark., 2003), ancak daha sonraki germ hücreleri tarafından modüle edilebilir. GATA-1'in Sertoli hücre fonksiyonu veya spermatogenez için gerekli olmadığı, ancak testiste belirli aşamalarda spesifik olarak eksprese edildiği gösterilmiştir (LaVoie, 2003; Lindeboom ve ark., 2003). GATA-1, AMH ekspresyonunu başlatırken, Sertoli hücrelerinin olgunlaşması sırasında bu ekspresyonu kapatır ve diğer genlerin ekspresyonunu düzenler (Beau ve ark., 2000; Feng ve ark., 2000). Ayrıca, Zhang ve ark. (2002) GATA-1'in testiküler tümör hücre hattında da ekspresyon gösterdiğini bildirmiştir (Zhang ve ark., 2002). Olgun Sertoli hücreleri, seminifer tübüllerdeki spermatogenez döngülerine bağlı olarak değişen seviyelerde eksprese edilen GATA 1 içerir (Sharpe ve ark., 2003).

3.8. GATA-4

GATA-4, GATA transkripsiyon faktörleri ailesinin bir diğer üyesi olarak testis, kalp, karaciğer, pankreas ve ön bağırsak gibi organların gelişiminde kritik rol oynar (Molkentin ve ark., 1997; Kuo ve ark., 1997; Watt ve ark., 2007; Chen ve ark., 2015). Testiste, GATA-4 özellikle Sertoli hücrelerinde, Leydig ve interstisyel hücrelerde eksprese edilir (Chen ve ark., 2015). GATA-4, fetal testis gelişimini destekler ve Sertoli hücrelerinde kemokin sinyalini artırarak spermatogonyal kök hücre nişinin düzenlenmesini sağlar (Chen ve ark., 2015). Bu faktör, fetal ve yetişkin Sertoli hücreleri için özgül bir belirteç olarak kabul edilir, çünkü embriyonik aşamalarda ve postnatal gelişim sırasında Sertoli hücrelerinde sürekli olarak eksprese edilir (Viger ve ark., 1998; Imai ve ark., 2004; Chen ve ark., 2015). Araştırmalar, GATA-4'ün AMH transkripsiyonunu doğrudan aktive etmenin yanı sıra, SOX9, SF-1, WT-1 ve Dax-1 gibi genlerle sinerjik bir şekilde etki ettiğini ortaya koymuştur (Viger ve ark., 1998; Nachtigal ve ark., 1998; De Santa ve ark., 1998). Ayrıca, Sertoli hücre fonksiyonunu, erkek cinsel farklılaşmasını ve

testosteron üretiminin başlamasını teşvik eder (LaVoie, 2003; Imai ve ark., 2004).

3.9. Cinsiyet belirleyici bölge Y-box 9 (SOX-9)

SOX-9, Sry'nin aşağı akışındaki cinsiyet belirleyici bölgeyle ilişkili SOX ailesinin bir üyesidir ve cinsiyet belirleme ile testiküler seminifer kord oluşumunda yer alır (Sekido ve ark., 2004). Ayrıca kemik oluşumunun düzenlenmesinde ve bazı tümörlerin gelişiminde önemli bir faktördür (Kato ve ark., 2004). Testiste SOX-9, puberte öncesi ve yetişkin Sertoli hücrelerinin çekirdeklerinde kalıcı olarak eksprese edilir (Sekido ve ark., 2004; Kato ve ark., 2004), Sertoli hücre farklılaşması ve testogenez sırasında önemli roller oynar (Frojdman ve ark., 2000; Hemendinger ve ark., 2002; Barrionuevo ve ark., 2006).

SOX-9, Sertoli hücrelerinin belirteci olarak kabul edilir (Zhao ve ark., 2020) ve heterotopik nakillerde tanımlama için kullanılır (Hemendinger ve ark., 2002). Ayrıca, SOX-9'un kompakt nükleer boyanma paterni nedeniyle Sertoli hücre sayısını ölçmek için yaygın olarak kullanıldığı belirtilmiştir (Hildorf ve ark., 2019; Zhao ve ark., 2020). SOX-9'un varlığı ve miktarının seminifer tübüller içinde yaşa ve spermatogenetik aşamaya bağlı olduğu, Sertoli hücrelerinin toplanması ve yeniden düzenlenmesinde kilit bir rol oynadığını düşündürmektedir (Frojdman ve ark., 2000).

3.10. Wilms Tümörü Geni 1 (WT1)

WT1, ilk olarak nefroblastomlu pediatrik renal karsinom hastalarında inaktivasyonu nedeniyle tümör baskılayıcı bir gen olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar, WT1'in böbrek, testiküler Sertoli hücreleri, retina, koku epiteli, mezotelyum, kalp, akciğer ve ovaryum granüloza hücrelerinde ekspresyon gösterdiğini ve organ gelişiminde önemli roller oynadığını ortaya koymuştur (Herzer ve ark., 1999; Dame ve ark., 2006; Wagner ve ark., 2002, 2005; Hylander ve ark., 2006). Testiste, WT1 fetal gelişimin erken evrelerinde aktive olabilir ve yaşam boyunca Sertoli hücrelerinde stabil bir şekilde eksprese edilir (Sharpe ve ark., 2003; Wang ve ark., 2013). WT1, Sertoli hücrelerinin lokalizasyonu ve sayımı için stabil bir belirteçtir. Ayrıca, WT1 fare germinal hücre sağkalımı, proliferasyonu, SOX-9 ve AMH ekspresyonu ile tübüler mimariyi düzenler ve testis gelişiminde önemli rol oynar (Gao ve ark., 2006). Sertoli hücrelerinin polaritesinin ve işlevinin korunması için de gereklidir, eksikliği kan-testis bariyerinin bozulmasına ve germ hücrelerinin ölümüne yol açar (Wang ve ark., 2013).

3.11. Folikül Uyarıcı Hormon Reseptörü (FSHR)

FSHR, yedi transmembranlı bir reseptör olup G proteinine bağlı reseptör ailesine aittir ve erkeklerde özellikle Sertoli hücrelerinin bazolateral membranında bulunur. Mevcut veriler, FSH'nin FSHR'ye bağlanarak siklik AMP (cAMP) uyarımı ile Sertoli hücre proliferasyonunu, morfolojik farklılaşmayı ve fonksiyonlarını kontrol ettiğini göstermektedir (Sasaki ve ark., 1998; Migrenne ve ark., 2012). Lampa ve ark. (1999) olgunlaşmamış Sertoli hücrelerinde N-cadherin seviyesinin arttığını belirtmiştir. FSH, testosteron ile birlikte Sertoli hücrelerini uyarırken, olgun Sertoli hücrelerinin FSH ve T kombinasyonuna duyarlılığı azalır, bu da olgun ve olgunlaşmamış Sertoli hücrelerinin hormonal düzenlemeye farklı yanıtlar verdiğini gösterir. Bu nedenle, FSHR, Sertoli hücre olgunlaşmasını düzenleyen önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir (Rebourcet ve ark., 2014; Wu ve ark., 2017).

3.12. Androjen Reseptörü

Androjen reseptörü (AR), ligand bağımlı, transkripsiyonel düzenleyici bir proteindir ve steroid hormon reseptör ailesine aittir. Testosteron ve dihidrotestosteron gibi androjenler tarafından aktive edilir ve hücrel çöğalmayı düzenleyen sinyal iletim yolunu etkiler. AR, merkezi sinir sistemi, iskelet kası, karaciğer, böbrek, mesane, prostat ve testisteki hücrelerde yaygın olarak bulunur. İnsan, fare, rat ve marmoset maymunlarında, AR ifadesi erken neonatal dönemde Sertoli hücrelerinde başlar (Williams, 2001; Sharpe ve ark., 2003; Chemes ve ark., 2008). AR, olgun Sertoli hücrelerinin bir belirteci olarak kabul edilir, ancak ekspresyonu spermatogenik döngünün aşamasına göre değişir (Williams, 2001; Beau ve ark., 2001; Sharpe ve ark., 2003). Farelerde, AR ekspresyonu Sertoli hücrelerinde, Leydig hücrelerinde ve peritübüler miyoid hücrelerinde belirginleşir (Beau ve ark., 2001). Marmoset maymunlarında, neonatal dönemin sonunda AR ekspresyonu artar, ancak insan testisinde 5 aylıkken başlar ve 8 yaşından yetişkinliğe kadar yüksek seviyede eksprese edilir (Nistal ve ark., 2013). AR'nin yokluğu veya zayıf ekspresyonu, Sertoli hücrelerinin olgunlaşma başarısızlığının bir göstergesi olabilir (Regadera ve ark., 2001). AR ekspresyonu, Sertoli hücrelerini spesifik olarak tanımlamak için WT1 gibi diğer belirteçlerle birleştirilmelidir (Nistal ve ark., 2013).

4. Sertoli Hücrelerinin Klinik Önemi ve Erkek Fertilitesinde Patolojik Mekanizmalar

Sertoli hücreleri, gelişim süreci ve yetişkinlik dönemindeki germ hücreleriyle yakın ilişkileri nedeniyle fertilite ile ilgili bir dizi patolojinin

etiolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Sertoli hücrelerinin gelişimsel bozuklukları, spermatojenik işlev bozuklukları, kriptorşidizm ve testis kanseri gibi testisle ilgili patolojilerin ortaya çıkmasına ve infertiliteye yol açmasına neden olabilmektedir (Skakkebaek ve ark., 2001; Sharpe ve ark., 2003). Bu patolojiler, özellikle modern yaşam tarzı ve çevresel değişikliklerle bağlantılıdır. Örneğin, yüksek yağlı diyetler nedeniyle gelişen obezite, Sertoli hücrelerinin metabolizmasını etkileyerek olgun sperm fonksiyonlarını ve üretimini azaltabilir (Luo ve ark., 2020; Pereira ve ark., 2021). Ayrıca, çevresel toksinler de Sertoli hücrelerini ve erkek fertilitasını olumsuz yönde etkileyebilir (Reis ve ark. 2015). Ancak, Sertoli hücrelerinin çevresel sinyalleri nasıl algıladığı ve bu değişikliklerin germ hücreleri üzerindeki etkileri hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Çevresel faktörlerin testis patolojilerinin kökenindeki rolü, Sertoli hücrelerinin çevresel bilgiyi algılayarak iletme işlevinin daha iyi anlaşılmasını gerektirmektedir. Bu, dünya çapında yaklaşık 48,5 milyon çifti etkileyen infertilite oranlarının artışı ve germ hücrelerine yönelik potansiyel uzun vadeli etkilerini ele almak açısından büyük önem taşımaktadır.

Sertoli hücresi sendromu (Sertoli cell only), testislerde germ hücrelerinin tamamen yokluğu ve bunun sonucunda erkek infertilitesi ile karakterize edilen bir durumdur. Bu sendrom, çoğunlukla Klinefelter sendromu ve Yq mikrodelsyonları olan hastalarda gözlemlenir (Stouffs ve ark., 2016). Klinefelter sendromu, birincil hipogonadotropik hipogonadizm bozukluğu ile karakterizedir ve 47, XXY trisomisi taşıyan bireylerde ortaya çıkar. Bu hastalar genellikle çok tipik klinik özellikler sergilerler; bunlar arasında jinekomasti, uzun boy, uzun uzuvlar, kadınsı vücut tipi ve gonadal süreçlerin işlev bozukluğu yer alır.

Bu sendromda, Leydig hücreleri veya Sertoli hücreleri gibi fonksiyonel hücrelerin bulunmaması nedeniyle, Leydig hücrelerinin eksikliği testosteron seviyelerinin düşmesine neden olur. Ayrıca, Sertoli hücreleri tarafından inhibin salgılanmadığı için, inhibin eksikliği GnRH salınımını engellemez ve bu durum, GnRH seviyelerinin tipik olarak yüksek olmasına yol açar. Sonuç olarak, yüksek LH ve FSH düzeyleri gözlemlenir. Testis histolojisinde sıklıkla, interstisyel boşlukta ve seminifer tübüllerde fibroz ve bağ dokusu hasarı gözlemlenmektedir (Aksglaede ve ark., 2006; Wikström ve Dunkel, 2011; Høst ve ark., 2014).

Sertoli hücre patolojisi, Sertoli hücre tümörleri veya Sertoli-Leydig hücre tümörleri gibi durumlarla ilişkilendirilebilir. Bu tümörler, seks kordonu stromal kanserleri olarak sınıflandırılır ve hem erkeklerde hem de kadınlarda görülebilir. Ancak, Sertoli-Leydig hücreli tümörler en sık yaşlı kadınlarda

gözlemlenir. Sertoli-Leydig hücreli tümörlü hastalarda, hormon düzeylerinde sıklıkla androjen artışı görülür. Bu durum, klinik olarak, ovaryumlar veya testislerde ağrısız bir kitle olarak ortaya çıkabilir ve virilizasyon, hirsutizm, klitoromegali, yağsız kas kütlelerinde artış gibi belirtilere yol açabilir (Chen ve ark., 2004; Ulbright, 2005; Sachdeva ve ark., 2008).

Sertoli hücrelerinin normal gelişiminde bir bozulma, testis disgenezisi sendromu olarak bilinen bir duruma yol açar. Bu durum, hastada hipospadias, kriptorşidizm, düşük kaliteli semen ve testis germ hücre kanseri gibi klinik bulgularla karakterizedir (Chen ve ark., 2007).

Birçok testiküler Sertoli hücre belirteci (AMH, İn-B, AR, GATA-4, SOX9, VİM, FSHR) erkek infertilitesi, üreme toksikolojisi, testis kanseri ve spermatogenezi incelemek için yaygın olarak kullanılmakta ve biyolojik özellikleri sayesinde klinik hücre tedavisinde potansiyel taşımaktadır (Franke ve ark., 2004; Chui ve ark., 2011). İnsanlarda testis atrofisi, testis kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilir, çünkü atrofik testiste seminifer tübüllerin Sertoli hücrelerinden oluştuğu ve germ hücrelerinin bulunmadığı, dolayısıyla tamamlanmamış spermatogenez olduğu gözlemlenir. Atrofik testislerde ve testis tümörlerinde CK-18, AMH ve desmin gibi olgunlaşmamış Sertoli hücre belirteçlerinin yeniden ekspresyonu gözlemlenmiştir (Giudice ve ark., 2014).

Serum AMH ve İn-B seviyeleri, testis fonksiyonunu değerlendirmede, pediatrik erkek hipogonadizminin etiyolojik tanısına yardımcı olur (Grinspon ve Rey, 2010; Grinspon ve ark., 2012). Bir klinik çalışmada, konjenital adrenal hiperplazili yetişkin erkeklerde infertilite ile çocukluk döneminde görülebilen testiküler adrenal rest tümörleri arasındaki ilişkiyi incelemek için Sertoli hücre belirteçleri olarak İn-B ve AMH kullanılmıştır (Martinez-Aguayo ve ark., 2007).

Testiküler disgenezi sendromu hastalarında, Sertoli hücre olgunlaşması, olgunlaşmamış Sertoli hücre belirteçlerinin (İn-B, AMH) sürekli ekspresyonu ve AR ekspresyonunun olmaması ile bozulmuş olarak gösterilmiştir (Nistal ve ark., 2013).

İnhibin, anormal Sertoli hücre olgunlaşması olan hastalarda (kriptorşidizm, testis tümörleri, infertilite) olgunlaşmamış Sertoli hücreleri için bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, Anniballo ve arkadaşları (2011) testiküler disgenez sendromu gösteren hastalardan alınan testis kordonlarındaki Sertoli hücrelerini karakterize etmek için CK-18, AMH ve M2A'yı kullanmıştır (Anniballo ve ark., 2011).

Brehm ve arkadaşları (2006), testiküler disgenezi sendromu ve Sertoli hücre tümörü olan hastalarda Sertoli hücre farklılaşmasının durumunu incelemek için VİM, AMH, AR'yi Sertoli hücre farklılaşma belirteçleri olarak kabul etmiştir (Brehm ve ark., 2006).

Klinik araştırmalar, CK-18 ve AMH'nin birlikte ekspresyonunun infertil erkeklerde spermatogoniyal arrest, Sertoli hücresi sendromu ve karsinoma in-situ hücrelerinin çevresinde yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir (Steger ve ark., 1996; Steger ve ark., 1999).

4. Sertoli Hücrelerinin Roller

4.1. Sertoli Hücreleri Testisin Boyutunu Belirler

Sertoli hücreleri fetal ve yenidoğan dönemlerinde çoğalır, ergenlikte farklılaşıp yetişkin formuna ulaşır. Yetişkinlikte proliferasyon düşük düzeyde sürebilir. Yetişkin fare ve insan Sertoli hücrelerinin in vitro çoğalabilmesi, bu hücrelerin farklılaşmış değil, proliferatif olduğunu gösterir. Ancak ergenlik öncesi proliferasyon, yetişkin testis ve Sertoli hücre popülasyonu büyüklüğünü belirler.

Embriyonik dönemde, fetal Sertoli hücreleri gonositleri sararak testis kordonlarını oluşturur; bu yapılar yetişkinde seminifer tübüllere dönüşür. Fetal Sertoli hücre çoğalmasındaki bozuklukların kordon gelişimini ve testis boyutunu olumsuz olarak etkilediği bildirilmiştir (Archambeault ve ark., 2010; Bagheri-Fam ve ark., 2011). Bu hücrelerin kaybı, erişkin testis boyutunu azaltır (Rebourcet ve ark., 2014). Süreç, interstisyel hücrelerden gelen sinyaller ve Sertoli hücre faktörlerinin sürekli ekspresyonuna bağlıdır (Cool ve ark., 2012; Yao ve ark., 2015). Aktivin A ve ekstraselüler matriks proteinleri, fetal Sertoli hücrelerinin hayatta kalmasını ve kordon gelişimini destekler (Cool ve ark., 2012; Yao ve ark., 2015). Ek olarak, proliferasyon; östrojen, tiroid hormonu ve FSH gibi hormonlar ile de düzenlenir, bunlardaki değişiklikler testis yapısını kalıcı biçimde etkiler (O'Donnell ve ark., 2015). Özellikle tiroid hormonu bozuklukları, Sertoli hücre proliferasyonu ve testis boyutunu etkiler (Auharek ve ark., 2010).

4.2. Sertoli Hücre-Germ Hücre Etkileşimi:Spermatogoniyal Kök Hücrelerin Regülasyonu

Sertoli hücreleri, embriyonik gelişimde ilk farklılaşan somatik hücreler olup testis oluşumunda merkezi bir rol üstlenir (Mäkelä ve ark., 2019). Erkek germ hücrelerinin kaderini belirler ve mayozu baskılar. Retinoik asit (RA) gibi faktörlerle mayozu düzenlerken, GDNF ve FGF9 gibi moleküller

mitotik durgunluğu sağlar (Bowles ve ark., 2006; Yao ve ark., 2015). Bu parakrin sinyaller, gonositlerin mitotik durgunluğunu doğuma dek sürdürür (Yang ve Oatley, 2015).

Spermatogonyalar, kök ve proliferatif hücreleri içeren heterojen bir germ hücre grubudur. Gelişimleri doğum sonrası Sertoli hücrelerinden gelen sinyallerle yönlendirilir ve bu sayede mitotik durgunluktan proliferasyona geçerler (Yang ve Oatley, 2015). Sertoli hücreleri, spermatogoniyal kök hücrelerin (SKH) nişinde yer alan GDNF ve FGF2 gibi faktörlerle SKH popülasyonunun korunmasını sağlar (Oatley ve Brinster, 2012; França ve ark., 2016).

Sertoli hücrelerinden salınan RA, spermatogoniya popülasyonunun döngüsel değişimini düzenler ve mayotik geçişi başlatır (Raverdeau ve ark., 2012; Griswold, 2015). RA'nın seminifer tübüller boyunca ilerleyişi, spermatogenezin ritmini belirler (Hogarth ve ark., 2015). Bu hücreler, spermatogenezin ilk dalgasında belirgin işlev görür, yetişkinlikte ise bu rol azalır (Raverdeau ve ark., 2012).

Sonuç olarak, Sertoli hücreleri fetal ve postnatal dönemde germ hücre gelişimini destekler, SKH nişini korur ve puberte öncesi spermatogeneze geçişi kolaylaştırarak spermatogenezin sürekliliğini sağlar.

4.3. Mayoz ve Mayoz Sonrası Gelişim ile Sperm Çıkışının Sertoli Hücreleri Tarafından Yönlendirilmesi

Sertoli hücreler, erkek germ hücrelerinin belirlenmesini ve mayozun baskılanmasını düzenleyerek spermatogenez sürecinin temel düzenleyicileri olarak görev yapar. Retinoik asit (RA) gibi faktörler aracılığıyla mayozu teşvik eden süreçler Sertoli hücreleri tarafından kontrol edilirken, GDNF ve FGF9 gibi moleküller mitotik durgunluğu sağlar (Bowles ve ark., 2006; Yao ve ark., 2015). Sertoli hücrelerinden gelen parakrin sinyaller, gonositlerin mitotik durgunluğunu doğuma kadar sürdürür (Yang ve Oatley, 2015).

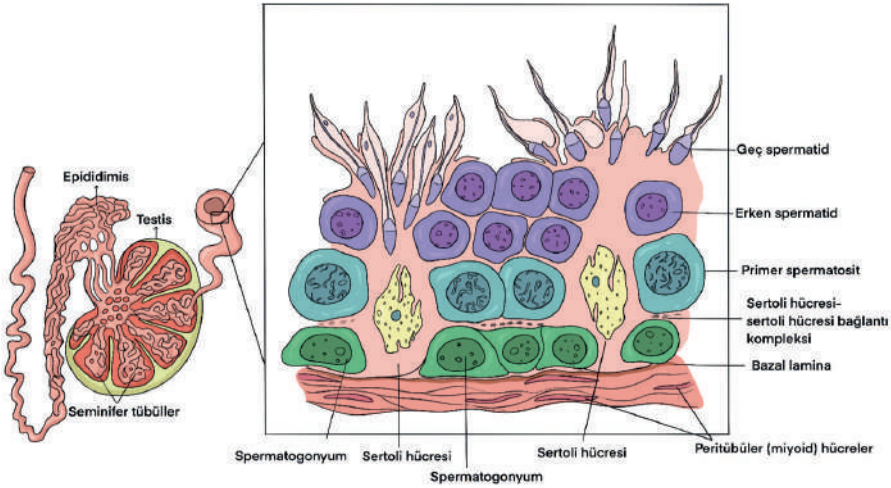
Postnatal dönemde, spermatogoniyaların gelişimi ve proliferasyonu, Sertoli hücrelerinden salınan faktörlerle düzenlenir. Bu faktörler, spermatogoniyaların mitotik durgunluk durumundan çıkmasını ve proliferasyona geçmesini sağlar (Yang ve Oatley, 2015).

Spermatogoniya popülasyonu, Sertoli hücrelerinden gelen RA salınımları ile döngüsel olarak değişir. RA üretimi, spermatogoniyanın mayoz bölünmeye geçişini tetikleyen temel bir unsurdur (Griswold, 2015; Raverdeau ve ark., 2012). Bu salınımlar, seminifer tübüller boyunca düzenli bir şekilde ilerleyerek spermatogenezin devamlılığını sağlar (Hogarth ve

ark., 2015). Sertoli hücreleri, spermatogenezin ilk dalgasında belirleyici bir rol üstlenirken, bu etkileri erişkinlikte azalır (Raverdeau ve ark., 2012).

Spermatogonyanın mayoz bölünmeye devam etmesi, germ hücrelerinin sürekliliği için önemlidir. Mayoz, haploid germ hücrelerinin oluşmasını sağlar ve bu hücreler spermiyogenez yoluyla uzamış spermatidlere dönüşerek seminifer epitelden salınır. Sertoli hücreleri, bu süreçlerde (mayoz, spermiyogenez, spermasyon) germ hücrelerinin gelişimini destekler ve testisten sperm çıkışının ana belirleyicisidir.

Germ hücre gelişimi, seminifer epiteldeki özel bir mikro ortamda gerçekleşir ve bu ortamın oluşumunda Sertoli hücreleri arasında yer alan kan-testis bariyeri önemli rol oynar (**Şekil 2**). Bu bariyer, aktin bazlı iskelet yapıları, tubulobulbar kompleksler ve adherens, gap, tight bağlantılar gibi özel yapılardan oluşur. Okludin ve klaudin-11 gibi sıkı bağlantı proteinlerini eksprese eden Sertoli hücreleri, bu bağlantılar aracılığıyla germ hücrelerini korur; bu proteinlerden yoksun farelerde spermatogenez bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir (Mazaud-Guittot ve ark., 2010; McCabe ve ark., 2016).



Şekil 2: Testis yapısının genel görünümü.

Sertoli hücreleri, germ hücrelerinin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için glukozu laktata çevirerek enerji sağlar. Ayrıca, germ hücrelerinin gelişim evrelerine özgü mRNA, protein ve kodlamayan RNA'lar üretir (Ramaiah ve Wilkinson, 2015). Spermatogenezin ilerleyen evrelerinde, Sertoli hücreleri çeşitli adezyon proteinleriyle germ hücrelerine bağlanır ve bu hücrelerin

epitel boyunca hareketini mikrotübül yapılar aracılığıyla destekler (França ve ark., 2016).

Spermatogenezin düzgün ilerleyebilmesi, FSH ve Leydig hücrelerinden salınan testosteron gibi hormonlara bağlıdır. Sertoli hücreleri, bu hormonlar için reseptörler taşır ve hormon sinyallerini germ hücrelerine iletmede aracı rol oynar (O'Donnell ve ark., 2015). Androjen reseptör sinyali, özellikle erken mayotik profazda bulunan germ hücrelerinin mayozu tamamlamasında gereklidir (Larose ve ark., 2020). Androjen reseptörleri olmayan Sertoli hücrelerine sahip farelerde, spermatogenez bozuklukları ve ilgili gen/protein düzeyinde değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir (Willems ve ark., 2010; De Gendt ve ark., 2014; Larose ve ark., 2020).

Spermatogenez süresince Sertoli hücreleri, germ hücresi sağkalımını destekleyen önemli sinyaller salgılar. FSH ve testosteron miktarının gerekenin altına düşmesi, gelişimin belirli evrelerinde apoptoza neden olarak sperm üretimini olumsuz olarak etkileyebilir (Ruwanpura ve ark., 2010). Spermiyasyon aşamasında, Sertoli hücreleri morfolojik olarak anormal spermatidler serbest bırakmayarak bir tür "kalite kontrolü" uygular. Bu süreç, hormon düzeylerindeki değişikliklere ve Sertoli hücre sinyal yollarındaki bozulmalara karşı oldukça hassastır (Saito ve ark., 2000; Kumar ve ark., 2018). Başarısız spermiyasyon durumunda, Sertoli hücreleri spermatidler fagosite eder ve bu durum sperm çıkışını doğrudan etkiler (O'Donnell ve ark., 2011; Kumar ve ark., 2018).

Sonuç olarak, Sertoli hücreleri, fetal dönemden erişkinliğe kadar germ hücre gelişiminin tüm aşamalarında merkezi bir role sahiptir. Hem yapısal destek hem de hormonal ve parakrin sinyalizasyonla, SKH nişinin korunmasından spermatogenezin tamamlanmasına kadar pek çok süreci yönetir ve yaşam boyu fertilitenin sürdürülebilirliğine katkı sağlar.

4.4. Spermatogenezin Yönlendirilmesi

Yetişkin Sertoli hücresi, seminifer tübülün bazal membranına temas eden düzleştirilmiş bir yüzeye ve çok sayıda lateral ve apikal uzantılara (proseslere) sahip, geniş sitoplazmalı büyük bir hücredir (**Şekil 1**). Bu sitoplazmik uzantılar, spermatogonyal aşamadan başlayarak seminifer tübüllerden salınan uzun spermatidlere kadar uzanan farklı gelişim evrelerindeki birden fazla germ hücresiyle temas halindedir.

Sertoli hücresi, son derece dinamik bir yapıya sahiptir. Spermatogenez döngüsünün evresine bağlı olarak aynı anda 1-2 tip spermatogonyum, spermatosit ve haploid spermatid ile etkileşime girerek toplamda beş farklı

germ hücresi tipinin gelişimini destekler. Bu durum, Sertoli hücrelerinin morfolojik ve fonksiyonel olarak sürekli adaptasyon göstermesini gerektirir.

Spermatogenez, spermatogoniyal, spermatosit ve spermatid gelişiminin belirli aşamalarının eş zamanlı olarak bulunduğu, hücresel birlikler halinde düzenlenmiş bir süreçtir. Her aşamada Sertoli hücreleri kendine özgü fenotipik ve fonksiyonel özellikler sergiler. Seminifer tübül boyunca spermatogenez, bir döngü şeklinde ilerler; bu döngü fare gibi kemirgenlerde 12 aşamadan oluşurken, insanlarda birden fazla döngü birbirine paralel olarak gerçekleşir. Bu yapı, tek bir tübül kesitinde birden fazla spermatogenez aşamasının eşzamanlı olarak gözlemlenmesine olanak tanır.

Spermatogenezi tamamlayan uzamış spermatidler, her döngüde belirli bir aşamada Sertoli hücreleri tarafından serbest bırakılır. Seminifer tübüllerin kıvrımlı yapısı boyunca ardışık olarak gerçekleşen döngüler, sürekli sperm üretimini sağlayan düzenli sperm salınımı ile sonuçlanır. Bu koordineli süreç, Sertoli hücrelerinin gelişmekte olan germ hücrelerini düzenlerken ve onlara yanıt verirken hücre iskeletlerini, adezyon bağlantılarını, gen ve protein ekspresyonlarını sürekli olarak değiştirmeleri sayesinde gerçekleşir (Hess ve Vogl, 2015; França ve ark., 2016).

4.5. Germ Hücrelerinin İmmünolojik Korunması

Testis, enfeksiyonları engellemek ve gelişmekte olan germ hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını önlemek amacıyla immünosupresif özelliklere sahip özel bir ortam içerir. Bu immün ayrıcalıklı ortamın sürdürülmesi, Sertoli hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri ve mekanizmalar tarafından düzenlenir. Sertoli hücreleri, immünomodülatör faktörler üreterek interstisyel immün hücre fonksiyonunu düzenleyebilir (Hedger, 2015; Luca ve ark., 2018).

Memelilerde spermatositler ve spermatidler, bağışıklık sistemi oluştuktan sonra ergenlikle birlikte ortaya çıktığından, spesifik proteinleri “self” olarak tanınmaz ve immün yanıt oluşturabilir. Otoimmün reaksiyonları önlemek amacıyla Sertoli hücreleri, kan testis bariyeri (KTB) aracılığıyla germ hücreleri için ayrıcalıklı bir mikro ortam sağlar. KTB, testis fonksiyonu ve fertilité için önemli olan kludinler, okludinler ve bağlantı adezyon molekülleri gibi integral proteinler içerir. Sertoli hücreleri bu proteinlerle sıkı bağlantılar kurarak, kan bileşenlerinin seminifer tübüllerin adluminal kompartmanına girişini sınırlandırır. KTB’nin geçirgenliği, immün hücreleri ve antikolları dışlamak için küçük moleküllerle (<70 kDa) sınırlandırılmıştır. Testis, beyin gibi immünolojik olarak ayrıcalıklı bir doku olup, peritübüler miyoid

hücreler de bazal bölgeden immün hücrelerin girişini engelleyerek ek bir koruma sağlar.

KTB'nin oluşumu ve korunması, Sertoli hücrelerindeki gonadotropin ve androjen sinyalleri tarafından düzenlenir (Chakraborty ve ark., 2014). Bu hormonların inhibisyonu, KTB geçirgenliğini etkileyerek spermatogenezdeki rolünü araştırmak için kullanılır (Wong ve ark., 2007; Meng ve ark., 2011). Sertoli hücrelerinde androjen reseptörü (AR) olmayan SCARKO fareleri üzerinde yapılan çalışmalar, AR eksikliğinin KTB bileşenlerinin ekspresyonunu azalttığını ve geçirgenliği artırarak spermatogenez olumsuz olarak etkilediğini göstermektedir (Meng ve ark., 2011). Bu farelerde, spermatid spesifik proteinlere karşı oto-antikorlar gelişirken, lökositler seminifer tübüllere sızarak testiste bağışıklığın bozulduğunu gösterir. Ancak, KTB bileşenlerinden kludinin doğrudan bozulması oto-antikor üretimine veya bağışıklık hücrelerinin testise sızmasına neden olmaz (Saitou ve ark., 2000; Wong ve ark., 2007). Bu durum, Sertoli hücrelerindeki AR sinyalinin germ hücreleri için immünolojik koruma sağladığını ortaya koymaktadır.

Sertoli hücrelerinin, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığı etkileyerek güçlü bir immün ayrıcalıklı ortam sağladığı bulunmuştur. Sertoli hücreleri, doğal öldürücü hücreleri hedef alabilir ve kompleman aracılı hücre lizisini inhibe ederek güçlendirebilir (Wright ve ark., 2016). Ayrıca, interlökin-2 inhibisyonu yoluyla lenfosit proliferasyonunu azaltarak adaptif bağışıklık yanıtını baskılar (Selawry ve ark., 1991). Sertoli hücreleri, düzenleyici T hücreleriyle etkileşime girerek adaptif immün yanıtı modüle eder ve TGF- β veya galektin-1 gibi immünomodülatör faktörler salgılar (Kaur ve ark., 2020). Ayrıca, spermatojenik proteinlerin sistemik toleransını sağlamak için düzenleyici T hücrelerine antijen sunucusu olarak hizmet edebilir (DalSecco ve ark., 2008). Sertoli hücreleri, mayoz ve mayoz sonrası spermatojenik hücrelerin artık cisimciklerini fagosite ederken, bunların bir kısmını bazal kısımlarında antijen olarak dışarı atar, bu da immün komplekslerin oluşmasını ve sistemik toleransı kolaylaştırır (Tung ve ark., 2017).

Transplantasyon çalışmalarında, Sertoli hücreleri anti-enflamatuar sitokinler ve TGF- β üreterek immün yanıtları değiştirebilir ve immünosupresif bir ortam oluşturabilir (Kaur ve ark., 2014; Hedger, 2015). Testiküler makrofajlar ve diğer bağışıklık hücreleri de testis immün ayrıcalığına katkıda bulunur ve bu işlevler Sertoli hücreleri tarafından üretilen faktörlere duyarlıdır (Bhushan ve ark., 2020). Sertoli hücrelerinin ekspresyonu ve immün koruma sağlama yeteneği, hücre nakli tedavilerini desteklemek açısından araştırılmaktadır (Hedger, 2015; Luca ve ark.,

2018). Ayrıca, Sertoli hücreleri androjenlere bağımlıdır ve androjen reseptör ekspresyonunun kaybı, Sertoli hücresi sıkı bağlantı işlevini ve interstisyel immün hücreleri değiştirir (Kaur, 2014). Sertoli hücrelerinin, germ hücresi antijenlerini kan-testis bariyerinde tutarak immün tanımadan koruduğu düşünülüyordu (Kaur ve ark., 2014; França ve ark., 2016), ancak son çalışmalar, germ hücrelerine özgü proteinlerin interstisyel sıvıya salındığını ve bu proteinlerin periferik toleransı teşvik edebileceğini göstermiştir (Tung ve ark., 2017; O'Donnell ve ark., 2021). Ayrıca, Sertoli hücrelerinin kronik ablasyonundan sonra, immün hücre infiltrasyonu nadiren gözlemlendiği için peritübüler miyoid hücrelerin immün ayrıcalığı korumada önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Rebourcet ve ark., 2014).

4.6. Sertoli Hücreleri, Leydig Hücrelerinin Gelişimini Ve İşlevini Sürdürerek Androjen Üretimini Destekler

Leydig hücreleri, testosteron gibi androjenleri üreterek fertilité için gereklidir. Leydig hücreleri yetişkinlerde testosteron sentezinin ana bölgesidir ve Sertoli hücreleri ile fetal testiste androjen üretimi için işbirliği yapar. Fetal Leydig hücreleri, cinsiyet belirleyici gen *Sry*'yi eksprese etmez ve bu nedenle farklılaşmaları, *Sry* eksprese eden Sertoli hücrelerinden gelen sinyallere dayanır. Doğumdan sonra, fetal Leydig hücrelerinin yerini ergenlikte androjen üretme yeteneği kazanan yetişkin Leydig hücreleri alır. Sertoli hücrelerinin, normal bir yetişkin Leydig hücreleri popülasyonunun gelişimi için gerekli olan progenitör hücreleri koruyan parakrin faktörler ürettiği çeşitli kanıtlarla desteklenmektedir (Ye ve ark., 2017; Rebourcet ve ark., 2019).

Testis geliştikten ve spermatogenez başladıktan sonra, optimal Leydig hücre fonksiyonu için Sertoli hücrelerinin sürekli desteği gereklidir. Yetişkin Leydig hücre popülasyonu düşüken, Sertoli hücrelerinin ablasyonu Leydig hücrelerinin apoptozuna ve sayılarında azalmaya yol açar (Rebourcet ve ark., 2014). Sertoli hücrelerinden gelen androjene bağlı parakrin faktörler, Leydig hücrelerinin farklılaşmasını ve işlevini düzenler (Hazra ve ark., 2013). Sertoli hücrelerinin azalması, testosteron sentezinin düşmesine ve androjen eksikliği fenotipine yol açabilir (Chen ve ark., 2014). Sonuç olarak, Sertoli hücrelerinin sinyalleri, fetal Leydig hücrelerinin steroidojenik kaderini belirler, Leydig hücrelerinin progenitörlerini korur ve Leydig hücrelerinin gelişimi ile işlevi için gereklidir (Ye ve ark., 2017; Rebourcet ve ark., 2019).

4.7. Testis Fonksiyonunun Düzenlenmesinde Sertoli Hücrelerinin Etkisi: Diğer Hücre Türleriyle Etkileşim

Peritübüler miyoid hücreler, seminifer tübüllerin bazal membranında bulunan, spermatidlerin rete testise doğru itilmesine yardımcı olan kasılma özellikleri sergileyen düz kas hücreleridir. Bu hücreler, Leydig hücrelerinden gelen androjenler aracılığıyla Sertoli hücre fonksiyonlarını, germ hücresi gelişimini ve doğurganlık için gerekli faktörleri üretir. Mevcut çalışmalar, Sertoli hücrelerinin fetal ve erken puberte döneminde (18. güne kadar) peritübüler miyoid hücrelerin farklılaşmasını sürdürmek için gerekli olduğunu ve prepubertal Sertoli hücrelerinin peritübüler miyoid hücrelerin düz kas kimliğinin korunmasında önemli rol oynadığını göstermektedir (Rebourcet ve ark., 2014). Ayrıca, Sertoli hücreleri neonatal farklılaşma ve yetişkinlikte peritübüler miyoid hücrelerinin işlevlerini destekler. Sertoli hücrelerinin uzun süreli ablasyonundan sonra peritübüler miyoid hücrelerin fonksiyonel belirteç ekspresyonunda azalma görülür (Rebourcet ve ark., 2014).

Sertoli hücrelerinin testisteki diğer somatik hücreleri düzenleyen mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Sertoli hücreleri, germ hücreleri ve komşu somatik hücreler üzerinde etkili olabilen mRNA ve proteinler üretir (De Gendt ve ark., 2014; Soffientini ve ark., 2017). Sertoli hücrelerinin, seminifer tübüllerden proteinleri testiküler interstisyel sıvıya bırakması ve bu sıvının bileşimi üzerindeki etkileri önemli rol oynar (O'Donnell ve ark., 2021). Sertoli hücreleri, peritübüler miyoid hücreler gibi hücre dışı matris proteinlerini üreterek diğer hücreleri düzenleyebilir (Rebourcet ve ark., 2014). Ayrıca, Sertoli hücrelerinin testiküler vaskülarizasyonu destekleme mekanizmaları, vasküler hücrelerin doğrudan düzenlenmesini içerir (Golati ve Cameron, 2008), Leydig hücrelerini destekler ve vasküler işlevi sürdürür (Rebourcet ve ark., 2016).

Testiküler vaskülarizasyon, hücrelerin oksijen ve besin maddelerine erişimini sağlayarak testis gelişimi ve işlevini sürdüren hipotalamik-hipofiz-testis eksenini destekler. Sertoli hücrelerinin endotelial hücre proliferasyonu ve anjiyogenezi destekleme yetenekleri, testiküler vaskülatürün korunmasında önemli bir rol oynar (Fan ve ark., 2011; Rebourcet ve ark., 2019). Yetişkin Sertoli hücrelerinin kaybı, testis vaskülarizasyonunu bozar ve sıvı değişimini engeller (Rebourcet ve ark., 2016). Bu da Leydig hücresinin testosteron üretiminde azalmaya neden olabilir. Bu bulgular, Sertoli hücreleri tarafından salınan parakrin faktörlerin testis vaskülarizasyonunun düzenlemesi için gerekli olduğunu göstermektedir.

5. Sertoli Hücrelerinin Çeşitli Hastalıkların Tedavisinde Terapötik Uygulaması

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sistemindeki (MSS) nöron gruplarının işlev bozukluğu ve ölümü ile karakterizedir. Nöron hasarı, hafıza kaybı, bilişsel işlev bozukluğu, konuşma ve hareket kaybına yol açabilir. Bu hastalıklar genellikle yaşla ilişkilidir ve son yıllarda dünya çapında yaşam süresinin artmasıyla vaka sayısı artmaktadır.

5.1. Parkinson Hastalığı

Dopaminerjik nöronları etkileyen bir nörodejeneratif hastalıktır. Titremeye başlar ve koordinasyon ve kas kontrolü kaybına yol açar. Dopamin üreten hücreleri geri kazandırmak amacıyla Sertoli hücreleri, allojenik dopaminerjik fetal sıçan nöronları ile birlikte 6-hidroksi-dopamin ile tedavi edilen sıçanlara nakledilmiştir. Bu çalışmada nakledilen nöronlar ile birlikte immünosupresif ilaçlar verilmiştir. Sertoli hücre-nöron ko-greftlerinin %85'i 7. güne kadar hayatta kalırken, sadece %65'i hayatta kalan tek başına aşılانmış nöronlar olmuştur (Willing ve ark., 1999).

5.2. Serebellar Ataksi (CA)

Parkinson hastalığının bir semptomu olmasının yanı sıra Parkinson hastalığı olmayan bireylerde de görülebilir. Bu durum, MSS'deki dopaminerjik nöronların bozulması ve yıkımı sonucu koordinasyon kaybına yol açar. Saaidikhoo ve arkadaşları, 3-acetylpyridine (3-AP) ile indüklenen serebellar ataksili Sprague Dawley sıçanlarına Sertoli hücreleri enjekte etmiş ve motor koordinasyonda iyileşme sağlandığını bildirmiştir (Saaidikhoo ve ark., 2020).

5.3. Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

Motor nöronların dejenerasyonu ile kas güçsüzlüğü ve felce neden olan bir hastalıktır. ALS patolojisi, oksidatif stresin yoğun artışı ve motor nöronların ölümüne yol açar. Sertoli hücrelerinin süperoksit dismutaz (SOD) eksprese ettiği ve enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu özellikleriyle, transgenik ALS fare modelinde Sertoli hücreleri omuriliğe nakledilmiş ve motor nöron yıkımı önemli ölçüde azalmıştır. Tedavi, nöron sağkalımını artırmış, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmıştır (Hemendinger ve ark., 2005). Bu sonuçlar, Sertoli hücrelerinin ALS için potansiyel bir tedavi olarak yerel mikro ortamı değiştirerek nörotrofik faktör salınımı yoluyla nöroproteksiyon sağlayabileceğini düşündürmektedir.

5.4. Huntington Hastalığı (HD)

Huntington genindeki (HTT) mutasyona bağlı olarak gelişen, MSS’de ilerleyici ve yetişkin başlangıçlı bir bozukluktur (Bates ve ark., 2015). Bu hastalık, nöroendokrin ve kas sistemlerini etkiler, ancak kardiyovasküler, iskelet, sindirim ve üreme sistemlerinde de dejenerasyon görülür (Bates ve ark., 2015; Yefimova ve ark., 2016; Ahmadi ve ark., 2018). HD’nin temel nedeni, mutant HTT proteinlerinin nöronal hücrelerde birikmesidir (Yefimova ve ark., 2016; Ahmadi ve ark., 2018). Bir çalışmada, PC12 hücreleri kullanılarak Huntington hastalığı patolojilerini tedavi etmek için Sertoli hücrelerinin potansiyeli incelenmiştir. PC12 hücreleri, nöron benzeri sıçan feokromositoma hücre hattıdır ve bu hücreler hidrojen peroksit ve Sertoli hücreleri ile koşullandırılmış ortama (SC-CM) maruz bırakılmıştır (Ahmadi ve ark., 2018; Wiatrak ve ark., 2020). SC-CM, yalnızca hidrojen peroksit gibi yüksek oksidatif ortamdan koruma sağlamakla kalmamış, aynı zamanda PC12 hücrelerinde nörit büyümesi ve artan canlılık göstermiştir. Bu bulgular, Sertoli hücrelerinin hastalık iyileşmesi sırasında nöron büyümesini teşvik eden bir ortam yaratabileceğini göstermektedir (Ahmadi ve ark., 2018).

Ek olarak, 3-nitropropionik asit ile indüklenen Huntington hastalığı (HD) sıçan modelinde, Sertoli hücreleri sadece 30 gün boyunca striatumda hayatta kalmakla kalmamış, aynı zamanda IL1- β ve TNF- α inflamatuvar sitokinlerinin seviyelerini azaltmıştır (Ahmadi ve ark., 2018). Glial hücrelerin (astrositler, oligodendrositler, mikroglia) hipertrofisi azalmış, dendrit uzunluğu artmış ve motor koordinasyonunda belirgin iyileşme gözlenmiştir. Ayrıca, striatum hacmi de iyileşmiştir (Ahmadi ve ark., 2018). Bu bulgular, Sertoli hücrelerinin HD patolojilerine karşı onarıcı etkilerini ve bu hücrelerin HD tedavisinde terapötik rolünü göstermektedir.

5.5. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığında ise, β -amiloid plakların nöronları tahrip etmesiyle oluşan bunama ve bilişsel gerileme gözlemlenir. Sertoli hücreleri, Alzheimer’a bağlı β -amiloid hipokampal lezyonları taşıyan sıçanlara nakledildiğinde, öğrenme ve hafıza büyük ölçüde iyileşmiş, nöron hücre ölümü ise apoptoz yoluyla önemli ölçüde azalmıştır (Aliaghaci ve ark., 2019). Bu, Sertoli hücrelerinin Alzheimer tedavisinde nöroprotektif bir alternatif olarak kullanılabileceğini ve bu mekanizmaların araştırılmaya devam edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Omurilik yaralanmaları, glial skarlaşma ile akson büyüme potansiyelini etkileyebilir (Trivedi ve ark., 2006). Nörotrofinler (NT), akson büyümesini

ve nöron sağkalımını destekleyen hormonlardır ve omurilik yaralanmalarında salınırlar (Huang ve Reichardt, 2001). Sertoli hücreleri, etkilenmiş omurilik bölgesine yüksek NT dozları sağlamak için kullanılabilir, bu da hücresel tedaviye sürdürülebilir bir alternatif sunar (Trivedi ve ark., 2006).

5.6. Duchenne Musküler Distrofi (DMD)

X'e bağlı genetik bir hastalıktır ve distrofin eksikliği ile kas dejenerasyonuna yol açar. Sertoli hücrelerinin anti-enflamatuar etkileri nedeniyle, kapsüllenmiş Sertoli hücreleri mdx farelerine enjekte edilmiştir (Chiappalupi ve ark., 2016). Bu farelerde kas performansı %80, kas dokusu morfolojisi %70 iyileşmiş ve enflamasyon %70 azalmıştır; bu, Sertoli hücrelerinin DMD tedavisinde potansiyel bir terapötik alternatif sunduğunu göstermektedir (Luca ve ark., 2007; Chiappalupi ve ark., 2019).

6. Sonuç

Sertoli hücresi, spermatogenezin önemli bir düzenleyicisidir ve son yıllarda testis büyüklüğü ve işlevinin önemli bir faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, yaşam boyu optimal Sertoli hücre sayısı ve fonksiyonu, sperm üretimi ve androjen üretimi dahil olmak üzere sağlıklı testis fonksiyonu için büyük öneme sahiptir. Sertoli hücrelerinin yardımcı işlevleri, immünolojik özellikleri ve testis patolojilerindeki rolleri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bu sayede yeni model sistemler ve hedef yaklaşımlar geliştirilerek, bu hücrelerin çevresel faktörlere verdiği yanıtlar ve infertilitenin etiolojisine katkıları daha iyi anlaşılabacaktır. Ayrıca, Sertoli hücreleri birçok hastalığın tedavisi için alternatif bir tedavi seçeneği olacak potansiyele sahiptir ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çeşitli araştırmalar Sertoli hücresi belirteçlerinin farklı gelişim aşamalarında yüksek düzeylerde eksprese olduğunu göstermektedir. Bu belirteçlerin ekspresyon düzeyleri, Sertoli hücresi farklılaşmasının farklı aşamalarını yansıtmaktadır. Bu bilgiler ışığında, bir veya daha fazla Sertoli hücre belirteci kullanılarak immatür/matür olup olmadığı ve işlevinin durumunu belirlemek mümkündür. Sertoli hücrelerinin çoğalması ve olgunlaşması bozuklukları, erkek üreme bozukluklarının yaygın bir altta yatan nedeni olabileceğinden, Sertoli hücrelerinin farklılaşması veya olgunlaşmasında kesin belirteçlerin seçilmesi bu açıdan bilgilendirici olacaktır.

Referanslar

- Abdel-Maksoud FM, Ali FAZ, Akingbemi BT. Prenatal exposures to bisphenol A and di (2-ethylhexyl) phthalate disrupted seminiferous tubular development in growing male rats. *Reprod Toxicol*. 2019 Sep;88:85-90.
- Ahmadi H, Boroujeni ME, Sadeghi Y, Abdollahifar MA, Khodaghali F, Meftahi GH, Hadipour M, Bayat AH, Shaerzadeh F, Aliaghaci A. Sertoli Cells Avert Neuroinflammation-Induced Cell Death and Improve Motor Function and Striatal Atrophy in Rat Model of Huntington Disease. *J Mol Neurosci*. 2018 May;65(1):17-27.
- Aksglaede L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkeback NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Jan-Feb;12(1):39-48.
- Aliaghaci A, Meymand AZ, Boroujeni ME, Khodaghali F, Meftahi GH, Hadipour MM, Abdollahifar MA, Mesgar S, Ahmadi H, Danyali S, Hasani S, Sadeghi Y. Neuro-restorative effect of sertoli cell transplants in a rat model of amyloid beta toxicity. *Behav Brain Res*. 2019 Jul 23;367:158-165.
- An N, Zhu J, Ren L, Liu X, Zhou T, Huang H, Sun L, Ding Z, Li Z, Cheng X, Ba Y. Trends of SHBG and ABP levels in male farmers: Influences of environmental fluoride exposure and ESR alpha gene polymorphisms. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019 May 15;172:40-44.
- Andò S, Sirianni R, Forastieri P, Casaburi I, Lanzino M, Rago V, Giordano F, Giordano C, Carpino A, Pezzi V. Aromatase expression in prepuberal Sertoli cells: effect of thyroid hormone. *Mol Cell Endocrinol*. 2001 Jun 10;178(1-2):11-21.
- Anniballo R, Brehm R, Steger K. Recognising the Sertoli-cell-only (SCO) syndrome: a case study. *Andrologia*. 2011 Feb;43(1):78-83.
- Arandjelovic S, Ravichandran KS. Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. *Nat Immunol*. 2015 Sep;16(9):907-17.
- Archambeault DR, Yao HH. Activin A, a product of fetal Leydig cells, is a unique paracrine regulator of Sertoli cell proliferation and fetal testis cord expansion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 8;107(23):10526-31.
- Auharek SA, de França LR. Postnatal testis development, Sertoli cell proliferation and number of different spermatogonial types in C57BL/6J mice made transiently hypo- and hyperthyroidic during the neonatal period. *J Anat*. 2010 May;216(5):577-88.
- Babčová K, Ulčová-Gallová Z, Rumpík D, Mičanová Z, Bibková K. Inhibin A and B levels in serum and follicular fluids of women with various reproductive failures undergoing in vitro fertilization. *Ginek Pol*. 2015 Oct;86(10):726-30.
- Bagheri-Fam S, Argentaro A, Svingen T, Combes AN, Sinclair AH, Koopman P, Harley VR. Defective survival of proliferating Sertoli cells and androgen

- receptor function in a mouse model of the ATR-X syndrome. *Hum Mol Genet.* 2011 Jun 1;20(11):2213-24.
- Barranco I, Fernandez-Fuertes B, Padilla L, Delgado-Bermúdez A, Tvarijonavičiute A, Yeste M. Seminal Plasma Anti-Müllerian Hormone: A Potential AI-Boar Fertility Biomarker? *Biology (Basel).* 2020 Apr 10;9(4):78.
- Barrionuevo F, Bagheri-Fam S, Klattig J, Kist R, Taketo MM, Englert C, Scherer G. Homozygous inactivation of Sox9 causes complete XY sex reversal in mice. *Biol Reprod.* 2006 Jan;74(1):195-201.
- Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, Nance M, Ross CA, Scahill RI, Wetzell R, Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Apr 23;1:15005.
- Beau C, Rauch M, Joulin V, Jégou B, Guerrier D. GATA-1 is a potential repressor of anti-Müllerian hormone expression during the establishment of puberty in the mouse. *Mol Reprod Dev.* 2000 Jun;56(2):124-38.
- Beau C, Vivian N, Münsterberg A, Dresser DW, Lovell-Badge R, Guerrier D. In vivo analysis of the regulation of the anti-Müllerian hormone, as a marker of Sertoli cell differentiation during testicular development, reveals a multi-step process. *Mol Reprod Dev.* 2001 Jul;59(3):256-64.
- Beau C, Vivian N, Münsterberg A, Dresser DW, Lovell-Badge R, Guerrier D. In vivo analysis of the regulation of the anti-Müllerian hormone, as a marker of Sertoli cell differentiation during testicular development, reveals a multi-step process. *Mol Reprod Dev.* 2001 Jul;59(3):256-64.
- Bhushan S, Theas MS, Guazzone VA, Jacobo P, Wang M, Fijak M, Meinhardt A, Lustig L. Immune Cell Subtypes and Their Function in the Testis. *Front Immunol.* 2020 Sep 30;11:583304.
- Boidot R, Végran F, Jacob D, Chevrier S, Cadouot M, Feron O, Solary E, Lizard-Nacol S. The transcription factor GATA-1 is overexpressed in breast carcinomas and contributes to survivin upregulation via a promoter polymorphism. *Oncogene.* 2010 Apr 29;29(17):2577-84.
- Bowles J, Knight D, Smith C, Wilhelm D, Richman J, Mamiya S, Yashiro K, Chawengsaksophak K, Wilson MJ, Rossant J, Hamada H, Koopman P. Retinoid signaling determines germ cell fate in mice. *Science.* 2006 Apr 28;312(5773):596-600.
- Brehm R, Rey R, Kliesch S, Steger K, Marks A, Bergmann M. Mitotic activity of Sertoli cells in adult human testis: an immunohistochemical study to characterize Sertoli cells in testicular cords from patients showing testicular dysgenesis syndrome. *Anat Embryol (Berl).* 2006 Jun;211(3):223-36.
- Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE. Diurnal rhythm in serum levels of inhibin B in normal men: relation to testicular steroids and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May;84(5):1664-9.

- Carr I, Clegg EJ, Meek GA. Sertoli cells as phagocytes: an electron microscopic study. *J Anat.* 1968 Mar;102(Pt 3):501-9.
- Carreau S, Genissel C, Bilinska B, Levallet J. Sources of oestrogen in the testis and reproductive tract of the male. *Int J Androl.* 1999 Aug;22(4):211-23.
- Carreau S, Wolczynski S, Galeraud-Denis I. Aromatase, oestrogens and human male reproduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010 May 27;365(1546):1571-9.
- Chakraborty P, William Buaas F, Sharma M, Smith BE, Greenlee AR, Eacker SM, Braun RE. Androgen-dependent sertoli cell tight junction remodeling is mediated by multiple tight junction components. *Mol Endocrinol.* 2014 Jul;28(7):1055-72.
- Chemes HE, Rey RA, Nistal M, Regadera J, Musse M, González-Peramato P, Serrano A. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4408-12.
- Chemes HE. Ultrastructural analysis of testicular tissue and sperm by transmission and scanning electron microscopy. *Methods Mol Biol.* 2013;927:321-48.
- Chen FY, Sheu BC, Lin MC, Chow SN, Lin HH. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary. *J Formos Med Assoc.* 2004 May;103(5):388-91.
- Chen GR, Dong L, Ge RS, Hardy MP. [Relationship between phthalates and testicular dysgenesis syndrome]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2007 Mar;13(3):195-200.
- Chen M, Wang X, Wang Y, Zhang L, Xu B, Lv L, Cui X, Li W, Gao F. Wt1 is involved in leydig cell steroid hormone biosynthesis by regulating paracrine factor expression in mice. *Biol Reprod.* 2014 Apr 3;90(4):71.
- Chen SR, Tang JX, Cheng JM, Li J, Jin C, Li XY, Deng SL, Zhang Y, Wang XX, Liu YX. Loss of Gata4 in Sertoli cells impairs the spermatogonial stem cell niche and causes germ cell exhaustion by attenuating chemokine signaling. *Oncotarget.* 2015 Nov 10;6(35):37012-27.
- Chiappalupi S, Luca G, Mancuso F, Madaro L, Fallarino F, Nicoletti C, Calvitti M, Arato I, Falabella G, Salvadori L, Di Meo A, Bufalari A, Giovagnoli S, Calafiore R, Donato R, Sorci G. Intraperitoneal injection of microencapsulated Sertoli cells restores muscle morphology and performance in dystrophic mice. *Biomaterials.* 2016 Jan;75:313-326.
- Chiappalupi S, Salvadori L, Luca G, Riuzzi F, Calafiore R, Donato R, Sorci G. Do porcine Sertoli cells represent an opportunity for Duchenne muscular dystrophy? *Cell Prolif.* 2019 May;52(3):e12599.
- Chui K, Trivedi A, Cheng CY, Cherbavaz DB, Dazin PF, Huynh AL, Mitchell JB, Rabinovich GA, Noble-Hacusslein LJ, John CM. Characterization

- and functionality of proliferative human Sertoli cells. *Cell Transplant.* 2011;20(5):619-35.
- Cool J, DeFalco T, Capel B. Testis formation in the fetal mouse: dynamic and complex de novo tubulogenesis. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2012 Nov-Dec;1(6):847-59.
- Dal Secco V, Riccioli A, Padula F, Ziparo E, Filippini A. Mouse Sertoli cells display phenotypical and functional traits of antigen-presenting cells in response to interferon gamma. *Biol Reprod.* 2008 Feb;78(2):234-42.
- Dame C, Kirschner KM, Bartz KV, Wallach T, Hussels CS, Scholz H. Wilms tumor suppressor, *Wt1*, is a transcriptional activator of the erythropoietin gene. *Blood.* 2006 Jun 1;107(11):4282-90.
- De Gendt K, Verhoeven G, Amieux PS, Wilkinson MF. Genome-wide identification of AR-regulated genes translated in Sertoli cells in vivo using the RiboTag approach. *Mol Endocrinol.* 2014 Apr;28(4):575-91.
- De Gendt K, Verhoeven G, Amieux PS, Wilkinson MF. Genome-wide identification of AR-regulated genes translated in Sertoli cells in vivo using the RiboTag approach. *Mol Endocrinol.* 2014 Apr;28(4):575-91.
- de Miguel MP, Bethencourt FR, Arenas MI, Fraile B, Paniagua R. Intermediate filaments in the Sertoli cells of the ageing human testis. *Virchows Arch.* 1997 Aug;431(2):131-8.
- De Santa Barbara P, Bonneaud N, Boizet B, Desclozeaux M, Moniot B, Sudbeck P, Scherer G, Poulat F, Berta P. Direct interaction of SRY-related protein SOX9 and steroidogenic factor 1 regulates transcription of the human anti-Müllerian hormone gene. *Mol Cell Biol.* 1998 Nov;18(11):6653-65.
- Dorrington JH, Roller NF, Fritz IB. Effects of follicle-stimulating hormone on cultures of Sertoli cell preparations. *Mol Cell Endocrinol.* 1975 Jul;3(1):57-70.
- Fan P, He L, Pu D, Lv X, Zhou W, Sun Y, Hu N. Testicular Sertoli cells influence the proliferation and immunogenicity of co-cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Jan 21;404(3):829-33.
- Feng ZM, Wu AZ, Zhang Z, Chen CL. GATA-1 and GATA-4 transactivate inhibin/activin beta-B-subunit gene transcription in testicular cells. *Mol Endocrinol.* 2000 Nov;14(11):1820-35.
- Foucher JL, Le Gac F. Evidence for an androgen binding protein in the testis of a teleost fish (*Salmo gairdneri* R.): a potential marker of Sertoli cell function. *J Steroid Biochem.* 1989 Apr;32(4):545-52.
- França LR, Hess RA, Dufour JM, Hofmann MC, Griswold MD. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. *Andrology.* 2016 Mar;4(2):189-212.

- França LR, Hess RA, Dufour JM, Hofmann MC, Griswold MD. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. *Andrology*. 2016 Mar;4(2):189-212.
- Franke FE, Pauls K, Rey R, Marks A, Bergmann M, Steger K. Differentiation markers of Sertoli cells and germ cells in fetal and early postnatal human testis. *Anat Embryol (Berl)*. 2004 Dec;209(2):169-77.
- Fröjdman K, Harley VR, Pelliniemi LJ. Sox9 protein in rat sertoli cells is age and stage dependent. *Histochem Cell Biol*. 2000 Jan;113(1):31-6.
- Garza MM, Schwarz LK, Bonner JM, Boockfor FR. Sertoli cell function varies along the seminiferous tubule: the proportion and response of transferin secretors differ between stage-associated tubule segments. *Endocrinology*. 1991 Apr;128(4):1869-74.
- Giudice C, Banco B, Veronesi MC, Ferrari A, Di Nardo A, Grieco V. Immunohistochemical expression of markers of immaturity in sertoli and seminal cells in canine testicular atrophy. *J Comp Pathol*. 2014 Feb-Apr;150(2-3):208-15.
- Golat BT, Cameron DF. Sertoli cells enhance formation of capillary-like structures in vitro. *Cell Transplant*. 2008;17(10-11):1135-44.
- Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D, Bedecarrás P, Ambao V, Gottlieb S, Bergadá I, Campo SM, Rey RA. Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):3-11.
- Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(2):81-92.
- Griswold MD. 50 years of spermatogenesis: Sertoli cells and their interactions with germ cells. *Biol Reprod*. 2018 Jul 1;99(1):87-100.
- Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 1998 Aug;9(4):411-6.
- Griswold, M. D. (2015). The initiation of spermatogenesis and the cycle of the seminiferous epithelium. In *Sertoli Cell Biology* (pp. 233-245). Academic Press.
- H.H. Yao, E. Ungewitter, H. Franco, et al., Establishment of fetal Sertoli cells and their role in testis morphogenesis, in: M.D. Griswold (Ed.), *Sertoli Cell Biology*, second ed., Elsevier, Waltham, MA, 2015, pp. 57–80.
- Hansson V, Weddington SC, Naess O, Attramadal A, French FS, Kotite N, Nayfeh SN. Testicular androgen binding protein (ABP) - a parameter of Sertoli cell secretory function. *Curr Top Mol Endocrinol*. 1975;2:323-36.
- Hazra R, Jimenez M, Desai R, Handelsman DJ, Allan CM. Sertoli cell androgen receptor expression regulates temporal fetal and adult Leydig cell differentiation, function, and population size. *Endocrinology*. 2013 Sep;154(9):3410-22.

- Hedger, M. P. (2014). The immunophysiology of male reproduction. Knobil and Neill's physiology of reproduction, 805.
- Hemendinger R, Wang J, Malik S, Persinski R, Copeland J, Emerich D, Gores P, Halberstadt C, Rosenfeld J. Sertoli cells improve survival of motor neurons in SOD1 transgenic mice, a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol*. 2005 Dec;196(2):235-43.
- Hemendinger RA, Gores P, Blacksten L, Harley V, Halberstadt C. Identification of a specific Sertoli cell marker, Sox9, for use in transplantation. *Cell Transplant*. 2002;11(6):499-505.
- Herzer U, Crocoll A, Barton D, Howells N, Englert C. The Wilms tumor suppressor gene wt1 is required for development of the spleen. *Curr Biol*. 1999 Jul 29-Aug 12;9(15):837-40.
- Hess, R. A., & Vogl, A. W. (2015). Sertoli cell anatomy and cytoskeleton. In *Sertoli cell biology* (pp. 1-55). Academic Press.
- Hildorf S, Dong L, Thorup J, Clasen-Linde E, Yding Andersen C, Cortes D. Sertoli Cell Number Correlates with Serum Inhibin B in Infant Cryptorchid Boys. *Sex Dev*. 2019;13(2):74-82.
- Hogarth CA, Arnold S, Kent T, Mitchell D, Isoherranen N, Griswold MD. Processive pulses of retinoic acid propel asynchronous and continuous murine sperm production. *Biol Reprod*. 2015 Feb;92(2):37.
- Hong H, Branham WS, Ng HW, Moland CL, Dial SL, Fang H, Perkins R, Sheehan D, Tong W. Human sex hormone-binding globulin binding affinities of 125 structurally diverse chemicals and comparison with their binding to androgen receptor, estrogen receptor, and α -fetoprotein. *Toxicol Sci*. 2015 Feb;143(2):333-48.
- Høst C, Skakkebak A, Groth KA, Bojesen A. The role of hypogonadism in Klinefelter syndrome. *Asian J Androl*. 2014 Mar-Apr;16(2):185-91.
- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736.
- Hylander B, Repasky E, Shrikant P, Intengan M, Beck A, Driscoll D, Singhal P, Lele S, Odunsi K. Expression of Wilms tumor gene (WT1) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Apr;101(1):12-7.
- Imai T, Kawai Y, Tadokoro Y, Yamamoto M, Nishimune Y, Yomogida K. In vivo and in vitro constant expression of GATA-4 in mouse postnatal Sertoli cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2004 Feb 12;214(1-2):107-15.
- Johnson L, Thompson DL Jr, Varner DD. Role of Sertoli cell number and function on regulation of spermatogenesis. *Anim Reprod Sci*. 2008 Apr;105(1-2):23-51.
- Kato N, Fukase M, Motoyama T. Expression of a transcription factor, SOX9, in Sertoli-stromal cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Pathol*. 2004 Apr;23(2):180-1.

- Kaur G, Thompson LA, Dufour JM. Sertoli cells--immunological sentinels of spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2014 Jun;30:36-44.
- Kaur G, Thompson LA, Dufour JM. Sertoli cells--immunological sentinels of spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2014 Jun;30:36-44.
- Kaur G, Wright K, Mital P, Hibler T, Miranda JM, Thompson LA, Halley K, Dufour JM. Neonatal Pig Sertoli Cells Survive Xenotransplantation by Creating an Immune Modulatory Environment Involving CD4 and CD8 Regulatory T Cells. *Cell Transplant.* 2020 Jan-Dec;29:963689720947102.
- Khan, Y. S., & Farhana, A. (2023). Histology, cell. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Kierszenbaum AL, Feldman M, Lea O, Spruill WA, Tres LL, Petrusz P, French FS. Localization of androgen-binding protein in proliferating Sertoli cells in culture. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980 Sep;77(9):5322-6.
- Kumar A, Raut S, Balasinor NH. Endocrine regulation of sperm release. *Reprod Fertil Dev.* 2018 Nov;30(12):1595-1603.
- Kuo CT, Morrissey EE, Anandappa R, Sigrist K, Lu MM, Parmacek MS, Soudais C, Leiden JM. GATA4 transcription factor is required for ventral morphogenesis and heart tube formation. *Genes Dev.* 1997 Apr 15;11(8):1048-60.
- Lambard S, Galeraud-Denis I, Saunders PT, Carreau S. Human immature germ cells and ejaculated spermatozoa contain aromatase and oestrogen receptors. *J Mol Endocrinol.* 2004 Feb;32(1):279-89.
- Larose H, Kent T, Ma Q, Shami AN, Harerimana N, Li JZ, Hammoud SS, Handel MA. Regulation of meiotic progression by Sertoli-cell androgen signaling. *Mol Biol Cell.* 2020 Dec 1;31(25):2841-2862.
- LaVoie HA. The role of GATA in mammalian reproduction. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003 Dec;228(11):1282-90.
- LaVoie HA. The role of GATA in mammalian reproduction. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003 Dec;228(11):1282-90.
- Lindeboom F, Gillemans N, Karis A, Jaegle M, Meijer D, Grosveld F, Philipssen S. A tissue-specific knockout reveals that Gata1 is not essential for Sertoli cell function in the mouse. *Nucleic Acids Res.* 2003 Sep 15;31(18):5405-12.
- Liu Z, Zhu Y, Li F, Xie Y. GATA1-regulated JAG1 promotes ovarian cancer progression by activating Notch signal pathway. *Protoplasma.* 2020 May;257(3):901-910.
- Luca G, Arato I, Sorci G, Cameron DF, Hansen BC, Baroni T, Donato R, White DGJ, Calafiore R. Sertoli cells for cell transplantation: pre-clinical studies and future perspectives. *Andrology.* 2018 May;6(3):385-395.

- Luca G, Calvitti M, Nastruzzi C, Bilancetti L, Becchetti E, Angeletti G, Mancuso F, Calafiore R. Encapsulation, in vitro characterization, and in vivo biocompatibility of Sertoli cells in alginate-based microcapsules. *Tissue Eng.* 2007 Mar;13(3):641-8.
- Luo D, Zhang M, Su X, Liu L, Zhou X, Zhang X, Zheng D, Yu C, Guan Q. High fat diet impairs spermatogenesis by regulating glucose and lipid metabolism in Sertoli cells. *Life Sci.* 2020 Sep 15;257:118028.
- MacConell LA, Leal AM, Vale WW. The distribution of betaglycan protein and mRNA in rat brain, pituitary, and gonads: implications for a role for betaglycan in inhibin-mediated reproductive functions. *Endocrinology.* 2002 Mar;143(3):1066-75.
- Mäkelä JA, Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Toppari J. Testis Development. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):857-905.
- Manzoor SM, Sattar A, Hashim R, Khan FA, Younas M, Ali A, Dilawar M, Ijaz A. Serum inhibin B as a diagnostic marker of male infertility. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2012 Jul-Dec;24(3-4):113-6.
- Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, García C, Parra R, Lagos M, Valdivia L, Poggi H, Cattani A; Chilean Collaborative Testicular Adrenal Rest Tumor Study Group. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4583-9.
- Mazaud-Guittot S, Meugnier E, Pesenti S, Wu X, Vidal H, Gow A, Le Magueresse-Battistoni B. Claudin 11 deficiency in mice results in loss of the Sertoli cell epithelial phenotype in the testis. *Biol Reprod.* 2010 Jan;82(1):202-13.
- McCabe MJ, Foo CF, Dinger ME, Smooker PM, Stanton PG. Claudin-11 and occludin are major contributors to Sertoli cell tight junction function, in vitro. *Asian J Androl.* 2016 Jul-Aug;18(4):620-6.
- Meng J, Greenlee AR, Taub CJ, Braun RE. Sertoli cell-specific deletion of the androgen receptor compromises testicular immune privilege in mice. *Biol Reprod.* 2011 Aug;85(2):254-60.
- Migliaccio AR, Rana RA, Sanchez M, Lorenzini R, Centurione L, Bianchi L, Vannucchi AM, Migliaccio G, Orkin SH. GATA-1 as a regulator of mast cell differentiation revealed by the phenotype of the GATA-1^{low} mouse mutant. *J Exp Med.* 2003 Feb 3;197(3):281-96.
- Migrenne S, Moreau E, Pakarinen P, Dierich A, Merlet J, Habert R, Racine C. Mouse testis development and function are differently regulated by follicle-stimulating hormone receptors signaling during fetal and prepubertal life. *PLoS One.* 2012;7(12):e53257.

- Molkentin JD, Lin Q, Duncan SA, Olson EN. Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis. *Genes Dev.* 1997 Apr 15;11(8):1061-72.
- Morales C, Hugly S, Griswold MD. Stage-dependent levels of specific mRNA transcripts in Sertoli cells. *Biol Reprod.* 1987 May;36(4):1035-46.
- Murphy CJ, Richburg JH. Implications of Sertoli cell induced germ cell apoptosis to testicular pathology. *Spermatogenesis.* 2015 Jan 26;4(2):e979110.
- Nachtigal MW, Hirokawa Y, Enycart-VanHouten DL, Flanagan JN, Hammer GD, Ingraham HA. Wilms' tumor 1 and Dax-1 modulate the orphan nuclear receptor SF-1 in sex-specific gene expression. *Cell.* 1998 May 1;93(3):445-54.
- Ni FD, Hao SL, Yang WX. Multiple signaling pathways in Sertoli cells: recent findings in spermatogenesis. *Cell Death Dis.* 2019 Jul 17;10(8):541.
- Nishimura H, L'Hernault SW. Spermatogenesis. *Curr Biol.* 2017 Sep 25;27(18):R988-R994.
- Nistal M, Abaurrea MA, Paniagua R. Morphological and histometric study on the human Sertoli cell from birth to the onset of puberty. *J Anat.* 1982 Mar;134(Pt 2):351-63.
- Nistal M, Gonzalez-Peramato P, De Miguel MP. Sertoli cell dedifferentiation in human cryptorchidism and gender reassignment shows similarities between fetal environmental and adult medical treatment estrogen and antiandrogen exposure. *Reprod Toxicol.* 2013 Dec;42:172-9.
- Nistal M, Gonzalez-Peramato P, De Miguel MP. Sertoli cell dedifferentiation in human cryptorchidism and gender reassignment shows similarities between fetal environmental and adult medical treatment estrogen and antiandrogen exposure. *Reprod Toxicol.* 2013 Dec;42:172-9.
- O'Donnell L, Nicholls PK, O'Bryan MK, McLachlan RI, Stanton PG. Spermiation: The process of sperm release. *Spermatogenesis.* 2011 Jan;1(1):14-35.
- O'Donnell L, Rebourcet D, Dagley LF, Sgaier R, Infusini G, O'Shaughnessy PJ, Chalmel F, Fietz D, Weidner W, Legrand JMD, Hobbs RM, McLachlan RI, Webb AI, Pilatz A, Diemer T, Smith LB, Stanton PG. Sperm proteins and cancer-testis antigens are released by the seminiferous tubules in mice and men. *FASEB J.* 2021 Mar;35(3):e21397.
- O'Donnell, L., Stanton, P., & de Kretser, D. M. (2015). *Endocrinology of the male reproductive system and spermatogenesis.*
- Oatley JM, Brinster RL. The germline stem cell niche unit in mammalian testes. *Physiol Rev.* 2012 Apr;92(2):577-95.
- Olumide OB, Godwin AI, Etukudoh NS, Dutta S, Uchejeso OM, Titilayo JO, Christian IO, Temitope ST, Sengupta P. Evaluation of serum inhibin B and inhibin B/FSH ratio in the diagnosis of non-obstructive azoos-

- permia and oligozoospermia. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2024 Oct 21;46(1):39-46.
- Palmero S, Prati M, Bolla F, Fugassa E. Tri-iodothyronine directly affects rat Sertoli cell proliferation and differentiation. *J Endocrinol.* 1995 May;145(2):355-62.
- Panno ML, Salerno M, Lanzino M, De Luca G, Maggiolini M, Straface SV, Prati M, Palermo S, Bolla E, Fugassa E, Andò S. Follow-up study on the effects of thyroid hormone administration on androgen metabolism of peripubertal rat Sertoli cells. *Eur J Endocrinol.* 1995 Feb;132(2):236-41.
- Pereira SC, Martins AC, Moreira BP, Bernardino RL, Barros A, Monteiro MP, Oliveira PF, Alves MG. Obesity-related genes are expressed in human Sertoli cells and modulated by energy homeostasis regulating hormones. *J Cell Physiol.* 2021 Jul;236(7):5265-5277.
- Perez-Infante V, Mather JP. The role of transferrin in the growth of testicular cell lines in serum-free medium. *Exp Cell Res.* 1982 Dec;142(2):325-32.
- Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep;83(9):3110-4.
- R.A. Hess, A.W. Vogl, Sertoli cell anatomy and cytoskeleton, in: M.D. Griswold (Ed.), *Sertoli Cell Biology*, second ed., Elsevier, Waltham, MA, 2015, pp. 1–56.
- Ramaiah, M., & Wilkinson, M. F. (2015). MicroRNAs and Sertoli cells. In *Sertoli Cell Biology* (pp. 307-332). Academic Press.
- Rato L, Socorro S, Cavaco JE, Oliveira PF. Tubular fluid secretion in the seminiferous epithelium: ion transporters and aquaporins in Sertoli cells. *J Membr Biol.* 2010 Jul;236(2):215-24.
- Raverdeau M, Gely-Pernot A, Féret B, Dennefeld C, Benoit G, Davidson I, Chambon P, Mark M, Ghyselinck NB. Retinoic acid induces Sertoli cell paracrine signals for spermatogonia differentiation but cell autonomously drives spermatocyte meiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Oct 9;109(41):16582-7.
- Rebourcet D, O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, Milne L, Cruickshanks L, Jeffrey N, Guillou F, Freeman TC, Mitchell RT, Smith LB. Sertoli cells maintain Leydig cell number and peritubular myoid cell activity in the adult mouse testis. *PLoS One.* 2014 Aug 21;9(8):e105687.
- Rebourcet D, O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, Milne L, Cruickshanks L, Jeffrey N, Guillou F, Freeman TC, Mitchell RT, Smith LB. Sertoli cells maintain Leydig cell number and peritubular myoid cell activity in the adult mouse testis. *PLoS One.* 2014 Aug 21;9(8):e105687.
- Rebourcet D, O'Shaughnessy PJ, Pitetti JL, Monteiro A, O'Hara L, Milne L, Tsai YT, Cruickshanks L, Riethmacher D, Guillou F, Mitchell RT, van't

- Hof R, Freeman TC, Nef S, Smith LB. Sertoli cells control peritubular myoid cell fate and support adult Leydig cell development in the prepubertal testis. *Development*. 2014 May;141(10):2139-49.
- Rebourcet D, O'Shaughnessy PJ, Pitetti JL, Monteiro A, O'Hara L, Milne L, Tsai YT, Cruickshanks L, Riethmacher D, Guillou F, Mitchell RT, van't Hof R, Freeman TC, Nef S, Smith LB. Sertoli cells control peritubular myoid cell fate and support adult Leydig cell development in the prepubertal testis. *Development*. 2014 May;141(10):2139-49.
- Rebourcet D, Wu J, Cruickshanks L, Smith SE, Milne L, Fernando A, Wallace RJ, Gray CD, Hadoke PW, Mitchell RT, O'Shaughnessy PJ, Smith LB. Sertoli Cells Modulate Testicular Vascular Network Development, Structure, and Function to Influence Circulating Testosterone Concentrations in Adult Male Mice. *Endocrinology*. 2016 Jun;157(6):2479-88.
- Rebourcet, D., O'Shaughnessy, P. J., & Smith, L. B. (2019). The expanded roles of Sertoli cells: lessons from Sertoli cell ablation models. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 6, 42-48.
- Regadera J, Martínez-García F, González-Peramato P, Serrano A, Nistal M, Suárez-Quian C. Androgen receptor expression in sertoli cells as a function of seminiferous tubule maturation in the human cryptorchid testis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):413-21.
- Regaud C. Etudes sur la structure des tubes seminiferes et sur la spermatogenese chez les mammiferes. *Arch d'Anatomie Microsc*. 1901;4:101-156.
- Rey R, Sabourin JC, Venara M, Long WQ, Jaubert F, Zeller WP, Duvillard P, Chemes H, Bidart JM. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum Pathol*. 2000 Oct;31(10):1202-8.
- Richburg JH, Murphy C, Myers JL. The Sertoli cell as a target for toxicants. *Comprehensive Toxicology*. 2018;4:64–81.
- Roger C, Lambard S, Bouskine A, Mograbi B, Chevallier D, Nebout M, Pointis G, Carreau S, Fenichel P. Estrogen-induced growth inhibition of human seminoma cells expressing estrogen receptor beta and aromatase. *J Mol Endocrinol*. 2005 Aug;35(1):191-9.
- Russell L. Form, dimensions, and cytology of mammalian Sertoli cells. In: Russell LD, Griswold MD, eds. *Sertoli Cell*. Cache River Press Clear FL; 1993:1-37.
- Russell LD, Ren HP, Sinha Hikim I, Schulze W, Sinha Hikim AP. A comparative study in twelve mammalian species of volume densities, volumes, and numerical densities of selected testis components, emphasizing those related to the Sertoli cell. *Am J Anat*. 1990 May;188(1):21-30.
- Ruwanpura SM, McLachlan RI, Meachem SJ. Hormonal regulation of male germ cell development. *J Endocrinol*. 2010 May;205(2):117-31.

- Sachdeva P, Arora R, Dubey C, Sukhija A, Daga M, Singh DK. Sertoli-Leydig cell tumor: a rare ovarian neoplasm. Case report and review of literature. *Gynecol Endocrinol*. 2008 Apr;24(4):230-4.
- Saeidikhoo S, Ezi S, Khatmi A, Aghajani F, Soltani R, Abdollahifar MA, Jahanian A, Aliaghaei A. Effect of Sertoli Cell Transplantation on Reducing Neuroinflammation-Induced Necroptosis and Improving Motor Coordination in the Rat Model of Cerebellar Ataxia Induced by 3-Acetylpyridine. *J Mol Neurosci*. 2020 Jul;70(7):1153-1163.
- Saito K, O'Donnell L, McLachlan RI, Robertson DM. Spermiation failure is a major contributor to early spermatogenic suppression caused by hormone withdrawal in adult rats. *Endocrinology*. 2000 Aug;141(8):2779-85.
- Saitou M, Furuse M, Sasaki H, Schulzke JD, Fromm M, Takano H, Noda T, Tsukita S. Complex phenotype of mice lacking occludin, a component of tight junction strands. *Mol Biol Cell*. 2000 Dec;11(12):4131-42.
- Sasaki M, Yamamoto M, Arishima K, Eguchi Y. Effects of follicle-stimulating hormone on intermediate filaments and cell division of Sertoli cells of fetal rat testis in culture. *J Vet Med Sci*. 1998 Jan;60(1):35-9.
- Sekido R, Bar I, Narváez V, Penny G, Lovell-Badge R. SOX9 is up-regulated by the transient expression of SRY specifically in Sertoli cell precursors. *Dev Biol*. 2004 Oct 15;274(2):271-9.
- Selawry HP, Kotb M, Herrod HG, Lu ZN. Production of a factor, or factors, suppressing IL-2 production and T cell proliferation by Sertoli cell-enriched preparations. A potential role for islet transplantation in an immunologically privileged site. *Transplantation*. 1991 Nov;52(5):846-50.
- Sertoli E. Dell'esistenza di particolari cellule ramificate nei canalicoli seminiferi del testicolo umano. *Morgagni*. 1865;7:31-40.
- Sertoli E. Osservazioni sulla struttura dei canalicoli seminiferi del testicolo. *Gazz Medica Ital Lomb*. 1871;52:413-415.
- Sharpe RM, Bartlett JM. Changes in the secretion of ABP into testicular interstitial fluid with age and in situations of impaired spermatogenesis. *Int J Androl*. 1987 Oct;10(5):701-10.
- Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003 Jun;125(6):769-84.
- Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003 Jun;125(6):769-84.
- Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003 Jun;125(6):769-84.

- Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003 Jun;125(6):769-84.
- Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003 Jun;125(6):769-84.
- Shi JF, Li YK, Ren K, Xie YJ, Yin WD, Mo ZC. Characterization of cholesterol metabolism in Sertoli cells and spermatogenesis (Review). *Mol Med Rep*. 2018 Jan;17(1):705-713.
- Shimomura K, Sakurai K, Shimada M, Hagiwara M, Kato M, Furuhashi K. Occurrence of headless sperms in adolescent rat urine. *Lab Anim*. 2008 Apr;42(2):204-12.
- Siu MK, Cheng CY. Extracellular matrix: recent advances on its role in junction dynamics in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Biol Reprod*. 2004 Aug;71(2):375-91.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001 May;16(5):972-8.
- Skinner MK, Schlitz SM, Anthony CT. Regulation of Sertoli cell differentiated function: testicular transferrin and androgen-binding protein expression. *Endocrinology*. 1989 Jun;124(6):3015-24.
- Soffientini U, Rebouret D, Abel MH, Lee S, Hamilton G, Fowler PA, Smith LB, O'Shaughnessy PJ. Identification of Sertoli cell-specific transcripts in the mouse testis and the role of FSH and androgen in the control of Sertoli cell activity. *BMC Genomics*. 2017 Dec 15;18(1):972.
- Steger K, Rey R, Kliesch S, Louis F, Schleicher G, Bergmann M. Immunohistochemical detection of immature Sertoli cell markers in testicular tissue of infertile adult men: a preliminary study. *Int J Androl*. 1996 Apr;19(2):122-8.
- Steger K, Rey R, Kliesch S, Louis F, Schleicher G, Bergmann M. Immunohistochemical detection of immature Sertoli cell markers in testicular tissue of infertile adult men: a preliminary study. *Int J Androl*. 1996 Apr;19(2):122-8.
- Steger K, Rey R, Louis F, Kliesch S, Behre HM, Nieschlag E, Hoepffner W, Bailey D, Marks A, Bergmann M. Reversion of the differentiated phenotype and maturation block in Sertoli cells in pathological human testis. *Hum Reprod*. 1999 Jan;14(1):136-43.
- Steinberger A, Steinberger E, Perloff WH. Mammalian testes in organ culture. *Exp Cell Res*. 1964;36:19-27.

- Stouffs K, Gheldof A, Tournaye H, Vandermaelen D, Bonduelle M, Lissens W, Seneca S. Sertoli Cell-Only Syndrome: Behind the Genetic Scenes. *Bio-med Res Int*. 2016;2016:6191307.
- Suede, S. H., Malik, A., & Sapra, A. (2020). Histology, spermatogenesis.
- Sun P, Zheng J, She G, Wei X, Zhang X, Shi H, Zhou X. Expression pattern of asialoglycoprotein receptor in human testis. *Cell Tissue Res*. 2013 Jun;352(3):761-8.
- Taketo T, Saeed J, Manganaro T, Takahashi M, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance production associated with loss of oocytes and testicular differentiation in the transplanted mouse XX gonadal primordium. *Biol Reprod*. 1993 Jul;49(1):13-23.
- Titi-Lartey OA, Khan YS. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Apr 24, 2023. Embryology, Testicle.
- Trivedi AA, Igarashi T, Compagnone N, Fan X, Hsu JY, Hall DE, John CM, Noble-Hacusslein LJ. Suitability of allogeneic sertoli cells for ex vivo gene delivery in the injured spinal cord. *Exp Neurol*. 2006 Mar;198(1):88-100.
- Tung KS, Harakal J, Qiao H, Rival C, Li JC, Paul AG, Wheeler K, Pramoonjago P, Grafer CM, Sun W, Sampson RD, Wong EW, Reddi PP, Deshmukh US, Hardy DM, Tang H, Cheng CY, Goldberg E. Egress of sperm autoantigen from seminiferous tubules maintains systemic tolerance. *J Clin Invest*. 2017 Mar 1;127(3):1046-1060.
- Tung KS, Harakal J, Qiao H, Rival C, Li JC, Paul AG, Wheeler K, Pramoonjago P, Grafer CM, Sun W, Sampson RD, Wong EW, Reddi PP, Deshmukh US, Hardy DM, Tang H, Cheng CY, Goldberg E. Egress of sperm autoantigen from seminiferous tubules maintains systemic tolerance. *J Clin Invest*. 2017 Mar 1;127(3):1046-1060.
- Turner KJ, Macpherson S, Millar MR, McNeilly AS, Williams K, Cranfield M, Groome NP, Sharpe RM, Fraser HM, Saunders PT. Development and validation of a new monoclonal antibody to mammalian aromatase. *J Endocrinol*. 2002 Jan;172(1):21-30.
- Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*. 2005 Feb;18 Suppl 2:S61-79.
- Verhoeven G, Cailleau J. Testicular peritubular cells secrete a protein under androgen control that inhibits induction of aromatase activity in Sertoli cells. *Endocrinology*. 1988 Oct;123(4):2100-10.
- Viger RS, Mertineit C, Trasler JM, Nemer M. Transcription factor GATA-4 is expressed in a sexually dimorphic pattern during mouse gonadal development and is a potent activator of the Müllerian inhibiting substance promoter. *Development*. 1998 Jul;125(14):2665-75.

- von Ebner V. Zur Spermatogenese bei den Säugethieren. *Arch Mikr Anat.* 1888;31:236-291.
- Wagner KD, Wagner N, Vidal VP, Schley G, Wilhelm D, Schedl A, Englert C, Scholz H. The Wilms' tumor gene *Wt1* is required for normal development of the retina. *EMBO J.* 2002 Mar 15;21(6):1398-405.
- Wagner N, Wagner KD, Hammes A, Kirschner KM, Vidal VP, Schedl A, Scholz H. A splice variant of the Wilms' tumour suppressor *Wt1* is required for normal development of the olfactory system. *Development.* 2005 Mar;132(6):1327-36.
- Wang XN, Li ZS, Ren Y, Jiang T, Wang YQ, Chen M, Zhang J, Hao JX, Wang YB, Sha RN, Huang Y, Liu X, Hu JC, Sun GQ, Li HG, Xiong CL, Xie J, Jiang ZM, Cai ZM, Wang J, Wang J, Huff V, Gui YT, Gao F. The Wilms tumor gene, *Wt1*, is critical for mouse spermatogenesis via regulation of sertoli cell polarity and is associated with non-obstructive azoospermia in humans. *PLoS Genet.* 2013;9(8):e1003645.
- Watt AJ, Zhao R, Li J, Duncan SA. Development of the mammalian liver and ventral pancreas is dependent on *GATA4*. *BMC Dev Biol.* 2007 Apr 23;7:37.
- Wiatrak B, Kubis-Kubiak A, Piwowar A, Barg E. PC12 Cell Line: Cell Types, Coating of Culture Vessels, Differentiation and Other Culture Conditions. *Cells.* 2020 Apr 14;9(4):958.
- Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;25(2):239-50.
- Willems A, De Gendt K, Allemeersch J, Smith LB, Welsh M, Swinnen JV, Verhoeven G. Early effects of Sertoli cell-selective androgen receptor ablation on testicular gene expression. *Int J Androl.* 2010 Jun 1;33(3):507-17.
- Williams K, McKinnell C, Saunders PT, Walker M, Fisher JS, Turner KJ, Atanassova N, Sharpe M. Neonatal exposure to potent and environmental oestrogens and abnormalities of the male reproductive system in the rat: evidence for importance of the androgen-oestrogen balance and assessment of the relevance to man. *Hum Reprod Update.* 2001 May-Jun;7(3):236-47.
- Willing AE, Othberg AI, Saporta S, Anton A, Sinibaldi S, Poulos SG, Cameron DF, Freeman TB, Sanberg PR. Sertoli cells enhance the survival of co-transplanted dopamine neurons. *Brain Res.* 1999 Mar 20;822(1-2):246-50.
- Winters SJ, Plant TM. Partial characterization of circulating inhibin-B and pro-alphaC during development in the male rhesus monkey. *Endocrinology.* 1999 Dec;140(12):5497-504.

- Wong CH, Mruk DD, Lee WM, Cheng CY. Targeted and reversible disruption of the blood-testis barrier by an FSH mutant-occludin peptide conjugate. *FASEB J*. 2007 Feb;21(2):438-48.
- Wright K, Dziuk R, Mital P, Kaur G, Dufour JM. Xenotransplanted Pig Sertoli Cells Inhibit Both the Alternative and Classical Pathways of Complement-Mediated Cell Lysis While Pig Islets Are Killed. *Cell Transplant*. 2016 Nov;25(11):2027-2040.
- Wu X, Liu J, Duan Y, Gao S, Lü Y, Li X, Zhu Q, Chen X, Lin J, Ye L, Ge RS. A Short-Term Exposure to Tributyltin Blocks Leydig Cell Regeneration in the Adult Rat Testis. *Front Pharmacol*. 2017 Oct 12;8:704.
- Xu E, Ji Z, Jiang H, Lin T, Ma J, Zhou X. Hypoxia-Inducible Factor 1A Upregulates HMGN5 by Increasing the Expression of GATA1 and Plays a Role in Osteosarcoma Metastasis. *Biomed Res Int*. 2019 Dec 16;2019:5630124.
- Yang, Q. E., & Oatley, J. M. (2015). Early postnatal interactions between Sertoli and germ cells. In *Sertoli cell biology* (pp. 81-98). Academic press.
- Ye L, Li X, Li L, Chen H, Ge RS. Insights into the Development of the Adult Leydig Cell Lineage from Stem Leydig Cells. *Front Physiol*. 2017 Jun 28;8:430.
- Yefimova MG, Béré E, Cantereau-Becq A, Harnois T, Meunier AC, Messaddeq N, Becq F, Trottier Y, Bourmeyster N. Myelinosomes act as natural secretory organelles in Sertoli cells to prevent accumulation of aggregate-prone mutant Huntingtin and CFTR. *Hum Mol Genet*. 2016 Oct 1;25(19):4170-4185.
- Young J, Chanson P, Salenave S, Noël M, Brailly S, O'Flaherty M, Schaison G, Rey R. Testicular anti-müllerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Feb;90(2):724-8.
- Yu C, Cantor AB, Yang H, Browne C, Wells RA, Fujiwara Y, Orkin SH. Targeted deletion of a high-affinity GATA-binding site in the GATA-1 promoter leads to selective loss of the eosinophil lineage in vivo. *J Exp Med*. 2002 Jun 3;195(11):1387-95.
- Zhang Z, Wu AZ, Feng ZM, Mruk D, Cheng CY, Chen CL. Gonadotropins, via cAMP, negatively regulate GATA-1 gene expression in testicular cells. *Endocrinology*. 2002 Mar;143(3):829-36.
- Zhang ZH, Hu ZY, Song XX, Xiao LJ, Zou RJ, Han CS, Liu YX. Disrupted expression of intermediate filaments in the testis of rhesus monkey after experimental cryptorchidism. *Int J Androl*. 2004 Aug;27(4):234-9.
- Zhao H, You X, Chen Q, Yang S, Ma Q, He Y, Liu C, Dun Y, Wu J, Zhang C, Yuan D. Icariin Improves Age-Related Testicular Dysfunction by Alleviating Sertoli Cell Injury via Upregulation of the ER α /Nrf2-Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2020 May 12;11:677.

Cardio-Oncology: Cardiovascular Risk and Surveillance in Cancer Therapy

Mehmet Semih Belpinar¹

Abstract

Cardio-oncology has emerged as a critical interdisciplinary field at the intersection of cardiology and oncology, addressing the growing need for cardiovascular care in patients undergoing cancer therapy. With the advent of more effective oncologic treatments, cancer survival rates have improved substantially; however, this progress has been accompanied by a notable rise in treatment-related cardiovascular complications. Agents such as anthracyclines, HER2 inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and radiotherapy are known to contribute to a spectrum of cardiovascular toxicities, including heart failure, arrhythmias, ischemia, myocarditis, and thromboembolic events.

The early identification and continuous monitoring of cardiovascular risk in cancer patients are essential for preventing irreversible cardiac damage and ensuring optimal therapeutic outcomes. Risk stratification must begin before initiating cancer treatment, incorporating both traditional cardiovascular risk factors and cancer-specific considerations. Modern surveillance strategies involve baseline and serial evaluations through echocardiography, cardiac biomarkers (e.g., troponins, natriuretic peptides), and emerging imaging techniques such as cardiac MRI and strain imaging. Additionally, the integration of artificial intelligence and machine learning is increasingly being explored for predictive risk modeling and personalized monitoring.

Effective cardio-oncology care requires a multidisciplinary approach that aligns oncologic efficacy with cardiovascular safety. This entails close collaboration between cardiologists, oncologists, and other healthcare professionals to formulate individualized treatment plans, manage acute complications, and implement long-term surveillance protocols. As cancer therapies evolve, the scope of cardio-oncology will continue to expand, underscoring the necessity of proactive surveillance and risk mitigation strategies in this vulnerable patient population.

1 Sivas Numune Hastanesi, mehmetsemihbelpinar@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-6768-3710>

1. Introduction

Over the past several decades, the field of oncology has experienced significant advances in diagnostic methods, targeted therapeutics, and supportive care, leading to improved survival rates for many forms of cancer.¹ With greater numbers of patients surviving longer, attention has increasingly turned toward the long-term complications of cancer therapy. One of the most pressing concerns is the cardiovascular toxicity that can result from various cancer treatments, leading to a rapidly growing subspecialty known as cardio-oncology.²

Cardio-oncology aims to balance the benefits of cancer therapy against the potential harm to the cardiovascular system. This discipline integrates cardiologists, oncologists, pharmacists, nurses, and other healthcare professionals, working collaboratively to identify individuals at highest risk, mitigate cardiovascular events, and optimize long-term patient outcomes.³ While anthracycline-related cardiotoxicity has been recognized for decades, newer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors have introduced novel mechanisms of cardiovascular injury. Consequently, a comprehensive understanding of cardiovascular risk and evidence-based surveillance strategies is paramount to the success of modern cancer treatment regimens.⁴

The purpose of this chapter is to: (1) summarize the mechanisms by which cancer therapies impact the cardiovascular system, (2) highlight established and evolving risk factors for cardiotoxicity, (3) present guidelines for cardiovascular surveillance and monitoring, and (4) discuss strategies to prevent or mitigate adverse cardiovascular events. By identifying and managing these risks early, clinicians can improve both oncologic and cardiovascular outcomes, ensuring that life-saving cancer treatments do not come at the cost of irreversible cardiovascular disease.

2. Overview of Cardiotoxicities Associated with Cancer Therapy

Cardiotoxicities encompass a broad spectrum of complications, including left ventricular (LV) systolic dysfunction, heart failure, arrhythmias, hypertension, ischemic heart disease, pericardial disease, valvular dysfunction, and vascular events (such as thromboembolism).^{4,5} The precise manifestation of cardiotoxicity often depends on the class of agent used, the specific mechanism of action, dose, treatment duration, and patient-related factors (e.g., age, comorbidities, and genetic predisposition).

2.1 Anthracycline-Induced Cardiotoxicity

Anthracyclines (e.g., doxorubicin, epirubicin) are among the most effective chemotherapeutic agents in the treatment of several malignancies, including breast cancer, lymphomas, and leukemias.⁶ However, their use is limited by a well-characterized cardiotoxic profile. The primary mechanism involves the generation of reactive oxygen species (ROS) that damage cardiomyocytes and lead to a progressive decline in LV ejection fraction (LVEF). Anthracycline-induced cardiotoxicity can be classified as either acute (occurring during or shortly after infusion), early (within the first year of treatment), or late (years to decades following exposure).⁷

Clinically, anthracycline-related cardiomyopathy presents with impaired systolic function and features of congestive heart failure. This cardiotoxicity is often dose-dependent, with the cumulative lifetime dose being a critical risk factor. Furthermore, older age, pre-existing cardiovascular disease, radiation therapy to the chest, and the use of other potentially cardiotoxic therapies can amplify the risk.⁸

2.2 HER2-Targeted Therapies

Monoclonal antibodies such as trastuzumab and pertuzumab have revolutionized the treatment of HER2-positive breast cancer.⁹ These agents interfere with the HER2 receptor's downstream signaling pathways critical for tumor cell proliferation. Despite their therapeutic efficacy, HER2-targeted therapies can induce a form of cardiotoxicity distinct from anthracycline-induced damage. The process is largely considered reversible upon discontinuation, suggesting a non-dose-dependent mechanism that alters cardiomyocyte survival pathways.¹⁰

While the risk of developing heart failure remains lower compared to anthracycline therapy, patients with pre-existing cardiovascular disease or those receiving concurrent anthracycline-based regimens require careful monitoring. Periodic assessment of LVEF via echocardiography or cardiac magnetic resonance (CMR) is recommended to ensure early detection of decline in systolic function.¹¹

2.3 Tyrosine Kinase Inhibitors

A variety of tyrosine kinase inhibitors (TKIs), such as imatinib, dasatinib, nilotinib, and sorafenib, have emerged as targeted therapies for chronic myelogenous leukemia (CML), gastrointestinal stromal tumors (GIST), and other malignancies.¹² Although these agents primarily target abnormal signaling in malignant cells, their activity is not entirely tumor-specific. Off-

target effects on the cardiovascular system can include hypertension, left ventricular dysfunction, QT prolongation, and arterial thrombotic events.¹³

For instance, vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors (e.g., sunitinib, bevacizumab when used in combination regimens) can induce endothelial dysfunction, leading to systemic hypertension, proteinuria, and an increased risk of thrombotic events.¹⁴ Given these potentially severe cardiovascular complications, patients on TKIs often require close blood pressure control and periodic cardiac function assessment.

2.4 Immune Checkpoint Inhibitors

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) such as nivolumab, pembrolizumab, and ipilimumab have transformed the management of melanoma, lung cancer, and other tumor types by potentiating the host's immune response against cancer cells.¹⁵ However, the reactivation of immune mechanisms can also target healthy tissue, leading to autoimmune-like toxicities, collectively referred to as immune-related adverse events (irAEs). Cardiovascular irAEs can include myocarditis, pericarditis, arrhythmias, and vasculitis.¹⁶

Although immune-mediated myocarditis is relatively rare compared to other irAEs, it carries a high mortality rate and demands immediate recognition and treatment.¹⁷ Early diagnosis can be challenging as symptoms may be nonspecific, and cardiac biomarkers (e.g., troponin) can be variably elevated. Cardiac MRI and endomyocardial biopsy may be required in complex cases to confirm the diagnosis.

2.5 Radiation-Induced Cardiovascular Disease

Radiation therapy remains a critical component of treatment for many thoracic malignancies, including Hodgkin lymphoma and breast cancer.¹⁸ However, the benefits of radiation must be weighed against the long-term risk of radiation-induced cardiovascular disease. Radiation can injure all structures of the heart, leading to coronary artery disease, valvular disease, pericarditis, conduction abnormalities, and cardiomyopathy.¹⁹

Risk factors for radiation-induced cardiotoxicity include the total radiation dose, fractionation schedule, and the specific techniques employed (e.g., use of cardio-protective shielding or gating procedures). Modern radiation therapy techniques aim to limit cardiac exposure, but patients who received higher doses of radiation in the past require lifelong cardiac follow-up. The latency period for radiation-induced cardiovascular disease can span decades, emphasizing the need for sustained vigilance.²⁰

Table 1. Common Cardiotoxicities Associated with Major Cancer Therapies

Therapeutic Class	Examples	Primary Cardiovascular Toxicities	Mechanism Highlights
Anthracyclines	Doxorubicin, Epirubicin	LV dysfunction, Heart failure, Arrhythmias	ROS generation, oxidative stress, dose-dependent injury
HER2-Targeted Therapies	Trastuzumab, Pertuzumab	LV dysfunction (often reversible), Heart failure	Inhibition of HER2 signaling pathways in cardiomyocytes
Tyrosine Kinase Inhibitors	Imatinib, Sunitinib, Sorafenib	Hypertension, LV dysfunction, QT prolongation	Off-target effects on signaling pathways, endothelial dysfunction
Immune Checkpoint Inhibitors	Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab	Myocarditis, Pericarditis, Arrhythmias, Vasculitis	Autoimmune inflammation of cardiac tissue
Radiation Therapy (Chest Area)	Radiotherapy for Hodgkin Lymphoma, Breast Cancer	Coronary artery disease, Valvular disease, Pericarditis	Direct damage to coronary vessels, valves, and myocardium

Abbreviations: LV = Left Ventricular; ROS = Reactive Oxygen Species

3. Risk Factors for Cardiotoxicity

Cancer therapy–related cardiotoxicity is multifactorial, involving patient-specific factors, treatment-related aspects, and underlying comorbidities. Early identification of high-risk patients enables clinicians to implement protective strategies, including closer surveillance and prophylactic treatments.

3.1 Patient-Specific Risk Factors

- Age:** Extremes of age (children and older adults) are generally more vulnerable to cardiotoxic effects. Children treated with anthracyclines may develop subclinical cardiac dysfunction that manifests as heart failure in adulthood.⁷ Older adults often have pre-existing comorbidities and may also have reduced cardiac reserve.
- Pre-existing Cardiovascular Disease:** Hypertension, coronary artery disease, valvular disease, and heart failure significantly increase

the risk of cardiotoxic events when combined with chemotherapy or radiation.²¹

3. **Genetic Factors:** Genetic variants in the enzymes responsible for drug metabolism and oxidative stress pathways can predispose certain individuals to cardiomyocyte injury.²²
4. **Lifestyle Factors:** Smoking, alcohol use, obesity, and sedentary lifestyle can amplify the harmful effects of cancer treatments on the cardiovascular system.²³

3.2 Treatment-Related Risk Factors

1. **Cumulative Dose:** Anthracyclines exhibit a well-known dose-dependent cardiotoxic effect, with a higher lifetime cumulative dose increasing the likelihood of developing heart failure.⁶
2. **Concurrent or Sequential Therapy:** The combined use of potentially cardiotoxic agents (e.g., anthracyclines with HER2-targeted therapies) exacerbates cardiac injury.¹¹
3. **Dose Intensity and Schedule:** More intense chemotherapy regimens and shorter intervals between doses may escalate cardiotoxicity risk.²⁴
4. **Radiation Field and Dose:** Radiation-induced cardiac damage is associated with both the total dose and the volume of cardiac tissue exposed.²⁰

Table 2. Key Risk Factors for Cancer Therapy-Related Cardiotoxicity

Risk Factor Category	Specific Factors	Impact on Cardiotoxic Risk
Patient-Related Factors	- Advanced age- Pediatric age- Pre-existing CVD- Genetic predispositions- Lifestyle (smoking, obesity, inactivity)	Reduced cardiac reserve in older/ pediatric patientsHeightened vulnerability in those with baseline heart diseasePotential for increased ROS susceptibility
Treatment-Related Factors	- High cumulative dose of anthracyclines- Concurrent use of cardiotoxic agents (e.g., anthracyclines + HER2 inhibitors)- Use of TKIs with known cardiovascular effects- Radiotherapy field and dose	Dose-dependent cardiomyocyte injurySynergistic toxicity when multiple agents are combinedEndothelial dysfunction and hypertension risks from TKIsLong-term radiation-induced structural damage
Medical Comorbidities	- Diabetes- Hypertension- Chronic kidney disease	Comorbidities amplify treatment-related cardiac stress
Oncologic Characteristics	- High tumor burden- Aggressive or advanced-stage disease	Often requires more intensive or prolonged therapy, increasing the likelihood of cardiotoxicity

Abbreviations: CVD = Cardiovascular Disease; TKI = Tyrosine Kinase Inhibitor; ROS = Reactive Oxygen Species

4. Surveillance Strategies

A key component of cardio-oncology is the systematic monitoring of patients for early signs of cardiotoxicity. Early detection and intervention can help mitigate irreversible damage and improve patient quality of life.

4.1 Baseline Cardiovascular Assessment

Before initiating cancer therapy with known cardiotoxic risk, a thorough baseline evaluation is essential. This includes a detailed medical history, physical examination, and assessment of cardiovascular risk factors. Laboratory tests should evaluate renal and liver function, lipid profile, fasting glucose, and, when indicated, cardiac biomarkers (e.g., troponin, natriuretic peptides).²⁵

4.2 Imaging Modalities

- 1. Transthoracic Echocardiography (TTE):** Echocardiography remains the most common tool for assessing LV function due to its widespread availability, lack of radiation, and relatively low cost.²⁶ It

provides measures such as LVEF and diastolic function parameters. Strain imaging (particularly global longitudinal strain, GLS) has emerged as a sensitive marker for early changes in myocardial function.²⁷

2. **Cardiac Magnetic Resonance (CMR):** CMR offers superior tissue characterization and more reproducible quantitative measurements of ventricular volumes and function.²⁸ It can detect subclinical myocardial fibrosis and edema, especially in cases of suspected myocarditis from immune checkpoint inhibitors. Although cost and limited availability can be barriers, CMR may be indicated in equivocal echocardiographic findings or complex clinical scenarios.²⁹
3. **Multigated Acquisition (MUGA) Scan:** Historically used to monitor LVEF in patients receiving potentially cardiotoxic chemotherapy, the MUGA scan provides accurate LVEF measurements but lacks the structural and functional details offered by echocardiography or CMR.³⁰

4.3 Biomarkers

1. **Cardiac Troponin:** Elevated levels may indicate myocardial injury and can detect subclinical cardiotoxicity early in the treatment course, especially in anthracycline-based therapy.³¹
2. **B-type Natriuretic Peptides (BNP and NT-proBNP):** These neurohormones increase in response to ventricular wall stretch and may serve as sensitive markers of cardiac dysfunction. However, they are not specific for chemotherapy-induced cardiotoxicity and can be elevated in other cardiac and non-cardiac conditions.²⁵

4.4 Frequency and Duration of Surveillance

Guidelines from professional societies, including the American Heart Association (AHA) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO), provide recommendations regarding the timing of surveillance imaging and biomarker assessment. For example, patients receiving high-dose anthracyclines or combination regimens may undergo imaging every 3 months during therapy and at 6-month intervals for at least 2 years after completion.^{4,32} In contrast, those at lower risk may be monitored less frequently. Risk stratification models help tailor the surveillance intensity to individual patient profiles.

Table 3. Recommended Surveillance and Management Strategies

Phase of Care	Recommended Evaluations	Management/Intervention Highlights
Baseline (Pre-Therapy)	- Comprehensive history & physical exam- Echocardiography (LVEF, strain)- Biomarkers (troponin, BNP/NT-proBNP)- ECG	- Optimize modifiable risk factors (hypertension, lipids)- Consider prophylactic ACE inhibitor/beta-blocker in high-risk cases
During Therapy	- Periodic imaging (echo/CMR if indicated)- Regular biomarker measurements- Routine ECG monitoring (especially with QT-prolonging agents)	- Adjust or modify cancer regimen if early signs of cardiotoxicity develop- Manage hypertension promptly- Encourage lifestyle interventions
Post-Therapy (Follow-up Period)	- Long-term imaging follow-up (echo every 6–12 months in high-risk patients)- Ongoing biomarker assessment when indicated- Assessment for late radiation effects (if applicable)	- Continue or initiate heart failure therapies (ACE inhibitors, beta-blockers) if LVEF declines- Monitor and treat coronary artery disease and valvular pathology- Maintain regular exercise and cardiac risk factor control

5. Preventive and Protective Strategies

5.1 Pharmacological Interventions

- 1. Neurohormonal Blockade:** Agents such as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), and beta-blockers have demonstrated efficacy in preventing or attenuating anthracycline-induced cardiotoxicity.³³ A prophylactic approach, starting these medications during cancer therapy in high-risk patients, may reduce the incidence and severity of LV dysfunction.
- 2. Dexrazoxane:** This iron-chelating agent reduces free radical generation in the myocardium and is FDA-approved for the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in select pediatric and adult populations with metastatic breast cancer who have reached high cumulative doses.³⁴ However, concerns about potential interference with chemotherapy efficacy have limited its widespread use. Current evidence suggests it is safe and does not significantly compromise oncologic outcomes.³⁵
- 3. Statins:** Emerging data indicate that statins may mitigate anthracycline-induced cardiotoxicity and reduce cardiac events in patients with pre-existing cardiovascular risk factors.³⁶ The cardioprotective mechanism

is thought to be related to statins' anti-inflammatory and antioxidative properties.

5.2 Modification of Risk Factors

Lifestyle modifications, including smoking cessation, regular exercise, weight management, and strict control of hypertension and hyperlipidemia, reduce the burden of cardiovascular disease in cancer survivors.²³ Coordination with primary care or a specialized cardio-oncology team can help patients adopt and maintain healthy behaviors throughout their cancer care trajectory.

5.3 Optimization of Oncologic Therapeutics

Oncologists and radiation oncologists can implement several strategies to mitigate cardiac injury:

1. **Use of Liposomal Anthracyclines:** Liposomal formulations (e.g., pegylated liposomal doxorubicin) minimize drug exposure to cardiomyocytes and lower cardiotoxicity risk while maintaining antitumor efficacy.³⁷
2. **Adoption of Modern Radiation Techniques:** Intensity-modulated radiotherapy (IMRT), proton therapy, and deep inspiration breath hold (DIBH) techniques can limit cardiac dose and reduce long-term cardiovascular complications.²⁰
3. **Algorithm-Based Decision Making:** By carefully selecting treatment regimens and scheduling based on patient risk factors, oncologists can balance therapeutic efficacy and toxicity. In some scenarios, avoiding concurrent use of anthracyclines and HER2 inhibitors or limiting cumulative drug doses may be considered.

6. Management of Cardiovascular Toxicities

Despite the best prevention strategies, some patients will develop cardiovascular complications that require immediate attention and management. A collaborative approach involving cardiology and oncology is essential.

6.1 Heart Failure and LV Dysfunction

- **Heart Failure Therapy:** Standard heart failure treatments, including beta-blockers, ACE inhibitors (or ARBs), and diuretics, form the cornerstone of cardiomyopathy management in cancer patients.³³ In

individuals experiencing anthracycline-induced cardiotoxicity, early initiation of these therapies can help restore or stabilize LVEF.⁶

- **Guideline-Directed Medical Therapy (GDMT):** Clinicians should follow standard heart failure guidelines, adapting them as necessary to accommodate ongoing or planned cancer treatment. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors and beta-blockers have demonstrable benefit in improving outcomes.³⁸
- **Device Therapy:** Implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) and cardiac resynchronization therapy (CRT) may be considered in patients with severe LV dysfunction or arrhythmias, following standard indications.⁵

6.2 Arrhythmias

- **Atrial Fibrillation:** Common in cancer patients, particularly those with comorbid cardiovascular disease and those receiving TKIs. Management includes rate/rhythm control strategies, anticoagulation (when appropriate), and addressing reversible causes (e.g., electrolyte imbalances, hyperthyroidism).³⁹
- **Ventricular Arrhythmias:** Some therapies (e.g., TKIs, anthracyclines) can predispose patients to ventricular tachyarrhythmias. These may require antiarrhythmic medications, ICD placement, or electrophysiological interventions in severe or refractory cases.⁵
- **QT Prolongation:** Frequent electrocardiographic (ECG) monitoring is critical for patients receiving drugs that can prolong the QT interval. Dose adjustments or alternative therapies may be necessary when prolonged QT is identified.¹³

6.3 Hypertension

- **Blood Pressure Control:** VEGF inhibitors and certain TKIs frequently induce hypertension, which can exacerbate cardiac stress. First-line antihypertensive treatments generally include ACE inhibitors, ARBs, and/or calcium channel blockers, titrated to maintain blood pressure within guideline-recommended targets.¹⁴
- **Lifestyle Interventions:** Concurrent dietary modifications and exercise are encouraged for improved blood pressure control. Routine monitoring and prompt management are crucial to prevent end-organ damage.²³

6.4 Ischemic Heart Disease

- **Coronary Artery Disease (CAD):** Patients with chest radiation or systemic therapies that accelerate atherosclerosis are at high risk for CAD. Standard treatments, including anti-platelet therapy, statins, and revascularization procedures (e.g., percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft), should be tailored to each patient's overall clinical condition and oncologic status.⁵
- **Stress Testing:** Noninvasive imaging stress tests help diagnose significant coronary artery stenoses and guide management.²¹

6.5 Pericardial Disease

- **Pericarditis and Pericardial Effusion:** Radiation, immune checkpoint inhibitors, and certain chemotherapeutic agents can induce inflammation of the pericardium. Management typically involves anti-inflammatory treatments (e.g., NSAIDs, colchicine) and monitoring for potential cardiac tamponade.¹⁶

7. Special Populations

7.1 Pediatric Cancer Survivors

Children treated for cancer during early developmental stages are at an elevated risk for late cardiovascular complications due to the cumulative toxicity of anthracyclines and radiation on the developing heart.⁴⁰ Long-term follow-up programs focus on regular echocardiographic evaluations, biomarker testing, and monitoring for modifiable cardiovascular risk factors (e.g., obesity and hypertension). The Children's Oncology Group (COG) provides specific guidelines for cardiac screening and follow-up intervals.⁷

7.2 Older Adults

Geriatric patients with cancer often have multiple comorbidities and reduced physiological reserve. Comprehensive geriatric assessment and close collaboration between oncologists, cardiologists, and geriatricians help personalize treatment decisions, minimizing both cancer progression and cardiovascular risk.²¹ Dose reductions or use of less cardiotoxic regimens may be required to balance efficacy and safety.

7.3 Patients with Pre-existing Heart Failure

Patients with baseline heart failure pose a significant challenge, as certain cancer therapies may exacerbate pre-existing systolic dysfunction.⁵ Proactive

involvement of a cardio-oncology team, potentially modifying treatment regimens, and aggressive heart failure management are crucial to preventing decompensation.

8. Future Directions and Research Opportunities

8.1 Identification of Biomarkers and Genomic Predictors

The discovery of novel biomarkers and genomic signatures predictive of cardiotoxicity could revolutionize the field by enabling precision risk stratification. Ongoing trials are evaluating multi-omic approaches, including proteomics and metabolomics, to identify subclinical cardiac injury and individual susceptibility to toxicity.²²

8.2 Advanced Imaging Techniques

Technological advances in imaging, such as myocardial strain imaging, parametric mapping in CMR (T1 and T2 mapping), and positron emission tomography (PET) with novel tracers, may further enhance our ability to detect subtle cardiac injury and differentiate among various types of myocardial damage (e.g., inflammatory, fibrotic, ischemic).^{27,29}

8.3 Cardio-Oncology Clinical Trials

Large, multi-center randomized trials are needed to evaluate the efficacy of preventive strategies, including pharmacologic interventions (e.g., ACE inhibitors, beta-blockers, statins) and modern radiotherapy techniques. Such trials would refine evidence-based guidelines for surveillance, prophylaxis, and management of cardiotoxicities.⁴

8.4 Integration of Digital Health and Artificial Intelligence

Telemedicine, wearable devices, and artificial intelligence (AI)-driven analytics hold promise for personalized monitoring and early detection of cardiotoxicity. Remote patient monitoring can capture real-time changes in vital signs, heart rhythms, and activity levels, facilitating prompt intervention for developing cardiac events.⁴¹ AI models can process large volumes of data, potentially identifying at-risk patients earlier than traditional clinical assessments.

9. Conclusion

The remarkable successes of modern oncology have extended the lives of millions of patients. However, these gains bring an imperative to protect the cardiovascular health of survivors. Cardio-oncology has emerged to bridge

the gap between life-saving cancer therapy and the prevention of adverse cardiac outcomes. By understanding the mechanisms of cardiotoxicity, recognizing individual patient risk factors, adhering to evidence-based surveillance protocols, and implementing preventive strategies, healthcare providers can significantly reduce the cardiovascular burden in patients receiving cancer treatment.

The future of cardio-oncology is promising. Advances in precision medicine, imaging technologies, and supportive care interventions will further refine our ability to identify, prevent, and manage cardiotoxicities. Ultimately, the goal is to ensure that every patient has the best possible chance of overcoming cancer without sacrificing long-term cardiovascular health.

References

- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2020. *Int J Cancer*. 2021;149(5):778-789.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.
- Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res*. 2016;118(6):1008-1020.
- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911.
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-1960.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii155-vii166.
- Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions. *Circulation*. 2013;128(17):1927-1995.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-2879.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4265-4274.
- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459-467.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. 2004;56(2):185-229.
- Cohen P, Alessi DR. Mechanisms of the MAP kinase cascade that regulate signal transduction. *Curr Opin Genet Dev*. 1998;8(1):51-59.

- Force T, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(2):111-126.
- Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370(9604):2011-2019.
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541(7637):321-330.
- Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579-1589.
- Mahmood SS, Chen CL, Shapnik N, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755-1764.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(11):987-998.
- Virmani R, Farb A, Weyand CM, et al. Pathology of the chronic coronary lesions in radiation-induced coronary artery disease. *Radiat Res*. 1998;140(3):316-321.
- Van den Bogaard VAB, Ta BD, van der Schaaf A, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in breast cancer patients receiving radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2017;122(1):45-51.
- Farmakis D, Filippatos G, Parissis J. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):945-953.
- Aminkeng F, Ross CJ, Rassekh SR, et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):683-695.
- Bluthmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the “silver tsunami”: prevalence trajectories and co-morbidity burden among older cancer survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(7):1029-1036.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-220.
- Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem*. 2005;51(8):1405-1410.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-939.

- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2751-2768.
- Lota AS, Gatehouse PD, Mohiaddin RH. T1 mapping in heart failure: mapping the future? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):290-291.
- Friedrich MG. Myocardial edema—a new clinical entity? *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(5):292-296.
- Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(3):443-464.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-2754.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1476-1488.
- Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2900-2909.
- Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1318-1332.
- Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):938-945.
- Seicean S, Seicean A, Alan N, et al. Statins and the risk of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):c003475.
- Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved therapeutic efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide in mice bearing human breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res*. 2001;7(10):3229-3237.
- Hall PS, Harshman M, Srinathan L, et al. The frequency and determinants of cardiovascular events in patients receiving adjuvant therapy for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(3):581-588.
- Guzzetti S, Costantino G, Vernocchi A, et al. First diagnosis of colorectal or breast cancer and prevalence of atrial fibrillation. *Intern Emerg Med*. 2008;3(3):227-231.
- Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al. Major cardiac events for adult survivors of childhood cancer diagnosed between 1970 and 1999. *Ann Intern Med*. 2013;159(3):161-171.

Dorje T, Zhao G, Scheer A, et al. Smartphone and wearable devices for monitoring physical activity and heart rate during treatment of cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2019;19(1):218.

Spinal Enfeksiyonlar 8

Güven Gürsoy¹

Özet

Omurga enfeksiyonu, omurga cerrahları, radyologlar ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım gerektiren zorlu bir tanı ve tedavi sorunu teşkil eder. Enfeksiyonlar genellikle bakteriyel mikroorganizmalar tarafından kaynaklanır, ancak mantar enfeksiyonları da meydana gelebilir. Omurga enfeksiyonlarının en yaygın yolu, mikroorganizmanın uzak bir enfekte bölgeden hematogen yoluyla yayılmasıdır. Erken evrelerde teşhis edilen spinal enfeksiyonlu hastaların çoğu, antibiyotikler, yatak istirahati ve spinal desteklerle konservatif olarak başarılı bir şekilde yönetilebilir. Belirgin veya bekleyen instabilite, ilerleyici nörolojik defisitler, konservatif tedavinin başarısızlığı, spinal abse oluşumu, sepsisi gösteren şiddetli semptomlar ve önceki konservatif tedavinin başarısızlığı durumlarında cerrahi tedavi gereklidir. Her iki durumda da spinal enfeksiyonu olan hastaların seri nörolojik muayeneler ve görüntüleme çalışmaları ile yakından izlenmesi gereklidir.

GİRİŞ

Omurga enfeksiyonları, çoğu durumda omurga cerrahları, radyologlar ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının yer aldığı multidisipliner bir yaklaşımı gerektiren zorlu bir tanı ve tedavi sorunu oluşturur. Enfeksiyonlar genellikle bakteriyel mikroorganizmalar tarafından meydana gelir, ancak mantar enfeksiyonları da ortaya çıkabilir. Omurga enfeksiyonları için terminoloji karmaşık ve kafa karıştırıcıdır çünkü “omurga enfeksiyonları” genel terimi altında heterojen bir enfeksiyon grubu yer almaktadır. Bu nomenklatür, enfeksiyonun etken patojeni, altta yatan patofizyoloji veya omurga kolonunun etkilenen kısmı gibi enfeksiyonun çeşitli farklı yönleriyle ilişkilidir [1].

Patojene dayanarak, bakteriyel spinal enfeksiyonlar ya pyojenik ya da granümatöz olabilir, örneğin tüberküloz veya brucelloz; spinal kolonun

1 Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD. Muğla - Türkiye
guvengursoy@yahoo.com, ORCID: 0000-0001-8374-7916

herhangi bir kısmı, spondilodiskit veya diskit gibi farklı terimlerle ilişkilendirilerek etkilenebilir [1]. Enfeksiyon ayrıca spinal kanalda, dural kese veya epidural alana, ya da paravertebral yumuşak dokuya yayılabilir. Ancak, çoğu durumda, enfeksiyon yalnızca tek bir anatomik bölmeye sınırlı kalmaz, genellikle yayılır ve omurga kolonunun birkaç farklı unsurunu etkiler [2].

Omurga enfeksiyonları, enfeksiyonun patofizyolojisine ve özellikle sorumlu patojenin yayılma yoluna göre de sınıflandırılabilir [1]. Genellikle, enfeksiyonlar uzak bir bölgeden kaynaklanır ve hematogenik yayılma yoluyla mikroorganizma omurgaya ulaşır. Diğer durumlarda, omurga, komşu bir enfeksiyondan sürekli yayılma yoluyla enfekte olur. Son olarak, enfeksiyonlar cerrahi sırasında veya lokal travma (cerrahi veya yaralanma) sonrasında suçlu mikroorganizmanın doğrudan inokülasyonu nedeniyle gelişebilir. Spinal cerrahiden sonraki postoperatif enfeksiyon riski, spinal prosedürün türü gibi birçok faktöre bağlı olduğu için değişir. Postoperatif spinal enfeksiyonun genel insidansı %0'dan %18'e kadar tahmin edilmektedir [3]. Bu şekilde gelişen enfeksiyon, herhangi bir önceki travma öyküsü olmaksızın meydana gelen primer spinal enfeksiyondan farklı olarak sekonder enfeksiyon olarak da adlandırılır [3].

EPİDEMİYOLOJİ

Omurga enfeksiyonlarının genel insidansı yılda yaklaşık 2.2/100.000'dir [4,5]. En yaygın omurga enfeksiyonu türü, bakteriyel bir mikroorganizmanın hematogen yolla omurga gövdesini ve intervertebral diski enfekte ettiği primer pyojenik spondilodiskit'tir [6]. Tam olarak açıklanamayan nedenlerden dolayı, spondilodiskit erkeklerde iki kat daha yaygındır [7]. Bebeklikten itibaren her yaştaki hastayı etkileyebilen omurga enfeksiyonları, en sık olarak yetişkinlerde görülür ve 50 yaş üstü hastalara yatkındır; intravenöz uyuşturucu kullananlar ise omurga enfeksiyonlarına yüksek duyarlılığı olan daha genç bir yaş grubudur [8,9]. Yaşlı insanlarda omurga enfeksiyonlarının daha yüksek prevalansını açıklayabilecek birkaç faktör vardır, bunlar arasında immünsüpresif ilaçlar, intravasküler cihazlar ve yaşlı hastalarda daha yaygın olan diğer implant türleri bulunmaktadır [10].

En sık etkilenen omurga segmenti lomber omurga (%58) olup bunu torasik omurga (%30) ve servikal omurga (%11) takip eder [6]. Hematojenik sakral enfeksiyon nadirdir [11–13]. Sakral osteomyelit çoğu zaman basınç ülserleri, travma, cerrahi veya pelvik enfeksiyondan komşulukla yayılma yoluyla oluşur [12]. Omurga enfeksiyonu posterior olarak yayılabilir ve epidural veya subdural abseye, hatta menenjitte neden olabilirken, lateral yayılma psoas, retroperitoneal, subfrenik, paravertebral, retrofarengeal ve

mediastinal abseye yol açabilir. Epidural veya psoas kası abselerinin en yaygın nedeni Gram-pozitif bakterilerdir [13]. Enfekte olabilen omurganın diğer kısımları arasında faset eklemleri ve transvers ve spinöz çıkıntılar bulunur [14].

Herhangi bir enfeksiyonda olduğu gibi, bağışıklık sistemini zayıflatan diyabet mellitus, HIV/AIDS enfeksiyonu, malignite, böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu ve malnütrisyon gibi hastalıklar, bir hastanın omurga enfeksiyonu yaşaması için önemli bir risk faktörü oluşturur [15]. Organ nakli sonrası immünosupresif ajanlar veya uzun süreli kortikosteroidler gibi ilaçlar da spinal enfeksiyon riski artırır. Diğer önemli spinal enfeksiyon risk faktörleri arasında önceki spinal cerrahi ve intravasküler veya ortopedik implantların varlığı bulunmaktadır. Son olarak, intravenöz ilaç bağımlıları, sadece bozulmuş immün savunmaları nedeniyle değil, aynı zamanda enfekte iğnelerden veya vaskülitten kaynaklanan enjeksiyon yeri enfeksiyonları için yüksek risk nedeniyle de enfeksiyonlara duyarlıdırlar [4].

PATOGENEZ

Bakteriler omurgayı üç yol ile enfekte edebilir: (1) uzak bir bölgeden hematogen yayılma, (2) travma (yaralanma veya cerrahi) sonrası doğrudan eksternal inokülasyon ve (3) komşu dokudan yayılma [1]. Hematojen yayılma, çocuklar ve yetişkinlerde vertebral osteomyelit için en yaygın yoldur [18]. Genel olarak, mikroorganizmaların kan dolaşımına (bakteriyemi) girmesine neden olan herhangi bir durum, cerrahi müdahale veya dış fırçalama veya venöz kan alma gibi daha benign olaylar, hematojenik spondilodiskiteye yol açabilir. İdrar yolu enfeksiyonu, genellikle ürogenital işlemleri takiben, geçici bakteriyemi ve sonraki omurga enfeksiyonunun en yaygın kaynağıdır [19,20]. Diğer yaygın potansiyel primer kaynaklar arasında hematojenik spondilodiskit için gastrointestinal enfeksiyonlar, orta kulak iltihabı, ağız boşluğu enfeksiyonları, enfektif endokardit, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve enfekte intravenöz kateter yerleri bulunmaktadır. Bütün bunlara rağmen bazı serilerde vakaların neredeyse %50'sinde enfeksiyonun birincil kaynağı belirlenemediği bildirilmektedir [23]. Doğrudan inokülasyon nedeniyle oluşan sekonder spinal enfeksiyonlar, spinal cerrahi veya chemonükleoliz veya diskografi gibi minimal invaziv spinal işlemler sonrasında veya spinal bölgede delici travma sonrasında meydana gelebilir [24,25].

Omurganın vaskülarizasyonunu dikkate alarak, aynı vasküler pedikül iki komşu vertebral uç plakasını besler; bu nedenle, çoğu durumda enfeksiyon iki komşu vertebral gövdeyi ve bunların ara diskini kapsar [1]. Vertebral uç

plakalar ilk olarak enfekte olur ve daha sonra enfeksiyon komşu diske veya vertebral vücuda yayılır. Ayrıca, bu damarların yavaş kan akışı, kapakçıkların olmaması ve arteriyel veya venöz beslenmenin kıvrımlı olması, bakteriyemi hastalarında vertebral kolonun enfeksiyon geliştirmeye daha yatkın hale gelmesine neden olur [1]. Çocuklarda, yetişkinlerin aksine, enfeksiyon daha kolay yayılabilir çünkü uç plaklardaki kan damarları intervertebral diskleri de besleyecek şekilde uzanır [26].

KLİNİK

Omurga enfeksiyonu olan hastaların en yaygın şikayetleri, enfeksiyonun yerine bağlı olarak sırt veya boyun ağrısıdır. Bazen ağrı alt ekstremitelere, genital bölgeye, kasıklara veya karna yayılabilir. Ağrı genellikle gece artar ve hastayı uyandıracak kadar şiddetli olabilir. Yaygın mekanik bel ağrısını omurga enfeksiyonundan ayırt etmek çok zor olsa da, ateşli bel ağrısı olan hastalarda spondilodiskit her zaman araştırılmalıdır [1]. Ancak, ateş yaygın bir semptom olmasına rağmen her zaman mevcut değildir; pyojenik omurga enfeksiyonları olan hastaların yaklaşık %50'si ve hatta mantar, mikobakteriyel ve brucella enfeksiyonları olan hastaların daha yüksek bir yüzdesi ateşsizdir [3].

Fizik muayenede, önceden geçirilmiş bir cerrahi veya travmayı gösteren herhangi bir yara izi olup olmadığını değerlendirmelidir. Ayrıca, kifoz veya skolyoz gibi herhangi bir deformite de not edilmelidir. Palpasyonda, paravertebral kas spazmı hissedilebilirken, enfekte spinal segmentin spinöz çıkıntıları üzerinde perküsyonla belirgin hassasiyet daha tutarlı bir bulgudur ve vakaların %75 ila %95'inde mevcut olduğu bildirilmiştir. Ancak, nadiren, Charcot artriti ve paraplejili hastalarda ağrı minimal veya yoktur [1]. Yaklaşık %30'u parestezi ve kas zayıflığı gibi nörolojik semptomlarla başvurmaktadır [5]. Epidural alana enfeksiyonun arka uzanımından kaynaklanan epidural abse durumunda, radikülopati, zayıflık veya felç ve parestezi gibi nörolojik defisitler daha yaygındır [27]. Belirtilerin ve bulguların düşük spesifikliği nedeniyle, tanı birkaç hafta veya hatta aylar gecikebilir. Bu nedenle artan farkındalık ve klinik şüphe gereklidir.

TANI

Spinal enfeksiyonları olan hastalar için tanısız yaklaşım, enfeksiyon için olası risk faktörlerinin her zaman araştırılıp belirlenmesi gereken tam bir tıbbi öykü ve fizik muayene ile başlamalıdır. Başlangıç kan testleri, beyaz kan hücreleri sayımı (WBC) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ile C-reaktif protein (CRP) gibi iltihabi belirteçleri içermelidir. CRP, diğer kan testlerine kıyasla en yüksek duyarlılığa sahip olarak kabul edilir (%98), yüksek ESR ise

vakaların yüzde 75'inde gözlemlenir [1,17]. Yalnızca CRP'nin yükselmesi yanıltıcı olabilir. Bu nedenle yüksek ESR veya WBC ile birlikte yüksek CRP ve omurga enfeksiyonu ile tutarlı klinik semptomlar (bel ağrısı ve ateş gibi) omurga enfeksiyonunu daha fazla gösterir. CRP, antimikrobiyal tedaviye yanıtın da yararlı bir belirteci olarak kabul edilir çünkü başarılı tedaviden sonra hızla normale döner. Oysa ESR klinik iyileşmeden sonra uzun süre yüksek kalabilir [1]. WBC, CRP ve ESR ile karşılaştırıldığında daha az faydalı bir laboratuvar parametresidir, çünkü omurga enfeksiyonları olan hastaların %55'ine kadarında normaldir [17].

Brucella serolojisi, brucellozise işaret eden belirtiler ve semptomlar, potansiyel bir kaynağa maruz kalma veya endemik bölgelerde bulunan vakalarda zorunludur [21]. Interferon-gamma (IFN- γ) salınım testi, tüberküloz için risk faktörleri taşıyan hastalarda, göçmenler, düşük sosyoekonomik durum ve endemik ülkeler gibi, ayrıca yapılmalıdır. Bu test, yüksek (%95) negatif prediktif değeri nedeniyle aktif spinal tüberkülozun dışlanmasında da faydalı olabilir [28].

Omurga enfeksiyonu olan hastaların görüntüleme değerlendirmesi, omurganın radyografilerini ve kontrast madde uygulaması ile manyetik rezonans (MR) görüntülemeyi içermelidir [29]. Spondilodiskitin tipik MR görüntüleme bulguları şunları içerir: (1) T1 ağırlıklı görüntülerde endplat tanımının kaybıyla birlikte hipointens omurga gövdeleri ve disk, (2) T2 ağırlıklı görüntülerde veya STIR görüntülerinde endplat tanımının kaybıyla birlikte hiperintens omurga gövdeleri ve disk, ve (3) omurga gövdesi ve diskin kontrast artışı. Görüntüleme, enfeksiyonun yayılımını değerlendirmek ve herhangi bir komşu veya atlanan lezyonu dışlamak için tüm omurgayı içermelidir. Teknetyum veya işaretlenmiş lökositlerle yapılan kemik sintigrafisi, düşük duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle rutin olarak önerilmez. Galliyum taramaları ise negatif sonuç verirse osteomyelit olasılığının düşük olması nedeniyle bir rol oynayabilir [30]. Yeni izotoplar olarak indiyum-111 etiketli (^{111}In) biyotin ve streptavidin gibi kemik sintigrafisi için yeni izotoplar yakın zamanda tanıtılmıştır. Streptavidin, iltihap ve enfeksiyon bölgelerinde birikirken, ^{111}In -biotin streptavidine yüksek bir afiniteye sahiptir; spinal enfeksiyonlar için Streptavidin/ ^{111}In -biotin taraması ile sırasıyla %94, %95 ve %94 duyarlılık, özgüllük ve tanısal doğruluk bildirilmiştir [31]. Diğer yeni izleyiciler arasında, canlı bakteri büyümesinin olduğu bölgelere yüksek afiniteye sahip olan teknisyum Tc-99m-ubiquicidin türevi peptid ve mantar enfeksiyonlarının bakteriyel enfeksiyonlardan ayırt edilmesi için radyoaktif antifungal izleyiciler bulunmaktadır [32].

Göreceli olarak düşük bir hassasiyete sahip olmasına rağmen, aerobik ve anaerobik bakteriler için en az iki set kan kültürü alınmalıdır [2]. Spinal enfeksiyonların yaklaşık %60'ında, sorumlu patojen kan kültürlerinde tespit edilebilir [1]. Özellikle tüberküloz maruziyet şüphesi veya görüntüleme bulguları olduğunda *Mycobacterium tuberculosis* ve mantarlar için özel ortamlarda kültürler de incelenmelidir [7]. BT rehberli perkütan iğne aspirasyon biyopsisi, tanıyı doğrulamak ve sorumlu mikroorganizmayı izole etmek için çok önemlidir. Ancak BT rehberli iğne biyopsisinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşünüldüğünden daha düşüktür. Spinal enfeksiyonların tanısında BT rehberli perkütan iğne aspirasyon biyopsisi için %52,2 (95% CI, 45,8–58,5) duyarlılık bildirilmiştir [33]. Son çalışmalar, MR ve BT görüntülemesi ile birleştirilmiş ince iğne aspirasyonunun daha yüksek bir patojen tespit oranına sahip olduğunu bildirmiştir [34,35]. Disk veya paravertebral yumuşak doku lezyonlarının aspirasyonu yapılmalı ve örnekler mikrobiyoloji, histoloji ve ideal olarak nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) için gönderilmelidir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi gibi NAAT, antibiyotik almış hastalarda negatif aerobik ve anaerobik kültür durumlarında faydalıdır. NAAT testi, *Mycobacterium tuberculosis* veya *Coxiella burnetii* gibi sıradışı mikroorganizmalar veya yavaş büyüyen bakteriler durumlarında da faydalıdır [36,37].

Histopatoloji, özellikle kültürler negatif olduğunda faydalıdır. Histolojik kesitlerde lökositlerin varlığı bakteriyel enfeksiyonu gösterirken, granüloma oluşumları *Mycobacterium Tuberculosis* veya *Brucella* gibi spesifik patojenleri gösterir. Klinik semptomlar ve görüntüleme vertebral osteomyelit için tipik olduğunda ve kan kültürleri *Staphylococcus aureus* gibi yaygın bir patojen için pozitif olduğunda, iğne biyopsisi gereksizdir [11].

Antibiyotiklerin biyopsiden önce verilmemesi yaygın bir uygulama olmasına rağmen, son çalışmalar biyopsiden önce antibiyotiklerin kültür duyarlılığını düşürmediğini göstermiştir [38,39]. Ayrıca, sepsis gibi kritik hastalar için ampirik antibiyotik tedavisi gecikmeksizin derhal başlatılmalıdır [21]. İki ardışık negatif iğne biyopsisi ile birlikte negatif kan kültürü durumlarında açık biyopsi önerilmektedir. Doku örneklemesi için açık biyopsi, patojen tespit oranını %68 ila %93 arasında sağlar [40].

AYIRICI TANI

Bazı durumlarda, omurga enfeksiyonlarının semptomları diğer omurga patolojilerinin semptomlarına çok benzer olabilir ve bu nedenle ayırıcı tanı gereklidir. Özellikle ateş olmayan yaşlı hastalarda yanlış teşhis çok yaygındır. Omurga enfeksiyonları, omurga tümörlerinden, spinal stenozdan, herniye

nükleus pulposustan ve basit kas zorlanmalarından ayırt edilmelidir. MR görüntüleme, görüntüleme bulguları her patoloji için benzersiz olduğundan, spinal stenoz ve herniye nükleus pulposusu enfeksiyondan ayırmada çok faydalıdır. Görüntüleme çalışmaları dışında, klinik değerlendirme de mekanik ağrıyı enfeksiyonlardan ayırmada yardımcı olabilir. Tipik mekanik bel ağrısı ile omurga enfeksiyonuna bağlı ağrı arasında bazı ayırt edici özellikler vardır; kas burkulmasına bağlı mekanik bel ağrısı olan hastalarda ağrı dik duruş ve günlük aktivitelerle artar; buna karşılık, omurga enfeksiyonu olan hastalarda ağrı aktiviteden bağımsız olarak sürekli olup dinlenme ve gece artabilir [1]. Spinal tümörler ve enfeksiyonlar arasındaki ayırıcı tanı daha zor ve karmaşıktır. Sıklıkla, klinik bulgular, MR görüntüleme bulguları ve laboratuvar testleri kesin değildir. Bu durumlarda, bu iki durumu ayırt etmenin tek güvenilir yöntemi olduğu için biyopsi gereklidir.

MIKROBİYOLOJİ

Omurga enfeksiyonlarına neden olabilecek geniş bir bakteri yelpazesi olmasına rağmen, çoğu durumda bu enfeksiyonlar birden fazla patojenden ziyade tek bir mikroorganizma tarafından meydana gelir. Bu az sayıda çok mikroplu enfeksiyonda (<%10 vakalar), omurga genellikle komşu yayılma yoluyla etkilenir. Hematojen spinal enfeksiyonlarda, vakaların neredeyse %50'sinde enfeksiyon kaynağı tespit edilebilir; bu en yaygın olarak ürogenital sistem (17%) ardından endokardit (12%), cilt ve yumuşak doku (11%), gastrointestinal (5%) ve solunum sistemi (2%) gelir [23].

Genel olarak, üç ana mikroorganizma grubu omurga enfeksiyonlarına neden olur, yani bakteriler (piyogenik enfeksiyonlar), mantarlar ve çok nadiren parazitler. Geçmişte, *Mycobacterium tuberculosis* omurga enfeksiyonlarının en yaygın nedeni olarak kabul ediliyordu [22]. Ancak şu anda, çoğu omurga enfeksiyonu pyojeniktir ve *Mycobacterium tuberculosis*, bazı bölgelerde vakaların <%25'inde izole edilmektedir [23]. Tüm patojenler arasında, *Staphylococcus aureus* en yaygın mikroorganizmadır ve tüm spinal enfeksiyonların %20 ila %84'ünden sorumludur, yaklaşık %5 ila %20'lik kısmı ise *Streptokoklar* ve *Enterokoklar* tarafından, <%4'lük kısmı ise anaerobik mikroorganizmalar tarafından neden olur [41, 42]. *Enterobacteriaceae* spp., piyogenik enfeksiyonların %7 ila %33'ünde suçlu olarak kabul edilir, bu grubun en yaygın mikroorganizması *Escherichia coli* olup, onu *Proteus* ve *Klebsiella* takip eder. Bu mikroorganizmalar, özellikle diyabetik veya immün baskılanmış hastalarda, idrar yolu veya gastrointestinal enfeksiyonların yaygın nedenleridir [16,43]. Aynı türden bir patojenin neden olduğu salmonelloz, orak hücreli anemi hastalığı olan çocuklarda sıkça görülmektedir [44]. *Pseudomonas aeruginosa* tarafından oluşturulan

vertebral osteomyelit, intravenöz ilaç kullanıcılarında yaygındır, ancak *Staphylococcus aureus* bu hasta grubunda da en yaygın mikroorganizmadır [45,46]. İmplantı olan hastalarda *Staphylococcus epidermidis* spinal enfeksiyonu riski daha yüksektir [43]. Koagülaz negatif diğer *Staphylococcus* türleri daha düşük virülansları nedeniyle düşük dereceli enfeksiyonlara neden olabilir. Mantar enfeksiyonları çok nadirdir ve en sık bağışıklık sistemi zayıf olan hastaları etkiler [1]. Ortopedik enfeksiyonlarla ilişkilendirilen bir diğer mikroorganizma ise *Cutibacterium Acnes*'tir. Gram-pozitif anaerobik-aerotolerant bir basil olup, deri foliküllerinde, göz mukozasında ve ağız boşluğunda veya gastrointestinal sistemin geri kalanında bulunduğu için normal insan florasının bir parçasıdır. *Cutibacterium acnes*'in neden olduğu kemik enfeksiyonlarının yüzdesi, %2 ile %18 arasında değişmektedir [2]. İlginç bir şekilde, herniye disklerin disk materyalinde *Cutibacterium acnes* için pozitif kültürler bildiren çalışmalar bulunmaktadır, bu mikroorganizmayı disk herniyasyonu gelişiminde suçlamaktadır [2]. Çocuklarda omurga enfeksiyonlarının mikrobiyolojisiyle ilgili bazı farklılıklar vardır. Bu yaş grubunda *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus spp.* en yaygın patojenlerdir. Çocuklarda spondilodiskit veya diskit için diğer yaygın etken ise *Kingella kingae*'dir [47]. Çocuklarda osteoartiküler enfeksiyonlar için etiyolojik bir faktör olarak *Kingella kingae*'nin daha sık bildirilmesinin nedeni, artık bu patojenin daha kolay tespit edilebilmesidir. Bu Gram-negatif organizmanın çeşitli vücut sıvılarında izole edilmesi zor olsa da, aerobik kan kültürü şişeleri veya PCR gibi NAAT testlerinin kullanımı, bu bakterinin 6 ay ile 4 yaş arasındaki birçok enfeksiyona neden olduğunu belirlemeye yol açmıştır. Pediatrik yaş grubunda geleneksel kültür sıklıkla negatif sonuç verir.

Omurga enfeksiyonlarının patojenleri de coğrafi konuma bağlı olarak değişir. *Brucella* enfeksiyonunun görülme sıklığı Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde oldukça yüksektir, *brucella* hastalığı olan hastaların %6 ila %12'sinde omurga etkilenmektedir [48]. Benzer şekilde, *Echinococcus* kaynaklı omurga enfeksiyonları son derece nadir olmasına rağmen, Güney Amerika, Orta Asya, Çin, Avustralya ve Afrika gibi sıcak iklim ülkeleri gibi endemik bölgelerde ara sıra görülebilir [49].

KONSERVATİF TEDAVİ

Spinal enfeksiyonu olan hastalar için konservatif tedavinin hedefleri enfeksiyonun ortadan kaldırılması ve ağrı hafifletilmesi, spinal stabilitenin korunması ve nörolojik disfonksiyonun önlenmesidir. Yaklaşık %90 oranında vakada, konservatif tedavi bu hedeflere ulaşmada başarılıdır [50]. Konservatif tedavi, spinal immobilizasyonu ve fizik tedavi ile birleştirilmiş uygun antibiyotik tedavisi ve ağrı ilaçlarını içerir. Yatak istirahati genellikle,

özellikle ağrı hafifletme ve omurga deformitesinin önlenmesi bağlamında, başlangıç döneminde önerilir. Genellikle, bu dönem yaklaşık bir ila iki hafta sürmeli veya ağrı iyileşene kadar devam etmelidir. Bu dönemin ardından, spinal korse ile hareket etmesi önerilir. Nadir durumlarda, enfeksiyon önemli ölçüde yayıldığında ve anterior omurga kolonunun büyük bir kısmını etkilediğinde, altı haftaya kadar uzayan bir yatak istirahati süresi gerekli olabilir [1]. Ancak uzun süreli immobilizasyon dönemi, özellikle bası yaraları, pulmoner emboli veya solunum yolu enfeksiyonları gibi belirli komplikasyonlar riski yüksek olan yaşlı hastalarda artan morbidite ile ilişkili olabilecektir [3]. Servikal omurga enfeksiyonlarında, immobilizasyon bir boyunluk veya geniş kemik hasarı olan durumlarda patolojinin seviyesine göre bir halo-vest ile sağlanabilir. Torakal omurga için, omurganın kifotik deformitesini önleyebilecek bir ekstansiyon ateli önerilebilir [1].

Konservatif tedavinin yüksek başarı oranına rağmen, omurga hasarının ilerleyici görüntüleme bulguları veya ilerleyici nörolojik defisitleri olan hastalarda konservatif tedavi kesilmeli ve cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Yaklaşık altı haftalık başlangıç konservatif tedavi döneminden sonra klinik iyileşme sağlanamazsa, cerrahi tedavi de düşünülmelidir [51,52]. Sorumlu patojenin izole edilmesinden sonra antibiyotik tedavisine başlanması önerilmektedir [39].

Spinal enfeksiyonlar için geniş bir antibiyotik yelpazesi vardır. Kritik hastalarda veya kültürler negatif olduğunda, üçüncü nesil sefalosporin veya florokinolonlar ile birlikte klindamisin veya vankomisin içeren iki ajanlı ampirik tedavi önerilmektedir. Patojenin izole edilmesin kadar, ampirik tedavi klindamisin/vankomisin/flukloksasilin + sefepim/siprofloksasin/seftriakson içermelidir, böylece potansiyel patojenlerin geniş bir spektrumunu kapsar. Daha sonra, antibiyotik tedavisi kültür sonuçlarına göre değiştirilmelidir. Metisiline duyarlı *Staphylococcus* izole edildiğinde, anti-stafilokok penisilin veya birinci nesil sefalosporin önerilen antibiyotik rejimidir. Aksi takdirde, *Staphylococcus aureus* patojenlerinde yaygın olarak görülen metisiline dirençli bir mikroorganizma tespit edildiğinde, vankomisin veya teikoplanin gibi bir glikopeptid antibiyotiği önerilir. Alternatif ajanlar arasında kinopristin-dalfopristin veya linezolid bulunur. *Streptococcus* spp. tesbit edildiğinde, önerilen antibiyotik ajan penisilin G'dir [53]. Gram-negatif mikroorganizmalar durumunda, ikinci veya üçüncü nesil sefalosporin veya kinolon uygulanabilirken, anaerobik patojenler için metronidazol veya klindamisin önerilmektedir.

Omurga tüberkülozu için önerilen rejim, antibiyotik direnci riskinin oldukça yüksek olması nedeniyle birden fazla ajan içermektedir [54].

Önerilen dört ajanlı rejim izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirasinamid içerir. Brusella kaynaklı omurga enfeksiyonları için doksisisiklin ve streptomisin (veya gentamisin) ile çift ajanlı antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Nadir fungal enfeksiyon vakalarında, uzun süreli azol veya amfoterisin B tedavisi uygulanmalıdır [53]. Antibiyotik ajanlarıyla ilgili genel önerilere rağmen, her durumda antibiyotik rejiminin izole edilen patojenlerin kültürleri ve belirli antibiyotik ajanlarına karşı duyarlılıklarına göre bireyselleştirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Spinal enfeksiyonlar için antimikrobiyal tedavinin optimal süresi tartışmalı bir konudur [30]. Çoğu yazar dört ila altı hafta süresini önerirken [29], diğerleri üç aya kadar daha uzun bir süre önermektedir [50,55]. Antibiyotik tedavisi, semptomların çözülmesiyle birlikte klinik iyileşme belirgin olduğunda ve iltihap belirteçleri normale döndüğünde durdurulabilir [3]. Ancak, Brusella veya Mycobacterium tuberculosis tarafından kaynaklanan omurga enfeksiyonlarında daha uzun bir antibiyotik tedavisi gereklidir. Kesin optimal süre belirsiz olsa da Brusella enfeksiyonu olan hastalara üç ila altı ay boyunca antibiyotik verilmelidir [56], omurga tüberkülozu olan hastalara ise daha uzun süre antibiyotik uygulanmalıdır; genellikle mikobakteriyel enfeksiyonun eradikasyonu ve nüksetmesinin önlenmesi için 9 ila 12 ay boyunca antibiyotik tedavisi önerilmektedir. İlk iki ay boyunca dört ajanın kullanıldığı bir rejim, bu dönemin geri kalanında ise iki ajana sınırlı olarak uygulanmaktadır [57,58]. Fungal enfeksiyonların tedavi süresiyle ilgili özel kılavuzlar yoktur ve bu durumlarda antifungal antibiyotiklerin yan etkileri ve tedaviye klinik yanıt dikkate alınarak daha bireyselleştirilmiş bir yaklaşım önerilmektedir [59]. Tedavi süresinin, drenaj yapılmamış abse vakalarında veya enfekte spinal implantları olan hastalarda daha uzun olması önerilmektedir [55]. Yetişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda tedavi süresi hakkında özel bir kılavuz yoktur. Çocuklar için yaygın bir protokol, klinik ve laboratuvar iyileşmesi belirginleşene kadar bir ila üç hafta boyunca intravenöz antibiyotikleri içerir, ardından bir ila üç hafta daha ağızdan antibiyotik tedavisi uygulanır [1].

Antibiyotiklerin intravenöz uygulanması ilk iki ila dört hafta boyunca önerilmektedir [51], ancak dört haftadan kısa sürede ağızdan antibiyotiklere geçişin etkinliği konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır [60,61]. Yüksek biyoyararlanıma sahip olan oral antibiyotikler, örneğin florokinolonlar, intravenöz tedaviden daha güvenli bir geçiş sağlar, ancak beta-laktam antibiyotikler gibi daha düşük biyoyararlanıma sahip diğer ajanların intravenöz tedaviden sonra tek başına oral antibiyotik olarak kullanılması önerilmez [55]. Son çalışmalar, erken bir geçişin oral antibiyotiklere uzun

sürekli intravenöz antibiyotiklerle benzer sonuçlar verdiğini önermiştir [62,63].

CRP seviyelerinde haftalık %50'lik bir azalma, tatmin edici klinik iyileşmeyi gösterdiği önerilmiştir [16]. Buna karşılık, ateş ve ağrı dört haftalık antibiyotik tedavisinden sonra düzelmezse ve CRP seviyeleri sürekli yüksek kalırsa (>30 mg/l), konservatif tedavinin başarısız olması en olası senaryodur ve cerrahi tedavi düşünülmelidir [55].

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi endikasyonları arasında konservatif tedaviye yanıt vermeyen, semptomların çözülmediği durumlar, septik durum, spinal instabilite, spinal kanal absesi, paravertebral abse >2.5 cm, ve ilerleyici nörolojik defisitlerle birlikte spinal kord veya sinir kökü kompresyonu bulunmaktadır [30]. Kifoz veya skolyoz gibi omurga deformiteleri, çoğu durumda cerrahi müdahale gerektiren bir omurga enfeksiyonunun son sonucu olabilir [64]. Çoğu durumda cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmasa da omurga enfeksiyonu olan hastaların neredeyse %50'si bir tür cerrahi işlem geçirecektir [41].

Genellikle, yeterli cerrahi debridman ve dekompresyon yalnızca anterior yaklaşım ile mümkündür, çünkü çoğu durumda vertebral cisimler ve diskler etkilenir. Ancak, spinal kanal absesi durumlarında posterior yaklaşım gereklidir. Birçok vakada, cerrahi debridman spinal instabiliteye yol açar, bu nedenle ek bir stabilizasyon prosedürü (otojen greft veya allojen greft) veya spinal enstrümantasyon gereklidir. Ayrıca, bazı durumlarda yalnızca anterior füzyon yeterli değildir ve özellikle çok segmentli katılımda, ek posterior stabilizasyon ile kombine anterior-posterior yaklaşım gerekebilir [64]. Büyük strut otogreftleri, yüksek konsolidasyon oranları nedeniyle füzyon için ideal olsa da alıcı bölge morbiditesi ile ilişkilidir. Bu nedenle, titanyum kafesler gibi enstrümantasyonlar ile birlikte transpendiküler vidalar yaygın olarak kullanılmaktadır. İmplantların bakteriyel kolonizasyon riski nedeniyle, enfekte bir ortamda enstrümantasyon konusu hala tartışmalıdır [64,65]. Stafilokok, kalın biyofilm oluşturarak donanımı kolonize edebilir. Titaniumda gözeneklilik eksikliği nedeniyle sınırlı biyofilm oluşumu olduğu gösterilmiştir, bu nedenle bu tür durumlarda tercih edilen bir malzemedir ve titanyum kafesler olumlu sonuçlar göstermiştir [42]. Debridman sırasında spinal enstrümantasyon için ön koşullar arasında kapsamlı debridman ve eşzamanlı antibiyotik tedavisi bulunmaktadır.

Postoperatif spinal enfeksiyonları ve enfekte implantları olan hastalar genellikle implantın çıkarılmasıyla birlikte sulama ve debridman gerektirir [41]. Tedavi yönetimi, postoperatif enfeksiyonun kronikliğine göre değişir.

Erken enfeksiyonları (üç aydan az) olan ve mevcut spinal enstrümantasyona sahip hastalarda, enfekte bir alanda spinal destabilizasyonu önlemek için enstrümantasyonun çıkarılması önerilmez [66,67]. Geçici kemik greftleri cerrahi sırasında çıkarılmalı, ancak yerel kemiğe yapışık olan stabil greftler yerinde bırakılmalıdır.

Geç postoperatif enfeksiyonların genellikle implant çıkarılması ile tedavi edilmesi önerilir. Öncelikle, sağlam bir füzyon sağlandığı göz önüne alındığında, tam debridman mümkün değildir çünkü spinal tutunma noktaları veya transpediküler vidaların ve stabilizasyon sistemlerinin hemen altındaki bölge gibi alanlar, enstrümantasyonu çıkarmadan erişilemezdir. Ayrıca, geç postoperatif enfeksiyonlar genellikle biyofilm oluşturan mikroorganizmalar, örneğin koagülaz negatif Staphylococci veya Cutibacterium acnes tarafından kaynaklanır. Kemik füzyonunun gerçekleşip gerçekleşmediğini değerlendirmek her zaman kolay değildir, bu nedenle biyofilm ortadan kaldırmanın faydası, fiksürün çıkarılmasıyla omurganın stabilize olma riskiyle karşılaştırılmalıdır. Ayrıca, uzun füzyonlara sahip kronik vakalarda, implant çıkarılması sırasında füzyon kütesinin kırılması veya hizalanmanın kaybolması riski vardır. Eğer kemik kaynaşması sağlanmamışsa, postoperatif enfeksiyon oranında bir artış olmaksızın kemik kaynaması için kemik greftleri (otogreft veya allogreft) kullanılabilir [68].

SONUÇ

Omurga enfeksiyonu olan hastaların tanısal yaklaşımı, kan testleri, kan veya BT rehberliğinde iğne kültürleri ve histoloji ile radyografiler ve MR görüntüleme ile görüntüleme değerlendirmesini içermelidir. Enfeksiyonun doğrulanmasının yanı sıra, tanı algoritması her zaman enfeksiyonun kaynağını belirlemeyi ve mikrobiyolojik bir tanı koymayı hedeflemelidir. Hastalar nörolojik olarak sağlam ve ciddi enfeksiyon belirtileri yoksa, birçok yazar kültür duyarlılığını optimize etmek amacıyla daha önce ampirik olarak verilmişse antibiyotiklerin verilmemesini önermektedir. Ancak, hastalar sepsis ile başvurursa, ampirik antibiyotikler hemen başlanmalı ve kültürler için bekletilmemelidir.

Erken evrelerde teşhis edilen spinal enfeksiyonlu hastaların çoğu, antibiyotikler, yatak istirahati ve spinal desteklerle konservatif olarak başarılı bir şekilde yönetilebilir; yaygın olarak kullanılan ampirik antibiyotik rejimi, MRSA ve Gram-negatif organizmaları kapsamak için vancomisin ve üçüncü nesil sefalosporin (örneğin sefepim) veya bir florokinolon içerir, ancak benzer kapsama sahip diğer antibiyotik rejimleri de kullanılabilir. Belirgin veya bekleyen instabilite, ilerleyici nörolojik defisitler, konservatif tedavinin

başarısızlığı, spinal abse oluşumu, sepsisi gösteren şiddetli semptomlar ve önceki konservatif tedavinin başarısızlığı durumlarında cerrahi tedavi gereklidir.

Spinal enfeksiyonu olan hastaların seri nörolojik muayeneleri ve görüntüleme çalışmaları ile yakından izlenmesi gereklidir. Yönetimin ana hedefleri ve genel tedavi protokolleri zamanla değişmemiş olsa da antibiyotik tedavisi ve omurga stabilizasyonu teknikleri önemli ölçüde evrilmiş ve gelişmiştir. Titanyum implantlar, debridman sonrası stabilizasyon için optimal donanım olup, daha az biyofilm oluşumuna neden olan avantajlı özellikleri sayesinde tercih edilmektedir.

Referanslar

1. Babic, M.; Simpfendorfer, C. Infections of the Spine. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2017, 31, 279–297.
2. Hadjipavlou, A.G.; Mader, J.T.; Necessary, J.T.; Mu_oletto, A.J. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000, 25, 1668–1679.
3. Aljawadi, A.; Jahangir, N.; Jelani, A.; Ferguson, Z.; Niazi, N.; Arnal, F.; Pillai, A. Management of Pyogenic Spinal Infection, review of literature. *J. Orthop.* 2019, 16, 508–512.
4. Grammatico, L.; Baron, S.; Rusch, E.; Lepage, B.; Surer, N.; Desclos, J.C.; Besnier, J.M. Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: Analysis of hospital-discharge data 2002–2003. *Epidemiol. Infect.* 2008, 136, 653–660.
5. Beronius, M.; Bergman, B.; Andersson, R. Vertebral osteomyelitis in Gothenburg, Sweden: A retrospective study of patients during 1990–1995. *Scand. J. Infect. Dis.* 2001, 33, 527–532.
6. Solera, J.; Lozano, E.; Martinez-Alfaro, E.; Espinosa, A.; Castillejos, M.L.; Abad, L. Spondylitis: Review of 35 cases and literature survey. *Clin. Infect. Dis.* 1999, 29, 1440–1449.
7. Gupta, A.; Kowalski, T.J.; Osmon, D.R.; Enzler, M.; Steckelberg, J.M.; Huddleston, P.M.; Nassr, A.; Mandrekar, J.M.; Berbari, E.F. Long-term outcome of pyogenic vertebral osteomyelitis: A cohort study of 260 patients. *Open Forum Infect. Dis.* 2014, 1, ofu107.
8. Legout, L.; Assal, M.; Rohner, P.; Lew, D.; Bernard, L.; Ho_meyer, P. Successful treatment of *Candida parapsilosis* (fluconazole-resistant) osteomyelitis with caspofungin in a HIV patient. *Scand. J. Infect. Dis.* 2006, 38, 728–730.
9. Sethna, N.F.; Clendenin, D.; Athiraman, U.; Solodiuk, J.; Rodriguez, D.P.; Zurakowski, D. Incidence of epidural catheter-associated infections after continuous epidural analgesia in children. *Anesthesiology* 2010, 113, 224–232.
10. Pigrau, C.; Rodriguez-Pardo, D.; Fernandez-Hidalgo, N.; Moretó, L.; Pellice, F.; Larrosa, M.N.; Puig, M.; Almirante, B. Health care associated hematogenous pyogenic vertebral osteomyelitis: A severe and potentially preventable infectious disease. *Medicine (Baltim.)* 2015, 94, e365.
11. Larson, D.L.; Hudak, K.A.; Waring, W.P.; Orr, M.R.; Simonelic, K. Protocol management of late-stage pressure ulcers: A 5-year retrospective study of 101 consecutive patients with 179 ulcers. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012, 129, 897–904.

12. Türk, E.E.; Tsokos, M.; Delling, G. Autopsy-based assessment of extent and type of osteomyelitis in advanced-grade sacral decubitus ulcers: A histopathologic study. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003, 127, 1599–1602.
13. Park, K.H.; Cho, O.H.; Jung, M.; Suk, K.S.; Lee, J.H.; Park, J.S.; Ryu, K.N.; Kim, S.H.; Lee, S.O.; Choi, S.H.; et al. Clinical characteristics and outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by gram-negative bacteria. *J. Infect.* 2014, 69, 42–50.
14. Michel-Batot, C.; Dintinger, H.; Blum, A.; Olivier, P.; Laborde, F.; Bettembourg-Brault, I.; Pourel, J.; Locuille, D.; Chary-Valckenaere, I. A particular form of septic arthritis: Septic arthritis of facet joint. *Jt. Bone Spine* 2008, 75, 78–83.
15. Tsantes, A.; Papadopoulos, D.V.; Lytras, T.; Tsantes, A.E.; Mavrogenis, A.F.; Koulouvaris, P.; Gelalis, I.D.; Ploumis, A.; Korompilias, A.V.; Benzakour, T.; et al. Association of malnutrition with surgical site infection following spinal surgery: Systematic review and meta-analysis. *J. Hosp. Infect.* 2020, 104, 111–119.
16. Gouliouris, T.; Aliyu, S.H.; Brown, N.M. Spondylodiscitis: Update on diagnosis and management. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010, 65, iii11–iii24.
17. Dufour, V.; Feydy, A.; Rillardon, L.; Redondo, A.; Le Page, L.; Bert, F.; Belmatoug, N.; Fantin, B. Comparative study of postoperative and spontaneous pyogenic spondylodiscitis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005, 34, 766–771.
18. Perlroth, J.; Kuo, M.; Tan, J.; Bayer, A.S.; Miller, L.G. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: A systematic review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 2008, 168, 805–819.
19. Vartzelis, G.; Theodoridou, M.; Daikos, G.L.; Dellagrammaticas, H.; Syriopoulou, V.P. Brain abscesses complicating *Staphylococcus aureus* sepsis in a premature infant. *Infection* 2005, 33, 36–38.
20. Baker, A.S.; Ojemann, R.G.; Swartz, M.N.; Richardson, E.P. Spinal Epidural Abscess. *N. Engl. J. Med.* 1975, 293, 463–468.
21. Berbari, E.F.; Kanj, S.S.; Kowalski, T.J.; Darouiche, R.O.; Widmer, A.F.; Schmitt, S.K.; Hendershot, E.F.; Holtom, P.D.; Huddleston, P.M., 3rd; Petermann, G.W.; et al. Infectious Diseases Society of America. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2015, 61, e26–e46.
22. Erly, W.K.; Carmody, R.F.; Seeger, J.F.; Lund, P.J. Magnetic resonance imaging of coccidioidal spondylitis. *Int. J. Neuroradiol.* 1997, 3, 385–392.

23. Jeong, S.J.; Choi, S.W.; Youm, J.Y.; Kim, H.W.; Ha, H.G.; Yi, J.S. Microbiology and epidemiology of infectious spinal disease. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2014, 56, 21–27.
24. Pappas, P.G.; Kau_man, C.A.; Andes, D.R.; Clancy, C.J.; Marr, K.A.; Ostrosky-Zeichner, L.; Reboli, A.C.; Schuster, M.G.; Vazquez, J.A.; Walsh, T.J.; et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2016, 62, e1–e50.
25. Kapeller, P.; Fazekas, F.; Krametter, D.; Koch, M.; Roob, G.; Schmidt, R.; O_enbacher, H. Pyogenic infectious spondylitis: Clinical, laboratory and MRI features. *Eur. Neurol.* 1997, 38, 94–98.
26. Batson, O.V. The vertebral system of veins as a means for cancer dissemination. *Prog. Clin. Cancer* 1967, 3, 1–18.
27. Dunphy, L.; Iyer, S.; Brown, C. Rare cause of back pain: Staphylococcus aureus vertebral osteomyelitis complicated by recurrent epidural abscess and severe sepsis. *BMJ Case Rep.* 2016, 2016, bcr2016217111.
28. Choi, S.; Jung, K.H.; Son, H.J.; Lee, S.H.; Hong, J.M.; Kim, M.C.; Kim, M.J.; Chong, Y.P.; Sung, H.; Lee, S.O.; et al. Diagnostic usefulness of the QuantiFERON-TB gold in-tube test (QFT-GIT) for tuberculous vertebral osteomyelitis. *Infect. Dis. (Lond.)* 2018, 50, 346–351.
29. Lew, D.P.;Waldvogel, F.A. Osteomyelitis. *Lancet* 2004, 364, 369–379.
30. Saeed, K.; Esposito, S.; Ascione, T. Hot topics on vertebral osteomyelitis from the International Society of Antimicrobial Chemotherapy. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2019, 54, 125–133.
31. Lazzeri, E.; Pauwels, E.K.; Erba, P.A. Clinical feasibility of two-step streptavidin/ ¹¹¹In-biotin scintigraphy in patients with suspected vertebral osteomyelitis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2004, 31, 1505–1511.
32. Lupetti, A.;Welling, M.M.; Mazzi, U.; Nibbering, P.H.; Pauwels, E.K. Technetium-99m labelled fluconazole and antimicrobial peptides for imaging of Candida albicans and Aspergillus fumigatus infections. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2002, 29, 674–679.
33. Pupaibool, J.; Vasoo, S.; Erwin, P.; Murad, M.; Berbari, E. The utility of image-guided percutaneous needle aspiration biopsy for the diagnosis of spontaneous vertebral osteomyelitis: A systematic review and meta-analysis. *Spine J.* 2015, 15, 122–131.
34. Foreman, S.C.; Schwaiger, B.J.; Gempt, J.; Jungmann, P.M.; Kehl, V.; Delbridge, C.;Wantia, N.; Zimmer, C.; Kirschke, J.S. MR and CT Imaging to optimize CT-guided biopsies in suspected spondylodiscitis. *World Neurosurg.* 2017, 99, 726–734.
35. Spira, D.; Germann, T.; Lehner, B.; Hemmer, S.; Akbar, M.; Jesser, J.;Weber, M.A.; Rehnitz, C. CT-guided biopsy in suspected spondylodiscitis—

The association of paravertebral inflammation with microbial pathogen detection. *PLoS ONE* 2016, 11, e0146399.

36. Lécouvet, F.; Irenge, L.; Vandercam, B.; Nzeusseu, A.; Hamels, S.; Gala, J.L. The etiologic diagnosis of infectious discitis is improved by amplification-based DNA analysis. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, 2985–2994.
37. Wang, G.; Dong, W.; Lan, T.; Fan, J.; Tang, K.; Li, Y.; Yan, G.; Jiang, G.; Ma, Y.; Shang, Y.; et al. Diagnostic accuracy evaluation of the conventional and molecular tests for Spinal Tuberculosis in a cohort, head-to-head study. *Emerg. Microbes Infect.* 2018, 7, 109.
38. Saravolatz, L.D.; Labalo, V.; Fishbain, J.; Szpunar, S.; Johnson, L.B. Lack of effect of antibiotics on biopsy culture results in vertebral osteomyelitis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2018, 91, 273–274.
39. Marschall, J.; Bhavan, K.P.; Olsen, M.A.; Fraser, V.J.; Wright, N.M.; Warren, D.K. The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis. *Clin. Infect. Dis.* 2011, 52, 867–872.
40. Gras, G.; Buzele, R.; Parienti, J.J.; Debiais, F.; Dinh, A.; Dupon, M.; Roblot, F.; Mulleman, D.; Marcelli, C.; Michon, J.; et al. Microbiological diagnosis of vertebral osteomyelitis: Relevance of second percutaneous biopsy following initial negative biopsy and limited yield of post-biopsy blood cultures. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014, 33, 371–375.
41. Loibl, M.; Stoyanov, L.; Doenitz, C.; Brawanski, A.; Wiggermann, P.; Krusch, W.; Nerlich, M.; Oszward, M.; Neumann, C.; Salzberger, B.; et al. Outcome-related co-factors in 105 cases of vertebral osteomyelitis in a tertiary care hospital. *Infection* 2014, 42, 503–510.
42. Cebrián Parra, J.L.; Sacz-Arenillas Martín, A.; Urda Martínez-Aedo, A.L.; Soler Ivañez, I.; Agreda, E.; Lopez-Duran Stern, L. Management of infectious discitis. Outcome in one hundred and eight patients in a university hospital. *Int. Orthop.* 2012, 36, 239–244.
43. Cottle, L.; Riordan, T. Infectious spondylodiscitis. *J. Infect.* 2008, 56, 401–412.
44. Broner, F.A.; Garland, D.E.; Zigler, J.E. Spinal infections in the immunocompromised host. *Orthop. Clin. N. Am.* 1996, 27, 37–46.
45. D'Agostino, C.; Scorzolini, L.; Massetti, A.P.; Carnevalini, M.; d'Ettore, G.; Venditti, M.; Vullo, V.; Orsi, G.B. A seven-year prospective study on spondylodiscitis: Epidemiological and microbiological features. *Infection* 2010, 38, 102–107.
46. Chuo, C.Y.; Fu, Y.C.; Lu, Y.M.; Chen, J.C.; Shen, W.J.; Yang, C.H.; Chen, C.Y. Spinal infection in intravenous drug abusers. *J. Spinal Disord. Tech.* 2007, 20, 324–328.
47. Tyagi, R. Spinal infections in children: A review. *J. Orthop.* 2016, 13, 254–258.

48. Ulu-Kilic, A.; Karakas, A.; Erdem, H. Update on treatment options for spinal brucellosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014, 20, O75–O82.
49. Charles, R.W.; Govender, S.; Naidoo, K.S. Echinococcal infection of the spine with neural involvement. *Spine (Phila Pa 1976)* 1988, 13, 47–49.
50. Roblot, F.; Besnier, J.M.; Juhel, L.; Vidal, C.; Ragot, S.; Bastides, F.; Le Moal, G.; Godet, C.; Mulleman, D.; Azaïs, I.; et al. Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2007, 36, 269–277.
51. Zarghooni, K.; Röllingho_, M.; Sobottke, R.; Eysel, P. Treatment of spondylodiscitis. *Int. Orthop.* 2012, 36, 405–411.
52. Sobottke, R.; Seifert, H.; Fätkenheuer, G.; Schmidt, M.; Goßmann, A.; Eysel, P. Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2008, 105, 181–187.
53. Butler, J.S.; Shelly, M.J.; Timlin, M.; Powderly, W.G.; O’Byrne, J.M. Nontuberculous pyogenic spinal infection in adults: A 12-year experience from a tertiary referral center. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006, 31, 2695–2700.
54. Shi, T.; Zhang, Z.; Dai, F.; Zhou, Q.; He, Q.; Luo, F.; Hou, T.; Xu, J. Retrospective Study of 967 Patients With Spinal Tuberculosis. *Orthopedics* 2016, 39, e838–e843.
55. Zimmerli, W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N. Engl. J. Med.* 2010, 362, 1022–1029.
56. Chelli Bouaziz, M.; Ladeb, M.F.; Chakroun, M.; Chaabane, S. Spinal brucellosis: A review. *Skeletal Radiol.* 2008, 37, 785–790.
57. Lee, K.Y. Comparison of pyogenic spondylitis and tuberculous spondylitis. *Asian Spine J.* 2014, 8, 216–223.
58. Govender, S.; Parbhoo, A.H.; Kumar, K.P.; Annamalai, K. Anterior spinal decompression in HIV-positive patients with tuberculosis: A prospective study. *J. Bone Jt. Surg. Br.* 2001, 83, 864–867.
59. Govender, S.; Kumar, K.P.S. Aspergillus spondylitis in immunocompetent patients. *Int. Orthop.* 2001, 25, 74–76.
60. Sapico, F.L.; Montgomerie, J.Z. Vertebral osteomyelitis. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 1990, 4, 539–550.
61. Babouee Flury, B.; Elzi, L.; Kolbe, M.; Frei, R.; Weisser, M.; Schären, S.; Widmer, A.F.; Battegay, M. Is switching to an oral antibiotic regimen safe after 2 weeks of intravenous treatment for primary bacterial vertebral osteomyelitis? *BMC Infect. Dis.* 2014, 14, 226.
62. Li, H.K.; Rombach, I.; Zambellas, R.; Walker, A.S.; McNally, M.A.; Atkins, B.L.; Lipsky, B.A.; Hughes, H.C.; Bose, D.; Kümin, M.; et al. OVIVA Trial Collaborators. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 425–436.

63. Li, Y.D.; Wong, C.B.; Tsai, T.T.; Lai, P.L.; Niu, C.C.; Chen, L.H.; Fu, T.S. Appropriate duration of post-surgical intravenous antibiotic therapy for pyogenic spondylodiscitis. *BMC Infect. Dis.* 2018, 18, 468.
64. Mavrogenis, A.F.; Igoumenou, V.; Tsiavos, K.; Megaloikonomos, P.; Panagopoulos, G.N.; Vottis, C.; Giannitsioti, E.; Papadopoulos, A.; Soultanis, K.C. When and how to operate on spondylodiscitis: A report of 13 patients. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* 2016, 26, 31–40.
65. Talia, A.; Wong, M.; Lau, H.; Kaye, A. Safety of instrumentation and fusion at the time of surgical debridement for spinal infection. *J. Clin. Neurosci.* 2015, 22, 1111–1116.
66. Hegde, V.; Meredith, D.S.; Kepler, C.K.; Huang, R.C. Management of postoperative spinal infections. *World J. Orthop.* 2012, 3, 182–189.
67. Núñez-Pereira, S.; Pellisé, F.; Rodríguez-Pardo, D.; Pigrau, C.; Bagó, J.; Villanueva, C.; Cáceres, E. Implant survival after deep infection of an instrumented spinal fusion. *Bone Jt. J.* 2013, 95, 1121–1126.
68. Di Silvestre, M.D.; Bakaloudis, G.; Lolli, F.; Giacomini, S. Late developing infection following posterior fusion for adolescent idiopathic scoliosis. *Eur. Spine J.* 2011, 20, S121–S127.

Acil Servislerde İlk Temas: Anksiyete Krizlerinin Tanı ve Yönetim Stratejileri

Burcu Özen Karabulut¹

Ali Ekber Karabulut²

Özet

Anksiyete krizleri, acil servis başvurularında sık karşılaşılan ancak çoğu zaman fiziksel semptomlarla maskelendiği için tanınan güçlükle yaratan psikiyatrik durumlardır. Kriz anında gelişen yoğun tehdit algısı; göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı gibi belirtilerle kendini göstererek organik hastalıkları taklit edebilir. Bu durum hem yanlış tanıya hem de gereksiz tetkik ve müdahalelere yol açabilir. Kadınlar, çocuklar, ergenler ve geriatrik bireyler gibi hassas gruplarda semptomlar daha belirgin veya atipik biçimde ortaya çıkabilir. Bu nedenle klinik değerlendirme yalnızca biyomedikal değil, biyopsikososyal bir yaklaşımla yapılmalıdır.

Acil servislerde öncelikli adım, yaşamı tehdit eden organik nedenlerin dışlanmasıdır. Takiben, yapılandırılmış psikiyatrik değerlendirme ile anksiyete bozukluklarının ayırıcı tanısı yapılmalı; uygun müdahale yöntemleri belirlenmelidir. Müdahale stratejileri farmakolojik olmayan yaklaşımlar (iletişim, çevresel düzenleme, solunum egzersizleri) ve gerekirse farmakolojik tedavileri (benzodiazepinler, antipsikotikler) kapsar. Hastanın yaşına, eşlik eden hastalıklarına ve klinik durumuna göre tedavi bireyselleştirilmelidir.

Acil servis hekimlerinin bu kriz tablolarını tanıma ve yönetme konusundaki farkındalıkları, tanı doğruluğunu artırmakta, hasta memnuniyetini ve klinik sonuçları iyileştirmektedir. Bu nedenle anksiyete krizlerinin ilk temas noktasında bütüncül bir yaklaşımla ele alınması kritik önemdedir.

- 1 Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye
E-mail: bozenkarabulut@agri.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9046-6511
- 2 SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Van, Türkiye
E-mail: alekka35.ack@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7203-1178

1. GİRİŞ

Acil servisler, hızlı kararlar alınması gereken ve hastaların çoğu zaman sağlık sistemiyle ilk temasını gerçekleştirdiği kritik birimlerdir. Bu başvuruların önemli bir kısmı, fiziksel belirtilerle kendini gösteren psikiyatrik kökenli durumlardan oluşur. Anksiyete krizleri bu tablolar arasında en sık karşılaşılan durumlardan biridir. Kriz anında bireyde yoğun bir tehdit algısı oluşur ve bu durum çeşitli somatik belirtilerle kendini gösterir. Göğüs ağrısı, çarpıntı, baş dönmesi, nefes darlığı, uyuşma ve terleme gibi şikâyetler, hastayı genellikle ciddi bir tıbbi sorun yaşadığı düşüncesiyle acil servise yönlendirir. Oysa bu belirtiler, çoğu zaman anksiyete bozukluklarının bedensel yansımalarıdır. Klinik görünüm, organik patolojilerle benzerlik gösterdiği için tanı süreci karmaşıklaşabilir [1-3].

Anksiyete bozuklukları genel toplumda oldukça yaygın olup sağlık kurumlarına başvuruların da önemli bir nedenidir. Acil serviste düşük öncelikli (sarı ve yeşil alan) triyaj grubunda yer alan hastalarda dahi orta ve yüksek düzeyde kaygı bulgularına rastlanabilmektedir [4]. Anksiyete krizleri, bireyde tehdit algısını artırarak yoğun fiziksel yakınmalarla kendini gösterdiğinden, gereksiz tetkiklerin yapılmasının yanı sıra sağlık kaynaklarının etkisiz kullanımına da yol açma potansiyeli taşır [5,6]

Acil servislerde görev yapan hekimlerin, bu tür kriz tablolarını tanıma ve yönetme konusundaki yetkinliklerinin artırılması, tanısal doğruluğu ve hasta memnuniyetini olumlu yönde etkileyebilir. Bu nedenle, anksiyete krizlerinin acil servisteki klinik görünümü, ayırıcı tanı ilkeleri ve etkin müdahale stratejilerinin kapsamlı biçimde ele alınması önem taşır.

2. KLİNİK ÖZELLİKLER

Anksiyete bozuklukları, bireyin gerçek bir tehdit olmaksızın yoğun bir endişe, korku ya da panik hissi yaşamasıyla karakterizedir. Acil servise başvuran hastalarda bu bozukluklar genellikle somatik belirtilerle kendini gösterir. Başlıca şikâyetler arasında çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, baş dönmesi, bulantı, karın ağrısı, titreme, terleme, uyuşma ve boğulma hissi yer alır [1,3,6]. Bu semptomlar, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar ve hastada fiziksel bir hastalığa yakalandığına dair kuvvetli bir inanç gelişmesine neden olur [2,5].

Anksiyete krizleri, özellikle ilk kez yaşayan hastalarda çok yoğun yaşanır. Hastalar kalp krizi geçirdiği ya da ölmekte olduğu gibi düşüncelerle acil servislere başvurur. Bu tablolar genellikle panik atakla özdeşleşse de tüm anksiyete bozuklukları akut dönemde benzer belirtilerle kendini gösterebilir. Klinik tablo bazen ajitasyon, bazen aşırı sessizlik veya donakalma haliyle de

ortaya çıkabilir. Bu değişken semptom profili, acil servis ortamında tanınal belirsizlik yaratır [1,2,7].

Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların önemli bir bölümünde, bu şikâyetin temelinde yatan nedenin kardiyak ya da pulmoner değil, psikolojik kökenli olduğu görülmektedir. Non-kardiyak göğüs ağrısı, özellikle yaygın anksiyete bozukluğu ve panik bozukluk ile ilişkili klinik durumlar arasında yer alır [1,5,8]. Anksiyete düzeyinin yükselmesiyle birlikte gelişen hiperventilasyon, solunum alkalozuna yol açarak parestezi, baş dönmesi ve bayılma hissi gibi belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu tablo zaman zaman nörolojik veya metabolik hastalıklarla benzerlik gösterdiğinden, ayırıcı tanıda dikkatli değerlendirme gerektirir [1,2].

Kadın bireylerde anksiyete semptomlarının görülme sıklığı erkeklere kıyasla daha yüksektir. Bu farkın oluşmasında hormonal değişiklikler, adet döngüsü, gebelik ve menopoz gibi biyolojik süreçlerin yanı sıra kadınların stres yanıt mekanizmalarındaki farklılıklar da etkili olmaktadır. Ayrıca, toplumda kadınlara atfedilen rollerin ve sorumlulukların oluşturduğu psikolojik yük, kaygı bozukluklarının gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [9,10,11]. Bu nedenle, acil servise başvuran kadın hastalarda özellikle anksiyete krizlerinin daha yoğun ve belirgin klinik bulgularla seyredebildiği gözlemlenmektedir.

Çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkan anksiyete bozuklukları, çoğu zaman erişkinlerde görülen tablolardan farklı klinik görünümle kendini gösterebilir. Bu yaş grubundaki bireyler, kaygılarını doğrudan ifade edemeyebilir ve şikâyetlerini dolaylı yollarla ortaya koyabilir. Özellikle karın ağrısı, mide bulantısı, baş ağrısı, okul reddi gibi fiziksel yakınmalarla başvuran çocuklarda, altta yatan nedenin yoğun anksiyete olduğu anlaşılmaktadır. Bu belirtiler sıklıkla organik bir hastalık şüphesiyle değerlendirildiğinden, tanı gecikebilir veya psikiyatrik destek ihtiyacı gözden kaçabilir [12]. Pandemi süreci gibi küresel krizlerin, çocuk ve ergen ruh sağlığı üzerindeki etkileri de dikkate değerdir. Bu dönemde sosyal izolasyon, belirsizlik, akademik baskılar ve aile içi stres faktörlerinin artmasıyla birlikte anksiyete semptomlarında belirgin bir artış yaşanmıştır. Bazı vakalarda bu semptomlar, kendine zarar verme davranışları veya intihar düşüncesiyle birlikte seyretmiştir. Dikkat eksikliği, öfke nöbetleri, huzursuzluk, uyku bozuklukları gibi davranışsal değişiklikler de anksiyete bozukluklarının çocukluk çağındaki diğer yansımaları arasında yer almaktadır [13].

Geriatrik hastalarda ise anksiyete genellikle bilişsel yavaşlama, huzursuzluk, insomnia, iştahsızlık ya da kronik ağrının alevlenmesi şeklinde ortaya çıkabilir. Bu grup hastalarda özellikle komorbid fiziksel hastalıklar

anksiyete belirtilerinin gölgelenmesine ya da atlanmasına neden olabilir [14]. Geriatrik yaş grubunda görülen anksiyete bozuklukları, genç erişkinlere kıyasla daha farklı klinik özelliklerle seyredebilir. Yaşlanma süreciyle birlikte gelişen fizyolojik, psikolojik ve sosyal değişiklikler, kaygı bozukluklarının hem sıklığını hem de klinik sunumunu etkiler. Bu hastalarda anksiyete çoğu zaman doğrudan “kaygı” ifadesiyle değil; huzursuzluk, sinirlilik, unutkanlık, dikkat dağınıklığı, uyku bozukluğu (özellikle insomnia), iştahsızlık veya açıklanamayan somatik yakınmalar şeklinde ortaya çıkar. Ayrıca mevcut kronik ağrılar, osteoartrit ya da belirsiz gastrointestinal şikâyetler, anksiyete semptomlarıyla iç içe geçerek tanısız karmaşa yaratabilir [14,15]. Yaşlı bireylerde depresyon ile anksiyete sıklıkla birlikte seyreder ve bu durum çoğu zaman bilişsel gerileme ile karıştırılır. Bu nedenle yaşlı bir hastada görülen bellek bozukluğu ya da ilgisizlik, yalnızca demans ile açıklanmamalı; altta yatan kaygı düzeyi de sorgulanmalıdır. Aynı şekilde, özellikle eşlik eden kalp yetmezliği, KOAH, diabetes mellitus veya inme öyküsü gibi fiziksel hastalıkları bulunan geriatrik bireylerde anksiyete semptomlarının organik hastalık bulguları arasında gölgelenmesi oldukça sık karşılaşılan bir durumdur [16,17]. Sosyal izolasyon, yalnızlık, yakınlarını kaybetme, fiziksel bağımlılık gelişimi ve yaşam kontrolünün azalması gibi yaşlılığa özgü psiko-sosyal stresörler de anksiyetenin tetiklenmesinde önemli rol oynar. Bu hastalarda klinik değerlendirme yapılırken yalnızca tıbbi hikâyeye değil, aynı zamanda yaşam koşullarına, sosyal destek düzeyine ve günlük işlevsellik düzeyine de dikkat edilmelidir. Geriatrik bireylerde anksiyetenin erken tanınması ve uygun yönlendirme ile müdahale edilmesi, yaşam kalitesini doğrudan etkileyen önemli bir faktördür [18,19,20].

Öte yandan, anksiyete krizlerinin şiddeti ve başvuru sıklığı, yalnızca bireysel fizyolojik yatkınlıklarla değil, aynı zamanda çevresel ve sosyoekonomik etkenlerle de yakından ilişkilidir. Sosyal izolasyon, düşük gelir düzeyi, eğitim yetersizliği, aile içi çatışmalar ve travma öyküsü gibi faktörler; bireyin stresle baş etme kapasitesini azaltarak anksiyete semptomlarını tetikleyebilir. Özellikle kronik fiziksel hastalığı bulunan bireylerde bu psikolojik yük hem kaygı düzeyini artırmakta hem de acil servise başvuru ihtiyacını yükseltmektedir [6,15]. Bu nedenle, anksiyete krizlerinin değerlendirilmesinde biyopsikososyal yaklaşım esas alınmalı ve yalnızca semptomlara değil, hastanın yaşam koşullarına da dikkat edilmelidir.

Anksiyete bozukluklarının bu kadar çeşitli klinik görünümle seyretilmesi, acil servis ortamında bu hastaların tanınmasını güçleştirir. Bu nedenle sağlık profesyonellerinin, anksiyetenin olası semptomlarını iyi tanıması ve belirtileri yalnızca fiziksel nedenlerle ilişkilendirmemesi büyük önem taşır.

Klinik değerlendirmenin yalnızca vital bulgulara değil, hastanın davranışsal ve duygusal durumuna da odaklanması gerekir.

3. AYIRICI TANI

Acil servise başvuran hastalarda gözlenen anksiyete belirtileri, sıklıkla başka klinik tabloların maskesi altında ortaya çıkar. Fiziksel şikâyetlerin ön planda olması nedeniyle bu hastaların değerlendirilmesinde temel zorluk, yaşanan semptomların psikiyatrik bir durumun parçası mı yoksa organik bir hastalığın habercisi mi olduğunun ayırt edilmesidir. Hatalı yönlendirme; ya altta yatan ciddi bir patolojinin gözden kaçmasına ya da psikojenik nedenlere bağlı semptomların gereksiz tetkik ve müdahalelerle karşılanmasına neden olabilir. Bu nedenle hekim, hastanın güvenliğini gözetirken mevcut kaynakları da etkin kullanacak şekilde hareket etmelidir [1,2,5].

Anksiyete bozukluklarının acil servisteki görünümü çoğu zaman kardiyovasküler, solunumsal, nörolojik ve endokrin sistem hastalıklarının semptomlarına benzerlik gösterir [21]. Bu tablo, klinisyenin dikkatini sistematik bir ayırıcı tanı sürecine yönlendirmelidir. Öykü alma sürecinde duygusal ifadeler, daha önce yaşanmış benzer ataklar ve semptomların zamanla ilişkisi dikkatle sorgulanmalı; fizik muayene ve gerekli laboratuvar analizleri bu bulgularla entegre edilerek değerlendirilmelidir [2,22,23].

3.1. Organik Nedenlerin Dışlanması

Anksiyete krizlerinin, ciddi organik hastalıkları taklit edebilme potansiyeli göz önüne alındığında, ayırıcı tanının ilk basamağı her zaman hayatı tehdit eden nedenlerin dışlanması olmalıdır. Özellikle akut koroner sendrom (AKS), pulmoner emboli (PE), inme, hipoglisemi, tirotoksikoz, feokromositoma, epilepsi ve menenjit gibi durumlar, klinik olarak öncelikli değerlendirme gerektirir [3,24].

Göğüs ağrısı ve çarpıntı şikâyetleriyle başvuran hastalarda, akut koroner sendrom (AKS) olasılığı her zaman ilk sırada düşünülmelidir. Özellikle kardiyovasküler risk faktörlerine sahip bireylerde, elektrokardiyografi (EKG), kardiyak enzim düzeyleri ve vital bulguların erken dönemde gözden geçirilmesi gerekir. Yüksek duyarlılıklı troponin testleri, AKS'yi dışlamada önemli bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır; ancak bu parametrede, anksiyete ve panik bozukluklarında da hafif düzeyde yükseklikler görülebileceği akılda tutulmalıdır [1,25]. Nefes darlığı, taşipne ve hiperventilasyon gibi semptomlar ise sıklıkla pulmoner emboli ile karışabilir. Bu gibi durumlarda Wells skoru, D-dimer düzeyi, oksijen satürasyonu ve toraks BT anjiyografi gibi tanısal araçlar rehberlik edebilir. Anksiyete bozukluklarında da hiperventilasyon

sonucu gelişen respiratuvar alkaloz, parestezi, baş dönmesi, ağız çevresinde uyuşma ve hatta senkop benzeri semptomlarla karşımıza çıkabilir [1,3,24].

Baş dönmesi, uyuşma, denge kaybı ve konuşma bozukluğu gibi semptomlar, nörolojik sistem kaynaklı ciddi patolojilerin habercisi olabilir. Bu bulgular, özellikle vertebrobaziler dolaşım bozuklukları, geçici iskemik ataklar ve parsiyel epileptik nöbetlerle ilişkilendirilebilir. Ani başlangıçlı, kısa süreli ya da geçici özellikte seyreden bu klinik tablolar, zaman zaman anksiyete bozukluklarıyla karışabilmektedir. Özellikle daha önce nörolojik tanı almamış hastalarda, postiktal döneme ait bilinç bulanıklığı ya da dizatri gibi belirtiler, panik atak ile benzer şekilde yorumlanabilir [24,26,27]. Bu tür başvurularda ilk adım, kapsamlı bir nörolojik değerlendirme yapılmasıdır. Göz hareketleri, kas kuvveti, denge ve koordinasyon muayenesi yol gösterici olabilir. Eğer muayene bulguları normal sınırlarda ancak klinik şüphe devam ediyorsa görüntüleme gerekliliği doğar. Bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans (MR) gibi yöntemlerle, yapısal ya da vasküler bir patoloji olup olmadığı araştırılmalıdır. Ancak herhangi bir organik neden saptanmadığında, semptomların anksiyeteye bağlı somatizasyon sürecinin parçası olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [1-3,6,24].

Endokrin ve metabolik kökenli bozukluklar, anksiyeteye benzer belirtilerle kendini gösterebildiği için ayırıcı tanıda mutlaka dikkate alınmalıdır. Hipoglisemi, tirotoksikoz, feokromositoma gibi endokrinopatiler; taşikardi, terleme, huzursuzluk, baş dönmesi ve bilinç değişikliği gibi semptomlarla karşımıza çıkabilir. Bu semptomlar, akut anksiyete krizi ile büyük benzerlik taşıdığı için tanı sürecinde dikkatli bir yaklaşım gerektirir [2,3,24]. Benzer şekilde, elektrolit dengesizlikleri de kaygı bozukluklarını taklit eden klinik tablolar oluşturabilir. Özellikle hiponatremi ve hipokalsemi; bilinç bulanıklığı, kas spazmları, parestezi ve ajitasyon gibi belirtilerle seyredebilir. Bu nedenle, özellikle yaşlılar, polifarmasi öyküsü olanlar, malignite ya da kronik hastalık geçmişi bulunan hastalarda, laboratuvar testleri hedefe yönelik olarak planlanmalı; biyokimyasal değerlendirmeler klinik tabloyla birlikte bütüncül şekilde yorumlanmalıdır [23,24].

Bu değerlendirmelerde temel amaç, mümkün olduğunca hızlı şekilde ciddi organik patolojileri dışlamak; bunu yaparken de hastaya gereksiz girişimsel işlem veya tetkik yüklememektir. Klinik şüphe düzeyi, hastanın yaşı, komorbiditeleri ve başvuru şekli bu kararları yönlendirici olmalıdır.

3.2. Psikiyatrik Değerlendirme

Organik nedenlerin dışlanması ardından, semptomların psikiyatrik kökenli olabileceği göz önüne alınmalı ve sistematik bir ruhsal değerlendirme

yapılmalıdır. Acil serviste bu değerlendirme sınırlı zaman ve kaynaklarla yapılırsa da bazı yapılandırılmış adımlar aracılığıyla etkili sonuçlar elde edilebilir.

Psikiyatrik değerlendirme sürecinin en temel bileşenlerinden biri, hasta ile güvene dayalı bir iletişim kurmaktır. Acil servis ortamında yaşanan zaman baskısı ve yoğunluk, bu iletişimi zorlaştırabilir. Ancak hastanın kendini anlaşılmış ve önemsenmiş hissetmesi, değerlendirme sürecinin başarısı açısından belirleyicidir. Hastaya şikâyetlerinin dikkate alındığı, fizyolojik bulguların değerlendirildiği ve durumunun geçici olabileceği net bir biçimde aktarılmalıdır. Bu yaklaşım hasta kaygısını azaltırken tedaviye uyumu da artırır [28-31]. Anksiyete bozukluklarında sık karşılaşılan ifade kalıpları, klinik olarak tanısal ipuçları sağlayabilir. “Nefes alamıyorum”, “kalp krizi geçiriyorum”, “ölüyorum”, “kendimi kaybediyorum” gibi yoğun tehdit algısı içeren dramatik beyanlar, özellikle panik bozuklukta belirgindir. Bu tür söylemler, hastanın yaşadığı semptomları abarttığı anlamına gelmemeli; aksine, sübjektif algının ne kadar yoğun olduğunu düşündürmelidir. Ayrıca bu cümleler, hastanın kriz anındaki zihinsel yapısını ve içsel korkularını anlamaya yönelik önemli veriler sunar. Bu açıdan semptomların yapısı kadar ifade biçimi de dikkatle değerlendirilmelidir [3,23,24].

Anksiyete bozukluklarının sınıflandırılmasında DSM-5 tanı kriterlerine uygun şekilde panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, somatizasyon bozukluğu, akut stres reaksiyonu, travma sonrası stres bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk gibi başlıklar değerlendirilebilir. Bu tanıların konulması için detaylı psikiyatrik öykü gerekir; ancak acil serviste bu süre kısıtlı olduğundan, kısa tarama ölçekleri ile ön değerlendirme yapılabilir [32,33]. GAD-7, HADS ve PHQ-9 gibi ölçekler, kısa sürede uygulanabilen ve kaygı düzeyini belirlemede kullanılabilecek etkili araçlardır. Bununla birlikte, acil serviste kullanılan bu tür ölçeklerin tanı koydurucu değil; yönlendirici olduğu unutulmamalıdır [3,32].

Psikiyatrik değerlendirmenin önemli bir parçası da hastanın davranışsal özelliklerinin gözlemlenmesidir. Fiziksel görünüm, motor aktivite düzeyi, konuşma hızı ve ritmi, göz teması kurma davranışı, duygulanımın uygunluğu ve ajitasyon varlığı gibi unsurlar, hastanın ruhsal durumuna dair değerli ipuçları sunar. Bu gözlem, özellikle sözlü iletişimin sınırlı ya da yanıltıcı olabileceği durumlarda tanısal süreci destekler. Hastanın yönelim durumu, çevresine olan tepkileri ve psikotik belirti varlığı da dikkatle değerlendirilmelidir. Eğer yoğun ajitasyon, ajite-deliryum tablosu veya davranışsal kontrol kaybı söz konusuysa ve organik nedenler güvenli biçimde

dışlanmışsa, kısa etkili sedatif ajanların dikkatli şekilde kullanımı gerekebilir [34,35].

Hastanın daha önce psikiyatri geçmişi, ilaç kullanımı, intihar girişimi öyküsü, travmatik yaşam deneyimi, madde kullanımı veya psikotik belirtiler (hezeyanlar, halüsinasyonlar) açısından da sorgulanması önemlidir. Özellikle intihar düşüncesi olan hastalarda mutlaka psikiyatri konsültasyonu istenmeli; güvenli bir ortamda izlem sağlanmalı ve gerekli müdahaleler planlanmalıdır [36].

Psikiyatrik değerlendirme yalnızca tanı koymak değil, aynı zamanda hastayı uygun yönetime ve ileri izleme hazırlamak açısından da kritik rol oynar. Gerektiğinde kriz müdahale ekipleri, psikososyal destek hatları veya aile hekimliği üzerinden yönlendirme yapılabilir. Bu yaklaşım, tekrar başvuruya riskini azaltır ve hastaya daha sürdürülebilir bir çözüm sunar [37].

4. ACIL SERVİSTE MÜDAHALE VE YÖNETİM

Acil serviste anksiyete krizleriyle başvuran hastaların yönetimi, sadece belirti kontrolünden ibaret değildir. Bu süreçte hekimin amacı; fiziksel semptomları hafifletirken hastanın ruhsal bütünlüğünü de destekleyerek güvenli bir stabilizasyon sağlamaktır. Müdahale planı, hastanın yaş, cinsiyet, eşlik eden fiziksel ve ruhsal hastalıkları, sosyal destek düzeyi ve kriz şiddeti gibi bireysel faktörlere göre özelleştirilmelidir. Bu bağlamda, müdahale stratejileri iki temel grupta ele alınır: **farmakolojik olmayan yaklaşımlar** ve **farmakolojik tedaviler**. Uygulamada bu iki yaklaşımın çoğu zaman birbirini tamamlayıcı biçimde bir arada kullanılması gerekir [38,39].

İdeal bir yönetim süreci, hasta ile ilk temas anından itibaren başlar. Hekimin beden dili, ses tonu ve sözlü ifadeleri hastanın algısını doğrudan etkiler. Özellikle panik halinde başvuran bireylerde, ilk dakikalarda gösterilen empatik yaklaşım ve bilgilendirici tutum, krizin şiddetini belirgin düzeyde azaltabilir. Bu nedenle acil servis çalışanlarının yalnızca tıbbi bilgi değil, aynı zamanda temel kriz iletişimi becerilerine de sahip olmaları gerekir [28,40].

4.1. Farmakolojik Olmayan Yöntemler

Farmakolojik olmayan yöntemler, anksiyete krizlerinin yönetiminde ilk basamak olarak çoğu zaman yeterli olabilir. Bu müdahaleler, hastanın sakinleştirilmesi, semptomlarının fizyolojik nedenlerden ziyade duygusal süreçlerle ilişkili olduğunun açıklanması ve güven ortamının oluşturulması gibi temel ilkelere dayanır. Özellikle ajitasyonun düşük, psikotik semptomların eşlik etmediği ve vital bulguların stabil olduğu durumlarda bu yaklaşımlar öncelikli tercih edilmelidir [3].

İlk adımda hastanın bulunduğu fiziksel ortam gözden geçirilmeli, mümkünse kalabalıktan ve uyarandan uzak bir alana alınmalıdır. Gürültülü, kaotik veya aydınlatması fazla olan ortamlarda anksiyete belirtileri daha da şiddetlenebilir. Oturur pozisyonda, mümkünse refakatçisinin yanında olması sağlanmalı, hasta ile göz teması kurulmalı ve anlaşılır, yargılamayan bir dille konuşulmalıdır [41-44]. Hastaya, mevcut yakınmaların ciddi fiziksel hastalıklardan kaynaklanmadığı ancak ciddiyetle ele alındığı açıklanmalı, kendisini güvende hissetmesi sağlanmalıdır. Ayrıca solunum teknikleri ile hastanın fizyolojik dengesinin yeniden sağlanması hedeflenmelidir. Yavaş, derin ve kontrollü soluk alıp verme egzersizleri, hiperventilasyonu baskılar, sempatik sinir sistemi yanıtını azaltır ve panik düzeyini düşürür [3,6]. Bunun dışında, dikkat yönlendirme teknikleri ve kısa süreli zihinsel uğraşların da kaygı semptomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle hafif-orta düzeyde anksiyetesi olan hastalarda, terapötik boyama, kontrollü imgeleme ve kısa odaklanma egzersizleri kullanılabilir. Bu tür uygulamaların ajitasyon seviyesini azalttığı ve hastanın içsel kontrol hissini artırdığı bildirilmiştir [7].

Pediyatrik hastalarda, farmakolojik olmayan yöntemler temel müdahale biçimi olarak öne çıkar. Oyun, hikâye anlatımı, resim çizme ve dikkat dağıtıcı oyuncaklar; çocuğun anksiyetesini ifade edebilmesine yardımcı olurken aynı zamanda tıbbi işlemlere uyumunu da kolaylaştırır. Ebeveynin rahatlatılması ve sürece aktif katılımı çocuğun krizini yönetmede kritik rol oynar [45-47].

Geriatrik bireylerde ise işitme, görme veya bilişsel yetersizlik gibi yaşa bağlı faktörler göz önünde bulundurulmalı, iletişim açık, yavaş ve net bir dille yürütülmelidir. Yalnızlık, sosyal izolasyon ya da kayıp yaşamış bireylerde güven temelli iletişim çok daha büyük önem taşır. Duygusal destekle birlikte fiziksel konforun sağlanması, sedatif müdahale ihtiyacını azaltabilir [14].

Bu yaklaşımların temel amacı, hastanın kriz halinden çıkarılarak fiziksel ve ruhsal stabilizasyonunun sağlanmasıdır. Anksiyete krizleri nadiren tek seferlik olaylardır; bu nedenle hastaya sadece o anı yönetmeye değil, daha ileri destek süreçlerine de yönlendirme yapılmalıdır. Bu noktada farmakolojik olmayan müdahaleler hem etkili hem de güvenli bir ilk basamak olarak öne çıkmaktadır [24].

4.2. Farmakolojik Yaklaşımlar

Farmakolojik müdahale, anksiyete krizinin yönetiminde genellikle farmakolojik olmayan yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda ya da hastanın ciddi ajitasyon, panik, intihar riski veya davranışsal kontrol kaybı yaşadığı tabloda gündeme gelir. İlaç tedavisi, yalnızca semptomları hızlı şekilde

baskılamak için değil; aynı zamanda hastanın psikiyatrik açıdan güvenli şekilde stabilizasyonunu sağlamak amacıyla uygulanır. Ancak farmakolojik yaklaşım her hastaya aynı şekilde uygulanmamalıdır. Kişisel risk profili, yaş grubu, komorbiditeleri ve klinik sunumu göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir [3,48].

Acil serviste yaygın olarak kullanılan ilaç gruplarının başında **benzodiazepinler** gelir. Bu grup ilaçlar, hızlı etki başlangıcı ve anksiyolitik özellikleri nedeniyle özellikle panik atak, ajitasyon ya da akut stres tepkisinde tercih edilmektedir. Lorazepam ve diazepam gibi ajanlar, intravenöz ya da intramüsküler yolla uygulanabilir ve etkileri kısa sürede ortaya çıkar. Ancak solunum depresyonu, sedasyon düzeyi artışı ve tolerans gelişimi gibi riskler nedeniyle bu ilaçların kullanımı dikkatle planlanmalı; mümkünse sınırlı dozda ve tek seferlik olarak uygulanmalıdır [49].

Antipsikotik ajanlar, özellikle ajitasyonun ön planda olduğu, psikotik belirti eşlik eden ya da akut mani/depresyon atağı yaşayan hastalarda kullanılabilir. Haloperidol, olanzapin, risperidon gibi ajanlar bu amaçla tercih edilir. Haloperidol, parenteral kullanım kolaylığı nedeniyle sık başvuru alan bir seçenektir; ancak ekstrapiramidal yan etkiler ve QT uzaması gibi kardiyak riskler nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Yeni nesil atipik antipsikotikler (örneğin intramüsküler olanzapin), özellikle yaşlı ya da kardiyak hastalık öyküsü olan bireylerde tercih edilen daha güvenli seçenekler arasında yer alır [50,51].

Bazı merkezlerde **sublingual ya da intranazal uygulama** formlarına sahip hızlı etkili sedatiflerin acil kullanımı da söz konusudur. Örneğin, sublingual lorazepam ya da dexmedetomidin gibi ajanlar; özellikle iğne fobisi olan, kooperasyonu kısıtlı ya da hafif-orta düzeyde anksiyetesi bulunan hastalarda etkili ve hasta konforunu artırıcı seçenekler olabilir [52].

Pediyatrik hastalarda farmakolojik müdahale zorunlu hale gelmişse, yaş ve vücut ağırlığına uygun doz ayarlaması son derece önemlidir. Bu yaş grubunda, intranazal midazolam veya ketamin gibi ajanlar dikkatle seçilmiş endikasyonlarla kullanılabilir. Ancak çocuklarda mümkün olduğunca non-farmakolojik yöntemlerle kontrol sağlanması önceliklidir. İlaç kullanımı sadece ajitasyonun giderilemediği, prosedürel sedasyon gerektiği ya da travmatik anın engellenmesi amacıyla düşünülmelidir [53].

Geriyatrik hastalarda ise farmakolojik yaklaşımda daha büyük özen gerekir. Bu yaş grubunda ilaçların farmakokinetiği değiştiğinden, minimal dozlarla başlanmalı ve yan etki profili yakından izlenmelidir. Sedatif ve antipsikotik ajanlar bu grupta deliryum, düşme riski, hipotansiyon ve kardiyak yan

etkiler yönünden ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle sedasyon gerekiyorsa kısa etkili ve atipik profilli ajanlar düşük dozlarla tercih edilmeli; gerekmedikçe farmakolojik müdahaleden kaçınılmalıdır [54-56].

İlaç seçimi ve uygulama süreci, anksiyete tablosunun şiddeti, hastanın klinik durumu, daha önceki ilaç yanıtı ve mevcut fiziksel komorbiditelere göre şekillendirilmelidir. Her zaman ilaç öncesi ve sonrası vital bulgular izlenmeli, bilinç düzeyi gözlemlenmeli ve olası advers etkiler için hazırlıklı olunmalıdır. Ayrıca, verilen ilaçla birlikte hasta mutlaka yeniden değerlendirilerek sedatif etki sağlandıktan sonra psikiyatrik izlem planı yapılmalıdır.

5. KONSÜLTASYON VE TABURCULUK

Acil serviste anksiyete krizine müdahale sürecinin son basamaklarından biri, hastanın psikiyatrik açıdan ileri değerlendirmeye ihtiyaç duyup duymadığının belirlenmesi ve uygun şekilde yönlendirilmesidir. Her ne kadar birçok hastada semptomlar non-farmakolojik veya kısa süreli farmakolojik müdahalelerle gerilese de altta yatan psikiyatrik bozukluk, intihar riski veya psikotik bulgular mevcutsa, durum daha kapsamlı bir yaklaşım gerektirir. Bu noktada psikiyatri konsültasyonu, yönetim sürecinin vazgeçilmez bir parçası hâline gelir [3,24].

Konsültasyon kararını yönlendiren en önemli unsur, hastanın mevcut ruhsal durumu ve kliniğinin risk düzeyidir. Yoğun ajitasyon, agresif davranışlar, kendine zarar verme düşüncesi veya girişimi, halüsinasyonlar, hezeyanlar ya da paranoid düşünceler gibi psikotik belirtiler varlığında gecikmeksizin psikiyatri değerlendirmesi yapılmalıdır. Benzer şekilde, anlamlı işlev kaybı yaşayan, ciddi düzeyde madde kullanımı öyküsü bulunan veya sık tekrar eden ve tedaviye dirençli anksiyete atakları geçiren hastalar da ileri değerlendirme açısından yüksek risk grubunda yer alır [57,58].

Konsültasyon süreci hastanın fiziksel güvenliği ve mahremiyetini koruyacak şekilde yürütülmelidir. Değerlendirme öncesinde vital bulguların stabil olduğu, ciddi organik patolojilerin dışlandığı ve farmakolojik müdahalelerin yapılmış olduğu açıkça belgelenmeli ve psikiyatri ekibine eksiksiz şekilde aktarılmalıdır. Psikiyatrik değerlendirme sürecinin etkin yürütülemediği durumlarda, hastaların memnuniyeti azalmakta; tedaviye uyum sorunları ve benzer semptomlarla tekrar başvuru olasılığı artış göstermektedir. [3,24,57].

Konsültasyona ihtiyaç duymayan, klinik stabilizasyonu sağlanmış ve intihar riski taşımayan hastalar için ayaktan izlem ve planlı taburculuk uygun bir yaklaşımdır. Ancak taburculuk kararı, yalnızca semptom kontrolüne değil, hastanın sosyal çevresi, destek sistemleri ve içgörü düzeyi gibi daha

geniş bir çerçevede değerlendirilmelidir. Hastanın tedaviye erişim durumu, sağlık okuryazarlığı ve benzer krizleri yönetme becerisi de göz önünde bulundurulmalıdır [59]. Güvenli taburculuk süreci, hastaya yalnızca hastalık hakkında bilgi verilmesiyle sınırlı kalmamalı; aynı zamanda ilerideki destek kaynaklarına erişimini kolaylaştıracak bir yönlendirme sistemiyle tamamlanmalıdır. Taburculuk sırasında hastaya yazılı bilgi formu sunulmalı, mümkünse bir sonraki başvuru noktası (örneğin psikiyatri polikliniği veya aile hekimi) net olarak belirtilmelidir. Gerekğinde psikososyal destek birimleri veya sosyal hizmet uzmanları sürece dâhil edilmelidir [3,24]. Özellikle özel risk gruplarında taburculuk kararı daha dikkatli ele alınmalıdır. Geriatrik bireylerde bilişsel bozulma, yalnızlık ve fiziksel kırılganlık; çocuk hastalarda ise ebeveyn ihmali, aile içi çatışma ya da travmatik yaşantılar göz ardı edilmemelidir. Bu durumlarda sosyal hizmet birimleri, çocuk izlem merkezleri veya yaşlı destek sistemlerine yönlendirme yapılmadan hastanın ev ortamına gönderilmesi ciddi riskler doğurabilir [15,45].

Sonuç olarak, acil serviste anksiyete kriziyle başvuran bireylerin yönetiminde konsültasyon ve taburculuk süreci, semptomatik iyileşmeyle sınırlı olmayan; hastanın psikiyatrik, sosyal ve güvenlik boyutlarını da içeren bütüncül bir değerlendirmeyi zorunlu kılar. Bu aşamadaki iyi yapılandırılmış klinik kararlar, sadece mevcut başvurunun değil, hastanın gelecekteki ruh sağlığı başvurularının da niteliğini belirleyecektir.

6. SONUÇ

Anksiyete krizleri, acil serviste sıklıkla karşılaşılan ve somatik belirtilerle maskelenebilen psikiyatrik tablolardır. Bu hastaların değerlendirilmesinde öncelikle yaşamı tehdit eden organik nedenlerin dışlanması, ardından ise psikiyatrik kökenli semptomlara yönelik yapılandırılmış bir yaklaşım benimsenmesi gereklidir. Etkili iletişim, farmakolojik olmayan müdahaleler ve gerektiğinde dikkatli planlanmış sedatif kullanımı ile kriz yönetimi sağlanabilirken, ileri psikiyatrik değerlendirme gereken olgularda gecikmeksizin konsültasyon istenmeli ve taburculuk kararı sosyal, ruhsal ve klinik bütünlük gözetilerek verilmelidir. Acil servis hekimlerinin anksiyete krizlerine yönelik bu bütüncül yaklaşımı benimsemesi, tanı doğruluğunu artırmakta ve hastaların hem akut hem de uzun vadeli iyilik hâline önemli katkı sunmaktadır.

Kaynakça

1. Campbell KA, Madva EN, Villegas AC, Beale EE, Beach SR, Wasfy JH, Albanese AM, Huffman JC. Non-cardiac Chest Pain: A Review for the Consultation-Liaison Psychiatrist. *Psychosomatics*. 2017 May-Jun;58(3):252-265. doi:10.1016/j.psym.2016.12.003.
2. Faessler L, Perrig-Chiello P, Mueller B, Schuetz P. Psychological distress in medical patients seeking ED care for somatic reasons: results of a systematic literature review. *Emerg Med J*. 2016 Aug;33(8):581-7. doi:10.1136/emmermed-2014-204426.
3. Bozatli SBH, Sayhan MB. Acil Serviste Anksiyete ve Panik Atak. *Türkiye Klinikleri Emergency Medicine-Special Topics*. 2024;10(3):20-25.
4. Özdiñç Ş, Şensoy N. Acil servise başvuran sarı ve yeşil alan hastalarının anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesi. *Gaziosmanpaşa Univ Tıp Fak Derg*. 2022;14(1):24–35.
5. Celano CM, Healy B, Suarez L, Levy DE, Mastromauro C, Januzzi JL, Huffman JC. Cost-Effectiveness of a Collaborative Care Depression and Anxiety Treatment Program in Patients with Acute Cardiac Illness. *Value Health*. 2016 Mar-Apr;19(2):185-91. doi:10.1016/j.jval.2015.12.015.
6. Abbott R, Davies A, Lavelle M, Massou E, Wye L, Freemantle N, et al. Health care utilization in people with anxiety and depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018 Jan 15;232:93–102. doi:10.1016/j.jad.2018.02.044.
7. Rajendran N, Mitra TP, Shahrestani S, Coggins A. Randomized Controlled Trial of Adult Therapeutic Coloring for the Management of Significant Anxiety in the Emergency Department. *Acad Emerg Med*. 2020 Feb;27(2):92-99. doi:10.1111/acem.13838.
8. Eslick GD, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: squeezing the life out of the Australian healthcare system? *Med J Aust*. 2004 Apr 19;180(8):364–7. doi:10.5694/j.1326-5377.2004.tb05910.x.
9. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res*. 2011 Aug;45(8):1027–1035. doi:10.1016/j.jpsychires.2011.03.006.
10. Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression: clinical perspectives. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Jul;35(3):320–330. doi:10.1016/j.yfrne.2014.05.004.
11. Kuchner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry*. 2017 Feb;4(2):146–158. doi:10.1016/S2215-0366(16)30263-2.

12. Li A, Guessoum SB, Ibrahim N, Lefèvre H, Moro MR, Benoit L. A systematic review of somatic symptoms in school refusal. *Psychosom Med*. 2021;83(8):832–841. doi:10.1097/PSY.0000000000000973.
13. Madigan S, Korczak DJ, Vaillancourt T, Racine N, Hopkins WG, Pador P, et al. Comparison of paediatric emergency department visits for attempted suicide, self-harm, and suicidal ideation before and during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2023 May;10(5):342–351. doi:10.1016/S2215-0366(23)00036-6.
14. Sharpe M, Walker J, van Niekerk M, Toynbee M, Magill N, Frost C, et al. Proactive integrated consultation-liaison psychiatry and time spent in hospital by older medical inpatients in England (The HOME Study): a multicentre, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 2024 Sep;11(9):684–695. doi:10.1016/S2215-0366(24)00188-3.
15. Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol*. 2009; 5:363–389. doi:10.1146/annurev.clinpsy.032408.153621
16. Potvin O, Forget H, Grenier S, Prévile M, Hudon C. Anxiety, depression, and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Aug;59(8):1421–1428. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03521.x.
17. Freire ACC, Pondé MP, Liu A, Caron J. Anxiety and Depression as Longitudinal Predictors of Mild Cognitive Impairment in Older Adults. *Can J Psychiatry*. 2017 May;62(5):343–350. doi:10.1177/0706743717699175.
18. Mushtaq A, Khan MA. Social isolation, loneliness, and mental health among older adults during COVID-19: a scoping review. *J Gerontol Soc Work*. 2024 Feb-Mar;67(2):143–156. doi:10.1080/01634372.2023.2237076.
19. Prigerson HG, Frank E, Kasl SV, et al. Complicated grief and bereavement-related depression as distinct disorders: preliminary empirical validation in elderly bereaved spouses. *Am J Psychiatry*. 1995 Jan;152(1):22–30. doi:10.1176/ajp.152.1.22.
20. Kuang J, et al. Psychosocial Clusters and Their Associations with Depression, Anxiety, and Stress in Older Adults. *Aging Ment Health*. 2024;28(1):45–55. doi:10.1080/13607863.2023.2234567.
21. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Löwe B. The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010 Jul-Aug;32(4):345–59. doi:10.1016/j.genhosppsych.2010.03.006.
22. Correll CU, Arango C, Fagioli A, Giordano GM, Leucht S, Salazar de Pablo G. Finding the right setting for the right treatment during the acute treatment of individuals with schizophrenia: a narrative review and clinical practice guideline. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2024 Jun 19;20:1293–1307. doi:10.2147/NDT.S459450.

23. Chennapan K, Mullinax S, Anderson E, Landau MJ, Nordstrom K, Seupaul RA, Wilson MP. Medical screening of mental health patients in the emergency department: a systematic review. *J Emerg Med*. 2018 Dec;55(6):799–812. doi:10.1016/j.jemermed.2018.09.014.
24. Kocabaşoğlu N. Anksiyete Bozukluklarına Acil Yaklaşım, Takip ve Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2007;3(42):24–31.
25. Westwood M, Ramackers B, Grimm S, Worthy G, Fayter D, Armstrong N, et al. High-sensitivity troponin assays for early rule-out of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2021 May;25(33):1–276. doi:10.3310/hta25330.
26. Maas AIR, Menon DK, Manley GT, Abrams M, Åkerlund C, Andelic N, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2022 Nov;21(11):1004–1060. doi:10.1016/S1474-4422(22)00309-X.
27. Venketasubramanian N, Anderson C, Ay H, Aybek S, Brinjikji W, de Freitas GR, et al. Stroke care during the COVID-19 pandemic: international expert panel review. *Cerebrovasc Dis*. 2021;50(3):245–261. doi:10.1159/000514155.
28. Ak M, Kucuk Alemdar D, Oguzoncul AF. Communication skills training for emergency nurses. *Int J Med Sci Public Health*. 2011;1(1):1–6. PMID:21750643.
29. Hildenbrand GM, Thomason MH, Dauner KN, Trickey AW. Patients' perceptions of health care providers' dismissive communication. *J Patient Exp*. 2022 Dec;9:1–7. doi:10.1177/23743735221079461.
30. Body R, Carlton E, Fryer K, Latchford G. Not all suffering is pain: sources of patients' suffering in the emergency department call for improvements in communication from practitioners. *Emerg Med J*. 2015 Apr;32(4):357–8. doi:10.1136/emmermed-2013-203093.
31. Rani PP, D'Souza MS, Dharmalingam TK. A mixed-method study to develop and evaluate a structured therapeutic communication module on psychological distress and perceived needs among caregivers of critically ill patients in critical care units. *Indian J Crit Care Med*. 2024;28(5):339–46. doi:10.5005/jp-journals-10071-24812.
32. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006 May 22;166(10):1092–1097. doi:10.1001/archinte.166.10.1092.
33. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

34. Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, Zeller SL, Allen MH, Vázquez G, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: expert consensus. *World J Biol Psychiatry*. 2016 Feb;17(2):86–128. doi:10.3109/15622975.2015.1132007.
35. Zun LS, Downey L, Rosen J. Level of agitation of psychiatric patients presenting to an emergency department. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(2):108–113. doi:10.4088/pcc.v10n0204.
36. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). SAFE-T: Suicide Assessment Five-Step Evaluation and Triage. Rockville (MD): SAMHSA; 2024. Available from: <https://library.samhsa.gov/product/safe-t-suicide-assessment-five-step-evaluation-and-triage/pep24-01-036>
37. Olsen DP, Rickles J, Travlik K. A treatment-team model of managed mental health care. *Psychiatr Serv*. 1995 Mar;46(3):252–256. doi:10.1176/ps.46.3.252.
38. Huber JP, Milton A, Glozier N. Non-pharmacological interventions for people presenting in crisis to emergency departments and inpatient wards: a scoping, typology, and systematic review. *BJPsych Open*. 2023;9(5):c138. doi:10.1192/bjo.2023.138.
39. Gliske K, Ballard J, Berry KR, Killian M, Kroll E, Fenkel C. Reduction of mental health-related emergency department admissions following intensive outpatient program participation. *JMIR Form Res*. 2023;7:e44756. doi:10.2196/44756.
40. Braillon A. Practicing “reflective listening” is a mandatory prerequisite for empathy. *Patient Educ Couns*. 2020 Aug;103(8):1650–1651. doi:10.1016/j.pec.2020.03.024.
41. Bahcecioglu Turan G, Efe E, Mutlu B. The effects of eye masks and earplugs on sleep quality, anxiety, fear, and vital signs in patients in an intensive care unit: a randomised controlled study. *J Sleep Res*. 2024 Feb;33(2):c14044. doi:10.1111/jsr.14044.
42. Simons KS, Verweij E, Lemson J, et al. Associations between stressors and difficulty sleeping in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):1572–1579. doi:10.1097/CCM.0000000000004560.
43. Rucklidge JJ, Johnstone JM, Harrison R. The role of fluorescent lighting in influencing mental health: a review of mechanisms and effects on anxiety and behavior. *Front Psychol*. 2021;12:652213. doi:10.3389/fpsyg.2021.652213.
44. Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheit A, et al. Nonpharmacological interventions to manage common symptoms in patients receiving mechanical ventilation. *Crit Care Nurse*. 2011 Jun;31(3):19–28. doi:10.4037/ccn2011711.

45. Pancekauskaitė G, Jankauskaitė L. Paediatric Pain Medicine: Pain Differences, Recognition and Coping Acute Procedural Pain in Paediatric Emergency Room. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Nov 27;54(6):94. doi:10.3390/medicina54060094.
46. Kumar A, Singh A, Ahlawat G, Dahiya A. Effect of preoperative play therapy and parental presence on preoperative anxiety in children: a randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019 Oct–Dec;35(4):510–515. doi:10.4103/joacp.JOACP_108_19.
47. Alco Luján E, Solana García MJ, García González JL, et al. Use of clown therapy to reduce anxiety in children undergoing surgery: a randomized controlled trial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*. 2020 Jul;67(7):376–382. doi:10.1016/j.redar.2019.11.001.
48. Saucedo Uribe E, Bravo Rodríguez CA, Navarrete Juárez ME, et al. Pharmacological management of acute agitation in psychiatric patients: an umbrella review. *BMC Psychiatry*. 2025 Mar 25;25(1):273. doi:10.1186/s12888-024-06426-3.
49. Rudisell E, Weant K, Porcu A. Chronotherapeutic considerations of benzodiazepine administration for agitation management in the emergency department. *BMJ Ment Health*. 2025 Mar 3;28(1):e301189. doi:10.1136/bmjment-2024-301189.
50. Ries R, Sayadipour A. Management of psychosis and agitation in medical-surgical patients who have or are at risk for prolonged QT interval. *J Psychiatr Pract*. 2014 Sep;20(5):338–344. doi:10.1097/01.pra.0000454778.29433.7c.
51. Matrone M, Cuomo A, De Filippis S, Fagiolini A, Amore M. Liquid antipsychotics in the management of psychomotor agitation: a focus on promazine. *Drugs Context*. 2024 Nov 21;13:2024-6-5. doi:10.7573/dic.2024-6-5.
52. Smith CM, Santalucia M, Bunn H, Muzyk A. Sublingual dexmedetomidine for the treatment of agitation in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023 May 30;21(2):215–221. doi:10.9758/cpn.2023.21.2.215.
53. Pansini V, Curatola A, Gatto A, Lazzareschi I, Ruggiero A, Chiaretti A. Intranasal drugs for analgesia and sedation in children admitted to pediatric emergency department: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021 Jan;9(2):189. doi:10.21037/atm-20-5177.
54. Korkatti-Puoskari N, Tiihonen M, Caballero-Mora MA, et al. Therapeutic dilemmas: antipsychotics use for neuropsychiatric symptoms of dementia, delirium and insomnia and risk of falling in older adults—a clinical review. *Eur Geriatr Med*. 2023 Aug;14(4):709–720. doi:10.1007/s41999-023-00837-3.

55. Catic AG. Identification and management of in-hospital drug-induced delirium in older patients. *Drugs Aging*. 2011 Sep;28(9):737–748. doi:10.2165/11592240-000000000-00000.
56. Gareri P, De Fazio P, Cotroneo A, Putignano S, De Sarro G. Anticholinergic drug-induced delirium in an elderly Alzheimer's dementia patient. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44 Suppl 1:199–206. doi:10.1016/j.archger.2007.01.027.
57. Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D. Psychiatric evaluation of the agitated patient: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project BETA Psychiatric Evaluation Workgroup. *West J Emerg Med*. 2012 Feb;13(1):27–36. doi:10.5811/westjem.2011.9.6863.
58. Donovan AL, Vyas CM, Petriceks A, Dillon KR, Capron L, Goldenberg M. Agitation and an altered mental status in the emergency department: differential diagnosis, evaluation, and treatment. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022;24(6):22f03277. doi:10.4088/PCC.22f03277.
59. True G, Pollock M, Bowden CF, Cullen SW, Ross AM, Doupnik SK, et al. Strategies to care for patients being treated in the emergency department after self-harm: perspectives of frontline staff. *J Emerg Nurs*. 2021 May;47(3):426–436.e5. doi:10.1016/j.jen.2020.12.016.

Sağlık Bilimlerinde Bütüncül Perspektifler ve Klinik Süreçler

Editör:

Doç. Dr. Yalçın Gölcük