

TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİNDE MULTİDİSİPLİNER BAKIŞ-IV

EDİTÖR:
Doç. Dr. Sadettin DEMİREL



İKSAD
Publishing House

TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİNDE MULTİDİSİPLİNER BAKIŞ IV

EDİTÖR

Doç. Dr. Sadettin DEMİREL

YAZARLAR

Prof. Dr. Hasan EKİM

Prof. Dr. Hare GÜRSOY

Prof. Dr. Meral EKİM

Doç. Dr. Hatice TERZİ

Doç. Dr. Tuğçe PAKSOY

Dr. Öğr. Üyesi Ali Ekber KARABULUT

Dr. Öğr. Üyesi Burcu ÖZEN KARABULUT

Dr. Öğr. Üyesi Muslu Kazım KÖREZ

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf SEÇGİN

Uzm. Dr. Abdurrahman KOÇ

Dr. Ecem Berfun TOPRAK

Dr. Hakan SERİN

Dr. Mustafa Eymen KONTAŞ

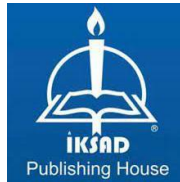
Dt. Alima BUDAKÇI

Dt. Sevda ALTINAY UNCU

Öğr. Gör. Melike TATLI

Arş. Gör. Halil Şaban ERKARTAL

Arş. Gör. Şeyda SEÇGİN



Copyright © 2025 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or
transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical
methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses
permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social

Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2025©

ISBN: 978-625-378-311-2

Cover Design: İbrahim KAYA

Cover image prepared by GEMINI

September / 2025

Ankara / Türkiye

Size: 16x24cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
-------------------	----------

BÖLÜM 1

ACİL SERVİSTE TRİYAJ UYGULAMALARI: KLİNİK KARAR SÜREÇLERİ VE SİSTEMSEL YAKLAŞIMLAR

Dr. Öğr. Üyesi Ali Ekber KARABULUT

Dr. Öğr. Üyesi Burcu ÖZEN KARABULUT.....	3
--	---

BÖLÜM 2

GÖĞÜS HASTALIKLARI - ENDOKRİNOLOJİ - BESLENME VE DİYETETİK İŞBİRLİĞİ

Uzm. Dr. Abdurrahman KOÇ.....	23
-------------------------------	----

BÖLÜM 3

PERİODONTOLOJİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Dt. Sevdâ ALTINAY UNCU

Doç. Dr. Tuğçe PAKSOY

Prof. Dr. Hare GÜRSOY.....	35
----------------------------	----

CHAPTER 4

PREGNANCY AND THROMBOCYTOPENIA

Assoc. Prof. MD Hatice TERZİ.....	77
-----------------------------------	----

BÖLÜM 5

PERİODONTOLOJİDE TROMBOSİT

KONSANTRASYONLARININ KULLANIMI

Dt. Alima BUDAKÇI

Doç. Dr. Tuğçe PAKSOY

Prof. Dr. Hare GÜRSOY.....	91
----------------------------	----

CHAPTER 6

APPROACH TO DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (DIC)

MD, Mustafa Eymen KONTAŞ.....	119
-------------------------------	-----

BÖLÜM 7

ATRİYAL FİBRİLASYON OLAN HASTALARDA ANTİKOAGÜLAN İLAÇLARIN UYGULANMASI

Prof. Dr. Meral EKİM

Prof. Dr. Hasan EKİM.....131

BÖLÜM 8

TROMBOZ GELİŞMESİ

Prof. Dr. Meral EKİM

Prof. Dr. Hasan EKİM.....155

CHAPTER 9

NON-SURGICAL REJUVENATION MODALITIES FOR THE FEMALE GENITALIA

Dr. Ecem Berfun TOPRAK.....173

BÖLÜM 10

***Syzygium aromaticum*'un YAPISI VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİSİ**

Öğr. Gör. Melike TATLI

Arş. Gör. Halil Şaban ERKARTAL

Arş. Gör. Şeyda SEÇGİN

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf SEÇGİN.....191

BÖLÜM 11

SAĞLIK BİLİMLERİNDE KULLANILAN BAZI DENETİMSİZ MAKİNE ÖĞRENMESİ ALGORİTMALARI

Dr. Hakan SERİN

Dr. Öğr. Üyesi Muslu Kazım KÖREZ.....201

Önsöz

Bilimsel gelişmelerin hız kazandığı günümüzde, sağlık bilimlerinde disiplinler arası bakış açısının önemi her geçen gün daha da artmaktadır. Tıp ve sağlık bilimleri alanındaki araştırmalar yalnızca belirli bir uzmanlık dalına değil, farklı disiplinlerin etkileşimine dayalı bir anlayışa ihtiyaç duymaktadır. Bu ihtiyaçtan hareketle hazırlanan 'Tıp ve Sağlık Bilimlerinde Multidisipliner Bakış IV' başlıklı bu eser, alanında uzman araştırmacılar tarafından kaleme alınan on bir bölümden oluşmaktadır. Kitap, sağlık bilimlerinde güncel tartışmaları, klinik uygulamaları ve teorik yaklaşımları bir araya getirerek literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Her bir bölüm, kendi konusunu güncel literatür ve uygulamalar ışığında ele alarak, okuyuculara hem teorik hem de pratik bir perspektif sunmaktadır. Eserin, sağlık profesyonelleri, akademisyenler ve lisansüstü öğrenciler için değerli bir kaynak olacağına inanıyorum.

Katkılarıyla bu eserin oluşumuna emek veren değerli yazarlarımıza, editöryal sürece destek olan çalışma arkadaşlarımıza ve kitabın yayımlanmasını mümkün kılan tüm paydaşlara teşekkür ederim.

Editör
Doç. Dr. Sadettin DEMİREL
23.09.2025

BÖLÜM 1

ACİL SERVİSTE TRİYAJ UYGULAMALARI: KLİNİK KARAR SÜREÇLERİ VE SİSTEMSEL YAKLAŞIMLAR

Dr. Öğr. Üyesi Ali Ekber KARABULUT¹

Dr. Öğr. Üyesi Burcu ÖZEN KARABULUT²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17175728>

¹ Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye.
aekarabulut@agri.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-7203-1178

² Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ağrı, Türkiye.
bozenkarabulut@agri.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-9046-6511

GİRİŞ

Acil servisler, sağlık hizmet sunumunun kesintisiz ve sürekli devam ettiği, aynı zamanda başvuru yoğunluğunun, klinik çeşitliliğin ve zaman baskısının en fazla yaşandığı sağlık birimleridir. Modern sağlık sistemleri içinde acil servisler, yalnızca hayat kurtarıcı müdahalelerin yapıldığı alanlar değil; aynı zamanda sağlık sisteminin genel etkinliğini ve kaynak kullanımını doğrudan etkileyen, stratejik öneme sahip merkezlerdir (Şimşek, 2018). Bu ortamda, hasta başvurularının etkin yönetimi, klinik sonuçların yanı sıra hasta memnuniyetini, iş gücü verimliliğini ve sağlık hizmetinin kalitesini de belirleyen önemli bir faktördür (Sert *et al.*, 2017).

Triyaj, acil servislerde zamanla yarışan klinisyenlerin karar alma sürecine sistematik bir zemin sağlayan, yaşamsal öneme sahip bir ön değerlendirme uygulamasıdır. Triyaj uygulamaları, sınırlı kaynakların en acil ve kritik vakalara yönlendirilmesini sağlayarak mortalite ve morbidite oranlarını azaltmayı hedefler (Karcıoğlu & Topaçoğlu, 2017). Özellikle hasta yükünün giderek arttığı büyük şehir hastanelerinde ve pandemi gibi olağanüstü koşullarda, triyaj uygulamalarının başarısı sağlık sisteminin genel performansı ile doğrudan ilişkilidir (Kayipmaz & Demircan, 2021).

Triyaj kavramı yalnızca bir sıralama algoritması değil, aynı zamanda multidisipliner karar süreçlerini kapsayan, eğitim, teknoloji, etik ve sağlık politikaları ile iç içe geçmiş bir uygulamalar bütünüdür. Etkin bir triyaj süreci; klinik aciliyetin doğru saptanması, hasta beklentilerinin yönetilmesi, iletişim stratejilerinin doğru kullanılması ve sistemin sürdürülebilirliğinin sağlanması açısından çok yönlü bir rol oynar (Çınar *et al.*, 2010; Gorick *et al.*, 2023). Türkiye’de triyaj sistemlerinin kurumsallaşması ve yaygın kullanımı özellikle son yirmi yıl içinde hız kazanmıştır. Bu süreçte, uluslararası geçerliliği olan sistemler Türk sağlık altyapısına adapte edilmiş, hemşire temelli yapılandırılmış uygulamalar ile hasta önceliklendirme süreçleri standartlaştırılmıştır (Yüksel, 2020). Ancak tüm gelişmelere rağmen, uygulamada yaşanan aksaklıklar, triyaj personelinin eğitimi, karar verme süreçlerindeki belirsizlikler ve hasta memnuniyetine ilişkin sorunlar çözülmeyi bekleyen önemli başlıklardır (Söyük & Kurtuluş, 2017).

1. TRIYAJIN TARİHÇESİ VE KAVRAMSAL TEMELLERİ

Triyaj, tarihsel kökeni askeri tıp uygulamalarına dayanan, günümüzde ise sağlık sisteminin vazgeçilmez bir unsuru haline gelmiş bir önceliklendirme yaklaşımıdır. Kelime anlamı olarak Fransızca “*trier*” fiilinden türeyen “*triyaj*”, ilk kez Napolyon savaşlarında ağır yaralı askerleri tedavi önceliğine göre sınıflandırmak amacıyla kullanılmıştır (Karcıoğlu & Topaçoğlu, 2017). Bu tarihsel bağlamda triyaj hem insani kayıpları azaltmak hem de sınırlı sağlık kaynaklarını stratejik şekilde yönlendirmek için ortaya çıkmıştır.

Modern tıpta triyaj uygulamalarının sistematik hale gelmesi 20. yüzyılın ortalarında başlamış, özellikle travma yönetimi, afet tıbbı ve acil servis organizasyonlarının gelişmesiyle birlikte daha karmaşık algoritmalara evrilmiştir (Silver *et al.*, 2023). 1970’lerde ilk formal acil servis triyaj sistemleri Avrupa ve Kuzey Amerika’da uygulanmaya başlanmış, bu süreçte vital bulgular, semptom şiddeti ve kaynak ihtiyacı gibi parametreler esas alınarak çeşitli skorum sistemleri geliştirilmiştir (Williams, 2022). Türkiye’de ise triyaj sistemlerinin gelişimi daha geç dönemlerde, özellikle 2000’li yıllardan sonra hız kazanmıştır. Bu dönemde, acil servislerin yeniden yapılanması, hasta başvurularının artması ve sağlıkta dönüşüm politikaları ile triyaj uygulamaları sistematik bir hale gelmiştir (Yüksel, 2020). Yurt dışı kökenli sistemlerin Türk sağlık altyapısına adaptasyonu, triyaj hemşireliği eğitimlerinin yaygınlaştırılması ve algoritma temelli yaklaşım modellerinin uygulanmasıyla Türkiye’deki triyaj kültürü kurumsallaşmıştır (Şengül *et al.*, 2020). Özellikle 2009 yılında yayımlanan Acil Sağlık Hizmetleri Yönetmeliği ve 2013 tarihli Sağlık Bakanlığı Acil Servislerde Triyaj Uygulamaları Rehberi ile Emergency Severity Index (ESI) sisteminin resmen standartlaştırılması bu süreci hızlandırmıştır. Bugün Türkiye genelindeki çoğu acil serviste ESI sistemine dayalı üç renk kodlu yapı (kırmızı, sarı, yeşil) temel alınmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2009; T.C. Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2013).

Triyaj kavramı yalnızca fiziksel bir sıralama işlemi değil; aynı zamanda etik, hukuki, sosyolojik ve operasyonel boyutları olan karmaşık bir yapıdır. Önceliklendirme yapılırken beklenen yaşam süresi, aciliyet derecesi ve kaynak tüketimi gibi kriterler dikkate alınmakta olup, bu durum bazı durumlarda tartışmalı etik sonuçlara yol açabilmektedir (Stigter-Outshoven *et al.*, 2024). Özellikle afet, savaş veya pandemi gibi kriz durumlarında, triyaj

süreci sağlık çalışanı üzerinde ciddi psikolojik ve mesleki baskı oluşturur. Bu nedenle triyaj yalnızca klinik bir uygulama değil, aynı zamanda profesyonel bir sorumluluk alanıdır (Shin *et al.*, 2025). Örneğin, COVID-19 pandemisi sırasında yoğun bakım yataklarının yetersiz kaldığı birçok merkezde, triyaj kararları etik kurulların denetiminde alınmış ve hastaların yaş, komorbidite durumu gibi kriterlere göre değerlendirilmesi gerekmiştir. Bu tür olağanüstü durumlar, triyajın hem etik hem de psikolojik ağırlığını gözler önüne sermiştir (White & Lo, 2020).

Kavramsal olarak triyaj dört temel ilkeye dayanır:

- **Aciliyetin belirlenmesi:** Hastaların hayati risk düzeylerine göre hızlı ve doğru biçimde sınıflandırılması, kritik müdahalelerin gecikmeden yapılabilmesi açısından hayati öneme sahiptir.
- **Sınırlı kaynakların etkin kullanımı:** Özellikle yoğun dönemlerde yatak, personel ve ekipman gibi kaynakların, gerçekten ihtiyaç duyan hastalara yönlendirilmesi, sağlık sisteminin sürdürülebilirliği açısından gereklidir.
- **Hasta güvenliği:** Yanlış önceliklendirme, hastaların klinik durumlarında kötüleşmeye ve güven kaybına neden olabilir. Bu nedenle triyaj sistemleri, güvenlik odaklı ve hata toleransı düşük mekanizmalar içermelidir.
- **Sistem verimliliği:** Acil servisteki hasta akışının düzenlenmesi, bekleme sürelerinin azaltılması ve hizmet sunumunun hızlandırılması yoluyla genel sistem performansı artırılır (Michel *et al.*, 2024).

Bu ilkeler doğrultusunda geliştirilen sistemler, hastaların klinik durumlarının yanı sıra sağlık hizmeti sağlayıcılarının karar alma süreçlerini de yönlendiren standartlar sunar. Doğru triyaj, hasta akışının düzenlenmesi, bekleme sürelerinin azaltılması, kaynak kullanımının optimize edilmesi ve sağlık personelinin yükünün dengelenmesi açısından kritik önemdedir (Morreel *et al.*, 2022).

2. ACİL SERVİSLERDE KULLANILAN TRIYAJ SİSTEMLERİ

Modern acil servis triyajı, hastaların klinik durumlarına göre önceliklendirilmesini sağlayan yapılandırılmış sistemler aracılığıyla yürütülür.

Bu sistemler, başvurunun ilk anından itibaren hastaya yönelik bakım sürecinin yönünü tayin eder. Etkin bir triyaj sisteminin en temel işlevi, aciliyetin doğru şekilde tanımlanması, hızlı ve uygun sağlık hizmetine erişimin sağlanması ve kaynakların rasyonel kullanılmasını garanti altına almaktır (Çınar *et al.*, 2010; Soster *et al.*, 2022). Triage sistemleri; hastaların yaş grubu, klinik şikâyetleri, fizyolojik parametreleri ve kaynak ihtiyacı gibi değişkenleri dikkate alarak geliştirilmiştir. Erişkin ve pediatrik hastalar için farklılaştırılmış sistemlerin kullanımı, hasta grubunun özgün ihtiyaçlarını karşılamak açısından önemlidir.

2.1. Erişkin Triage Sistemleri

Erişkin hastalara yönelik triyaj sistemleri, çok sayıda başvurunun etkili biçimde yönetilebilmesi için objektif, hızlı ve eğitilebilir bir yapı sunmalıdır. Dünya genelinde yaygın olarak kullanılan sistemler arasında Emergency Severity Index (ESI), Canadian Triage and Acuity Scale (CTAS), Australasian Triage Scale (ATS) ve Manchester Triage System (MTS) yer alır (Soster *et al.*, 2022). Bu sistemler, başvurunun ilk dakikalarında hasta değerlendirmesini yapılandırmakta ve hastaları genellikle beş seviyeli bir ölçek içerisinde aciliyet düzeyine göre sınıflandırmaktadır (Tablo).

Türkiye’de erişkin triyaj uygulamalarında ağırlıklı olarak **Emergency Severity Index (ESI)** sistemi kullanılmakta, 2009 tarihli Acil Sağlık Hizmetleri Yönetmeliği ve 2013 tarihli “Acil Servislerde Triage Uygulamaları Rehberi” ile birlikte bu sistemin standartlaştırılması yönünde Sağlık Bakanlığı tarafından çeşitli düzenlemeler yapılmaktadır (Çınar *et al.*, 2010; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2009; T.C. Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2013). Yapılan araştırmalar, ESI sisteminin klinik karar alma sürecini kolaylaştırdığını, özellikle hasta yoğunluğunun yüksek olduğu acil servislerde öncelik belirleme sürecine hız kattığını, ancak hemşire eğitim düzeyi, deneyim yetersizliği ve uygulama koşullarına bağlı olarak hata payı barındırabildiğini göstermektedir (Söyük & Kurtuluş, 2017).

Tablo: Erişkin Triyaj Sistemlerinin Karşılaştırmalı Özellikleri ve Seviye Tanımları

Trijaj Sistemi	ESI (Emergency Severity Index)	CTAS (Canadian Triage and Acuity Scale)	ATS (Australasian Triage Scale)	MTS (Manchester Triage System)
Uygulama Bölgesi	ABD, Türkiye	Kanada, bazı Avrupa ülkeleri	Avustralya, Yeni Zelanda	İngiltere, bazı AB ülkeleri
Seviye Sayısı	5 Türkiye’de Kullanımı Kırmızı →ESI 1–2 Sarı →ESI 3 Yeşil →ESI 4–5	5	5	5
Seviye Tanımları	1: Hayatı tehdit eden, anında müdahale 2: Yüksek risk, acil 3: Orta aciliyet, ≥2 kaynak ihtiyacı 4: Düşük aciliyet, 1 kaynak ihtiyacı 5: Çok düşük aciliyet, kaynak gerekmez	1: Reanimasyon 2: Acil 3: Yarı acil 4: Az acil 5: Gecikebilir	1: Anında (0 dk) 2: ≤10 dakika 3: ≤30 dakika 4: ≤60 dakika 5: ≤120 dakika	1: Kırmızı – Hemen 2: Turuncu – ≤10 dk 3: Sarı – ≤60 dk 4: Yeşil – ≤120 dk 5: Mavi – ≤240 dk
Kriterler/ Yaklaşım	Vital bulgular ve kaynak ihtiyacı (örneğin: laboratuvar, görüntüleme, IV tedavi)	Semptom şiddeti ve önerilen müdahale süresi	Müdahale süresine dayalı zaman hedefleri	Semptom kategorilerine dayalı yapılandırılmış algoritmalar ve renk kodlaması
Kaynak	(Wuerz <i>et al.</i> , 2001)	(Beveridge <i>et al.</i> , 2001)	(Australasian College for Emergency Medicine, 2005)	(Mackway-Jones <i>et al.</i> , 2014)

Trijaj sistemlerinin başarısı, yalnızca algoritmaların yapısına değil, aynı zamanda uygulayıcının klinik tecrübesine, hasta ile kurduğu iletişime ve acil servisin organizasyon yapısına da bağlıdır. Özellikle yoğun saatlerde deneyimsiz personelin hastayla yeterince temas kuramaması veya iletişim eksikliği, yanlış sınıflandırma riskini artırabilir. Uygulamada sık karşılaşılan sorunlardan biri, hastaların düşük öncelikli kategorilere alınmasının ardından klinik durumlarında hızlı bozulmalar yaşanmasıdır. Bu durum, triyajın "statik" değil, sürekli güncellenebilir ve yeniden değerlendirme ilkesine dayalı "dinamik" bir süreç olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir (Sert *et al.*, 2017). Bu nedenle uluslararası rehberlerde, bekleme alanındaki hastaların belirli aralıklarla yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir (American College of Emergency Physicians, 2017).

Son yıllarda, erişkin triyaj uygulamalarında erken uyarı sistemlerinin (Early Warning Scores - EWS) kullanımı da yaygınlaşmıştır. Bu sistemler, vital bulgulardaki değişimlere dayalı olarak klinik kötüleşmeyi öngörmeye çalışır ve karar destek sürecini güçlendirir (Guan *et al.*, 2022). National Early

Warning Score (NEWS) gibi araçlar, özellikle yoğun bakım ihtimali olan hastaların erken dönemde tanınmasını kolaylaştırmakta ve ikinci triyaj gibi ikincil kararları desteklemektedir (Williams, 2022).

2.2. Pediatrik Triyaj Sistemleri

Çocuk hastalar, fizyolojik farklılıkları, sınırlı sözel iletişim becerileri ve hızlı klinik değişkenlikleri nedeniyle triyaj açısından özel değerlendirme gerektiren bir gruptur. Bu nedenle erişkin sistemlerinin doğrudan çocuk hastalara uygulanması, ciddi hatalara yol açabilmektedir (Simon Junior *et al.*, 2022). Pediatrik triyaj sistemleri, çocukların yaşa göre değişken fizyolojik sınırlarını ve klinik başvuru belirtilerini dikkate alacak şekilde yapılandırılmıştır. Triyaj uygulamaları için özel olarak tasarlanmış sistemler arasında Pediatric Canadian Triage and Acuity Scale (PaedCTAS) öne çıkarken, Pediatric Early Warning Score (PEWS) gibi araçlar da klinik kötüleşmeyi erken tanımaya yardımcı olarak karar destek süreçlerinde kullanılmaktadır. PEWS gibi sistemler, çocuklarda solunum hızı, kalp hızı, bilinç düzeyi ve davranış değişiklikleri gibi parametrelere dayalı skorlamalarla klinik bozulmayı erken dönemde saptamaya çalışır. Bu sistemlerin avantajı, yalnızca başlangıç triyajında değil, hastanın izlem sürecinde de kullanıma uygun olmasıdır (Zhao *et al.*, 2023; Almulihi *et al.*, 2024; Mitchell *et al.*, 2024). Bazı ülkelerde ise ulusal ihtiyaçlara göre geliştirilen sistemler mevcuttur; örneğin Çin'de uygulanan Chinese Pediatric Triage System bu kapsamdadır (Zhao *et al.*, 2023; Almulihi *et al.*, 2024).

Türkiye'de çocuk hastalar için yaygın, merkezi bir pediatrik triyaj sisteminin bulunmaması, uygulamada farklılıklar yaratmaktadır. Bazı kurumlar erişkin sistemlerini pediatrik hastalara uyarlarken, bazı merkezlerde yaşa özgü modifiye edilmiş protokoller kullanılmaktadır. Bu durum, çocuk hastaların acil bakım sürecinde yaşadığı gecikmelerin ve hata oranlarının önemli nedenlerinden biridir (Türkiye Acil Tıp Derneği, 2023). Bu durum, pediatrik hastalar için standardizasyon eksikliğinin hasta güvenliği ve sağlık hizmeti kalitesi üzerinde doğrudan etkili olduğunu göstermektedir.

Pediatrik triyajda başarının temel anahtarı, uygulayıcıların çocuk sağlığı konusunda özel eğitim almış olmaları, yaş gruplarına özgü klinik varyasyonları tanımları ve hasta yakınları ile etkin iletişim kurabilme yetkinliklerine sahip olmalarıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, bu

süreci desteklemek amacıyla dijital teknolojiler ve karar destek sistemlerinin entegrasyonunun, yalnızca doğruluğu artırmakla kalmayıp, karar alma süreçlerinde standardizasyonu da güçlendirebileceğini göstermektedir (Da'Costa *et al.*, 2025).

3. KLİNİK KARAR SÜREÇLERİ VE TRIYAJ UYGULAMALARININ DİNAMİKLERİ

Triyaj sistemleri, sadece hastaları klinik aciliyetlerine göre sıralayan teknik bir araç değil; aynı zamanda çok boyutlu klinik karar süreçlerinin merkezinde yer alan stratejik bir uygulamadır. Bu süreçte kararlar; zaman baskısı, sınırlı bilgi, değişken hasta profilleri ve sürekli değişen acil servis koşulları altında alınmakta olup bireysel ve sistemsel başarıyı etkileyen kritik noktalar. Triyajın başarılı bir şekilde işlemesi için klinisyenlerin bilişsel ve davranışsal yetkinliklerinin yanında, teknolojik altyapı, eğitim desteği ve organizasyonel yapı da büyük önem taşımaktadır (American College of Emergency Physicians, 2017).

3.1. Hemşire Temelli Uygulamalar ve Karar Dinamikleri

Triyaj uygulamalarında karar verici konumda olan sağlık profesyonellerinin büyük çoğunluğunu hemşireler oluşturmaktadır. Hemşireler, ilk temas noktası olarak hastaların hızlı değerlendirmesini yapmakla sorumludur. Alınan kararlar, çoğu zaman dakikalar içinde verilmeli ve doğru sınıflama ile klinik süreç yönlendirilmelidir. Hemşirenin karar sürecini etkileyen başlıca unsurlar arasında klinik deneyim, eğitim düzeyi, stres toleransı, iletişim becerisi ve kurum içi algoritmalara hâkimiyet yer alır (Gorick *et al.*, 2023; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2009).

Karar doğruluğunu etkileyen bir diğer önemli etken ise uygulama ortamıdır. Simülasyon eğitimlerinde yüksek doğruluk oranları sergileyen hemşirelerin, gerçek ortamda benzer başarıyı sürdürememesi; dışsal stresörler, yoğunluk, yorgunluk ve dikkat dağınıklık etkenlerinin önemini ortaya koymaktadır (Shin *et al.*, 2025; Morreel *et al.*, 2022). Bu nedenle hemşire temelli karar süreçlerinin desteklenmesi için düzenli eğitimlerin yanı sıra, deneyimli personelin rehberliğinde yürütülen süpervizyon ve yapılandırılmış geri bildirim mekanizmalarının sistemli biçimde işletilmesi gerekmektedir.

3.2. Dinamik Triyaj ve Sürekli İzlem

Acil servislere ilk triyaj değerlendirmesi sabit bir karar değil, sürekli izlemeyi gerektiren bir süreçtir. Hastanın vital bulgularında değişiklik, klinik şikâyetlerde artış veya fiziksel muayene bulgularında yeni gelişmeler oldukça, triyaj kategorisinin yeniden gözden geçirilmesi gerekir. Bu yeniden değerlendirme süreci, hastaların durumlarının doğru zamanda fark edilmesini, acil müdahale gereksinimlerinin kaçırılmamasını ve tedaviye yön verme açısından zaman kazandırılmasını sağlar (T.C. Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2013). Dinamik triyaj, sabit karar yapılarının ötesine geçerek, her an değişebilecek klinik durumlara uyumlu bir yönetim modeli sunar. Özellikle bekleme alanlarında uzun süre kalan hastalarda bu yaklaşım, kötü klinik sonuçların önlenmesinde belirleyicidir. Dinamik izlemin etkin uygulanabilmesi için hemşire sayısının yeterli olması, gözlem alanlarının donanımlı ve ulaşılabilir olması, kayıt sistemlerinin işlerliği ve protokollerin açıkça tanımlanmış olması gereklidir Aynı zamanda, hastaların deneyim odaklı memnuniyetini etkileyen hemşire sayısı, gözlem alanlarının donanımı ve kayıt protokollerinin net olması, sağlanan hizmetin algılanışında önemli rol oynar (Janerka *et al.*, 2024).

3.3. Dijital Destek Sistemleri ve Teknolojik Entegrasyon

Karar verme süreçlerinde teknolojik araçlardan yararlanılması, son yıllarda triyaj alanında öne çıkan uygulamalardan biridir. Yapay zekâ destekli algoritmalar, elektronik triyaj platformları, otomatik veri giriş sistemleri ve dijital izlem panelleri; karar sürecine hız kazandırmakta ve uygulama standartlarının yükseltilmesine katkıda bulunmaktadır. Bu sistemler, özellikle hasta yoğunluğunun fazla olduğu merkezlerde klinik önceliklendirmeyi kolaylaştırmakta ve insan hatasını azaltmaktadır (Michel *et al.*, 2024; Da'Costa *et al.*, 2025).

Yapay zekâ ve doğal dil işleme tabanlı uygulamalar, hasta yakınmalarının sınıflandırılması, vital bulguların analiz edilmesi ve önerilen öncelik düzeyinin belirlenmesi gibi alanlarda sağlık profesyonellerine karar desteği sunmaktadır. Ayrıca dijital triyaj kioskaları sayesinde hastalar, başvuru anında kendi klinik verilerini sisteme girerek ön değerlendirme sürecini başlatabilmektedir. Böylece zaman tasarrufu sağlanırken sağlık çalışanlarının iş yükü de azaltılmaktadır (Almulih *et al.*, 2024). Bu sistemlerin etkinliği

yalnızca yazılım altyapısının kapasitesine değil; kullanıcıların teknolojiye adaptasyonu, güvenlik standartlarının sağlanması, sürekli eğitim programlarının uygulanması ve teknik aksaklıkların hızla çözülmesine bağlıdır. Bu nedenle, dijital karar destek sistemlerinin yaygınlaştırılmasında yalnızca teknolojik yeterlilik değil, aynı zamanda insan faktörü ve organizasyonel entegrasyon da kritik rol oynamaktadır (Da'Costa *et al.*, 2025).

3.4. Sistemsel ve İnsan Merkezli Yaklaşımın Bütünleştirilmesi

Triyaj uygulamalarında başarının anahtarı, teknolojik altyapı ile insan faktörünün dengeli ve bütüncül bir biçimde entegrasyonudur. Standartlaşma ve hız gibi teknolojik avantajlar; hemşirelerin klinik değerlendirme becerileri, sezgisel farkındalıkları ve etkili iletişim yetenekleriyle desteklendiğinde, hasta bakımında maksimum etki sağlanabilir. Bu nedenle sağlık sistemlerinde yalnızca dijital çözümlere değil, insan kaynağının güçlendirilmesine de öncelik verilmelidir (Gorick *et al.*, 2023; Stigter-Outshoven *et al.*, 2024; Shin *et al.*, 2025). Bu bütüncül yapı içerisinde, triyaj kararlarının sürekli eğitim ve geribildirim süreçleriyle desteklenmesi, yeniden değerlendirme uygulamalarının protokollere entegre edilmesi ve dijital sistemlerin şeffaf, güvenilir ve kullanıcı dostu hale getirilmesi önerilmektedir (Shin *et al.*, 2025; Da'Costa *et al.*, 2025). Böylece triyaj; sadece ilk karşılaşmada yapılan sabit bir sıralama değil, sistematik olarak izlenen ve yönlendirilen dinamik bir karar yönetim modeli haline gelir.

4. TRIYAJ SİSTEMLERİNİN PERFORMANSA, HASTA DENEYİMİNE VE SAĞLIK SİSTEMİNE ETKİLERİ

Triyaj uygulamaları, acil servislerde hasta önceliklendirmenin yanı sıra sağlık sisteminin genel işleyişine yön veren, kalite ve verimlilik açısından da belirleyici bir rol üstlenmektedir. Etkin bir triyaj sistemi; hasta akışını düzenleyerek bekleme sürelerini azaltır, doğru hastaya zamanında müdahale edilmesini kolaylaştırır, klinik sonuçları iyileştirir ve hasta memnuniyetini artırır. Bununla birlikte, sınırlı kaynakların rasyonel kullanımı, sağlık personelinin iş yükünün dengelenmesi ve hizmetin sürdürülebilirliği açısından da kritik öneme sahiptir. Bu çok boyutlu etkileri nedeniyle triyaj, sağlık

hizmetlerinin sadece klinik değil, aynı zamanda yönetsel başarısının da temel taşlarından biri olarak değerlendirilmektedir (Janerka *et al.*, 2024).

4.1. Hizmet Kalitesi ve Klinik Performans

Triyaj uygulamaları, acil servislerdeki hizmet kalitesinin temel belirleyicilerinden biridir. Etkin bir triyaj sistemi; hastaların durumuna göre zamanında müdahale edilmesini, yoğun bakım ve resüsitasyon gibi ileri düzey hizmetlerin doğru zamanda sunulmasını sağlar. Bu doğrultuda, aciliyet düzeyi yüksek olan hastaların hızlı bir şekilde fark edilip önceliklendirilmesi, mortalite ve morbidite oranlarının düşürülmesinde önemli bir rol oynar (Çınar *et al.*, 2010).

Klinik performans açısından değerlendirildiğinde, doğru yapılan triyaj uygulaması; hastane içi kod mavi bildirimlerinde gecikmeleri azaltmakta, zamanında laboratuvar ve görüntüleme istemlerini artırmakta ve tedaviye başlama süresini kısaltmaktadır. Örneğin, göğüs ağrısı, inme veya sepsis gibi zamanla yarışılan klinik tabloların erken dönemde tespit edilmesi, triyaj doğruluğuna bağlıdır. Bu bağlamda, doğru triyaj uygulaması sadece hasta için değil, sağlık ekibi için de bir yönlendirme aracı işlevi görür. Ancak, yapılan hatalı triyaj kararları da önemli klinik sonuçlara yol açabilir. Özellikle kritik hastaların düşük öncelik grubunda değerlendirilmesi, zamanında müdahale şansını azaltırken, aciliyeti olmayan hastaların yüksek öncelikte değerlendirilmesi ise kaynak israfına neden olabilir. Bu nedenle triyaj, belirli protokollere ve standartlara dayandırılmalı, uygulayıcıların eğitim düzeyleri ve klinik yetkinlikleri sürekli olarak güncellenmelidir (Shin *et al.*, 2025; Morreel *et al.*, 2022; Alavi-Moghaddam *et al.*, 2020).

4.2. Hasta Deneyimi ve Memnuniyet

Triyaj süreci, hastaların sağlık hizmetiyle ilk temas ettiği andır. Bu süreçte edinilen deneyim, genel memnuniyet düzeyinin belirlenmesinde etkili bir faktördür. Hastalar, acil servise başvurdıklarında sadece tıbbi bir hizmet talep etmezler; aynı zamanda kendilerine saygı duyulmasını, yeterince bilgilendirilmeyi ve güvenli bir ortamda bulunmayı beklerler. Bu noktada triyaj süreci; hastanın karşılanma biçimi, durumuna dair bilgilendirme düzeyi ve bekleme sürecindeki yönlendirmelerle hasta memnuniyetini doğrudan etkiler (Janerka *et al.*, 2024). Hastalar, triyaj sonucunda hangi kategoriye alındıklarını ve neden bekleme süreleri gerektiğini anladıklarında sürece olan

güvenleri artmakta; buna karşın yeterli bilgilendirme yapılmaması, kararın açıklanmaması ya da yanlış anlaşılması durumunda memnuniyetsizlik gelişmektedir. Bu durum, özellikle kırmızı ve sarı alan dışında bekleyen hastalar arasında daha belirgindir. Triyaj hemşiresinin etkili iletişim becerileri sergilemesi, empatik bir yaklaşım benimsemesi ve süreci açık şekilde anlatması, hasta deneyimini olumlu yönde etkileyen temel unsurlar arasında yer almaktadır. Hastaların bekleme sürecindeki memnuniyeti, sadece süreye bağlı değildir; bu süre zarfında hissedilen güven, rahatlık ve sürecin yönetilebilirliği de belirleyicidir. Bu nedenle, triyaj sürecinin sadece klinik değil, aynı zamanda psikososyal bir uygulama olduğu da kabul edilmelidir (Gorick *et al.*, 2023; Janerka *et al.*, 2024).

4.3. Kaynak Yönetimi ve Operasyonel Verimlilik

Trijaj sistemleri, sağlık kaynaklarının rasyonel ve etkin kullanımını sağlamak adına tasarlanmış stratejik bir kontrol noktasıdır. Bu sistem aracılığıyla sağlık hizmetleri; hasta yüküne göre önceliklendirilebilir, sağlık personelinin görev dağılımı optimize edilebilir ve ileri tetkik gereksinimleri planlanabilir. Özellikle kısıtlı kaynakların söz konusu olduğu durumlarda, bu yönüyle triyaj hayati bir rol üstlenir (T.C. Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2013).

Trijaj verileri, günlük ve haftalık bazda analiz edilerek acil servislerin operasyonel planlamasında önemli bir girdi sağlar. Örneğin, yoğunluk saatleri belirlenerek vardiya planları buna göre düzenlenebilir; laboratuvar ve görüntüleme üniteleri en çok talep edilen zaman dilimlerine göre desteklenebilir. Aynı şekilde, bekleme alanlarının düzenlenmesi, yönlendirme panoları, otomasyon sistemleri gibi fiziksel ve dijital kaynak yönetimi uygulamaları da triyaj sistemlerinden elde edilen geri bildirimlerle geliştirilebilir. Bunlara ek olarak, triyaj süreci; gereksiz tetkiklerin önüne geçerek maliyet etkinliğini de artırır. Klinik olarak stabil olan hastaların ayaktan tedaviye yönlendirilmesi ya da ileri tetkik ihtiyacı olmayan bireylerin acil servis dışı birimlere transferi ile yoğunluk azaltılmakta ve sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliği sağlanmaktadır (Çınar *et al.*, 2010; T.C. Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2013).

4.4. Uluslararası Triyaj Uygulamaları

Dünya genelinde birçok farklı triyaj sistemi uygulanmakta olup, bu sistemler ülkelerin sağlık yapısına, kültürel dinamiklerine, teknolojik kapasitesine ve sağlık çalışanı profiline göre şekillenmektedir. Örneğin; Avustralya’da ATS (Australian Triage Scale), İsveç’te RETTS (Rapid Emergency Triage and Treatment System) ve İngiltere’de MTS (Manchester Triage System) gibi yapılar kullanılmaktadır. Bu sistemlerin ortak özelliği; semptomlara dayalı önceliklendirme yapmaları ve standardizasyonu hedeflemeleridir (Zhao *et al.*, 2023). Bu modellerin Türkiye’deki üç renkli triyaj sisteminden farklı olarak detaylı algoritmalara dayanması, özellikle ileri düzey karar destek sistemlerinin kullanılabilirliğini artırmaktadır. Bununla birlikte, Türkiye’de yaygın olarak kullanılan renk kodlu sistemin pratikliği, uygulayıcı sayısının yüksek olduğu merkezlerde işleyişin hızını artırmakta ve karar verme süresini kısaltmaktadır. Ancak sistemin eğitimsel altyapısı, kullanıcılar arası tutarlılık ve geri bildirim mekanizmaları açısından güçlendirilmesi gerektiği de aşikârdır (Mitchell *et al.*, 2024; Alavi-Moghaddam *et al.*, 2020). Bu bağlamda, uluslararası triyaj modellerinden elde edilen deneyimler doğrultusunda yerel sistemlerin değerlendirilmesi, uygulama standardizasyonunu sağlamakta ve hasta bakım kalitesini artırmaktadır. Özellikle dijital sistemlerle entegre edilmiş, eğitim modülleriyle desteklenen ve hasta merkezli iletişim unsurlarını ön planda tutan modeller; güncel triyaj uygulamaları için örnek teşkil etmektedir (Da’Costa *et al.*, 2025).

5. TRİYAJ SÜRECİNDE ETİK İLKELER, HUKUKİ SORUMLULUKLAR VE İNSAN HAKLARI BOYUTU

Trijaj, yalnızca klinik karar süreçlerini yönlendiren bir sistem değil; aynı zamanda bireyin yaşam hakkı, sağlık hizmetlerine erişim hakkı ve onurlu bir bakım alma hakkı ile doğrudan ilişkili etik ve hukuki bir sorumluluk alanıdır. Bu çok boyutlu yapısıyla triyaj, sağlık hizmetinin temel değerlerini; yani adalet, hakkaniyet, şeffaflık ve insan onuruna saygı ilkelerini sınavan bir eşik noktasıdır. Acil servislerdeki karar süreçlerinin hız ve baskı altında gerçekleştiği düşünüldüğünde, bu süreçlerin etik ve yasal çerçevede yapılandırılması hayati önemdedir (Ramesh *et al.*, 2011).

5.1. Etik Temeller ve Deontolojik Yaklaşım

Triyaj uygulamalarında en çok tartışılan etik ilkelerin başında adalet ilkesi gelir. Sağlık kaynaklarının sınırlı olduğu durumlarda, adaletli ve hakkaniyetli bir dağılım sağlanması beklenir. Bu kapsamda, triyaj uygulayıcıları, hastaların tıbbi durumlarına göre öncelik sırasını belirlerken kişisel özelliklerden, sosyal statüden, etnik kökenden veya dil farklılıklarından bağımsız karar vermelidir. Ancak bu yaklaşım, pratikte çeşitli etik ikilemleri de beraberinde getirir. Örneğin; yaşlı bir bireyin yaşam beklentisi düşük olduğu gerekçesiyle daha düşük önceliklendirilmesi, yaş ayrımcılığı ve "hayatın değeri" kavramı üzerinden etik bir tartışma yaratır (Benner *et al.*, 2020; World Health Organization, 2023). Bu nedenle etik kararlar, yalnızca bireysel değil, sistemik bir bilinçle ele alınmalıdır.

Yararlılık ve zarar vermeme ilkeleri de triyajda temel belirleyicilerdir. Bir hastaya erken müdahale edilmesi, onun yaşamını kurtarabilirken; diğer hastanın daha uzun süre beklemesi, tedavi şansını azaltabilir. Bu durumda sağlık çalışanı, her iki hasta için de sonuçları değerlendirerek karar vermek zorundadır. Bu nedenle triyajda etik kararlar genellikle “en az zarar, en fazla fayda” ilkesiyle şekillenir. Tüm kararların açık bir etik çerçevede alınması ise bu yükü taşıyan sağlık profesyonellerinin mesleki tükenmişlik riskini azaltır (Benner *et al.*, 2020).

5.2. Hukuki Boyut: Sorumluluk, Yetki ve Denetim

Triyaj süreci, tıbbi değerlendirme kararlarını içerdiği için aynı zamanda hukuki sorumluluk alanıdır. Yanlış sınıflandırma, geciken müdahale, hasta haklarına uygun olmayan uygulamalar ve eksik bilgilendirme gibi durumlar hem bireysel hem kurumsal düzeyde hukuki yaptırımlara yol açabilir. Türkiye’de triyaj uygulamaları, özellikle Acil Sağlık Hizmetleri Yönetmeliği, Hasta Hakları Yönetmeliği, Tıbbi Kayıtların Saklanması Hakkında Yönetmelik gibi mevzuatlarla düzenlenmektedir. Bu düzenlemelere göre, her hastanın zamanında değerlendirilme, durumu hakkında bilgilendirilme ve ayrımcılığa uğramama hakkı bulunmaktadır. Bu hakların ihlali, hasta şikayetlerine, dava süreçlerine ve sağlık çalışanlarının disiplin cezalarına neden olabilir. Ayrıca, triyaj sırasında alınan kararların belgelendirilmesi, yazılı olarak kayıt altına alınması ve gerektiğinde savunulabilir olması yasal bir zorunluluktur. Triyaj hemşireleri ve acil servis hekimleri, görev tanımları

kapsamında hareket ettikleri sürece yasal güvence altındadırlar. Ancak görev tanımı dışında, yeterli eğitim ya da yetki olmadan yapılan triyaj uygulamaları, sağlık personelini kusurlu hizmet sunumu nedeniyle sorumluluk altına sokabilir. Bu noktada en önemli koruyucu mekanizmalardan biri, kurumsal yönergeler, standardize edilmiş algoritmalar ve sürekli eğitim programlarıdır (Aydoğdu & Bilir, 2022).

Hukuki açıdan bir diğer önemli başlık ise, sağlık hizmetlerinin erişilebilirliği ve sürekliliği ile ilgilidir. Özellikle kırılgan grupların acil durumlarda sağlık hizmetine ulaşamaması ya da triyaj nedeniyle ikinci plana atılması, devletin sağlık hizmeti sunma konusundaki pozitif yükümlülüğünü yerine getirmemesi şeklinde değerlendirilebilir. Bu durum, ulusal mevzuatla birlikte uluslararası insan hakları belgeleri kapsamında da incelenmektedir (United Nations Human Rights Council, 2021).

5.3. İnsan Hakları Perspektifi ve Savunmasız Grupların Korunması

Triyaj uygulamaları, insan hakları perspektifinden değerlendirildiğinde; özellikle savunmasız bireyler için ciddi bir eşitsizlik riski taşır. Mülteciler, göçmenler, engelliler, yaşlı bireyler, çocuklar, psikososyal desteğe ihtiyaç duyan hastalar veya dil engeli nedeniyle kendini ifade edemeyen kişiler; triyaj kararlarında dezavantajlı konumda olabilirler. Bu riskleri azaltmak için, sağlık hizmetlerinde pozitif ayrımcılık mekanizmaları oluşturulmalı, bu gruplara özgü hassasiyet içeren rehberler hazırlanmalı ve sağlık çalışanları bu konuda bilinçlendirilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü, acil sağlık hizmetlerinin insan onuruna saygılı, erişilebilir, ayrımcılıktan uzak ve kültürel olarak duyarlı olması gerektiğini vurgulamaktadır (World Health Organization, 2023; United Nations Human Rights Council, 2021).

İnsan haklarına uygun bir triyaj süreci, yalnızca sağlık hakkını değil; bireyin onurunu, mahremiyetini ve bilgilendirilmiş onam hakkını da gözetmelidir. Örneğin, acil servis bekleme alanlarında hastaların sağlık durumlarının yüksek sesle ilan edilmesi, hasta gizliliğini ihlal ederken; tercüman desteği olmaksızın yabancı dil konuşan hastaya bilgi verilmesi, eksik aydınlatmaya neden olur ve hastanın özerklik hakkını zedeler. Kurumsal düzeyde alınacak önlemler; tercüman bulundurma, fiziksel erişilebilirlik düzenlemeleri, ayrımcılık karşıtı politika belgeleri ve insan

hakları temelli hizmet içi eğitimlerle triyaj sürecini daha adil ve kapsayıcı hale getirebilir. Bu yaklaşım, sadece bireysel hakların korunmasını değil, aynı zamanda toplumun sağlık sistemine olan güveninin artmasını sağlar (World Health Organization, 2023).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Triyaj uygulamaları, acil sağlık hizmetlerinin hem klinik hem de yönetsel süreçlerinde merkezi bir rol oynamaktadır. Yalnızca hasta önceliklendirmesiyle sınırlı olmayan bu sistemler; sağlık hizmetlerinin erişilebilirliği, kalitesi, güvenliği ve adaleti açısından da belirleyici bir işlev görmektedir. Artan hasta yükü, değişen sağlık profili ve kaynakların sınırlılığı göz önünde bulundurulduğunda, güçlü bir triyaj sistemi sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğinde temel unsur haline gelmiştir.

Triyaj yalnızca algoritmik bir sınıflama süreci değil; aynı zamanda bilgi, deneyim, etik değerlere dayalı karar verme becerisi ve teknolojik altyapı desteğini gerektiren bütüncül bir yapıdır. Bu yapının işleyişi, bireysel yeterliliklerin yanı sıra kurumsal kapasite ve yönetim anlayışından da etkilenmektedir.

Etkin bir triyaj sisteminin sürdürülebilirliği için öne çıkan temel unsurlar şunlardır:

- **Standardizasyon ve Eğitim:** Tüm sağlık çalışanlarının triyaj sistemi hakkında ortak bilgi düzeyine sahip olması sağlanmalı, yeni başlayanlara yönelik yapılandırılmış eğitim programları uygulanmalıdır.
- **İzlem ve Değerlendirme:** Triyaj kararları periyodik olarak gözden geçirilmeli, elde edilen veriler doğrultusunda kalite iyileştirme çalışmaları yürütülmelidir.
- **Etik ve Hukuki Bilinç:** Triyaj kararlarının etik sorumluluğu ve yasal yükümlülükleri sağlık çalışanları tarafından bilinmeli, karar süreçleri bu farkındalıkla yürütülmelidir.
- **Teknolojik Destek:** Dijital karar destek sistemleri, yapay zeka uygulamaları ve veri paylaşım platformları triyaj sürecinin hızını ve doğruluğunu artıran araçlar olarak yaygınlaştırılmalıdır.

- **İnsan Haklarına Duyarlılık:** Kırılgan grupların sağlık hizmetine erişimini kolaylaştıracak ve eşitliği sağlayacak bir triyaj yaklaşımı benimsenmelidir.
- **İyi Yönetişim:** Açıkça tanımlanmış protokoller, etkili iletişim kanalları ve disiplinler arası iş birliği ile kurumsal işleyiş güçlendirilmelidir.

Trijaj sistemleri, yalnızca olağan koşullarda değil; afetler, salgınlar ve kitlesel yaralanmalar gibi kriz durumlarında da sağlık sisteminin esnekliğini ve müdahale kapasitesini belirleyen stratejik araçlardır. Bu nedenle, sahadan elde edilen verilerle güncellenen, yerel ihtiyaçlara göre uyarlanabilen ve katılımcı bir yaklaşımla geliştirilen triyaj sistemleri, sağlık hizmetlerinin geleceği açısından önemli bir yatırım alanıdır.

KAYNAKÇA

- Alavi-Moghaddam, M., Forouzanfar, R., Alamdari, S., Shahrami, A., & Roudsari, B. S. (2020). The role of emergency department triage scales in the prediction of clinical outcomes. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 20(4), 165–169. <https://doi.org/10.4103/2452-2473.298012>
- Almulihi, Q. A., Alquraini, A. A., Almulihi, F. A. A., Alzahid, A. A., Al Qahtani, S. S. A. J., Almulhim, M., ... & Maghraby, N. H. (2024). Applications of artificial intelligence and machine learning in emergency medicine triage: A systematic review. *Medical Archives*, 78(3), 198–206. <https://doi.org/10.5455/medarh.2024.78.198-206>
- American College of Emergency Physicians. (2017). *Emergency Department Triage Scale and Acuity Systems* [Policy statement].
- Australasian College for Emergency Medicine (ACEM). (2005). *Guidelines on the Implementation of the Australasian Triage Scale* (Updated 2016). Melbourne: ACEM.
- Aydoğdu, M., & Bilir, N. (2022). Sağlık çalışanlarının hukuki sorumlulukları ve hasta hakları bağlamında triyaj uygulamaları. *Türkiye Klinikleri Hukuk Dergisi*, 13(1), 33–40. <https://doi.org/10.5336/law.2022-89245>
- Benner, P., Sutphen, M., Leonard, V., & Day, L. (2020). Ethics in clinical reasoning and triage. In *Clinical Wisdom and Interventions in Acute and Critical Care* (2nd ed., pp. 215–232). Springer.
- Beveridge, R., Clarke, B., Janes, L., Savage, N., Thompson, J., & Dodd, G. (1999). Canadian Emergency Department Triage and Acuity Scale: Implementation guidelines. *CJEM*, 1(Suppl 3), S2–S28.
- Çınar, O., Çevik, E., Salman, N., & Cömert, B. (2010). Emergency severity index triaj sistemi ve bir üniversite hastanesi acil servisinde uygulama deneyimi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*, 10(3), 126–131.
- Da'Costa, A., Teke, J., Origbo, J. E., Osonuga, A., Egbon, E., & Olawade, D. B. (2025). AI-driven triage in emergency departments: A review of benefits, challenges, and future directions. *International Journal of Medical Informatics*, 197, 105838. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2025.105838>
- Gorick, H., McGee, M., Wilson, G., Williams, E., Patel, J., Zonato, A., ... & Smith, T. O. (2023). Understanding triage assessment of acuity by

- emergency nurses: A qualitative systematic review. *International Emergency Nursing*, 71, 101334.
- Guan, G., Lee, C. M. Y., Begg, S., Crombie, A., & Mnatzaganian, G. (2022). The use of early warning system scores in prehospital and emergency department settings to predict clinical deterioration: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 17(3), e0265559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265559>
- Janerka, C., Leslie, G. D., & Gill, F. J. (2024). Patient experience of emergency department triage: An integrative review. *International Emergency Nursing*, 74, 101456. <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2024.101456>
- Karacıoğlu, Ö., & Topaçoğlu, H. (2017). Savaş ve terör afetlerinde acil servis triajı. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 33(1), 1–8.
- Kayıpmaz, A. E., & Demircan, A. (2021). Pandemic hospitals and reorganizing emergency departments. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 51(SI-1), 3221–3228.
- Mackway-Jones, K., Marsden, J., & Windle, J. (Eds.). (2014). *Emergency triage: Manchester Triage Group* (3rd ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
- Michel, J., Manns, A., Boudersa, S., Jaubert, C., Dupic, L., Vivien, B., ... & Tsopra, R. (2024). Clinical decision support system in emergency telephone triage: A scoping review. *International Journal of Medical Informatics*, 184, 105347.
- Mitchell, R., Fang, W., Tee, Q. W., O'Reilly, G., Romero, L., & Bornstein, S. (2024). What is the impact of triage implementation on clinical outcomes and process measures in low- and middle-income country emergency departments? *Academic Emergency Medicine*, 31(2), 164–182. <https://doi.org/10.1111/acem.14815>
- Morreel, S., Verhoeven, V., Philips, H., Meysman, J., Homburg, I., De Graeve, D., & Monsieurs, K. G. (2022). Differences in emergency nurse triage between a simulated setting and the real world, post hoc analysis of a cluster randomised trial. *BMJ Open*, 12(7), e059173.
- Ramesh, P. A., Gastmans, C., & Denier, Y. (2011). Emergency department triage: An ethical analysis. *BMC Emergency Medicine*, 11, 16. <https://doi.org/10.1186/1471-227X-11-16>

- Sert, P. Ç., Durak, V. A., Özdemir, F., & Armağan, E. (2017). Acil servise başvuran hasta özelliklerine göre uygun acil servis tasarımının belirlenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 43(1), 17–21.
- Shin, H. J., Park, S., & Lee, H. J. (2025). Optimizing triage education for emergency room nurses: A scoping review. *Nurse Education Today*, 144, 106452.
- Silver, D. S., Teng, C., & Brown, J. B. (2023). Timing, triage, and mode of emergency general surgery interfacility transfers in the United States: A scoping review. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 95(6), 969–974.
- Simon Junior, H., Schvartsman, C., Sukys, G. A., & Farhat, S. C. L. (2022). Pediatric emergency triage systems. *Revista Paulista de Pediatria*, 41, e2021038. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2021038>
- Soster, C. B., Anschau, F., Rodrigues, N. H., Silva, L. G. A. D., & Klafke, A. (2022). Advanced triage protocols in the emergency department: A systematic review and meta-analysis. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 30, e3511. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.5479.3511>
- Söyük, S., & Kurtuluş, S. A. (2017). Acil servislerde yaşanan sorunların çalışanlar gözünden değerlendirilmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4), 44–56.
- Stigter-Outshoven, C., Van de Glind, G., Wieberdink, L. J., van Zelm, R., & Braam, A. (2024). Competencies emergency and mental health nurses need in triage in acute mental health care: A narrative review. *Journal of Emergency Nursing*, 50(1), 55–71.
- Şengül, H., Bulut, A., & Kaşıkçı, H. (2020). Acil doktorları perspektifinden acil servisler: bir içerik analizi çalışması. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(3), 55–66.
- Şimşek, D. Ö. (2018). Triaaj sistemlerine genel bakış ve Türkiye’de acil servis başvurularını etkileyen faktörlerin lojistik regresyon ile belirlenmesi. *Sosyal Güvence*, (13), 84–115.

- T.C. Sağlık Bakanlığı Acil Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. (2013). *Acil Servislerde Triyaj Uygulamaları Rehberi*. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2009). Acil Sağlık Hizmetleri Yönetmeliği. *Resmî Gazete*, 22 Ocak 2009 (Sayı: 27118).
- Türkiye Acil Tıp Derneği (TATD). (2023). *Acil Servislerde Çocuklara Yönelik Bakım Standartları*. Retrieved from <https://tatd.org.tr/cocuk/wp-content/uploads/sites/9/2023/12/71f40877f2171f98301fbf615898cd97.pdf>
- United Nations Human Rights Council. (2021). Access to health services for vulnerable populations in emergency settings. A/HRC/47/CRP.3. <https://www.ohchr.org/en/documents>
- White, D. B., & Lo, B. (2020). A framework for rationing ventilators and critical care beds during the COVID-19 pandemic. *JAMA*, 323(18), 1773–1774. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5046>
- Williams, B. (2022). The National Early Warning Score: from concept to NHS implementation. *Clinical Medicine*, 22(6), 499–505.
- World Health Organization. (2023). Health equity and human rights in emergency medical services. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240076593>
- Wuerz, R. C., Eitel, D. R., Travers, D., & Gilboy, N. (2001). The Emergency Severity Index triage algorithm version 2 is reliable and valid. *Academic Emergency Medicine*, 8(2), 170–176. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2001.tb01285.x>
- Yüksel, A. (2020). Erişkin acil servise başvuran hasta profili, tanı kodları ile triaj yönünden değerlendirilmesi. *Anatolian Journal of Emergency Medicine*, 3(2), 37–41.
- Zhao, J., He, L., Zhao, Y., & Hu, J. (2023). A review of the roles and implementation of pediatric emergency triage systems in China and other countries. *Medical Science Monitor*, 29, e941582. <https://doi.org/10.12659/MSM.941582>

BÖLÜM 2

GÖĞÜS HASTALIKLARI - ENDOKRİNOLOJİ - BESLENME VE DİYETETİK İŞBİRLİĞİ

Uzm. Dr. Abdurrahman KOÇ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17175760>

¹ Meram Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Konya, Türkiye
E-posta: koc.abdurrahman@gmail.com, Orcid id: 0000-0002-4462-0944

1. GİRİŞ

METABOLİK SENDROM VE SOLUNUM SİSTEMİ

Giriş

Metabolik sendrom, insülin direnci, abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyonun bir arada bulunduğu kompleks bir durumdur. Bu sendromun solunum sistemi üzerindeki etkileri, son yıllarda artan bir ilgi alanı haline gelmiştir. Göğüs hastalıkları, endokrinoloji ve beslenme-diyetetik disiplinlerinin entegre yaklaşımı, bu hasta grubunun optimal yönetimi için kritik öneme sahiptir.

Bu bölümde, metabolik sendrom ve solunum sistemi etkileşimlerini üç ana başlık altında inceleyeceğiz: obezite hipoventilasyon sendromu yönetimi, diyabetik hastalarda pnömoni riski ve kilo verme programlarında solunum değerlendirmesinin önemi.

1. Obezite Hipoventilasyon Sendromu Yönetimi

1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS), vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m², uyku bozukluğu ve uyanık halde hiperkapni (deniz seviyesinde PaCO₂ ≥ 45 mmHg) kombinasyonu ile tanımlanır (1). OHS, obeziteye bağlı solunum yetmezliğinin en ciddi formudur ve mortalite, kronik kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve akut-kronik hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış gibi ciddi sonuçlara yol açar (2,3).

Ciddi obezite, OHS gelişimi için majör bir risk faktörüdür. Son dekadlarda, dünya çapında obezite ve ciddi obezite (sınıf III veya VKİ ≥ 40 kg/m²) prevalansı artmıştır (4). OHS tanısı sıklıkla gözden kaçabilir veya yanlış tanı konulabilir ve perioperatif durumlarda önemli riskler oluşturduğu gösterilmiştir (5).

1.2. Patofizyoloji ve Klinik Özellikler

OHS hastalarında hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, diyabet mellitus, atriyal fibrilasyon ve pulmoner hipertansiyon gibi komorbiditelerin prevalansı yüksektir (6). OHS gelişimi beş aşamada tanımlanabilir:

- Evre 0: Sadece obstrüktif uyku apnesi varlığı
- Evre I-II: Sadece uyku sırasında obeziteye bağlı hipoventilasyon
- Evre III-IV: Gündüz hiperkapni varlığı (7)

OHS'li hastalar, ökapnik obez hastalarla karşılaştırıldığında ciddi üst solunum yolu obstrüksiyonu, restriktif akciğer hasarı, azalmış santral solunum dürtüsü, artmış pulmoner hipertansiyon insidansı ve artmış mortalite gösterirler (8).

1.3. Tanı ve Değerlendirme

OHS tanısı için arteriyel kan gazı ölçümü ile uyanık hiperkapninin saptanması gereklidir. Serum bikarbonat seviyesi, diğer nedenler dışlandığında hiperkapni için bir tarama aracı olarak kullanılabilir. Amerikan Toraks Derneği kılavuzuna göre, OHS olasılığı orta-yüksek olan hastalarda (genellikle VKİ >40 kg/m²) serum bikarbonat <27 mmol/L ise %99 negatif prediktif değer ile arteriyel kan gazı ölçümüne gerek olmadığı belirtilmiştir (9).

1.4. Tedavi Yaklaşımları

1.4.1. Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi

Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) ve noninvaziv ventilasyon (NIV), klinik semptomları, yaşam kalitesini, gaz değişimini ve uyku bozukluğunu iyileştirir (10). CPAP, eşlik eden ciddi obstrüktif uyku apnesi olan OHS fenotipi için birinci basamak tedavi modalitesi olarak kabul edilirken, NIV, obstrüktif uyku apnesi olmayan veya daha hafif formlarında tercih edilir (11).

1.4.2. Perioperatif Yönetim

OHS hastalarında potansiyel zorluklar arasında zor entübasyon, postoperatif solunum yetmezliği, kötüleşen kalp yetmezliği, pulmoner hipertansif kriz ve opioid kaynaklı solunum depresyonu bulunur (12). Zor havayolu ekipmanlarının hazır bulunması, video laringoskopi, supraglottik havayolu araçları ve yüksek/düşük akımlı oksijen desteğinin sağlanması kritik öneme sahiptir (13).

2. Diyabetik Hastalarda Pnömoni Riski

2.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Diyabet mellitus, immün disfonksiyona katkıda bulunan hiperglisemi, nötrofil kemotaksisinin inhibisyonu, bozulmuş sitokin üretimi, fagositik hücre disfonksiyonu, değişmiş T hücre aracılı immün yanıtlar ve kronik komorbiditelerin varlığı gibi faktörler nedeniyle pnömoni dahil enfeksiyonlar için artmış risk oluşturur (14).

Popülasyon bazlı vaka-kontrol çalışmalarında, diyabetli hastalarda pnömoni ile hastaneye yatış riski diyabeti olmayanlara göre 1.26 kat artmıştır (15). Tip 1 diyabette bu risk 4.43 kata, tip 2 diyabette ise 1.23 kata çıkmaktadır (16). Diyabet süresi ≥ 10 yıl olanlarda pnömoni riski 1.37 kat artmaktadır (17).

2.2. Glisemik Kontrol ve Pnömoni İlişkisi

Kötü uzun dönem glisemik kontrol, pnömoni riskini belirgin olarak artırır. HbA1c $< 7\%$ olan diyabetik hastalarda pnömoni riski 1.22 kat artarken, HbA1c $\geq 9\%$ olanlarda bu risk 1.60 kata çıkar (18). Her 1 mmol/L plazma glukozu artışının pnömoni riskini 6% artırdığı bildirilmiştir (19).

2.3. Pnömoni Patogenezi ve Klinik Sonuçlar

Diyabetik hastalarda immünolojik anormallikler kısmen hipergliseminin zararlı etkilerine bağlıdır (20). Yüksek kan şekeri seviyeleri beyaz kan hücrelerinin enfeksiyonlarla savaşmasını zorlaştırır. Diyabet ayrıca dolaşımı ve sinirleri olumsuz etkileyerek enfeksiyon riskini artırır (21).

Diyabetli hastalarda pnömoni vakalarının daha ciddi seyrettiği ve ölümcül olma riskinin arttığı gösterilmiştir. CDC raporlarına göre diyabetli kişilerin grip veya pnömoniden ölme olasılığı 3 kat daha fazladır (22). 2015 yılında yapılan bir derlemede, diyabet ile hastanede kalış süresinin uzaması, komplikasyonların artması ve pnömoniden ölüm riskinin yükselmesi arasında bağlantılar bulunmuştur (23).

2.4. Risk Değerlendirmesi ve Prognoz

Tip 2 diyabet mellitus ve toplum kökenli pnömoni tanısı alan hastalarda hastane içi mortalite için bağımsız prediktörler şunlardır: nötrofil-lenfosit oranı ≥ 4 , nabız ≥ 125 /dk, bilinç değişikliği, arteriyel kan pH ≤ 7.35 , yaş ≥ 65 , serum sodyum ≤ 130 mmol/L, başlangıç açlık kan şekeri ≥ 9 mmol/L, multilober tutulum ve diyabetik nefropati varlığı (24).

2.5. Korunma Stratejileri: Metabolik Kontrol ve Aşılama

Diyabetli hastalarda pnömoni riskini ve şiddetini azaltmak için iki temel strateji öne çıkmaktadır:

1. **Etkin Glisemik Kontrol:** Hem kronik dönemde hedeflenen HbA1c düzeylerine ulaşmak hem de akut enfeksiyon sırasında kan şekeri seviyelerini yakından takip edip kontrol altında tutmak, bağışıklık

sisteminin fonksiyonlarını korumak ve yukarıda bahsedilen kısır döngüyü kırmak için esastır.

2. **Aşılama:** Diyabetli hastalar, aşı ile önlenebilir solunum yolu enfeksiyonları için yüksek riskli grup olarak kabul edilir ve aşılanmaları şiddetle tavsiye edilir. Aşılama, sadece birincil enfeksiyonu önlemekle kalmaz, aynı zamanda enfeksiyonun tetikleyeceği metabolik dekompanseasyondan (ciddi hiperglisemi, ketoasidoz) da koruyarak çifte fayda sağlar.
 - **İnfluenza (Grip) Aşısı:** Tüm diyabetli bireylere her yıl mevsimsel grip aşısı yapılması önerilir. Aşılanmanın diyabetli bireylerde gribe bağlı hastaneye yatışları %40 ila %79 gibi yüksek oranlarda azalttığı gösterilmiştir (25).
 - **Pnömonokok (Zatürre) Aşısı:** Diabetes Canada ve ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) gibi önde gelen sağlık otoriteleri, diyabetli tüm yetişkinler için pnömonokok aşısını önermektedir. Aşı şeması, yaşa ve ek risk faktörlerine göre değişiklik gösterebilir. Genellikle 19-64 yaş arası için Pneu-P-23 aşısı, 65 yaş ve üzeri için ise önce Pneu-C-13 ve belirli bir süre sonra Pneu-P-23 aşılarının kombinasyonu önerilmektedir (25).
 - **Diğer Aşılar:** Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) gibi diğer solunum yolu patojenlerine karşı geliştirilen yeni aşılar da diyabetli popülasyon için giderek daha önemli hale gelmektedir (26).

3. Kilo Verme Programlarında Solunum Değerlendirmesi

3.1. Obezitenin Solunum Sistemi Üzerine Mekanik Etkileri

Obezite, diyafragma, akciğerler ve göğüs kafesinin mekanik kompresyonuna neden olarak restriktif akciğer hasarına yol açabilir. Ayrıca, aşırı yağ birikimi total solunum sistemi kompliyansını azaltır, pulmoner direnci artırır ve solunum kas gücünü azaltır (27).

Obezite, akciğer hacimlerini, özellikle ekspiratuar rezerv volümü ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltarak solunum fonksiyonuna önemli ölçüde müdahale eder. Solunum kaslarının etkisizliği nedeniyle güç ve direnç azalabilir (28).

3.2. Kilo Kaybının Solunum Fonksiyonlarına Etkisi

3.2.1. Spirometrik Değişiklikler

Orta derecede kilo kaybı bile akciğer fonksiyonlarında iyileşmeye yol açar. VKİ 44 ± 4 kg/m²'den 32 ± 4 kg/m²'ye düşen hastalarda zorlu vital kapasite, inspiratuar ve ekspiratuar güçler, tidal volüm, SaO₂ ve PaCO₂ değerlerinde anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir (29).

3.2.2. Akciğer Volümlerindeki Değişiklikler

Obez kadınlarda 12 haftalık diyet ve egzersiz programı sonrası ortalama 7.5 kg kilo kaybı ile total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite ve ekspiratuar rezerv volümde anlamlı artışlar saptanmıştır (30). Bu değişiklikler VKİ, visseral yağ ve vücut çevresi ölçümlerindeki azalmalarla orta derecede ilişkili bulunmuştur (31).

3.3. Değerlendirme Protokolleri

3.3.1. Başlangıç Değerlendirmesi

Kilo verme programına başlamadan önce yapılması gereken değerlendirmeler:

- Spirometri (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC oranı)
- Statik akciğer volümleri (TLC, FRC, RV, ERV)
- Difüzyon kapasitesi (DLCO)
- 6 dakika yürüme testi
- Arteriyel kan gazı analizi (obez hastalarda)
- Solunum kas gücü ölçümleri (MIP, MEP)

3.3.2. Multidisipliner Takip ve Göğüs Hastalıkları Konsültasyon Endikasyonları

Kilo verme sürecinde düzenli aralıklarla (genellikle 3-6 ayda bir) solunum fonksiyon testlerinin tekrarlanması önerilir. Özellikle VKİ ≥ 60 kg/m² olan ciddi obez hastalarda, kilo kaybı sonrası solunum fonksiyonlarında daha belirgin iyileşmeler gözlemlendiğinde bu durum hasta için somut bir başarı göstergesi olarak güçlü bir motivasyon kaynağıdır (32).

Aşağıdaki durumlarda hastanın bir **Göğüs Hastalıkları uzmanı** tarafından değerlendirilmesi gerekir ⁵⁹:

- Anamnez ve fizik muayenede belirgin bir solunumsal hastalık şüphesi (örneğin, KOAH veya astım düşündüren bulgular).

- Spirometride saptanan anormal bulgular (restriksiyon veya obstrüksiyon).
- Hastanın kilosuna oranla beklenenden daha şiddetli veya açıklanamayan nefes darlığı.
- OSA veya OHS şüphesi.
- Bariatrik cerrahi gibi majör bir müdahale öncesi kapsamlı preoperatif risk değerlendirmesi.

Bu değerlendirmenin sonuçları, kilo verme programının kendisini de kişiselleştirebilir. Örneğin, ciddi OHS veya hipoksemisi olan bir hastada, güvenliği tehlikeye atabilecek yoğun bir egzersiz programına başlamadan önce PAP tedavisinin başlanması ve optimize edilmesi gerekebilir. Bu yaklaşım, programın hem güvenliğini hem de etkinliğini artırır.

3.4. Klinik Çıkarımlar

Kilo verme programlarında solunum değerlendirmesinin önemi:

1. Başlangıçta tespit edilmeyen solunum patolojilerinin tanınması
2. Egzersiz kapasitesinin doğru belirlenmesi
3. Güvenli egzersiz yoğunluğunun ayarlanması
4. Motivasyonun artırılması (objektif iyileşmelerin gösterilmesi)
5. Komorbiditelerin yönetiminde yol gösterici olması

SONUÇ

Metabolik sendrom ve solunum sistemi arasındaki kompleks ilişki, multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Obezite hipovekilasyon sendromu yönetiminde erken tanı ve uygun pozitif havayolu basıncı tedavisi hayati önem taşır. Diyabetik hastalarda pnömoni riskinin artmış olması, glisemik kontrolün optimize edilmesi ve koruyucu aşılamanın önemini vurgulamaktadır. Kilo verme programlarında sistematik solunum değerlendirmesi, hem güvenliğini artırır hem de tedavi etkinliğini optimize eder. Bu üç alanın entegre yönetimi, hasta sonuçlarını iyileştirmek için göğüs hastalıkları, endokrinoloji ve beslenme-diyetetik uzmanlarının yakın işbirliğini gerektirir. Gelecekteki araştırmalar, bu multidisipliner yaklaşımın uzun dönem sonuçlarını ve maliyet etkinliğini değerlendirmeye odaklanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):e6-e24.
2. Masa JF, Pépin JL, Borel JC, et al. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev*. 2019;28:1-14.
3. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med*. 2004;116(1):1-7.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-1396.
5. Kaw R, Dupuy-McCauley K, Wong J. Screening and Perioperative Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. *J Clin Med*. 2024;13(17):5000.
6. Berg G, Delaive K, Manfreda J, et al. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest*. 2001;120(2):377-383.
7. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):292-298.
8. Castro-Añón O, Pérez de Llano LA, De la Fuente Sánchez S, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117808.
9. Macavei VM, Spurling KJ, Loft J, et al. Diagnostic predictors of obesity-hypoventilation syndrome in patients suspected of having sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(9):879-884.
10. Borel JC, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J, et al. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: a randomized controlled trial. *Chest*. 2012;141(3):692-702.
11. Howard ME, Piper AJ, Stevens B, et al. A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2017;72(5):437-444.

- 12.Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, et al. Postoperative complications in patients with obesity hypoventilation syndrome undergoing surgery: a case-control study. *Chest*. 2012;141(2):436-441.
- 13.Ahmad S, Nagle A, McCarthy RJ, et al. Postoperative hypoxemia in morbidly obese patients with and without obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg*. 2008;107(1):138-143.
- 14.Cilloniz C, Torres A. Diabetes Mellitus and Pneumococcal Pneumonia. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(8):859.
- 15.Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Diabetes, Glycemic Control, and Risk of Hospitalization With Pneumonia: A population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1541-1545.
- 16.Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2251-2257.
- 17.Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia*. 2007;50(3):549-554.
- 18.Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*. 2010;33(1):55-60.
- 19.Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(4):284-289.
- 20.Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4):259-265.
- 21.Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16 Suppl 1:S27-36.
- 22.Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes and Pneumonia. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2022.
- 23.Falcone M, Tiseo G, Russo A, et al. Hospitalization for Pneumonia is Associated With Decreased 1-Year Survival in Patients With Type 2

- Diabetes: Results From a Prospective Cohort Study. *Medicine* (Baltimore). 2016;95(5):e2531.
- 24.Liu J, Xu C, Yang W, et al. Risk prediction of in-hospital mortality among patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant community-acquired pneumonia. *Ann Palliat Med*. 2020;9(5):3313-3325.
- 25.Influenza, Pneumococcal, Hepatitis B and Herpes Zoster Vaccinations, <https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter19>
- 26.Diabetes & Vaccinations | ADA, <https://diabetes.org/about-diabetes/vaccinations>
- 27.Melo LC, Silva MA, Calles AC. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein* (Sao Paulo). 2014;12(1):120-125.
- 28.Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol*. 2010;108(1):206-211.
- 29.Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, et al. Obesity and respiratory diseases. *Int J Gen Med*. 2010;3:335-343.
- 30.Bhammar DM, Stickford JL, Bernhardt V, et al. Effect of weight loss on operational lung volumes and oxygen cost of breathing in obese women. *Int J Obes* (Lond). 2016;40(6):998-1004.
- 31.Wei YF, Tseng WK, Huang CK, et al. Surgically induced weight loss, including reduction in waist circumference, is associated with improved pulmonary function in obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(5):599-604.
- 32.Mafor TT, Rufino R, Costa CH, et al. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:28.

BÖLÜM 3

PERİODONTOLOJİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Dt. Sevda ALTINAY UNCU¹

Doç. Dr. Tuğçe PAKSOY²

Prof. Dr. Hare GÜRSOY³

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17175787>

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği.Fakültesi , Periodontoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye. altinaysevdaa@gmail.com, orcid id: 0009-0004-1318-4512

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği.Fakültesi , Periodontoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye. tugce.paksoy@sbu.edu.tr , orcid id: 0000-0001-6204-7304

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği.Fakültesi , Periodontoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye. haregursoy@hotmail.com, orcid id: 0000-0003-0767-7682

1. GİRİŞ

Periodontal ceplerde yüzlerce bakteri türü bulunur. Ancak bunlardan yalnızca bazıları periodontal hastalık oluşumundan sorumludur. Periodontal açıdan en çok patojenite gösteren Gr (-) anaerobik çubuklardır. Gr (-) fakültatif, anaerobik kok ve rodler ve gr (-) fakültatif rodler da periodontal patojen bakteriler arasındadır.

Diş yüzeyleri temizlendikten hemen sonra biyofilm formasyonu başlar ve bakteriler diş yüzeyine yeniden tutunur. Zamanla, bu supragingival plak biyofilmi daha kompleks hale gelir ve patojenitesi artar. Bakteriler apikal yönde büyürler ve plak subgingival hale gelir. Sonra doku yıkımı olur ve cep oluşur. Bu süreç devam ettikçe biyofilm diş etinin altında daha çok birikir ve hasta buradaki biyofilmi oral hijyen yöntemleri ile uzaklaştıramaz. Bakteriyel biyofilmin yapısını bozarak ortadan kaldırmak için diş taşı temizliği, kök yüzey düzleştirilmesi gibi mekanik periodontal tedavi gerekir [1].

Mekanik periodontal tedavi ile supra ve subgingival bakteri kütlesi uzaklaştırılırsa da patojenlerin bir kısmı periodontal dokuların içine invaze oldukları için tedavi yetersiz kalabilir. Periodontal aletlerin ulaşamayacağı alanlardaki bakteriler çoğalarak nüks için risk oluştururlar.

Antimikrobiyal ajanların periodontal tedaviye destek olarak kullanımı mekanik işlemlerin etkilerini artırabilir veya cerrahi tedavi gereken diş sayısını azaltabilir. Antibiyotikler günümüzde mekanik tedaviye destek olarak görülmekte ve kullanılmaktadır.

Kemoterapötik ajan; klinikte tedaviye fayda sağlama yeteneği olan aktif kimyasal maddelere denir. Klinik fayda antimikrobiyal işlev veya konak direncinin artırılması yönünde olabilir. Kemoterapötik ajanlar, bakterilere karşı konak bağışıklık yanıtını modüle eder ve konağın bakteriyel patojenlere karşı immünolojik yanıtını azaltarak kemik kaybını da azaltır [2].

Periodontal hastalıkların tedavisinde birçok kemoterapötik ajan kullanılmaktadır. Sistemik antienfektif terapi (oral antibiyotik) ve lokal antienfektif terapi (direkt cep içine yerleştirilen ajanlar) periodonsiyumdaki bakteriyel yükü azaltır [3].

Antibiyotikler mikroorganizmaları öldürebilme veya büyümelerini inhibe etme kapasitesine sahip, mikroorganizmaların bizzat ürettiği veya onlardan elde edilen maddelerdir. Antibiyotikler periodontal hastalıkların tedavisinde mekanik tedaviye yardımcı olarak kullanılır. Antibiyotiklerin seçici

kullanımı, uygun olmayan reçete yazımından kaçınmaya yardım edecektir. Bakteri biyofilmine zarar vermek için mutlaka mekanik temizlik gereklidir. Bu tedavi bakteri hücrelerine antibiyotiğin penetre olmasını kolaylaştırır [4].

Periodontal hastalıklar bakteri kaynaklı enfeksiyonlardır. Periodontolojide hastalık oluşturan patojen mikroorganizmaların, antibiyotikler yardımıyla eliminasyonun tedavi yöntemleri arasında olması şaşırtıcı değildir. Antibiyotiklerin kullanılmasında mikrobiyal direnç oluşmasını engellemek için doğru vakada doğru antibiyotik uygulaması kilit rol oynamaktadır.

Bu bölümde periodontolojide yaygın kullanılan antibiyotiklerin endikasyonları, uygulama metotları ve rejimlerinin anlatılması amaçlanmıştır.

2. ANTİBİYOTİKLER

Antibiyotikler enfeksiyon yapan etkenleri durduran veya harap eden antimikrobisallerdir. Pek çok antibiyotik grubu vardır. Bu nedenle antibiyotikler hastaya, hastalığa ve mikroorganizmaya göre seçilmelidir [5].

Uygun antibiyotik seçilirken göz önünde bulundurulması gereken hastayla ilgili faktörler [6]:

- Antibiyotiklere karşı alerji geçmişi
- Renal ve hepatik fonksiyon
- Enfeksiyona direnç
- Oral ilaçları tolere edebilme durumu
- Enfeksiyonun şiddeti
- Yaş
- Kadın hastalar için hamilelik, emziren durumu ya da oral kontraseptif kullanımı

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre 5 gruba ayrılır [7]:

1. Bakteri hücre duvar sentezini bozan ve litik enzimleri aktive eden antibiyotikler
 - Beta-laktamlar (penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler)
 - Siklosein
 - Ristosetin
 - Basitrasin
 - Teikoplanin

- Vankomisin
- 2. Sitoplazma membran permeabilitesini bozan antibiyotikler
 - Polimiksinler
 - Gramisidin
 - Nistatin
 - Amfoterisin B
 - Kandisein
 - Ketokonazol ve diğer antifungal imidazoller
 - Flukonazol ve diğer antifungal triazoller
 - Heztraklorofen ve katyonik deterjanlar
- 3. Ribozomlarda protein sentezini bozan antibiyotikler
 - Tetrasiklinler
 - Aminoglikozidler
 - Makrolidler
 - Amfenikoller
 - Linkozamidler
 - Fusidik asit
- 4. DNA ve RNA sentezini bozan antibiyotikler
 - Florokinolonlar
 - Rifamisinler
 - Nalidiksik asit
 - Metronidazol
 - Aktinomisetler
 - Mitomisinler
 - Bleomisin
 - Asiklovir
 - Doksorubisin
 - Dounorubisin
 - Metotreksat
- 5. Bakteriyel antimetabolitler
 - Sülfonamidler
 - Sülfonlar
 - PAS
 - İzoniazid
 - Etambutol

○ Trimetoprim

Antibiyotikler, mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki farklı gruba ayrılır. Bunlar bakteriyostatikler ve bakterisitlerdir. Bakteriyostatikler, bakteri hücrelerinin gelişmesini ve üremesini önlerler. Gelişmesi ve üremesi duran bakteriler, vücudun savunma mekanizmaları tarafından kolaylıkla yok edilirler. Bakterisitler ise ağır tahribatlar yaratarak bakteri hücrelerini yok ederler ve hücrenin ölmesine neden olurlar [1,7].

Bakterisitler (bakterileri yok ederler)	Bakteriyostatikler (bakterilerin gelişmesini veya üremesini önlerler)
• Beta-laktamlar • Penisinler • Sefalosporinler • Monobaktamlar • Karbapenemler • Betalaktamaz inhibitörleri • Polipeptidler • Florokinolonlar • Vankomisin • Rifamisin • Teikoplanin	• Tetrasiklinler • Makrolid • Sülfonamid • Amfenikoller • Linkozamidler • Metronidazol • Mikonazol

3. PERİODONTOLOJİDE ANTİBİYOTİK KULLANIM ALANLARI

Periodontolojide antibiyotikler koruyucu olarak veya enfeksiyonları tedavi etmek için yardımcı olarak kullanılırlar. Küretaj ve periodontal cerrahi işlemlerden önce de bakteriyemiye karşı önlem olarak antibiyotiklerden yararlanılabilir.

Periodontal tedavi sonrası pek çok hastada bakteriyemi olduğu tespit edilmiştir [5]. Tedavi sonrası ortaya çıkan bakteriyemi geçicidir. Kana karışan bakterilerin çoğu on dakika içerisinde vücudun doğal savunma mekanizmasıyla ortadan kaldırılmaktadır. Fakat bazı vakalarda, gingivektomiden iki saat sonra bile kan dolaşımında bakterilere rastlanmıştır [5].

3.1. Profilaksi Amacıyla Antibiyotik Kullanım

Ağız boşluğunun mikrobiyolojisi, ağızdaki pozisyona ve farklı sistemik koşullara göre değişir. Mutans dışı streptokok türleri ve *Streptococcus mitis* (S.

mitis) grubundaki organizmalar, kökün yakınında ve diş çatlaklarında baskındır. Sağlıklı ağızda minimum miktarda mutans grubu streptokok vardır. *Porphyromonas*, *Prevotella* ve *Capnocytophaga* dahil olmak üzere periodontal hastalıkta anaerobik flora baskındır [8].

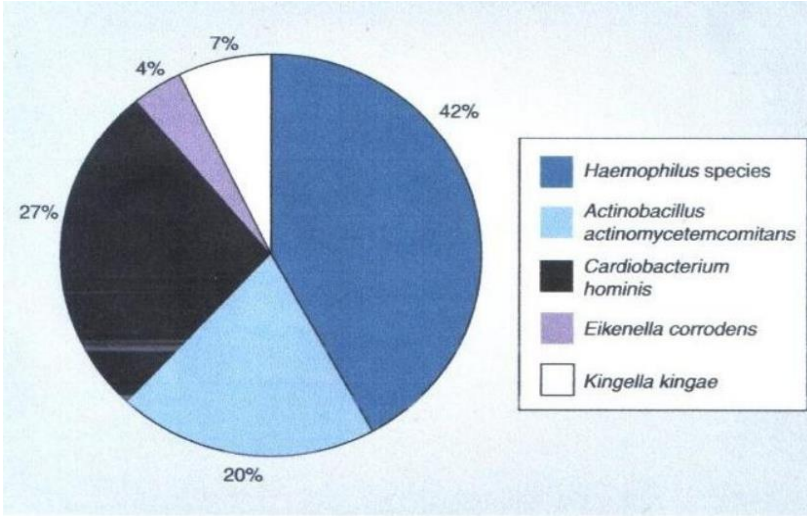
Periodontal hastalığa karışan organizmalar, diğer belirli türlerle birlikte kompleksler halinde organize olurlar. *Fusobacterium* türleri, erken periodontal hastalığın habercisi olan gruba dahildir [9].

Mutans grubu streptokoklar, *Lactobacillus* spp. ve *Actinomyces* spp., çürük dişlerle ilişkili biyofilmlerde baskın olarak bulunur [10]. *Enterococcus* türleri de ağız boşluğunda yaygın olarak bulunur [11].

Enfektif endokardit (EE) dolaşıma geçmiş olan bakterilerin, kalbin en iç tabakasına (endokardiyum) ve kapaklarına ulaşması ile gelişen bir enfeksiyondur. EE'in teşhis ve tedavisinde oldukça ilerleme sağlanmasına rağmen, hastalığın seyrinde halen yüksek morbidite ve mortalite oranları mevcuttur [12].

Dental prosedürlerin enfektif endokardit ile ilişkili olabileceğine dair ilk öneri 1923'te gelmiştir. 1935'te yapılan bir çalışmada, dental sepsisli hastaların % 61'inde kan kültürlerinde *Streptococcus viridans* (*S. viridans*) izole edilmiştir [13]. Dental işlemlerden önce antimikrobiyal profilaksi önerileri ilk olarak 1955'te Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) kılavuzlarına dahil edilmiştir [14].

Oral kaynaklı olabilecek enfektif endokardite karışan organizmalar arasında %7-18 oranında oral streptokoklar, %5-10 oranında enterokoklar ve %1-2 oranında *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*) ve *Aggrigatibacter* gibi oral anaerobları içeren organizmalar yer alır. Bu bakterilerden bazıları HACEK (*haemophilus* spp, *actinobacillus actinomycetemcomitans*, *cardiobacterium hominis*, *eikenella corrodens*, *kingella kingae*) grubu olarak tanımlanan normal insan florasında bulunan ve yavaş yavaş büyüyerek endokardit oluşturan gruba dahildir (**Şekil 1**) [15,16].



Şekil 1. HACEK grubu bakterilerin enfektif endokardit oluşturma sıklığı.

Belirli kardiyak risk faktörlerine sahip hastalarda enfektif endokardit riskinin artması nedeniyle AHA, hastalar aşağıdaki kriterlerden birini karşılıyorsa, belirli dış prosedürlerinden önce antimikrobiyal profilaksi önermektedir [17]:

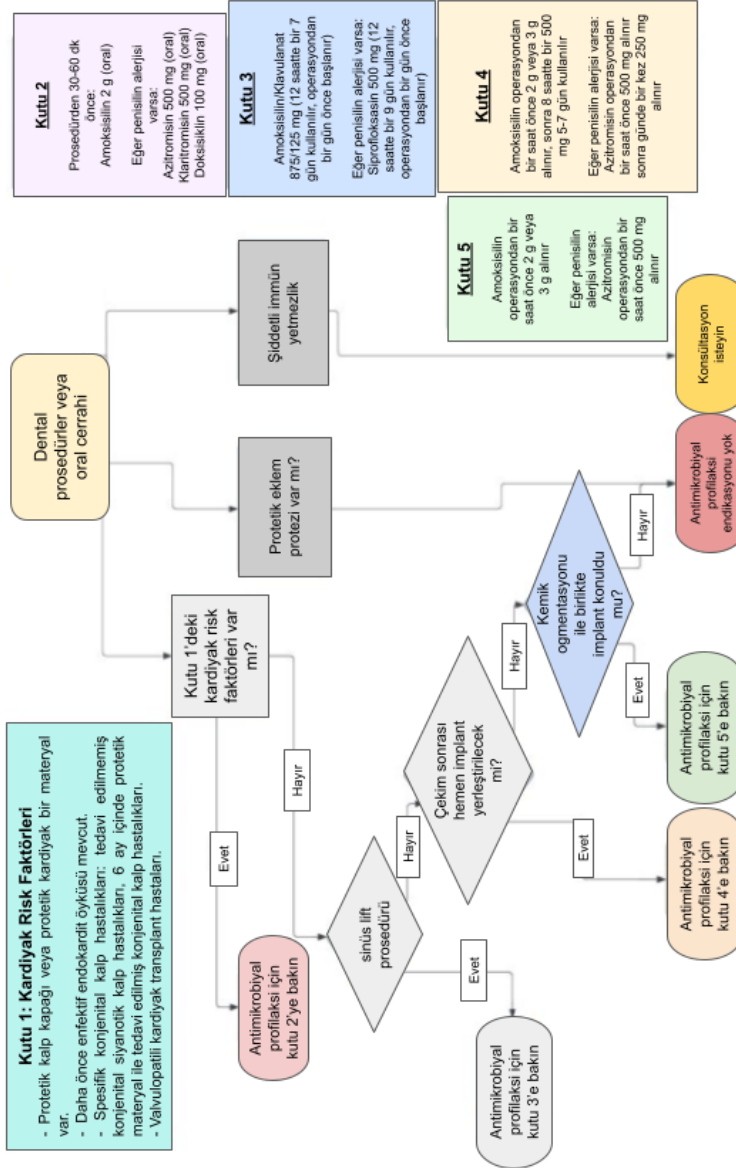
- Protetik kalp kapağı veya protez materyali
- Geçirilmiş enfektif endokardit hikayesi
- Valvulopatili kalp nakil hastaları
- Belirli konjenital kalp hastalıkları: onarılmamış siyanotik konjenital kalp defektleri olanlar, onarımdan sonraki altı ay içinde protetik malzeme ile onarılan konjenital defektler, protetik cihaz ve rezidüel defekt ile onarılan konjenital kalp hastalığı ve pulmoner arter kapağı veya kanal olan hastalar

Dental tedavilerde profilaksi gerekliliği **Tablo 1**'de gösterilmiştir [18].

Spesifik Kardiyak Risk Grubundaki Hastalara Profilaksi Gereken Dental Prosedürler	Spesifik Kardiyak Risk Grubundaki Hastalara Profilaksi Gerekmeyen Dental Prosedürler
Periodontal prosedürler: kazıma, kök yüzey düzleştirilmesi, subgingival antibiyotik striplerinin yerleştirilmesi, kemik greftleme, gingivoplasti, gingival greftler, periodontal flepler	Ölçü alımı, radyografik ölçümler, rubber dam takılması
Dişin apikalini aşan endodontik tedaviler	Kanal içi endodontik tedavi
Dental implant yerleştirilmesi	Retraksiyon kordu kullanılan veya kullanılmayan restoratif işlemler
Avülse dişin reimplantasyonu	Süt dişlerinin dökülmesi
İntraligamenter lokal anestezi	Ligamenter olmayan lokal anestezikler
Kanama beklenen dental temizlik	Hareketli ortodontik veya prostodontik aygıtların yerleştirilmesi
	Postop sutur alımı

Tablo 1: Dental tedavilerde profilaksi gereken ve gerekmeyen durumlar.

Profilaksi gerekliliği ve rejimi şematik olarak **Şekil 2**'de gösterilmiştir [18].



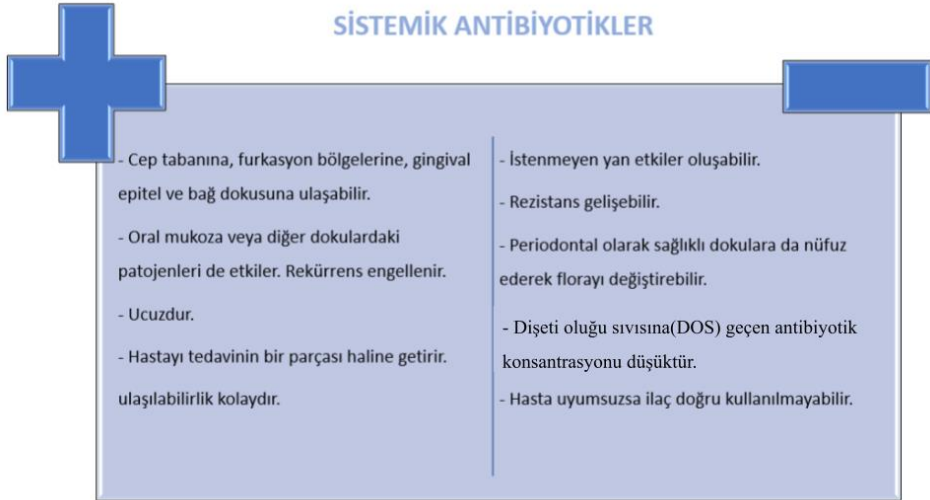
Şekil 2: Profilaksi gerekliliği ve rejimi.

Antibiyotiklerin aşırı, yanlış kullanımı ve yaygın profilaksi uygulanması dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olan faktörlerdir. Subgingival mikrofloranın antibiyotiklere direncinin artması bireysel antibiyotik kullanımının artmasına bağlıdır [19,20]. Ancak araştırmacılar subgingival mikroflorada antibiyotiğe dirençli izolatların 3 ay sonra eski haline dönme eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir [21].

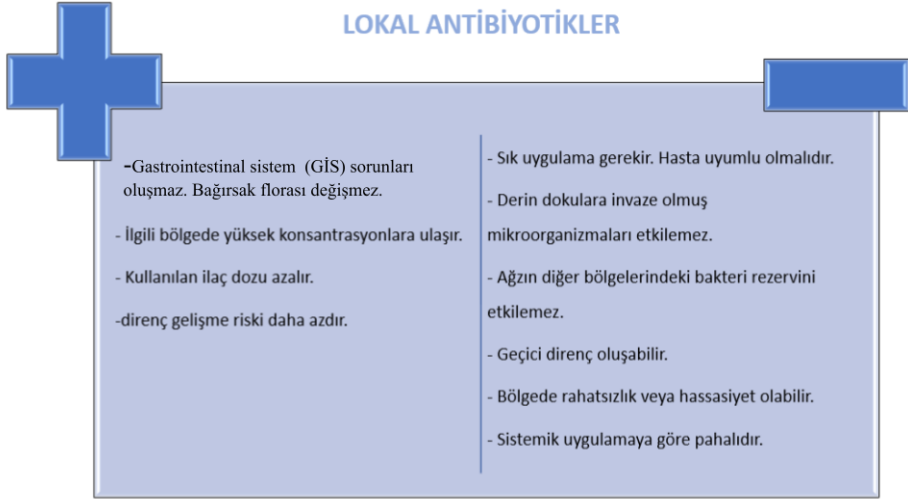
3.2. Periodontal Hastalıkların Tedavisine Yardımcı Olarak Antibiyotik Kullanımı

Periodontal hastalıklar bakteriyel etyolojiye sahiptir. Mekanik tedavi ile her zaman bütün subgingival birikintilere ya da yumuşak dokuya ya da dentin tübüllerine giren bakterilere ulaşmak mümkün değildir. Aynı zamanda dişlerin dışındaki bölgelerde bulunan patojenler tedavi edilen bölgelerde tekrar kolonize olabilirler. Bu gibi durumlarda antimikrobiyal ajanlar, sistemik veya lokal yolla uygulanabilir [22].

Şekil 3 ve 4'te sistemik ve lokal antibiyotiklerin avantaj ve dezavantajları verilmiştir [22].



Şekil 3: Sistemik antibiyotiklerin avantaj ve dezavantajları



Şekil 4: Lokal antibiyotiklerin avantaj ve dezavantajları

4. PERİODONTOLOJİDE ANTİBİYOTİKLERİN KULLANIM YOLLARI

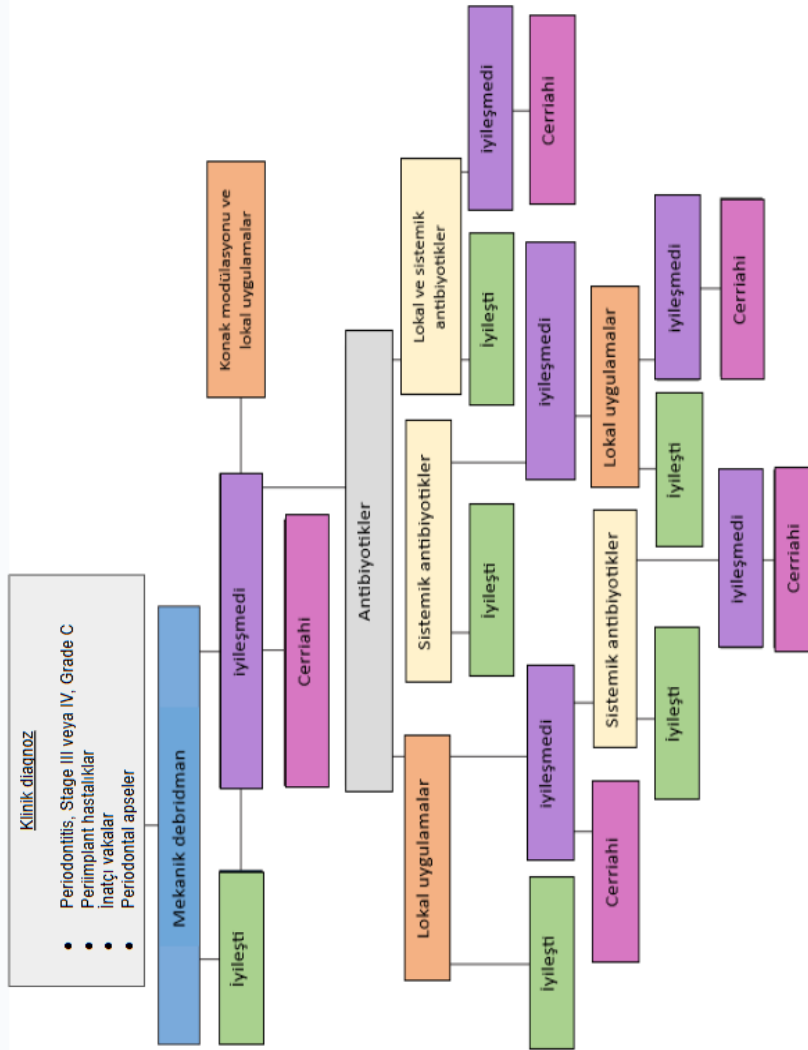
4.1. ANTİBİYOTİKLERİN SİSTEMİK UYGULANMASI

Periodontolojide üç durumda antibiyotikler sistemik olarak kullanılırlar:

- 1- Akut periodontal hastalıklar
- 2- Tek başına geleneksel mekanik tedaviye cevap vermeyen periodontal hastalıklar
- 3- Sistemik hastalığı olan kişilere profilaksi

Mekanik debridman ve oral hijyen uygulamalarıyla kolayca tedavi edilebilecek lokal enfeksiyonlardan antibiyotik kullanımı kontrendikedir. Yıkıcı periodontal hastalıklarda, sistemik antibiyotik kullanımını destekleyen veriler sınırlıdır [23].

Sistemik antibiyotiklerin periodontal enfeksiyonlar üzerinde sınırlı ama olumlu bir etkisi vardır. Klinik teşhis ve duruma göre aktif periodontal hastalığı kontrol altına almak için antibiyotik terapisi gerekebilir (**Şekil 5**) [21].



Şekil 5: Antibiyotik kullanım kararının şematik gösterimi

Sistemik antibiyotiklerin kullanımı periodontal dokulara yerleşmiş bakteriyel enfeksiyonun kontrolü için mekanik tedavinin yetersiz olduğu durumlarda kullanılabilir.

Antienfektif ajanlar mevcut bakteri sayısını azaltan kemoterapötik ajanlardır. Antienfektif ajanlardan olan antibiyotikler oral olarak alındığında

dişeti oluşu sıvısına geçerler ve periodontal cepteki bakteriyel enfeksiyonu azaltırlar [24,25].

Sistemik antibiyotikler agresif periodontitiste ve kronik periodontitiste mekanik debridmana ek olarak kullanıldığında klinik ataşman seviyesinde artış göstermiştir. 8 farklı antibiyotiğin kullanıldığı bir meta analizde tetrasiklin ve metronidazol mekanik tedaviye ek olarak kullanıldığında ataşman seviyesinde anlamlı artış olduğu görülmüştür [21].

İdeal olarak, neden olan mikroorganizmalar belirlenmeli ve antibiyotik duyarlılık testi ile en etkili ajan seçilmelidir [25]. Periodontal tedavide kullanılan antibiyotik periodontal patojenlere özgü olmalı. Allojenik ve nontoksik olmalıdır [26]. Bununla birlikte şu anda periodontal hastalığın tedavisi için ideal bir antibiyotik yoktur [27]. Oral bakteriler birçok antibiyotiğe duyarlı olmasına rağmen tüm periodontal patojenlere etki eden tek bir antibiyotik dozu yoktur [28]. Antibiyotik kombinasyonları bazı ceplerde patojenleri elimine etmek için kullanılabilir [29].

Periodontolojide reçete edilebilen sistemik antibiyotikler şunlardır:

- o Tetrasiklin
- o Metronidazol
- o Penisilin
- o Sefalosporin
- o Klindamisin
- o Sipprofloksasin
- o Makrolid

4.1.1. TETRASİKLİNLER

Tetrasiklinler periodontal dokulara konsantre olma özelliğine sahiptir ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A.actinomycetemcomitans*, *AA*)' ın büyümesini inhibe eder. Ek olarak, tetrasiklinler anti kollajenaz salınımı ile doku yıkımını önleyebilir ve kemik rejenerasyonuna yardımcı olabilecek etkisi vardır [30-32]. En az selektif ve en geniş spektrumlu antibiyotiktir.

Tetrasiklinler bakteristatiktir ve doğal olarak bazı *Streptomyces* türleri tarafından veya yarı sentetik olarak üretilirler. Gram (+) bakterilerde etkinliği Gram (-)'lere göre daha iyidir. Tetrasiklinin periodontal hastalıklarda etkinliği oldukça iyidir. Gingival olukta serumdakinden 2-10 kat daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur [33,34].

Semisentetik tetrasiklin grubu antibiyotiklerin periodontolojide kullanılan diğer üyeleri minosiklin ve doksisisiklidir. Tetrasiklin böbreklerden atılır. Minosiklin ve doksisisiklin karaciğerde metabolize edilir.

Tetrasiklinlerin kullanımlarında süt yoğurt vs besinlerde ve antiasit antianemik ilaçlarda emilimleri azalır.

Önerilen doz: Tetrasiklin hidroklorür 250 mg 4x1 [27]

Yan etkiler

- Gastrointestinal ağrı
- Fotosensitivite, hipersensitivite
- 12 yaşından küçük çocuklarda kullanıldığında dişlerde renklenme

Minosiklin

200 mg/gün 1 hafta kullanımında total bakteri sayısında azalma ve tüm spiroketlerin 2 aya kadar ortadan kalktığı görülmüştür [35,36].

Doksisisiklin

İlk gün 10 mg 2x1, sonra 100 1x1 veya GİS rahatsızlığını azaltmak için 50 mg alınabilir [31].

4.1.2. METRONİDAZOL

Anaerobikler için bakterisittir. *A.actinomycetemcomitans* için etkili değildir ancak diğer antibiyotiklerle kombine kullanıldığında AA üzerinde etkilidir [2,29]. *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) ve *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) üzerinde de etkilidir [37].

Metronidazol klinik olarak nekrotizan ülseratif gingivitis ve periodontitisleri tedavi etmek için kullanılır. Kök yüzeyi düzleştirme ve cerrahi operasyonlarda monoterapi olarak veya kombine kullanılır. Metronidazol, nekrotizan ülseratif diş eti iltihabını tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır [38].

Tek doz metronidazol (250 mg)'ün serum ve DOS'ta periodontal patojenleri inhibe ettiği görülmüştür. Metronidazol sistemik olarak (750 ya da 1000 mg/gün) 2 hafta süresince uygulandığında spiroketlerin ve anaerobik mikrofloranın gelişimini engelleyerek, periodontitisin klinik ve histopatolojik bulgularını olumlu etkilediği gösterilmiştir [39].

En yaygın rejim 250 mg 3x1 7 gün boyunca kullanılmasıdır [38]. Metronidazol monoterapi olarak (örn. eş zamanlı kök düzeltmesi olmadan), etkinliği veya en iyi ihtimalle yalnızca kök düzeltmesine eşdeğerdir. Bu nedenle kullanılıyorsa monoterapi olarak metronidazol kullanılmamalıdır.

Yan etkileri

- Alkol ile alındığında “antabus etkisi” oluşur. Bu şiddetli mide krampları kusma ve baş dönmesine sebep olabilir. Bu yan etkilerden kaçınmak için tedavi bitimden en az bir gün geçtikten sonra alkol alınmalıdır.
- Metronidazol varfarinin etkilerini inhibe eder.
- Lityum alan hastalarda da ağızda metalik bir tat bırakır.

4.1.3. PENİSİLİNLER

Penisilinler birçok ciddi enfeksiyonda tercih edilen ve en yaygın kullanılan antibiyotiklerdir.

Bakterisid etkilidir. Beta-laktam grubu antibiyotiklerdendir.

Amoksisilin ve amoksisilin-klavulanat potasyum dışındaki penisilinlerin periodontal ataşman seviyesini arttırdığı gözlenmemiştir [1].

Yan etkiler

- Penisilinler, alerjik reaksiyonlara ve bakteri direncine neden olabilir.

Amoksisilin

Oral emilimi iyi olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Gram (+) ve gram (-)'lere karşı etkilidir.

Stage III veya IV, Grade C periodontitiste etkilidir.

Önerilen doz 500 mg 3x1 8 gün kullanımdır [27].

Amoksisilin-Klavulanat Potasyum

Bazı bakteriler tarafından üzeritilen Penisilinine karşı dirençlidir.

Lokalize hızlı ilerleyen, erken yaşlarla ilişkili periodontitis ve tekrarlayan periodontitise karşı etkilidir [40].

Bueno ve ark. augmentinin diğer antibiyotiklere dirençli (tetrasiklin, metronidazol, klindamisin) periodontal hastalığı olan hastalarda kemik kaybını durduğunu bildirmişlerdir [41].

4.1.4. SEFALOSPORİN

Penisilinlere benzer etki mekanizmalarına sahiptir. Beta-laktam grubundandır.

Genelde dental enfeksiyonlarda tercih edilmez.

Periodontal patojenlere karşı penisilinler sefalosporinlerden daha üstündür.

Yan etkiler

→ Penisiline alerjisi olan hastalarda diğer beta-laktam grubu antibiyotiklerde de alerjik reaksiyon gelişebileceği değerlendirilmelidir.

4.1.5. KLİNDAMİSİN

Kemiğe afinitesi iyi olan anaeroblara etkili bir antibiyotiktir [42]. Penisiline alerjisi olan hastalarda tercih edilebilir. Tetrasiklin tedavisine dirençli hastalarda klindamisin kullanımı etkili olmuştur.

Walker ve ark. inatçı enfeksiyonlarda 150 mg 4x1 10 gün kullanımını önermişlerdir [43].

Jorgensen ve Slots 300 mg 2x1 8 günlük rejimi önermişlerdir [27].

Yan etkiler

→ Psödomembranöz kolit ile ilişkilendirilmiştir. Kolit geçmişi olan hastalarda endike değildir.

→ İshal ve kramp oluşursa ilaç kesilip dahiliyeye yönlendirilmelidir.

4.1.6. SİPROFLOKSASİN

Kinolon grubu bir antibiyotiktir.

Gram negatif rodlara etkili, tüm fakültatif anaerob ve bazı periodontal patojen anaeroblara karşı etkilidir.[44]

Periodontal sağlıkla ilişkili olan Streptococcus türleri üzerinde minimal etki gösterdiği için, sağlıklı mikrofloranın oluşumunu kolaylaştırabilir.

Tüm *A. actinomycetemcomitans* suşları üzerinde etkili tek antibiyotiktir. Metronidazol ile kombine kullanılabilir [2].

Önerilen doz : 2 x 250-500 mg/ 7-10 gün [6]

Yan etkiler

- Mide bulantısı, baş ağrısı, ağızda metalik tat oluşumu ve karın ağrısı
- Kinolonlar, teofilin ve kafein metabolizmasını inhibe eder. Eş zamanlı uygulama toksisite üretebilir.
- Warfarin ve diğer koagülanların etkisini artırır [43].

4.1.7. MAKROLİD

Makrolidler, ilacın konsantrasyonu ve mikroorganizmanın türüne bağlı olarak bakteriyostatik veya bakterisidal olabilir. Makrolid grubunda eritromisin, azitromisin ve spiramisin periodontal tedavide kullanılır.

Eritromisin DOS'ta konsantre olmaz. Bu yüzden periodontal patojenlerde etkili değildir.

Spiramisin gram pozitif organizmalar üzerinde etkilidir. Tükürükte yüksek konsantrasyonda bulunur.

Azitromisin anaeroblar ve gram negatif basiller üzerinde etkilidir.

500 mg 4x1 3 gün kullandıktan sonra 7-10 gün dokularda etkili seviyede azitromisin bulunur [45,46].

Periodontal doku örneklerinde azitromisin konsantrasyonu periodontal lezyonlarda normal gingival dokulara göre daha yüksektir [47]. Terapötik kullanım için ilk gün 500 mg 1x1 yükleme dozu sonrası 250 mg 1x1 5 gün kullanılır [43].

Bir çalışmada azitromisin kullanımının kalp damar hastalığı riski taşıyan hastalarda, kardiyovasküler problemlerden ölüm oranını arttırdığını rapor edilmiştir [48]. Bu çalışmaya dayanarak Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi, bu ilacın uzamış QT aralığı olarak bilinen kalp ritminin elektriksel aktivitesini değiştirip ölümcül bir duruma yol açabileceği uyarısında bulunmuştur [1, 48].

Sistemik antibiyotiklerin yaygın kullanılan dozları ve etkili olduğu bakteriler **Tablo 2**'de verilmiştir [49].

Antibiyotik	Doz	Mikrobiyoloji
Metronidazol	250-500mg 3x1 7-10 gün	<i>P. gingivalis</i> <i>T. forsythia</i> <i>Treponema spp.</i>
Klindamisin	300 mg 4x1 7-8 gün	Gram(-) anaeroblar <i>A.actinomycetemcomitans</i>
Doksisiklin	100-200 mg 1x1 7-14 gün	Spesifik olmayan enfeksiyonlarda
Metronidazol+Amoksisilin	250-500 3x1 375-500 mg 3x1 7 gün	<i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>P. gingivalis</i> Gram(+) patojenler
Metronidazol+Sefalosporin	250-500 mg 3x1 250-500 mg 2x1 7 gün	<i>A. actinomycetemcomitans</i> (penisilin alerji varsa)
Metronidazol+Siprofloksasin	250-500 mg 3x1 500 mg 2x1 7 gün	<i>A. actinomycetemcomitans</i> penisilin alerjisi varsa veya şüpheli enterik mikroorganizma varsa

Tablo 2: Periodontal hastalıklarda kullanılan antibiyotikler

4.1.8. ANTİBİYOTİKLERİN KOMBİNE KULLANILMASI

Periodontal enfeksiyonlar çok çeşitli bakterileri içerebilir. Bu yüzden tek bir antibiyotik tüm patojenlere karşı etkili değildir. Bu karma enfeksiyonlar, gram pozitif, gram negatif, aerobik, mikroaerofilik ve anaerobik bakterileri içerebilir. Bu durumda birden fazla antibiyotiğin seri veya kombine kullanılması gerekebilir [2].

Bakteriostatik (tetrasiklin) antibiyotikler genelde etkili olabilmek için mikroorganizmaları hızlıca böler. Eş zamanlı olarak bakterisidal (amoksisilin) antibiyotik verilirse etkili olmaz. Eğer iki antibiyotik türünün de kullanılması gerekiyorsa kombine kullanımı yerine seri kullanılması en iyi seçenektir [2].

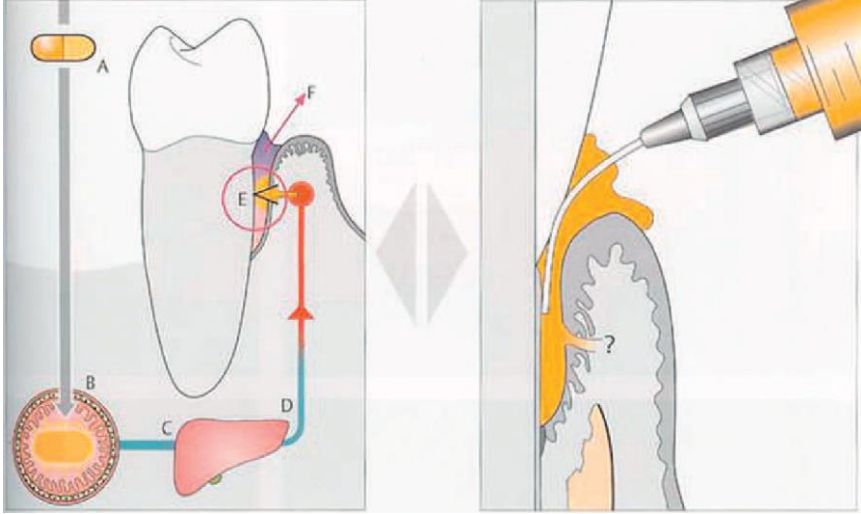
Metronidazol + Amoksisilin, Metronidazol + Amoksisilin-klavulanat ve Metronidazol + Siprofloksasin kombinasyonu periodontal enfeksiyonlarda kullanılmaktadır [2]. Bu kombinasyonların *A. Actinomycescomitans* üzerinde etkili olduğu görülmüştür [2].

6 aylık randomize kontrollü bir çalışmada [50], evre III-IV, derece B-C periodontitisli 14 hastada yalnızca mekanik tedavi (Scaling and root planing, SRP) ile SRP'ye ek olarak sistemik antibiyotik (amoksisilin 500 mg ve metronidazol 200 mg 3x1 7 gün) kullanımının etkinliği karşılaştırılmıştır. Klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmeler başlangıçta, 3. ve 6. aylarda yapılmıştır. Antibiyotik kullanılan test grubunda, sondalama derinliği, kanama ve mikrobiyal disbiyoz açısından belirgin iyileşmeler gözlenmiştir. Mikrobiyolojik faydaların 6. ayda azaldığı görülse de, klinik iyileşmeler anlamlı şekilde devam etmiştir.

Periodontitisli hastalarda sondalanabilir cep derinliğini mekanik debridman ve placebo kullanımıyla ek antimikrobiyal tedavi ile karşılaştırılan en az 6 aylık takibi olan 28 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Bu sistematik incelemenin sınırlamaları dahilinde, şu sonuçlara varılmıştır [51]:

- SRP'ye ek olarak sistemik antimikrobiyallerin kullanılması (özellikle Metronidazol+Amoksisilin), cep derinliklerinde önemli ölçüde azalma, klinik ataşman kazancı, sondalamada kanamada azalma göstermiştir.
- Metronidazol + Amoksisilin ve daha az ölçüde Metronidazol + Azitromisin kullanımında cep derinliğinin azalması ve klinik ataşman seviyesinde kazanç derin ceplerde orta dereceli ceplere göre daha belirgindir.
- Klinik etkiler antimikrobiyal kullanımından sonra 12 aya kadar devam eder. Ancak şu anda sistemik antimikrobiyallerin faydalarına ilişkin 2 yıldan fazla takip kanıtı yoktur.
- En iyi sonuçlar Metronidazol + amoksisilin de alınmış olsa da en yüksek yan etkiler de bu gruplarda görülmüştür.

4.2. LOKAL ANTİBİYOTİK UYGULAMALARI



Şekil 6: Sağdaki şekil: Antimikrobiyal ajan oral olarak alınır GİS'ten emilir ve karaciğerde metabolize edildikten sonra periodontal cebe salınır. Sol şekil: Lokal uygulanan ajan bozulana kadar DOS'ta salınır.

Sistemik olarak verilen antimikrobiyallerin ilaç konsantrasyonları lokal olarak uygulanan kontrollü salınım yapanlardan çok daha düşüktür [53,54].

Plazmadan cebe salınan ilaç DOS ile yıkanır (bkz. **Şekil 6**) [52]. Bazı araştırmacılar birden fazla cep olduğunda maliyet ve zamandan tasarruf için sistemik antibiyotikleri kullanır ancak cepte yüksek konsantrasyonlar isteniyorsa lokal ajanların kullanılması daha uygundur [55,56]. Aynı zamanda antimikrobiyallerin hedef dışı etkilerinden ve mikrobiyal dirençten kaçınmak için de lokal ajanlar öner çıkar.

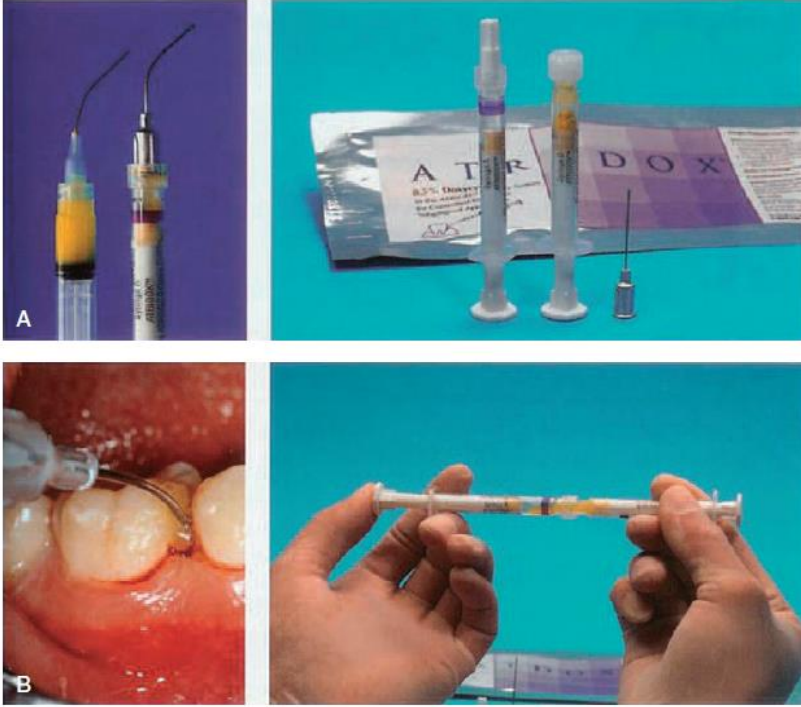
Yüksek lokal konsantrasyonlar elde etmek için ajanlar direkt cep içine uygulanmıştır. Lokal uygulamalarının uzun süreli olmasını sağlamak için yavaş salınım sağlayan sistemler geliştirilmiştir. Cerrahi tedavinin uygun olmadığı olgularda, örneğin sigara içenlerde, cerrahi için sistemik kontrendikasyonları olanlarda veya cerrahi tedaviyi tolare edemeyecek hastalarda uygulanabilir [22].

4.2.1. Doksisisiklin İçeren Ajanlar

Doksisiklin Jel

Piyasa adı Atridox'tur. Doksisiklin jel, kontrollü salınımlı subgingival uygulanan iki şırınga ile karıştırılan bir sistemdir (bkz. Şekil 7) [52].

Ürün karıştırıldığında 500 mg viskoz bir sıvıdır. 50 mg (%10) doksisiklin hiklat içerir [57].



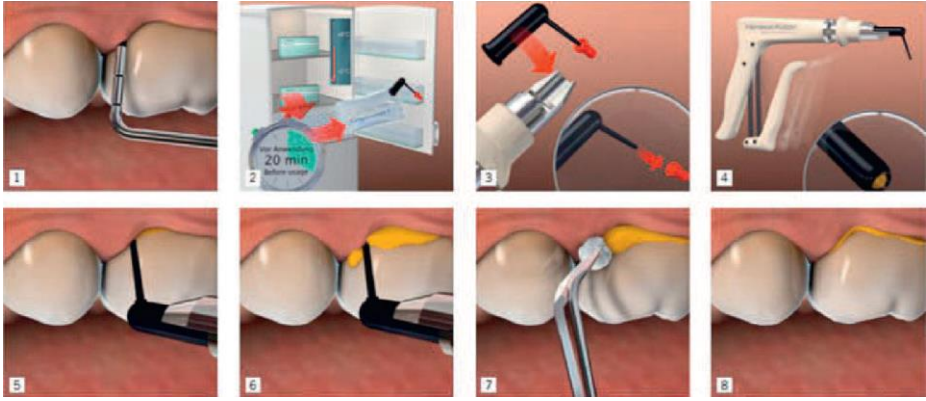
Şekil 7: A.Toz ve sıvı formdaki şırıngalar karıştırılır. B. Cep tam dolana kadar cebe enjekte edilir. Sonra siyanoakrilat veya benzeri bir yapıştırıcıyla kapatılır

Yavaş Salınımlı Ligosan

260 mg ligosan içeren 1,2,4,8,10,16'lı silindir kartuşlardan oluşur [58]. Cep içine uygulandıktan sonra 7 gün o bölgede fırçalama yapılmaz (Şekil 8, Şekil 9).



Şekil 8: Ligosan



Şekil 9: Ligosan uygulaması

4.2.2. Minosiklin İçeren Ajanlar

Minosiklin Mikroküreleri

Minosiklin tetrasiklin grubuna ait bir antibiyotiktir. Klinik çalışmalarda fırsatçı mikroorganizmaların büyümesini engellediği görülmüştür. Minosikline dirençli olan *Candida albicans* veya *S.aureus* sayısında değişiklik yoktur [59].

1 mg minosikline eşit minosiklin hidroklorüre eşit kartuş içeren bioabsorbable bir üründür. Minosiklin erişkin hastalarda SRP ve iyi oral hijyen uygulamalarına ek olarak cep derinliğinin azalması için uygulanır [59].

Hastalar 1 hafta sert ve yapışkan gıdalardan kaçınmalı ve 10 gün interproksimal temizlik yapmamalıdır. Minosiklin mikrokürelerinin çıkartılmasına gerek yoktur. Aşırı ısıdan kaçınmalıdır. Herhangi bir adhezive gerek yoktur [59,60].

Minosiklin mikrokürelerinin (Arestin) uygulanmak üzere hazırlanması Şekil 10'da gösterilmiştir [52].



Şekil 10: Arestin kartuş içinden direkt enjektöre çekilip cebe uygulanır.

4.2.3. Tetrasiklin Bazlı Ürünler

PerioCol-TC



Şekil 11: PerioCol- TC Fiber

PerioCol-TC flakonunda tip I kollajen (yaklaşık 25 mg) ve yaklaşık 2.0 mg tetrasiklin hidroklorür bulunur (bkz. şekil 11) [61]. 8-10 gün boyunca tetrasiklin salınımı olur. Fiberlerin dışarı çıkmasını engellemek için bir adheziv kullanılır. Yetişkin hastalarda SRP'ye ek olarak 5 mm veya daha fazla olan ceplere 3 ayda bir uygulanabilir. Çıkarılmasına gerek yoktur, kendisi rezorbe olur.

Periodontal Plus AB

Periodontal Plus AB, 25 mg fibriler kollajen ve 2 mg tetrasiklin hidroklorür içeren emilebilir bir tetrasiklin lifidir. 7 gün içinde cepte parçalanır. Aynı ayrı paketlenmiş ve ayrılabilir dört tane içeren bir şerit halinde paketlenmiş steril ürün paketleri Şekil 12'de gösterilmiştir [62]. Fiber,

periodontal cepte biyolojik olarak parçalanır. 10 gün dental adhezivlerle cep kapatılır [62].



Şekil 12: Periodontal Plus AB uygulaması

4.2.4. Metronidazol İçeren Ajanlar

Elyzol

Yağ bazlı, %25 jel içeren bir topikal ajandır.

Cep içine viskoz bir kıvamda uygulanır. Vücut ısısıyla sıvı hale geçer sonra suyla temas ettiğinde kristal oluşturur.

Son yıllarda lokal fiber sistemlerin, doksisiklin mikrokürelerinin ve minosiklin mikrokürelerinin rolünü araştıran çalışmalar Tablo 3, 4 ve 5’de belirtilmiştir [63].

Yazar, Yıl	Kullanılan ilaç	İlaç markası	Çalışma tasarımı	Denek sayısı	Çalışma süresi	Çıkarılan sonuç
Meharwad e ve ark., (2014) [64]	Tetrasiklin (TET) emdirilmiş kollajen lifleri	Periodont al Plus AB®	Split mouth	30 hastada 90 bölge	45 gün	Klinik ataşman seviyesinde kazanç ve sondalanabilir cep derinliğinde azalma olmuştur. DOS'taki leptin seviyesi 15. günde önemli ölçüde azaldı ama 45. günde neredeyse tedavi öncesi seviyelere geldi.
F.Y. Khan ve ark., (2015) [65]	Emilebilir kollajen bazlı TET lifleri	Periodont al Plus AB®	İn vivo çalışma	40	90 gün	TET fiberleri kullanılan grup 3 ay boyunca kontrole göre daha iyi sonuçlar göstermiştir.
Sachdeva ve ark., (2011) [66]	Biyolojik olarak parçalanabilir TET lifi	Periodont al Plus AB®	Split mouth	35	90 gün	Tek başına mekanik tedavisine göre ek antimikrobiyal tedavisi daha iyi sonuçlar göstermiştir.
Gill J.S. ve ark., (2011) [67]	TET lifleri ve ksantan bazlı klorheksidin jel	Periodont al Plus AB® ve Chlosite ®	Randomize split mouth	30	90 gün	TET lifleri KAS ve SD değerlendirmelerinde klorheksidin jele göre daha iyi sonuçlar vermiştir.
Chhina S. ve ark., (2015) [68]	TET lifleri	Periodont al Plus AB®	Randomize kontrollü	30	90 gün	Mekanik tedavi ile birlikte klinik ve biyokimyasal olarak olumlu sonuçlar alınmıştır.

Tablo 3: Son 10 yılda periodontal hastalıkların tedavisinde lokal fiber sistemlerin rolünü araştıran çalışmalar

Yazar, Yıl	Kullanılan ilaç	İlaç markası	Çalışma tasarımı	Denek sayısı	Çalışma süresi	Çıkarılan Sonuç
Moura L.A. ve ark., (2015) [69]	lokal doksisisiklin (L-lactide-co-glycolide) (PLGA) mikroküreleri	Belirtilmemiş	Pilot çalışma	19 cep	20	Çalışmanın 20. günü DOS'ta ilaç seviyesi önemli ölçüde azalmıştır. Kronik periodontitiste klinik parametreler iyileşmiştir
Rao S.K.ve ark., (2012) [70]	DOX mikroküreleri	Belirtilmemiş	Paralel, tek kör, randomize	14	180	Özellikle <i>P. gingivalis</i> 'te anlamlı bir düşüş olmuştur.
Gad H.A. ve ark., (2017) [71]	DOX hidroklorid ve metronidazol	Eczanede formüle edilmiş	İn vitro ve in vivo, split mouth	12	14	İki partikül de klinik parametrelerde iyileşme göstermiştir.

Tablo 4: Son 10 yılda periodontal hastalıkların tedavisinde doksisisiklin mikrokürelerinin rolünü araştıran çalışmalar

Yazar, Yıl	Kullanılan ilaç	İlaç markası	Çalışma tasarımı	Denek sayısı	Çalışma süresi	Çıkarılan Sonuç
Bland P.S.ve ark., (2010) [72]	Minosiklin hidroklorid mikroküreleri	Belirtilmem iş	Tek kör, randomize, paralel grup, faz 4 çalışma	127	30	Kırmızı kompleks bakteriler ve cep derinliği azalmıştır.
Chiappe V.B. ve ark (2015) [73]	Minosiklin mikrogranüller	Belirtilmem iş	Randomize klinik ve mikrobiyolojik çalışma	26	90	Sondlamada Kanama (SK), Sondlama cep Derinliği (SCD), Klinik Ataçman seviyelerinde (KAS) iyileşmeler ve kırmızı kompleks bakterilerinde düşüş olmuştur. <i>T. denticola</i> rekolonizasyonu gecikmiştir.
Srirangarajan S. ve ark., (2011) [74]	Minosiklin mikroküreleri ve minosiklin jel	Atridox	Randomize, split mouth	50	270	Plak indeksi ve gingival indekste iyileşmeler
Tabenski L. ve ark., (2017) [75]	Antimikrobiyal fotodinamik tedavi ve minosiklin mikroküreler	Helbo® Photodyna mic Systems ve Arestin	Randomize kontrollü	45	365	Periodontal hastalığın tedavisinde önemli bir ek fayda göstermedi.

Tablo 5 : Son 10 yılda periodontal hastalıkların tedavisinde minosiklin mikrokürelerinin rolünü araştıran çalışmalar

5. PERİ-İMLANT HASTALIKLARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Peri-implant hastalıklarda mikroorganizmaların etkili olma ihtimali ortaya çıktığı zamandan beri klinisyenler antimikrobiyal tedavi stratejileri denemiş ve önermişlerdir. Bu durumun en önemli nedeni, mekanik tedavinin implant yivlerindeki girintili yapı ve yüzey morfolojisinin, mikrofloranın inhibisyonunda yetersiz olabileceği yönündeki görüştür [76].

EFP (European Federation of Periodontology)'nin 2023 yılında yayınladığı periimplant hastalıkları önleme ve tedavi etmeye yönelik yayınlanan kılavuzda antibiyotik yönetiminin genel ilkeleri ve diş hekimliğinde

gereksiz antibiyotik kullanımını sınırlama şeklindeki halk sağlığı hedefine dayanmaktadır[77]. Sınırlamanın gerekçesi iki yönlüdür: Antibiyotik direncinin yayılmasıyla ilgili halk sağlığı hususları ve bireysel hasta mikrobiyomunun disbiyozu ile ilgili potansiyel bireysel zararlarıdır. Bir çalışmada, metronidazol alan hastaların %38’inde ve plasebo grubunun %31’inde bu tür yan etkiler gözlemlenmiştir [78]. Panelde, klinisyenlerin peri-implantitis tedavisinde sistemik antibiyotik kullanımından kaçınmaları ve bunu şiddet spektrumunun en uç vakalarıyla (ör. ≥ 7 mm derin cepler, yaygın süpürasyon) ve/veya iyi yanıt verebilecek ve zamanla korunabilecek çok sayıda ve/veya stratejik olarak etkilenen implantlarla sınırlamaları gerektiğini düşünmüştür (bu vakalarda önerilen protokol metronidazol 500 mg/8 saat/7 gün olacaktır). Ancak, kaybedilen implantların palyatif bakımında sistemik antimikrobiyal kullanımından kaçınılmalıdır [77].

Lokal veya sistemik antimikrobiyal kullanımıyla ilgili farklı protokoller vardır:

- Tedaviden 30 ve 90 gün sonra 1 mg minosiklin tek doz ve 3 mg polilaktid-ko-glikolid tedavi alanına submukozal yerleştirilir [76].
- Tek doz 1 mg minosiklin mikrokürecikleri uygulanır [79].
- 1 mg minosiklin mikroküreciklerinin tedaviden 180 ve 270 gün sonra kullanılır [80].
- % 8,5 (ağırlık) doksisisiklin ve %37 (ağırlık) polilaktid-ko-glikolid biyouyumlu bir çözücü olan N-metil-2-pirrolidon ile karıştırılarak topikal irrigasyon yapılır [81].

Tetrasiklin içeren fiberler, yavaş salınımlı doksisisiklin jel veya minosiklin mikro kürecikleri (**Şekil 14**) gibi lokal antimikrobiyaller kullanılabilir [82].



Şekil 14. Yavaş salınlı minosiklin mikroküreciklerinin peri-implant cebe uygulanması

Antibiyotiklerin peri-implant mukozitis tedavisinde kullanımı önerilmez [83-84]. Gennai ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği sistematik derleme, peri-implant mukoziti olan hastalarda sistemik antibiyotiklerin etkinliğini araştıran üç randomize kontrollü çalışmayı kapsamaktadır [85]. Bu çalışmalarda antibiyotik grubu, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla iyileşme göstermiştir. Örneğin, SK'da %5,97 azalma ($p = 0,012$), plak indeksinde %14,74 azalma ($p = 0,008$), ve SCD'de 1,8 mm azalma ($p < 0,001$) bildirilmiştir. Ancak bu iyileşmelerin klinik olarak hastalığın tamamen ortadan kalkmasına yol açmadığı ve tedaviye rağmen nadiren tam iyileşme sağlandığı bildirilmiştir.

Sistemik antibiyotiklerin submarginal enstrümantasyona katkısı üzerine yapılan çalışmalar, özellikle başlangıçta daha derin lezyonları olan vakalarda anlamlı fayda göstermiştir [87,88]. Bu faydalar, SCD azalması, SK düşüşü ve bazı durumlarda kemik seviyesinde iyileşmeyi içermektedir. Ancak, bu pozitif etkiler her hasta grubunda gözlenmemekte ve faydanın genelleştirilmesi zordur. Bu nedenle, sistemik antibiyotiklerin cerrahi olmayan tedavide rutin kullanımı önerilmemektedir.

Sistemik antibiyotikler mekanik tedaviden sonra peri-implant oluk sıvısında etkin antimikrobiyal seviyeye ulaşması için ve mekanik tedavinin

antibakteriyel etkisini arttırmak için kullanılırlar. Bir çalışmada peri-implant mukozitis tedavisinde 4 gün boyunca 500 mg azitromisin kullanılmıştır ancak klinik bir etki gözlenmemiştir [89].

Peri-implantitis birçok vakada *Fusobakterium spp* , *P. intermedia* gibi karışık anaerobik flora ile ilişkili bulunmuştur. Bu tür enfeksiyonlarda metronidazol/ornidazol gibi spesifik olarak anaeroblara etkili antimikrobiyal ajanlar en iyi seçimdir [90].

Mombelli ve Lang tarafından yapılan çalışmada [91] cep derinliği ≥ 5 olan, implant çevresinde kemik kaybı gözlenen, gram (-) anaerobik mikro flora sahip peri-implantitis hastalarına antimikrobiyal tedavi uygulanmıştır. Mekanik tedavi ardından 3 mm % 0,5 klorheksidin ile irrigasyon ve anaeroblara etkili sistemik bir antimikrobiyal ajan (10 gün boyunca 1 g ornidazol) uygulanmıştır. Tedaviden sonra sondalamada kanama skorlarının hızlı bir şekilde düştüğü, 1 yıllık gözlem sonucu ise kanama skorunun hastalık öncesinden daha düşük olduğu ve peri-implant cep derinliğinin anlamlı derece azaldığı bildirilmiştir.

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği 16.05.2023 tarihinde bir duyuru yayınlamıştır [92]. Ornidazole bağlı akut karaciğer hasarı ve toksik hepatit olguları Türkiye’den dünya geneline göre daha yoğun bildirilmiştir. Ornidazol genellikle ülkemizde kadın doğum uzmanları ve diş hekimleri reçete etmektedir.

Ege üniversitesi, İnönü Üniversitesi ve Ankara Üniversitesi’nin de aralarında bulunduğu aktif karaciğer transplantasyonu yapılan merkezlerde 2006-2023 yılları arasında ornidazol kullanan 82 hastada toksik hepatit gelişmiştir. bu hastalardan 44’ü sadece ornidazol diğerleri başka ilaçlar (NSAİİ, amoksisilin) ile kullanmışlardır. 9 hastada akut karaciğer yetmezliği gelişmiş. 4 hasta kaybedilmiştir ve 5 hastaya transplantasyon yapılmıştır. Transplantasyon hastalarının 2’si hayatını kaybetmiştir. Yaklaşık %11 karaciğer yetmezliği ve %5 ölüm oranı oldukça ciddi bir oran olduğu için benzer özellikler gösteren metronidazole de dikkat edilmelidir [92].

Waal ve arkadaşları [93], peri-implantitis tedavisinde sistemik antibiyotiklerin ek etkisini değerlendirmek için 122 implantlı 57 hastayı 3 ay süreyle takip etmiştir. Hastalar iki gruba ayrılmıştır: her iki grup mekanik debridman ve klorheksidin ile tedavi edilmiş, test grubuna ek olarak 7 gün boyunca amoksisilin ve metronidazol reçete edilmiştir. Her iki grupta da

belirgin klinik iyileşmeler gözlenmiş, ancak antibiyotik kullanımının birincil (kanama skorları) ya da ikincil (plak, cep derinliği, kemik seviyesi vb.) parametrelerde anlamlı ek bir fayda sağlamadığı saptanmıştır. Bu bulgular, sistemik antibiyotiklerin rutin kullanımını desteklememektedir.

Peri-implantitisin cerrahi tedavisinde, rekonstrüktif yaklaşımlar, implant yüzeyinin dekontaminasyonu ve sistemik/lokal antibiyotiklerin yardımcı kullanımı gibi ek prosedürler gündeme gelmektedir. Ancak sistemik antibiyotiklerin cerrahi tedaviye katkısına dair mevcut kanıtlar tutarsızdır. Teughels ve ark. [94] tarafından yapılan sistematik derleme, bu konuda net bir öneride bulunmanın mümkün olmadığını ortaya koymuştur.

Carcuac ve ark. [95] ile Hallstrom ve ark. [96] tarafından yapılan iki randomize kontrollü çalışmada, ameliyat öncesi ve sonrası sistemik antibiyotik kullanımı ile SCD, SK ve kemik seviyesi üzerindeki etkileri incelemiştir. Bu çalışmalarda sistemik antibiyotik uygulanan gruplarda hastalığın düzelme oranı sırasıyla % 56 ve % 46,7 iken, kontrol gruplarında bu oran % 29,2 ve % 25 olarak bulunmuştur. Ancak her iki çalışmada da metodolojik sınırlılıklar ve yanlılık riski mevcuttur. Kanıtların genel kalitesi düşük olduğundan, sistemik antibiyotiklerin cerrahiye yardımcı olarak kullanımı önerilmemektedir.

Lokal antibiyotiklerin cerrahi tedavide etkinliği de yeterli düzeyde desteklenmemektedir. Cha ve ark. [97] ile Emanuel ve ark. [98] tarafından yürütülen iki randomize kontrollü çalışmada, lokal minosiklin ve doksisisiklin uygulamalarının etkisini değerlendirmiştir. Ancak bu çalışmalar sınırlı hasta sayısına sahiptir ve sistemik antibiyotik kullanımının da eşlik ettiği protokoller nedeniyle, yerel uygulamanın bağımsız etkisini net bir şekilde ortaya koymak zordur. Bu nedenle, peri-implantitis cerrahi tedavisinde lokal antibiyotiklerin kullanımı konusunda kanıta dayalı bir öneride bulunmak için mevcut veriler yetersizdir.

SONUÇ

Dokulara invaze olmuş bakterilerin eliminasyonu için mekanik tedaviye ek olarak antibiyotikler kullanılır. Periodontal tedavilerde antibiyotikler sistemik ve lokal yolla uygulanabilir. Tedavide hastanın sistemik durumu ve bakteri türü göz önünde bulundurularak uygun antibiyotik seçimi önemlidir. Sistemik antibiyotikler genel bakteri eliminasyonunda avantajlı iken lokal

antibiyotikler hastalıklı bölgeye direkt uygulandığı için avantajlıdır. Antibiyotik tedavisi uygulanırken mikrobiyal direnç gelişebileceği ve yan etkiler gözlenebileceği unutulmamalıdır. Periodontal tedavilerde ek antibiyotik kullanımının klinik ve mikrobiyolojik faydalarını gösteren çalışmalar olsa da güncel veriler rutin tedavi protokolü olarak kullanılmasını desteklememektedir.

KAYNAKÇA

1. Ciancio SG, A.J. Systemic Antiinfective Therapy for Periodontal Diseases. In: Newman and Carranza's Clinical Periodontology. 13th ed. p. 2999–3031.
2. Rams TE, Slots J. Antibiotics in periodontal therapy: an update. *Compend Contin Educ Dent*. 1992;13:1130.
3. DeRouen TA, Hujoel PP, Manel LA. Statistical issues in periodontal research. *J Dent Res*. 1995;74:1731–7.
4. Weinberg M, Froum SJ. İlaç reçeteleme için kanıta bağlı teori. In: Bolgöl B, editor. *Dişhekimliği'nde İlaç Kullanım ve Reçete Rehberi*. 6. Baskı. p. 125–45.
5. Sandallı P. Periodontolojide İlaçlar ve Diğer Terapötik Yardımcılar. In: *Periodontoloji*. 2007. p. 269–77.
6. Weinberg M, Froum SJ. Formül Bölümleri. In: Bolgöl B, editor. *Dişhekimliği'nde İlaç Kullanımı ve Reçete Rehberi*. Bölüm 4. p. 41–104.
7. Akkan AG. Antibiyotiklerin Sınıflandırılmaları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu; 2-3 Mayıs 1997; İstanbul. p. 53–62.
8. Patil S, Rao RS, Sanketh DS, Amrutha N. Microbial flora in oral diseases. *J Contemp Dent Pract*. 2013;14(6):1202–8.
9. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134–44.
10. Struzycka I. The oral microbiome in dental caries. *Pol J Microbiol*. 2014;63(2):127–35.
11. Komiyama EY, Lepasqueur LS, Yassuda CG, Samaranayake LP, Parahitiyawa NB, Balducci I, et al. Enterococcus species in the oral cavity: prevalence, virulence factors and antimicrobial susceptibility. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163001.
12. Keçeli HG, Hatipoğlu H, Aydemir H. Diş Hekimliği ve Enfektif Endokardit: Güncel Bir Bakış. *EÜ Dişhek Fak Derg*. 2013;34(1):17–26.
13. Dayer M, Thornhill M. Is antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis worthwhile? *J Infect Chemother*. 2018;24(1):18–24.

14. Prevention of rheumatic fever and bacterial endocarditis through control of streptococcal infections. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1956;25(12 Suppl):365–9.
15. Özdemir S. Nadir rastlanan enfektif endokardit etkenlerinin araştırılması: HACEK grubu mikroorganizmalar, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella* türleri ve *Bartonella* türleri [doktora tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2012.
16. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1230–9.
17. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, DeSimone DC, Kazi DS, et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(20):e963–78.
18. Hollingshead CM, Brizuela M. Antibiotic Prophylaxis in Dental and Oral Surgery Practice. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587360/>
19. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic/antimicrobial resistance [Internet]. [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/>
20. Van Winkelhoff AJ, Gonzales DH, Winkel EG, et al. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis: a comparison between the Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol.* 2000;27:79–86.
21. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy: a systematic review. *Ann Periodontol.* 2003;8:115.
22. Clerehugh V, Tugnait A, Genco RO. Periodontal hastalıklarda antimikrobiyal tedavinin rolü. In: Akçakanat EG, editor. *Her Yönüyle Periodontoloji*. Wiley-Blackwell; 2015. p. 98–100.
23. Tatakis DN, Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis. I. Background review and rationale. *J Clin Periodontol.* 2004;31:220.

- 24.Christersson LA, Slots J, Rosling BG, et al. Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1985;12:465.
- 25.Ciancio SG. Use of antibiotics in periodontal therapy. In: Newman MG, Goodman A, editors. *Antibiotics in Dentistry.* Chicago: Quintessence; 1983.
- 26.Gibson W. Antibiotics and periodontal disease: a selective review of the literature. *J Am Dent Assoc.* 1982;104:213.
- 27.Jorgensen MG, Slots J. Practical antimicrobial periodontal therapy. *Compend Contin Educ Dent.* 2000;21:111.
- 28.Walker CB. The acquisition of resistance of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontol 2000.* 1996;10:79.
- 29.Rams TE, Feik D, Slots J. Ciprofloxacin/metronidazole treatment of recurrent adult periodontitis. *J Dent Res.* 1992;71:319.
- 30.Walker C, Thomas J. The effect of subantimicrobial doses of doxycycline on the microbial flora and antibiotic resistance in patients with adult periodontitis. Presented at the annual meeting of the American Academy of Periodontology; 1998; Boston.
- 31.Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, et al. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J Periodontol.* 2000;71:521.
- 32.Lee HM, Ciancio SG, Tuter G, et al. Subantimicrobial dose doxycycline efficacy as a matrix metalloproteinase inhibitor in chronic periodontitis is enhanced when combined with a non-steroidal anti-inflammatory drug. *J Periodontol.* 2004;75:453.
- 33.Alger FA, Solt CW, Vuddhankanok S, et al. The histologic evaluation of new attachment in periodontally diseased human roots treated with tetracycline hydrochloride and fibronectin. *J Periodontol.* 1990;61:447.
- 34.Bader HI, Goldhaber P. The passage of intravenously administered tetracycline into the gingival sulcus of dogs. *J Oral Ther Pharmacol.* 1968;2:324.
- 35.Ciancio SG. Antiseptics and antibiotics as chemotherapeutic agents for periodontitis management. *Compend Contin Educ Dent.* 2000;21:59.

- 36.Ciancio SG, Slots J, Reynolds HS, et al. The effect of short-term administration of minocycline HCl on gingival inflammation and subgingival microflora. *J Periodontol.* 1982;53:57.
- 37.Greenstein G. The role of metronidazole in the treatment of periodontal diseases. *J Periodontol.* 1993;64:1.
- 38.Loizdan J, Sheiham A, Pearlman BA, et al. The use of nitroimidazole in the treatment of acute ulcerative gingivitis: a double-blind controlled trial. *Br Dent J.* 1971;130:294.
- 39.Lekovic V, Kenney EB, Carranza FA Jr, et al. Effect of metronidazole on human periodontal disease: a clinical and microbiologic study. *J Periodontol.* 1983;54:476.
- 40.Offenbacher S, Braswell L, Loos A, et al. Effects of flurbiprofen on the progression of periodontitis in *Macaca mulatta*. *J Periodontal Res.* 1987;22:473.
- 41.Bueno L, Walker C, van Ness W, et al. Effect of Augmentin on microbiota associated with refractory periodontitis. *J Dent Res.* 1988;67:246.
- 42.Tyler K, Walker CB, Gordon J, et al. Evaluation of clindamycin in adult refractory periodontitis: antimicrobial susceptibilities. *J Dent Res.* 1985;64:360.
- 43.Walker CB. Selected antimicrobial agents: mechanisms of action, side effects and drug interactions. *Periodontol 2000.* 1996;10:12.
- 44.Schreier J, Nissen D. Mosby's GenRx: A Comprehensive Reference for Generic and Brand Prescription Drugs. St. Louis: Mosby; 2001.
- 45.Blandizzi C, Tecla M, Lupetti A, et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin in patients affected by chronic inflammatory periodontal diseases. *J Periodontol.* 1999;70:960.
- 46.Hoepelman IM, Schneider MM. Azithromycin: the first of the tissue-selective azalides. *Int J Antimicrob Agents.* 1995;5:145.
- 47.Malizia T, Tejada MR, Ghelardi E, et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin. *J Periodontol.* 1997;68:1206.
- 48.Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012;366:1881–1890.
- 49.Van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in the Netherlands and Spain. *J Clin Periodontol.* 2005;32:893–898.

- 50.Lu H, He L, Jin D, Zhu Y, Meng H. The effect of adjunctive systemic antibiotics on microbial populations compared to scaling and root planing alone for the treatment of periodontitis: a pilot randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2022;93(4):570–583.
- 51.Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2020;47:212–281. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13264>
- 52.Wolf HF, Hassell TM. *Color Atlas of Dental Hygiene: Periodontology*. 1st ed. Stuttgart, Germany: Thieme; 2006.
- 53.Sakellari D, Goodson JM, Socransky SS, et al. Concentration of three tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol*. 2000;27:53–60.
- 54.Stoller NH, Johnson LR, Trapnell S, et al. The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery system containing doxycycline compared to systemically delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva, and serum. *J Periodontol*. 1998;69:1085–1091.
- 55.Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. The role of controlled drug delivery for periodontitis. *J Periodontol*. 2000;71:125–140.
- 56.Greenstein G. The use of surrogate variables to reflect long-term tooth survivability. *J Periodontol*. 2005;76:1398–1402.
- 57.Ciancio SG, Mariotti AJ. Locally delivered, controlled-release antimicrobials. In: Newman and Carranza's *Clinical Periodontology*. 13th ed. Chapter 53.
- 58.Heraeus Kulzer. Ligosan Slow Release in einer Packung. https://www.zm-online.de/markt/heraeus-kulzer/produkte/Ligosan-Slow-Release-in-Einer-Packung_69583.html.
- 59.OraPharma, Inc. Arestin package insert. Horsham, PA. 2012. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050781s019lbl.pdf.
- 60.Tolmar Inc. Atridox package insert. Fort Collins, CO. 2011. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/050751s015lbl.pdf.

- 61.Eucare Pharmaceuticals Ltd. Dental regeneration concepts. Chennai, India.
<http://www.eucare.in/dentalregeneration-concepts.html>.
- 62.Gill JS, Bharti V, Gupta H, Gill S. Non-surgical management of chronic periodontitis with two local drug delivery agents – a comparative study. *J Clin Exp Dent*. 2011;3(5):424–429.
- 63.Sholapurkar, A., Sharma, D., Glass, B., Miller, C., Nimmo, A., & Jennings, E. Professionally delivered local antimicrobials in the treatment of patients with periodontitis—A narrative review. *Dent. J*. 2021; 9 (2).
- 64.Meharwade VV, Gayathri GV, Mehta DS. Effects of scaling and root planing with or without a local drug delivery system on the gingival crevicular fluid leptin level in chronic periodontitis patients: A clinico-biochemical study. *J Periodontal Implant Sci*. 2014;44:118-25.
- 65.Khan FY, Jan SM, Mushtaq M. Clinical utility of locally-delivered collagen-based biodegradable tetracycline fibers in periodontal therapy: An in vivo study. *J Investig Clin Dent*. 2014;6:307-12.
- 66.Sachdeva S, Agarwal V. Evaluation of commercially available biodegradable tetracycline fiber therapy in chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(2):130-4. doi:10.4103/0972-124X.84381.
- 67.Gill JS, Bharti V, Gupta H, Gill S. Non-surgical management of chronic periodontitis with two local drug delivery agents: A comparative study. *J Clin Exp Dent*. 2011;3:424-9.
- 68.Chhina S, Rathore AS, Juneja S. Alpha-2-Macroglobulin levels in gingival crevicular fluid pre- and post-scaling and root planing with adjunctive tetracycline fibers in chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *J Contemp Dent Pract*. 2015;16:474-8.
- 69.Moura LA, Ribeiro FV, Aiello TB, Duek EADR, Sallum EA, Junior FHN, et al. Characterization of the release profile of doxycycline by PLGA microspheres adjunct to non-surgical periodontal therapy. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2015;26:573-84.
- 70.Rao SK, Setty S, Acharya AB, Thakur SL. Efficacy of locally-delivered doxycycline microspheres in chronic localized periodontitis and on *Porphyromonas gingivalis*. *J Investig Clin Dent*. 2011;3:128-34.

71. Gad HA, Kamel AO, Ezzatt OM, El Dessouky HF, Sammour OA. Doxycycline hydrochloride-metronidazole solid lipid microparticles gels for treatment of periodontitis: Development, in-vitro and in-vivo clinical evaluation. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14:1241-51.
72. Bland PS, Goodson JM, Gunsolley JC, Grossi SG, Otomo-Corgel J, Doherty F, et al. Association of antimicrobial and clinical efficacy: Periodontitis therapy with minocycline microspheres. *J Int Acad Periodontol.* 2010;12:11-9.
73. Chiappe VB, Gómez MV, Rodríguez C, Fresolone M, Romanelli HJ. Subgingivally applied minocycline microgranules in subjects with chronic periodontitis: A randomized clinical and microbiological trial. *Acta Odontol Latinoam.* 2015;28:122-31.
74. Srirangarajan S, Mundargi RC, Ravindra SB, Setty S, Aminabhavi TM, Thakur S. Randomized, controlled, single-masked, clinical study to compare and evaluate the efficacy of microspheres and gel in periodontal pocket therapy. *J Periodontol.* 2011;82:114-21.
75. Tabenski L, Moder D, Cieplik F, Schenke F, Hiller K-A, Buchalla W, et al. Antimicrobial photodynamic therapy vs. local minocycline in addition to non-surgical therapy of deep periodontal pockets: A controlled randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2017;21:2253-64.
76. Renvert, S., Lessem, J., Dahlen, G., Renvert, H., & Lindahl, C. Mechanical and repeated antimicrobial therapy using a local drug delivery system in the treatment of peri-implantitis: A randomized clinical trial. *Journal of Periodontology*, 2008; 79(5), 836–844.
77. Blanco C, Pico A, Dopico J, Gandara P, Blanco J, Linares A. Adjunctive benefits of systemic metronidazole on non-surgical treatment of peri-implantitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 2022;49(1):15–27. doi:10.1111/jcpe.13564
78. Herrera, D., Berglundh, T., Schwarz, F., Chapple, I., Jepsen, S., Sculean, A., Kebschull, M., Papapanou, P. N., Tonetti, M. S., Sanz, M., & on behalf of the EFP workshop participants and methodological consultant. Prevention and treatment of peri-implant diseases—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 2023;50(Suppl. 26), 4–76.

- 79.Schar, D., Ramseier, C. A., Eick, S., Arweiler, N. B., Sculean, A., & Salvi, G. E. Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: Six-month outcomes of a prospective randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 2013; 24, 104–110.
- 80.Salvi, G. E., Persson, G. R., Heitz-Mayfield, L., Frei, M., & Lang, N. P. Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: Clinical and radiographic outcomes. *Clinical Oral Implants Research*, 2007; 18, 281–285.
- 81.Bucher, A., Kleinheinz, J., Meyer, U., & Joos, U. Treatment of severe peri-implant bone loss using autogenous bone and a bioabsorbable polymer that delivered doxycycline (Atridox). *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2004; 42, 454–456.
- 82.Renvert, S., & Polyzois, I. Treatment of pathologic peri-implant pockets. *Periodontology 2000*, 2018; 76, 180–190.
- 83.Domisch, H., Hoedke, D., Vallès Vegas, C., Vilarrasa, J., Jepsen, S., & Pascual La Rocca, A. Efficacy of chemical approaches during non-surgical sub-marginal instrumentation in the management of peri-implant mucositis: A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 2023; 50(Suppl. 26), 146–160.
- 84.Renvert, S., Lessem, J., Dahlen, G., Lindahl, C., & Svensson, M. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2006; 33(5), 362–369.
- 85.Gennai, S., Bollain, J., Ambrosio, N., Marruganti, C., Graziani, F., & Figuro, E. Efficacy of adjunctive measures in peri-implant mucositis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2023; 50(Suppl. 26), 161–187. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13791>
- 86.Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Berglundh, T., Sculean, A., Tonetti, M. S., & EFP workshop Participants Methodological Consultants. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of Clinical Periodontology*, 2020; 47, 4–60.

87. Blanco, C., Pico, A., Dopico, J., Gandara, P., Blanco, J., & Linares, A. Adjunctive benefits of systemic metronidazole on non-surgical treatment of peri-implantitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2022;49(1), 15–27.
88. Shibli, J. A., Ferrari, D. S., Siroma, R. S., Figueiredo, L. C., Faveri, M., & Feres, M. Microbiological and clinical effects of adjunctive systemic metronidazole and amoxicillin in the non-surgical treatment of peri-implantitis: 1-year follow-up. *Brazilian Oral Research*, 2019; 33(Suppl. 1), e080.
89. Hallstrom, H., Persson, G. R., Lindgren, S., Olofsson, M., & Renvert, S. Systemic antibiotics and debridement of peri-implant mucositis: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2012; 39, 574–581.
Mombelli, A. Microbiology and antimicrobial therapy of peri-implantitis. *Periodontology 2000*, 2002; 28, 177–189.
90. Mombelli, A., & Lang, N. P. Antimicrobial treatment of peri-implant infections. *Clinical Oral Implants Research*, 1992; 3, 162–168.
91. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği. (2025, August 4). <https://www.tjod.org/31052023/>
92. De Waal, Y. C. M., Vangsted, T. E., & Van Winkelhoff, A. J. Systemic antibiotic therapy as an adjunct to non-surgical peri-implantitis treatment: A single-blind RCT. *Journal of Clinical Periodontology*, 2021;48, 996–1006. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13464>
93. Teughels, W., Seyssens, L., Christiaens, V., Temmerman, A., Castro, A., & Cosyn, J. Adjunctive locally and systemically delivered antimicrobials during surgical treatment of peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2023; 50(Suppl. 26), 359–372.
94. Carcuac, O., Derks, J., Charalampakis, G., Abrahamsson, I., Wennstrom, J., & Berglundh, T. Adjunctive systemic and local antimicrobial therapy in the surgical treatment of peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Dental Research*, 2016; 95(1), 50–57.
95. Hallstrom, H., Persson, G. R., Lindgren, S., & Renvert, S. Open flap debridement of peri-implantitis with or without adjunctive systemic antibiotics: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 2017; 44(12), 1285–1293.

96. Cha, J. K., Lee, J. S., & Kim, C. S. Surgical therapy of peri-implantitis with local minocycline: A 6-month randomized controlled clinical trial. *Journal of Dental Research*, 2019; 98(3), 288–295.
97. Emanuel, N., Machtei, E. E., Reichart, M., & Shapira, L. D-PLEX500: A local biodegradable prolonged release doxycycline-formulated bone graft for the treatment for peri-implantitis: A randomized controlled clinical study. *Quintessence International*, 2020;51(7), 546–553.

CHAPTER 4

PREGNANCY AND THROMBOCYTOPENIA

Assoc. Prof. MD Hatice TERZİ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17176149>

¹ Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Hematology, Sivas, Türkiye, dr.terzi@hotmail.com ORCID ID: 0000-0003-3471-1305

INTRODUCTION

Pregnancy is a period that leads to various physiological changes in women, during which significant alterations, particularly in the hematological system, are observed. One of the changes during this period is the variation in platelet count. Thrombocytopenia is the second most common hematological abnormality in pregnancy after anemia, affecting approximately 8-10% of pregnancies (Asif & Hassan, 2017; Park, 2022). This condition can arise from various causes, ranging from benign disorders to life-threatening diseases (Palta ve Dhiman, 2016). However, pregnancy-associated thrombocytopenia is not limited to a reduction in platelet count; it may also manifest as an indicator of various pathological conditions. Thrombocytopenia is a platelet count falling below the lower normal limit (typically $<150,000/\mu\text{L}$) (Gauer & Whitaker, 2022). Thrombocytopenia in pregnancy typically follows a benign course; however, in some cases, it may be an indicator of serious clinical conditions. For instance, life-threatening pathologies such as pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) can lead to thrombocytopenia. Nonetheless, it is observed that thrombocytopenia in pregnancy is more commonly associated with less severe hematological disorders, such as idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) (Ahmad & Shamsi, 2018).

This section will comprehensively address the etiology, diagnostic process, clinical management, and treatment options of thrombocytopenia in pregnancy. It should be noted that thrombocytopenia may not only be pregnancy-related but can also result from a pre-existing condition. In this context, managing thrombocytopenia during pregnancy is a complex process that requires a multidisciplinary approach involving careful monitoring and treatment strategies.

1. EPIDEMIOLOGY OF THROMBOCYTOPENIA IN PREGNANCY

Gestational thrombocytopenia is a common condition with a global prevalence of 8.4% (Mohseni et al., 2019). Studies report that the prevalence rates vary between 4.2% and 7.7% (Varghese et al., 2016; Sumathy et al., 2019). Gestational thrombocytopenia accounts for 61.5-78.9% of cases, making it the most prevalent cause (Chandil et al., 2020; Sumathy et al., 2019). Other causes

include hypertensive disorders of pregnancy, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), and infections (Varghese et al., 2016; Chandil et al., 2020).

2. CAUSES OF THROMBOCYTOPENIA IN PREGNANCY

Gestational thrombocytopenia is a condition that can develop due to various etiological factors (Ahmad & Shamsi, 2018). This condition can arise due to physiological changes, but may manifest in multiple pathological diseases. While gestational thrombocytopenia often develops as a natural course of pregnancy, pregestational diseases can also trigger this condition (Joshi & Panchbudhe, 2022). The primary causes of thrombocytopenia in pregnancy are as follows:

2.1. Gestational Thrombocytopenia: Gestational thrombocytopenia is the most common cause of thrombocytopenia during pregnancy, typically occurring in the second and third trimesters. It accounts for approximately 75% of all cases (Ahmad & Shamsi, 2018). This condition generally follows a benign course and typically resolves spontaneously within a few weeks postpartum. It is believed that alterations in placental blood flow and cellular regeneration processes may affect platelet production, leading to the development of this condition.

2.2. Hypertensive Disorders of Pregnancy: Preeclampsia, eclampsia, and other hypertensive disorders of pregnancy represent another significant group of conditions that can cause thrombocytopenia. Preeclampsia and eclampsia are characterized by high blood pressure, proteinuria, and organ damage during pregnancy. These conditions can lead to microvascular damage, resulting in platelet destruction and thrombocytopenia. Preeclampsia and conditions such as HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) can have severe implications for both maternal and fetal health (Varghese et al., 2016).

2.3. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP): ITP is a disease that leads to thrombocytopenia and can also occur during pregnancy. It is characterized by the immune system producing antibodies against the body's platelets, which prematurely destroy them. In pregnancy, ITP typically poses less risk to maternal health; however, in some cases, it can have adverse effects

on the fetus. Management of ITP during pregnancy involves monitoring platelet count and providing treatment when necessary (Chandil et al., 2020; Dahiphale et al., 2024). It can often cause platelet counts to drop below 30,000/mm³, increasing the risk of bleeding.

2.4. Infections: Infections during pregnancy are another significant factor in thrombocytopenia. Viral infections, in particular, can reduce platelet count. Pathogens such as cytomegalovirus (CMV), rubella, hepatitis, HIV, and the dengue virus are among the infections that may contribute to thrombocytopenia. These infections can lead to thrombocytopenia by suppressing platelet production or through immune-mediated platelet destruction (Shimanovsky et al., 2016).

2.5. Autoimmune Diseases: Lupus and other autoimmune diseases are rare causes of thrombocytopenia during pregnancy (Xu et al., 2016). In autoimmune diseases, the immune system attacks the body's tissues, destroying platelets. These conditions can pose significant maternal and fetal health risks during pregnancy (Cheng et al., 2024).

2.6. Medications and Toxic Effects: Certain medicines used during pregnancy can also lead to thrombocytopenia. Specifically, anticoagulants such as heparin can cause heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in pregnant women (Nekooghadam et al., 2023). Additionally, some chemotherapy drugs and antibiotics can negatively affect platelet production, leading to thrombocytopenia.

2.7. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC): Conditions such as sepsis, placental abruption, or amniotic fluid embolism can lead to thrombocytopenia due to widespread coagulation activation and platelet consumption (Oğuz et al., 2024).

2.8. Other Rare Conditions: Thrombotic microangiopathic diseases, such as thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), are rare etiological factors that can lead to thrombocytopenia during pregnancy. These conditions are associated with microvascular obstructions and abnormal platelet clotting, which can result in the development of thrombocytopenia (Vahed et al., 2021).

3. CLINICAL FINDINGS

Gestational thrombocytopenia can present with a wide range of clinical findings, from an asymptomatic course to severe bleeding. A platelet count of $<10\text{-}20 \times 10^9/\text{L}$, along with risk factors such as advanced maternal age and a history of previous minor bleeding, plays a significant role in determining the severity of the clinical condition (Kohli & Chaturvedi, 2019). Certain etiological factors, particularly HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count), may pose significant threats to maternal and fetal health, making differential diagnosis crucial (Pishko et al., 2020). Gestational thrombocytopenia is often asymptomatic and is typically detected during routine blood tests. However, the following findings may be observed:

3.1. Petechiae, Purpura, and Ecchymosis: Thrombocytopenia can cause disruptions in the coagulation mechanisms, which may manifest as bruising (ecchymosis) and small hemorrhages (purpura, petechiae) on the skin.

3.2. Mucosal Bleeding: In thrombocytopenia, bleeding control is impaired, leading to an increased tendency for bleeding on mucosal surfaces. Mucosal bleeding can include epistaxis, oral and gingival bleeding, and vaginal bleeding.

3.3. Hematomas: Hematomas are fluid-filled sacs resulting from blood accumulation between tissues. In pregnancy, hematomas are often associated with placental implantation issues, hypertensive disorders of pregnancy, or bleeding disorders. Hematomas can occur at any stage of pregnancy, but they are especially common in the first trimester due to the risk of miscarriage.

3.4. Organ Dysfunction in Severe Cases (DIC or HELLP Syndrome): Organ dysfunction may occur in severe cases, particularly in conditions like disseminated intravascular coagulation (DIC) or HELLP syndrome, where maternal and fetal health can be significantly compromised.

3.5. Hypersplenism (Splenomegaly): Splenomegaly can lead to the excessive destruction of platelets, contributing to thrombocytopenia.

4. DIAGNOSIS

Diagnosing thrombocytopenia in pregnancy is confirmed through clinical findings, laboratory tests, and etiological investigations (Pishko et al., 2020; Gauer & Whitaker, 2022). The main steps to consider during the diagnostic process are as follows:

4.1. Complete Blood Count (CBC): The first step in diagnosing thrombocytopenia is the routine CBC performed during pregnancy. A platelet count below $150,000/\text{mm}^3$ is considered thrombocytopenia, and a decrease in platelet count indicates the presence of thrombocytopenia.

4.2. Peripheral Blood Smear: The morphological characteristics of platelets can help determine the underlying cause of thrombocytopenia. Platelet size reduction or abnormalities in shape may indicate certain pathological conditions.

4.3. Liver Function Tests: If hypertensive disorders of pregnancy or HELLP syndrome are suspected, liver enzymes (AST, ALT) and bilirubin levels should be measured. HELLP syndrome is characterized by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count.

4.4. Renal Function Tests: Renal function may also be affected in conditions like preeclampsia. Measurement of serum creatinine and urea levels is essential to assess kidney damage.

4.5. Coagulation Tests (PT, aPTT): Suppose a severe coagulation disorder, such as thrombotic microangiopathic disease (TTP) or disseminated intravascular coagulation (DIC), is suspected. In that case, we should perform coagulation tests, including PT, aPTT, fibrinogen, and D-dimer levels.

4.6. Circulating Antibodies: If immune thrombocytopenic purpura (ITP) is suspected, the presence of antibodies targeting platelets can be investigated. In ITP, the immune system produces antibodies against platelets, destroying them. An Antinuclear Antibody (ANA) test can determine if autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE), contribute to the development of thrombocytopenia.

4.7. Infection Tests: Thrombocytopenia due to viral infections in pregnancy can develop. Serological tests or PCR assays may be conducted for cytomegalovirus (CMV), rubella, hepatitis, HIV, and dengue virus.

4.8. Ultrasonography and Fetal Monitoring: Fetal monitoring is crucial for cases of severe thrombocytopenia and pregnancy-associated hypertensive disorders. Ultrasound should be used to assess fetal growth, amniotic fluid volume, and placental location. Additionally, uterine artery blood flow can be monitored through Doppler ultrasonography.

4.9. Bone Marrow Aspiration and Biopsy: If the diagnosis remains uncertain after other tests and the thrombocytopenia is severe, bone marrow examination may be necessary.

5. TREATMENT AND MANAGEMENT

Thrombocytopenia in pregnancy typically follows a mild course and may not require treatment. However, treatment and management strategies may vary depending on the severity of thrombocytopenia and the underlying causes. The treatment of thrombocytopenia must be safe for both the mother and the fetus and compatible with the course of the pregnancy (Gauer & Whitaker, 2022).

5.1. Gestational thrombocytopenia

Gestational thrombocytopenia does not require treatment. Monitoring of platelet count is usually sufficient. In most cases, platelet counts return to normal after delivery. However, additional treatment may be necessary if the platelet count drops below $100,000/\text{mm}^3$ and bleeding symptoms arise (Park, 2022; Bergmann & Rath W, 2015).

5.2. Treatment of ITP (Gauer & Whitaker, 2022):

5.2.1. Steroids: Corticosteroids, such as prednisone, can increase platelet production and suppress antibodies.

5.2.2. IVIg (Intravenous Immunoglobulin): It is preferred in cases where steroid treatment is ineffective or in cases with a high risk of severe bleeding.

5.2.3. Platelet Transfusion: Platelet transfusion may be necessary if there is a severe risk of bleeding with very low platelet counts (below 10,000/mm³).

5.2.4. Splenectomy: Rarely, in cases unresponsive to other treatments, splenectomy may be considered; however, this is generally not preferred during pregnancy.

5.3. Treatment of Preeclampsia (Sharma et al.,2024):

Preeclampsia can lead to serious complications, so treatment and management strategies must be carefully selected. The primary goal in the treatment of preeclampsia is to control blood pressure, prevent organ damage, and safely terminate the pregnancy (Gauer & Whitaker, 2022).

5.3.1. Monitoring and Follow-up: Mild preeclampsia is typically defined by a blood pressure greater than 140/90 mmHg and protein excretion in the urine exceeding 300 mg/g. In this case, monitoring of both the mother and the fetus is crucial. If preeclampsia is severe, more frequent pregnancy follow-up is necessary. Close monitoring of the mother and fetus should be conducted, emphasizing the ultrasound evaluation of fetal well-being.

5.3.2. Blood Pressure Management: If blood pressure exceeds 160/110 mmHg, antihypertensive treatment should be initiated. Typically, medications such as labetalol, methyldopa, or nifedipine are preferred. Labetalol reduces blood pressure through both beta-blocker and alpha-blocker effects. Nifedipine is an effective antihypertensive agent as a calcium channel blocker. Methyldopa is an orally administered antihypertensive medication and is considered safe during pregnancy.

5.3.3. Anticonvulsant Treatment: Preeclampsia increases the risk of eclampsia (the development of seizures during cesarean section or delivery). To prevent eclampsia, magnesium sulfate therapy is commonly used. Magnesium sulfate is effective in preventing seizures and may also help lower blood pressure. Magnesium sulfate is preferred in severe forms of preeclampsia, particularly for seizure prevention. This treatment is typically continued for 24-48 hours postpartum.

5.3.4. Delivery and Termination of Pregnancy: In the treatment of preeclampsia, termination of pregnancy is often the most effective treatment method. In mild preeclampsia, if the pregnancy continues beyond 37 weeks, delivery may be recommended. In severe preeclampsia, termination of pregnancy may be necessary in the presence of developing complications or deterioration of fetal well-being. In such cases, delivery should be planned to ensure the safety of both the mother and the fetus.

5.4. Treatment of HELLP Syndrome (Fogerty, 2020):

HELLP syndrome represents a much more severe condition that can arise as a complication of preeclampsia. HELLP stands for Hemolysis (red blood cell breakdown), Elevated Liver enzymes, and Low Platelets, and is typically associated with severe preeclampsia.

5.4.1. Effective Monitoring: Patients with HELLP syndrome should be promptly hospitalized and closely monitored. Liver enzymes, platelet count, and hematologic parameters should be regularly checked.

5.4.2. Monitoring of Bleeding and Organ Damage: In HELLP syndrome, the bleeding risk must be monitored to prevent organ damage. A low platelet count can increase the tendency to bleed, which may require platelet transfusions.

5.4.3. Delivery and Termination of Pregnancy: The only effective treatment for HELLP syndrome is typically delivery, as continuing the pregnancy increases the risks to both the mother and the fetus.

5.4.4. Delivery Planning: If the patient's condition is stable and the pregnancy is beyond 34 weeks, delivery can be performed immediately.

However, if the pregnancy is less than 34 weeks, the timing of delivery should be decided based on the condition of the mother and fetus.

5.4.5. Cesarean Section: In women with HELLP syndrome, cesarean section may be preferred as the mode of delivery. It may be safer to opt for a cesarean to prevent further progression of organ damage and to minimize bleeding risks during labor.

5.4.6. Support of Liver and Kidney Function: Elevated liver enzymes in HELLP syndrome can lead to severe organ damage. Therefore, liver function should be regularly monitored, and supportive treatments should be implemented.

5.4.7. Kidney Function: Kidney function should be closely monitored due to the risk of renal failure. If necessary, supportive treatments such as hemodialysis should be considered.

5.4.8. Blood Transfusions: In HELLP syndrome with low platelet count, the risk of bleeding is elevated, which may require platelet transfusions. Plasma therapy or red blood cell transfusions may also be administered if necessary.

5.4.9. Magnesium Sulfate and Anticonvulsant Therapy: Magnesium sulfate prevents preeclampsia and HELLP syndrome seizures. Additionally, antihypertensive treatment may be required to provide potential protective therapy for both the mother and fetus.

5.5. Treatment of Infection-Related Thrombocytopenia: Viral (CMV, HIV, Hepatitis) or bacterial infections can cause thrombocytopenia. Treating the underlying disease is crucial in managing thrombocytopenia. For example, the infection should be treated in cases of virus-induced thrombocytopenia. Depending on the infectious agent, antiviral therapy or antibiotics may be used.

CONCLUSION

Thrombocytopenia in Pregnancy typically presents as gestational thrombocytopenia and, in most cases, does not lead to serious complications.

However, underlying conditions such as preeclampsia or immune thrombocytopenic purpura (ITP) may require closer monitoring and specialized management. The management of thrombocytopenia during pregnancy involves monitoring platelet count, assessing the risk of bleeding, and providing appropriate therapeutic interventions when necessary. The clinical approach should be personalized based on factors such as the severity of thrombocytopenia, underlying causes, and the stage of pregnancy. With early diagnosis and multidisciplinary management, the pregnancy can be closely monitored, and complications can be minimized.

REFERENCES

- Ahmad, R., & Shamsi, T. S. (2018). Thrombocytopenia in pregnancy; a Pakistani perspective. *National Journal of Health Sciences*, 3(3), 71-75.
- Asif, N., & Hassan, K. (2017). Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology & Transfusion International Journal*, 5(5), 1-4.
- Bergmann, F., & Rath, W. (2015). The differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy: an interdisciplinary challenge. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(47), 795.
- Cheng, J., Ma, D., He, M., Li, X., Wu, Q., Wu, Q., & Yuan, G. (2024). Clinical characteristics of systemic lupus erythematosus complicated with thrombocytopenia.
- Chandil, N., Luthra, S., Dwivedi, A. D., & Singh, A. (2020). Prevalence of thrombocytopenia during pregnancy, and its effect on pregnancy and perinatal outcome. *Int J Clin Obstet Gynaecol*, 4(2), 60-62.
- Dahiphale, S. M., Dewani, D., Agrawal, M., Dahiphale, J. M., Jyotsna, G., & Desale, R. (2024). Navigating Primary Immune Thrombocytopenia During Pregnancy With Management Strategies and Considerations: A Comprehensive Review. *Cureus*, 16(8).
- Fogerty, A. E. (2020, April). Thrombocytopenia in pregnancy: approach to diagnosis and management. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 46, No. 03, pp. 256-263). Thieme Medical Publishers, Inc.
- Gauer, R. L., & Whitaker, D. J. (2022). Thrombocytopenia: evaluation and management. *American Family Physician*, 106(3), 288-298.
- Joshi, S. S., & Panchbudhe, S. A. (2022). Characterization of Thrombocytopenia in Pregnant Women at a Tertiary Care Center: A Preliminary Study of 121 Patients. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, 14(4), 486-490.
- Kohli, R., & Chaturvedi, S. (2019). Epidemiology and clinical manifestations of immune thrombocytopenia. *Hämostaseologie*, 39(03), 238-249.
- Mohseni, M., Asgarlou, Z., Azami-Aghdash, S., Sheyklo, S. G., Tavananezhad, N., & Moosavi, A. (2019). The global prevalence of thrombocytopenia among pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Nursing and Midwifery Studies*, 8(2), 57-63.

- Nekooghadam, S. M., Ebrahimi-Dehkordi, S., Paraandavaji, E., Pishgahi, M., Ghadirzadeh, E., Charkazi, E., & Ghorbani, P. (2023). Heparin induced thrombocytopenia in pregnancy: A therapeutic challenge case report and literature review. *Clinical Case Reports*, 11(8), e7839.
- Oguz, Y., Dagdeviren, G., Aksoy, M., Keleş, A., Çelik, Ö. Y., Yucel, K. Y., & Çağlar, A. T. (2024). Maternal and Fetal Outcomes in Disseminated Intravascular Coagulation Cases Associated with Pregnancy Complications. *Clinical Laboratory*, 70(9).
- Palta, A., & Dhiman, P. (2016). Thrombocytopenia in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 36(2), 146-152.
- Park, Y. H. (2022). Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. *Blood research*, 57(S1), 79-85.
- Pishko, A. M., Levine, L. D., & Cines, D. B. (2020). Thrombocytopenia in pregnancy: Diagnosis and approach to management. *Blood reviews*, 40, 100638.
- Sharma, D. D., Chandresh, N. R., Javed, A., Girgis, P., Zeeshan, M., Fatima, S. S., et al. (2024). The management of preeclampsia: a comprehensive review of current practices and future directions. *Cureus*, 16(1).
- Shimanovsky, A., Patel, D., & Wasser, J. (2016). Refractory immune thrombocytopenic purpura and cytomegalovirus infection: a call for a change in the current guidelines. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 8(1), e2016010.
- Sumathy, V., Devi, C., & Padmanaban, S. (2019). Prospective study of thrombocytopenia in pregnancy. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 3(1), 17-21.
- Vahed, S. Z., Saadat, Y. R., & Ardalan, M. (2021). Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Microvascular Research*, 138, 104226.
- Varghese, S., Kour, G., & Dhar, T. (2016). Thrombocytopenia in pregnancy in a tertiary care hospital: a retrospective study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 5(5), 1532-5.
- Xu, X., Liang, M. Y., Wang, J. L., & Chen, S. (2016). Clinical features and outcome of pregnancy with SLE-associated thrombocytopenia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(5), 789-794.

BÖLÜM 5

PERİODONTOLOJİDE TROMBOSİT KONSANTRASYONLARININ KULLANIMI

Dt. Alima BUDAKÇI¹

Doç. Dr. Tuğçe PAKSOY²

Prof. Dr. Hare GÜRİSOY³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye. alima-97@hotmail.com, orcid id: 0009-0006-8890-2384

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. tugceakap86@hotmail.com, orcid id: 0000-0001-6204-7304

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. haregursoy@hotmail.com, orcid id: 0000-0003-0767-7682

1. Giriş

Trombositler cilt yaralarının iyileşmesinde önemli olan kan bileşenleridir. Büyüme faktörleri trombositlerden türetilir ve yara iyileşmesinin proliferasyon fazında önemli rol oynarlar. Trombosit konsantrasyonları (Platelet concentrates, PC), Trombositten zengin plazma (Platelet Rich Plasma, PRP) ve Trombositten zengin fibrin (Platelet Rich Fibrin, PRF) olarak ayrılır. Alınan kan örneği santrifüj ile ayrıştırılır ve biyomateryal elde edilir. Düşük maliyetli ve uygulaması basittir. Aynı zamanda otolog olduğu için tamamen güvenlidir, biyoyumludur. Farklı hazırlama metotları, farklı içeriğin elde edilmesini sağlar (1). Mantığında venöz kan örneğinin farklı dakikada devir sayısı (revolutions per minute, rpm) ve göreceli merkezkaç kuvveti (relative centrifugal force, rcf) ya da g kuvvetinde santrifüj edilmesiyle farklı yapı ve kıvamda PRF elde edilmesine dayanır (2). PRP iki aşamadan oluşur ve sıvı formda elde edilir. PRF ise tek aşamada hazırlanabilir. Membran formunda elde edilebildiği gibi çeşitli ayarlamalarla sıvı formda da hazırlanabilir (3). PRF, trombositten ve lökositlerden zengin otojen bir fibrin biyomateryaldir. PRF’te 3 boyutlu fibrin matriksi oluşur ve canlı hücreler içerir (4). Son 20 yılda tıp ve diş hekimliğinin çeşitli alanlarında kullanılmaktadırlar (5). Doku rejenerasyonu, yara iyileşmesi gibi uygulamalarda kullanılabilir. Diş hekimliğinde hem kemik iyileşmesi hem yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkisi olduğu bilinmektedir (6).

Bu bölümde trombosit konsantrasyonlarının detaylı anlatımı ile periodontoloji alanında kullanım yönlerinin ele alınması amaçlanmaktadır.

2. Trombosit Konsantrasyonlarının (Platelet Concentrates, PC) Tarihçesi

1954 senesinde Kingsley, PRP terimini ilk olarak kan pıhtılaşmasıyla ilgili deneyler sırasında trombosit konsantrasyonunu ayırmak için kullanmıştır (5).

1970’te Matras tarafından sıçan modellerinde cilt yaralarının iyileşmesini artıran “fibrin yapıştırıcı” (fibrin glue) tanıtılmıştır. Fibrin yapıştırıcısı, fibrinojenin trombin ve kalsiyum ile polimerleştirilmesiyle yapılmıştır. Ancak donör plazmasındaki fibrinojen konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle fibrin yapıştırıcının kalitesi ve stabilitesi optimal değildi. 1975-1978 arasında çok sayıda araştırma çalışması, kan ekstraktlarının

kullanımına yönelik geliştirilmiş bir konsept önermiş ve bunları "trombosit-fibrinojen-trombin karışımları" olarak tanımlamıştır (7).

1979 senesindeki çalışmalarda "jelatin trombosit- jel köpük" (gelatin platelet-gel foam) adı verilmiştir. Bu yeni öneri trombositlerin performansını göstermiş ve genel cerrahi, beyin cerrahisi ve oftalmolojide mükemmel ön sonuçları ortaya koymuştur. Ancak o zamana kadar tüm bu ürünler, büyüme faktörlerinin etkileri veya iyileştirici özellikleri dikkate alınmaksızın, öncelikle "yapıştırıcı etkisi" nedeniyle kullanılmaktaydı (7).

Knighton ve arkadaşları 1986'da ilk olarak PC'nin iyileşmeyi başarıyla desteklediğini göstermişlerdir ve bunu cilt ülserlerinin tedavisinde başarıyla test edilen "trombosit kaynaklı yara iyileşme faktörleri (Platelet Derived Wound Healing Factors, PDWHF)" olarak adlandırmışlardır. 1988 ve 1990 seneleri arasında Kingsley ve arkadaşları ve Knighton ve arkadaşları, 'trombosit kaynaklı yara iyileşme formülü (Platelet Derived Wound Healing Formula, PDWHF)' olarak adlandırmıştır (5).

1997'deki çalışmada Whitman ve arkadaşları, hazırlık sırasında ürünlerini PRP olarak adlandırmıştır ancak son ürün fibrin jeli kıvamına geldiğinde onu "trombosit jeli" olarak adlandırmışlardır (7).

Saf PRP hazırlamak için geniş çapta reklamı yapılan popüler yöntemlerden biri, büyüme faktörleri açısından zengin plazma (plasma rich in growth factors, PRGF) olarak 1999 senesinde ticarileştirilmiş veya aynı zamanda büyüme faktörleri açısından zengin preparat olarak da adlandırılmıştır. Ancak spesifik hazırlama adımlarının olmaması nedeniyle bu teknikle ilgili önemli sorunlar bulunmuştur. Saf PRF (Pure-Platelet Rich Fibrin, P-PRP) için yaygın olarak tanıtılan bir başka teknik, Vivostat PRF adıyla ticarileştirilmiştir. Ancak adından anlaşıldığı gibi PRF değil PRP ürünüdür (7).

2000'de Choukroun, Fransa'da trombosit konsantrasyonları üzerinde çalışırken PRF olarak adlandırılmıştır. İkinci nesil PRP olarak da literatüre geçmiştir. 2006'da Bielecki ve Cieslik-Bielecka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, PRF inaktif madde olarak nitelendirilmiştir. Trombositten zengin jel (Platelet Rich Gel, PRG) ise biyolojik olarak aktive edilmiş zengin fibrin matriks trombosit ve lökositlerde bulunmaktadır. Sacco konsantre edilmiş büyüme faktörü (Concentrated Growth Factor, CGF) konseptini sunmuştur. 2400-2700 rpm'de santrifüj edilen venöz kandan fibrin blok elde etmiştir. Bu bloklar daha fibrin açısından zengin, büyük ve yoğundur (7).

Everts ve arkadaşları 2008’de trombosit konsantrasyonlarındaki lökosit odaklı çalışmış olup, aktif ve inaktif olmalarına göre sınıflandırmıştır. İnaktif olan formuna Trombositten lökositten zengin plazma (platelet leukocyte rich plasma, P-LRP), aktif formuna ise Trombosit lökosit jel (platelet leukocyte gel, PLG) adını vermiştir (7).

2009 senesinde Ehrenfest ve arkadaşları lökosit içeriği ve fibrin yapısına göre sınıflandırma oluşturmuştur (P-PRP, L-PRP, P-PRF, L-PRF). 2010’de Sohn tarafından, ‘sticky bone’ konsepti (kemik grefti ile karıştırılmış fibrin glue) tanıtılmıştır. Mishra ve arkadaşları, 2012’de PRP’ de lökosit varlığı ve aktif olup olmamasına göre sınıflandırma önerisinde bulunmuştur. (L-PRP solüsyonu, L-PRP jeli, P-PRP solüsyonu, P-PRP jeli) Eş zamanlı olarak DeLong ve arkadaşları, yeni sınıflandırma sistemi olan PAW’ ı (Platelets quantity, Activation mode, White cells presence) tanıtmıştır. Fakat bu sınıflandırma da Mishra’ nın sınıflaması gibi sadece PRP’ yi kapsamaktadır (7).

2014’te Choukroun, standart PRF’e göre daha çok monosit içeren Geliştirilmiş PRF (Advanced PRF, A-PRF) tanıtmıştır. Tunalı ve arkadaşları Titanyum PRF (T-PRF) isimli yeni tekniği bilim dünyasına kazandırmıştır. 2015 senesinde ise Mourao ve arkadaşları, enjekte edilebilir PRF (injectable-PRF, i-PRF) hazırlanışı üzerine detaylı yayınlar hazırlamıştır (2, 7).

3. Trombositler

Çekirdeksiz hücrelerdir. Birçok büyüme faktörü (Growth Factor, GF) biyoaktif faktör ve sitokin içerirler. Hemostazda ve yara iyileşmesinde kritik rollere sahiptirler. İstirahat halinde yaklaşık 2-4 µm (mikrometre) çapında disk şeklinde olup, trombin ile aktive edildikten sonra şekil değiştirip uzanım gösterirler. Bu uzanımlar psödopod olarak adlandırılır. Aktive olan trombositler pıhtılaşma faktörlerini ve alfa granüllerinde üretilen büyüme faktörleri başta olmak üzere serotonin, adenosin dopamin, kalsiyum, histamin, adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP) ve katekolaminleri ortama salarlar (8). İnsan vücudunda dolaşımda her µL’ de yaklaşık 150-400 bin kadar bulunurlar (9). Yarı ömürleri 7-10 gündür. Enflamasyon, anjiyogenez, kök hücre migrasyonu ve hücre proliferasyonunda etkilidir.

Normal plazma hücresel içeriği %93 eritrosit, %6 trombosit ve %1 lökositten oluşmaktadır. Tam kanın santrifüj edilmesi ile normal tam kana göre 3-5 kat daha yüksek oranda trombosit elde edilmiş olur. 5 mL plazmada 1

milyon/ μ L trombosit konsantrasyonunun iyileşmeyi artırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (8).

4. Trombositten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma, PRP)

1970’lerde hematologlar tarafından, trombositopenili hastalarda kullanılmak amacıyla bulunmuştur. Periferik kanın antikoagülanlar ile santrifüj edilmesiyle elde edilmektedir (9). Santrifüj sonrası tüp 3 kısma ayrılır: kırmızı kan hücreleri (red blood cells, RBC), buffy coat (trombosit ve lökosit), PPP (Platelet Poor Plasma) (8). Tüpün PRP kısmı %4 kırmızı kan hücresi, %95 trombosit ve %1 lökosit içermektedir (7). Sıvı formda olması, kemik biyomateriyalleri ile kullanılmasında bir avantajdır. Yalnızca trombosit değil, pıhtılaşma faktörleri de içermektedir. İçeriğindeki büyüme faktörleri (Growth factor, GF) uygulamadan sonraki ilk gün salgılanmaktadır. Osteoartrit eklemlerin rejenerasyonunda kullanımı yaygındır (8). Diş hekimliğinde kemik greftleri ile kombine edilmesi, hazırlanırken antikoagülan kullanılmasından dolayı optimal değildir (10).

Günümüzde yara iyileşmesi, skar tedavisi, cilt yenilenmesi, saçkıranın tedavisi, profesyonel sporcuların yaralanmaları (menisküs, ön çapraz bağ sakatlıkları vb.) gibi yaygın kullanım alanları vardır. Dermatoloji, kalp damar cerrahisi, pediatrik cerrahi, jinekoloji, üroloji, plastik cerrahi ve oftalmolojide kullanılmaktadır (9).

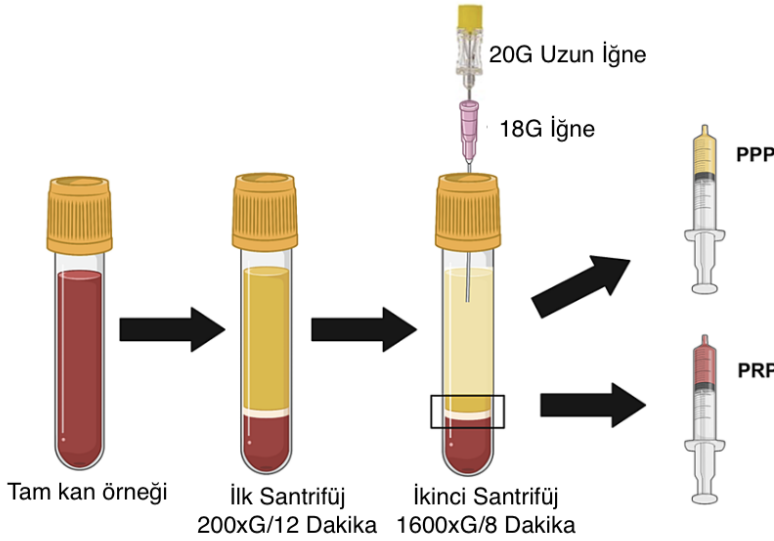
2009 yılında Ehrenes ve ark. yaptığı sınıflandırmaya göre 4 gruba ayrılır (9):

1. Saf PRP (Lökosit fakir PRP): Aktivasyon sonrası fibrin ağı düşük yoğunluktadır
2. Lökosit-PRP: Lökosit içerir ve aktivasyon sonrası fibrin ağı düşük yoğunluktadır
3. Saf PRF (Lökosit fakir PRF): Yoğun fibrin ağı içerir, aktif jel formda bulunur
4. Lökosit zengin fibrin ve PRF: Yoğun fibrin ağı içerir

4.1. PRP’nin Hazırlanışı

Tam kan santrifüj edilmeden önce sitrat katılarak iyonize kalsiyum bağlanır ve pıhtılaşma kaskadı sekteye uğrattılır. EDTA, sitrik asit de antikoagülan olarak kullanılabilir. Santrifüj sonrası yer çekimine göre oluşan

üç katmandan en üstteki katman plazmadan, orta katman buffy coat yani trombosit ve lökositlerden, alt katman ise eritrositlerden oluşmaktadır (8). PPP, PRP ve RBC' nin çok az miktarı başka tüplere aktarılarak yeniden santrifüj edilir. Sonrasında trombositten zengin ve fakir bölgeler olarak iki alan elde edilir (11). Standardize edilmiş PRP hazırlama tekniği olmamakla birlikte manuel ya da ticari kitler ile hazırlanabilmektedir. Bu kitlerde farklı konsantrasyonlarda farklı aktivatörler kullanıldığında değişen oranlarda lökosit içeren PRP solüsyonları elde edilmektedir (8). Hazırlaması yaklaşık 30-60 dakika sürmektedir (7, 12). Şekil 1'de PRP'nin hazırlanışı gösterilmektedir. (13).



Şekil 1: PRP'nin hazırlanması

4.2. PRP'nin Periodontolojide Kullanımı

Periodontolojide kullanımı yaygın değildir. Hatakeyama ve arkadaşlarının 2014 yılında köpeklerde yaptığı çalışmada (14), bukkal dehissensi olan dişlerin çekiminde soket koruma için üç farklı materyal test edilmiştir. Bunlar; Platelet Poor Plasma, Platelet Rich Plasma ve Platelet Rich Fibrin' dir. 8 haftalık sonuçlara göre ortalama horizontal kemik kazancı miktarlarına göre PRP ve PRF, PPP'ye göre daha başarılı bulunmuştur (14).

4.3. PRP'nin Dezavantajları

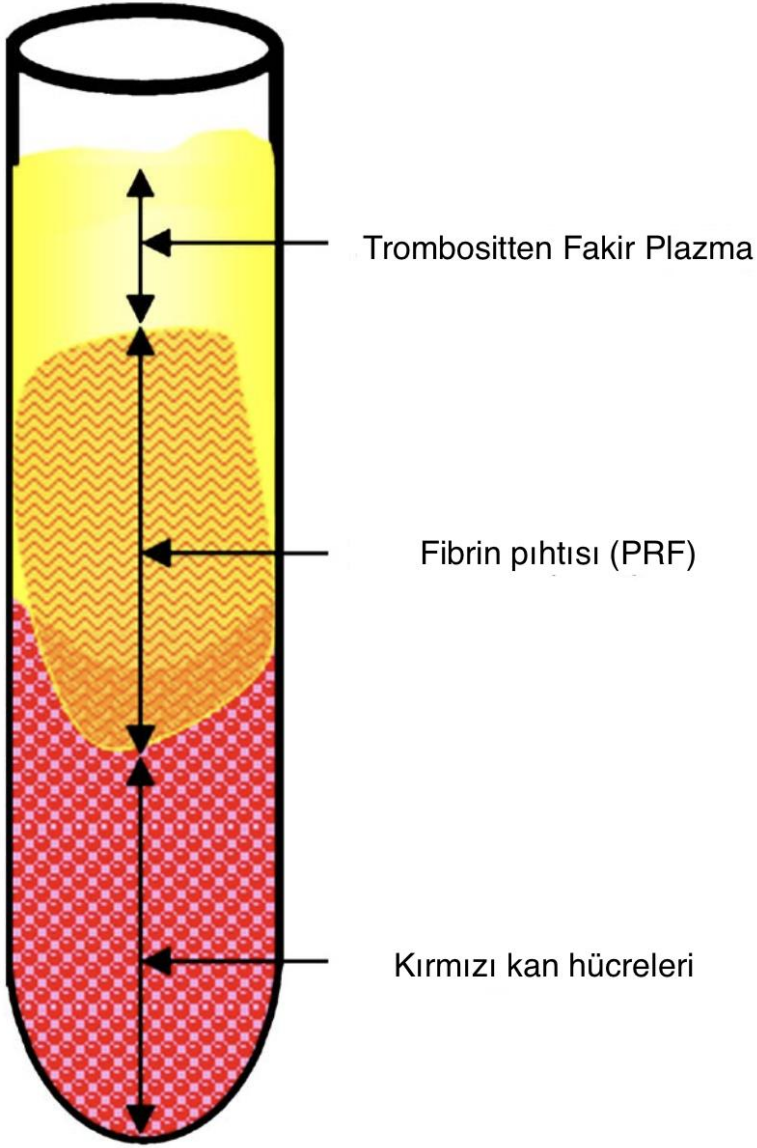
PRP'nin dezavantajları aşağıda sıralanmıştır (15):

1. Tamamem otojen olmadığı için yara iyileşmesinin ilk aşamasında yabancı cisim reaksiyonu yüzünden doğal enflamasyonu engellenebilir.
2. Yapay koagülasyon sonucu fibrin matriks yapısı daha rijittir. Daha sert yapıda olduğu için GF daha hızlı salgılanır (1 gün). PRF'te ise 10-14 gün GF salgılaması devam eder.
3. Hazırlama aşamaları birden fazla basamaktan oluştuğu için hem masraflı hem de zaman kaybına yol açmaktadır.

5. Trombositten Zengin Fibrin (Platelet Rich Fibrin, PRF)

İkinci nesil trombosit konsantresidir. 1980'lerde maksillofasiyal cerrahilerde kullanılmaya başlanmıştır. Yalnızca diş hekimliği değil, ortopedik ve maksillofasiyal cerrahide de kullanılmaktadır (16).

PRP solüsyonlarına kıyasla hazırlaması ve uygulaması daha kolaydır. Hazırlama süresi ve maliyeti daha azdır. Hazırlanışında antikoagülan ve aktivatör içermez. Fibröz yapısı sayesinde daha fazla sitokin ve GF içerir. Dokularda çözünmesi PRP' ye oranla uzun sürer, doğal kan pıhtısı tarzında katı fibrin matriksi oluşur. Büyüme faktörü ve sitokinler 10 gün boyunca salgılanır. PRF pıhtısında %97 oranında trombosit, %50 oranında lökosit rastlanır (12). İçeriğinde normal kana kıyasla 7 kat daha fazla trombosit barındırır (17). Kan örneği alınıp santrifüj edildikten sonra tüpte 3 katman oluşur: en üstte asellüler plazma (trombositten fakir plazma), ortada fibrin pıhtısı yani PRF, en altta kırmızı kan hücreleridir (16) (Şekil 2).



Şekil 2: Kan örneği alınıp santrifüj edildikten sonra tüpte oluşan 3 katman

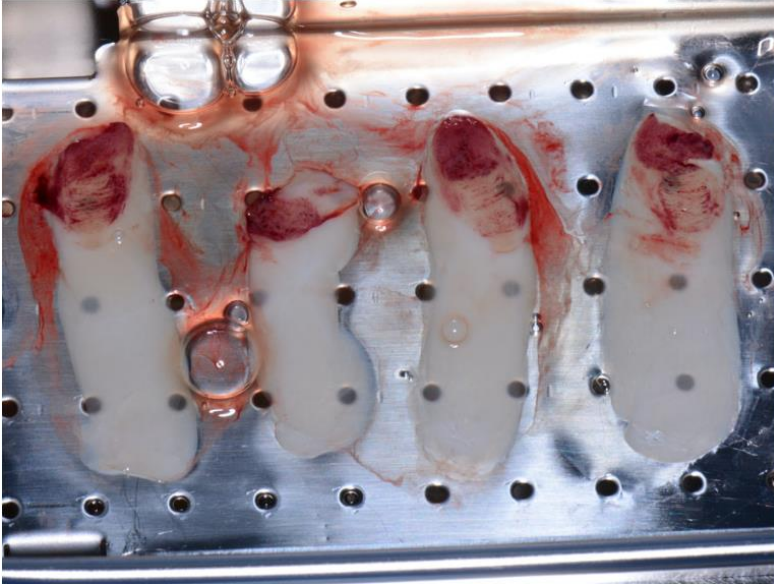
PRF'in içeriğinde kanda bulunan bütün bileşenler bulunur. Bunlar trombosit kökenli büyüme faktörü (Platelet Derived Growth Factor, PDGF), Vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin-like Growth Factor, IGF), Dönüştürücü büyüme faktör- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β) gibi büyüme faktörleri ve İnterlökin -1 β (IL-1 β), IL-4, IL-6 ve Tümör Nekroz Faktör- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) gibi sitokinler, trombosit ve lökosit gibi hücreler ve fibrindir (18).

Genellikle 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edilir. Farklı devir ve süre ayarlamalarında farklı içerikte materyal elde edilebilir (16).

PRF içeriğinde hücreler aşağıda sıralanmıştır (19):

- Trombositler
- Trombosit büyüme faktörleri
- Lökositler
- Sitokinler
- Fibrin
- Dolaşımdaki kök hücreler

Kullanıma hazır 4 adet PRF membran Şekil 3'te gösterilmiştir (20).



Şekil 3: PRF membran

5.1. PRF Kullanım Alanları

PRF'in diş hekimliğinde çok çeşitli kullanım alanları bulunmaktadır (2, 19).

1. İmplant cerrahisi öncesi diş çekimlerinde soket koruma amacıyla
2. Sinüs yükseltme operasyonlarında
3. Horizontal ve vertikal kemik augmentasyonlarında
4. Geç yara iyileşmesi olan hastaların diş çekimlerinden sonra alveolit riskini önlemek amacıyla
5. Diş eti çekilmelerinin giderilmesinde
6. Vestibüloplasti operasyonlarında primer iyileşme sağlamak amacıyla
7. Osteonekroz vakalarında anjiyogenezi sağlamak amacıyla
8. Kist enükleasyon operasyonlarından sonra
9. Kemik greft materyalleri ile kombine kullanarak kemik rekonstrüksiyon operasyonlarında
10. Endo-perio lezyonlarının tedavisinde otojen kemik greftleri kullanımı amacıyla
11. Gelişimini tamamlamamış nekrotik dişlerde pulpa revaskülarizasyonu için fotodinamik tedavi ile kombine kullanma amacıyla
12. Ortodontik diş hareketlerini desteklemek amacıyla
13. Temporomandibular eklem ağrılarının giderilmesinde
14. Alveol kret defektlerinin cerrahi tedavisinde
15. Pulpa kuafajında (kalsiyum hidroksit, MTA (Mineral Trioxide Aggregate) ve PRF kıyaslandığında benze sonuçlar elde edilmiştir)

5.2. PRF'in Periodontolojide Kullanımı

PRF kullanımı diş hekimliğinde ve periodontolojide kullanımı yaygındır. Salgado-Peralvo ve arkadaşlarının 2022 yılındaki vaka raporunda (20) keratinize dişetini artırmak için hastaya vestibüloplasti ile PRF uygulanmıştır. Sonuç olarak keratinize diş eti artışı, kök yüzeyi kapanması, uyumlu doku rengi ve minimal morbidite açısından serbest dişeti grefti (SDG) uygulamasına alternatif olabilecek bir uygulama olduğu belirtilmiştir. 36 aylık sonuçlara göre keratinize diş eti artışı başlangıca göre ortalama 1.25 ± 0.52 mm olarak ölçülmüştür. SDG uygulamalarında operasyon süresi ortalama 48.1 dakika iken

PRF ile vestibüloplasti uygulamasında bu süre ortalama 29.1 dakika olmuştur (20).

Kumar ve arkadaşları (21) koronale pozisyonlanan flep operasyonu ile kombine olarak PRF ve bağ dokusu greftini kıyaslamıştır. Çıkan sonuçlara göre PRF üstünlük sağlayamasa da uygulama kolaylığı ve donör sahanın olmamasından dolayı hasta morbiditesi bakımından avantajlı olduğu sonucu ortaya konmuştur (21).

Das ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmaya göre soket korumada PRF ve Beta-Tri-Calcium Phosphate kıyaslanmıştır (22). 6 aylık klinik, histolojik ve radyografik sonuçlara göre gruplar arası anlamlı fark elde edilmemiştir. Benzer sonuçlar elde edilse de ekonomik, otolog, kolay hazırlanabilir, erişilebilir ve biyomateryal olması sebebiyle PRF, rejenerasyon tedavilerinin geleceği olarak görülmektedir (22). Al-Diasty ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı split mouth çalışmada implant çevresinde keratinize diş etini arttırmak için hastanın bir bölgesine serbest diş eti, diğer bölgesine ise PRF uygulanmıştır (23). Keratinize diş etindeki miktarı PRF grubunda başlangıçta 1.83 mm iken 3 aylık takipte 6.58 mm olarak ölçülmüştür. SDG grubunda ise başlangıçta 1.8 mm iken 3 ay sonunda 9.16 mm'ye yükselmiştir. İki grup arasında 1 ve 3 aylık sonuçlarda anlamlı fark olmasa da postoperatif ağrı, şikayet ve cerrahi süresi bakımından PRF tercih edilebilir bir seçenek olarak sunulmuştur (23).

Lektemür Alpan ve Torumtay Cin' in yaptığı randomize kontrollü çalışmada (17), diş eti çekilmesini örtülmesinde koronale kaydırılan flep ile bağ dokusu grefti kullanımında PRF'in donör bölgeye etkisi incelenmiştir. Bağ dokusu tek insizyon yöntemiyle alındıktan sonra test grubunun donör sahasına PRF membranları uygulanmıştır. Vizüel Analog Skala (Visual Analog Scale, VAS) yöntemiyle post operatif ağrı ve donör bölgedeki renk değişimleri değerlendirilmiştir. PRF grubu başarılı bulunmuştur. PRF grubunda analjezik alımının da daha az olduğu görülmüştür. Kısa dönem sonuçlarında yara iyileşmesine olumlu katkıda bulunduğu ve operasyon sonrası dönemde kanama ve ağrı şikayetlerinde azalma görüldüğü gözlenmiştir (17).

Miron ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı derlemede (15), özellikle Miller I ve II sınıfı diş eti çekilmelerini kapamada koronale kaydırılan flep tekniği ile PRF uygulamasının başarılı olduğu sonucuna varılmıştır. Koronale kaydırılan flep tekniği, bağ dokusu grefti ve PRF membran

uygulamasının, PRF uygulanmayan operasyonlara göre başarısı da ortaya çıkmıştır (15).

5.3. PRF'in

dezavantajları/komplikasyonları/kontrendikasyonları

PRF'in dezavantajları, komplikasyonları ve kontrendikasyonları aşağıda sıralanmıştır (8, 12):

1. Erken dönemde inflamatuvar cevapta artışa yol açabilir ve bu durum erken dönemde ağrı seviyesinde artışa neden olabilir. Lokal anesteziklerin eklenmesi ile ağrının azaltılması mümkündür fakat ortam pH' ında değişiklik olabileceğinden PRF'in etkinliğinin azaldığına yönelik çalışmalar mevcuttur.
2. Enjeksiyon bölgesinde lokal hassasiyet artışı ve enfeksiyon riski oluşabilir.
3. Uygulama bölgesinde kalsifikasyon görülme riski doğabilir.
4. İyileşirken skar oluşumu gözlenebilir.
5. Uygulama bölgesinde tümör varlığı, metastatik hastalık, aktif enfeksiyon iyileşmeyi bozacağından kontrendikasyondur.
6. Gebe veya emzirme dönemlerinde PRF uygulaması önerilmez.
7. Trombositopeni, anemi gibi kan hastalıkları varlığı PRF etkinliğini azaltabilir.
8. PRF'in en önemli dezavantajı, katı formda (membran) olmasıdır. Sıvı formda solüsyon elde etmek için daha düşük devirde hazırlanan PRF'ler mevcuttur (Örnek: i-PRF).

6. PRF Çeşitleri ve Kullanım Alanları

Son yıllarda araştırmalar sonucu farklı PRF çeşitleri geliştirilmiştir (24):

- Lökosit-PRF (Leukocyte PRF, L-PRF),
- Konsantre-PRF (Concentrated Platelet-rich fibrin, C-PRF)
- İleri-PRF (Advanced-PRF, A-PRF),
- Titanyum-PRF (Titanyum-PRF, T-PRF),
- Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (injectable-PRF, i-PRF)

6.1. Lökosit Trombositten Zengin Fibrin (Leukocyte PRF, L-PRF)

2001’de Choukroun tarafından geliştirilmiştir (25). Saf PRF’ e göre lökositten zengindir. Diş hekimliğinde daha çok flep içi kullanım tercih edilmektedir. Alınan kan örnekleri 2700 rpm’ de 400 g kuvvetinde 10-12 dakika boyunca cam tüplerde santrifüj edilerek L-PRF elde edilmektedir. Katı formdadır. Santrifüj sonrası fibrin pıhtısı tüpün ortasında, lökositten fakir plazma tüpün üst katmanında, kırmızı kan hücreleri en altta bulunur (12).

L-PRF’in başarısı kanın alınmasıyla santrifüj işleminin başlaması arasında geçen sürenin kısalığına bağlıdır. İşleme ne kadar hızlı başlanırsa, L-PRF’in başarısı o kadar artar. Genellikle 1 dakikadan kısa sürede başlaması tercih edilmektedir. 1-3 dakika arası santrifüj başlandığında oluşan membran daha küçüktür. 5 dakikadan geç başlandığında ise membran bütünlüğü bozulur. Boyut yalnızca zamana değil, cinsiyet ve yaşa da bağlıdır. Kadın hastalarda erkek hastalara kıyasla %17 daha büyük membran oluştuğu bildirilmiştir. Daha yaşlı hastalarda da büyük membran oluşma eğilimi görülmektedir (24).

L-PRF’in avantajları arasında büyüme faktörlerinin daha uzun süreli (14 güne kadar) salınımı, anjiyogenezin desteklenmesi, antibakteriyel özelliği olması, kemik greftiyle karıştırıldığında greft stabilitesini artırması ve yumuşak doku iyileşmesini desteklemesi sayılabilmektedir (24).

6.1.1. L-PRF’in Periodontolojide Kullanımı

Öncü ve Erbeyoğlu’nun 2019 yılında yaptığı split-mouth çalışmada, L-PRF uygulamasının immediat implant stabilitesine etkisi araştırılmıştır (26). Sonuca göre L-PRF uygulamasının, L-PRF uygulanmayan implantlara kıyasla implant stabilitesine daha olumlu katkısı olmuştur. Bu durum, erken yüklemeye de olanak vermektedir (26).

Mogharehabed ve arkadaşları (25) L-PRF kullanımının serbest diş eti grefti uygulamalarına etkisini gözlemlemek için tavşanlarda split-mouth çalışmıştır. Çalışmada test grubunda önce L-PRF membranı, onun üstüne serbest diş eti grefti suture edilmiştir. Kontrol grubunda ise yalnızca serbest diş eti uygulanmıştır. Sonuç olarak keratinize diş eti genişliği, diş eti kalınlığı ve palatinaldeki yara iyileşmesi bakımından L-PRF uygulanan bölgenin daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir (25).

Serroni ve arkadaşlarının 2022’de yaptığı çalışmada, mandibular molar dişlerin Sınıf II defektlerinde flep operasyonuna ek greft uygulaması, flep operasyonuna ek greft ve L-PRF uygulaması ve sadece flep operasyonu kıyaslanmıştır (27). Klinik ataşman kazanımı ve cep eliminasyonu açısından L-PRF ile yapılan flep operasyonu ve greft uygulaması başarılı sonuç elde etmiştir (27).

Temmerman ve arkadaşlarının implant çevresinde keratinize diş etini artırmak amacıyla yaptığı split-mouth çalışmada bir bölgeye serbest diş eti grefti, diğer bölgeye ise L-PRF uygulanmıştır (28). L-PRF uygulanan bölgede 6 mm keratinize diş eti artışı gözlenmiştir. SDG uygulanan bölgede ise 7.3 mm’dir. Aynı zamanda operasyon süresi ve hasta konforu açısından da bu iki yöntem karşılaştırılmış ve L-PRF uygulanan grubun tercih edilebilir olduğu görülmüştür (28).

6.2. Konsantre Trombositten Zengin Fibrin (Concentrated Platelet-rich fibrin, C-PRF)

Diğer PRF çeşitlerine kıyasla daha hızlı devirde santrifüj edilmektedir. Bu sayede trombosit ve lökosit yoğunluğu daha fazla olur. Sıvı formda elde edilir (29).

3000 rpm’de (maksimum) 8-12 dakika boyunca santrifüj edilmesi sonucu C-PRF elde edilir. i-PRF’e göre 2-3 kat daha fazla büyüme faktörü içermektedir (30).

Dezavantajı periodontoloji alanında güncel klinik çalışma sayısının sınırlı olmasıdır (30).

Sari ve arkadaşlarının 2025 yılındaki çalışmasında Sprague-Dawley sıçanlarında gingival embraşür oluşturmak için L-PRF, C-PRF ve L-PRF ve C-PRF kombine olarak hiyalüronik asit (HA) ile karıştırıp enjekte edilmiştir (31). 14 gün takipli sonuçlara göre bütün gruplarda papil oluşmuş fakat C-PRF grubunda yeni oluşan papilde en yüksek vaskülarizasyon, epitel proliferasyonunun stimülasyonu ve epitel kalınlığı gözlenmiştir (31).

Aynı yıl Ramesh ve arkadaşları hastalardan aldıkları kan örnekleriyle C-PRF ve i-PRF hazırladıktan sonra doku kültürü elde etmişlerdir (32). Ulusal Hücre Bilimi Merkezi’nden (National Cell Science Center) elde ettikleri insan osteosarkom hücreleri ile PRF türevleri ve kemik grefti uygulanmıştır. Bu

durumda C-PRF'in rejeneratif potansiyelinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (32).

Saleh ve arkadaşlarının vaka raporunda, C-PRF allogreft ile karıştırılarak atrofik maksillada kullanılmış ve sonuç olarak kemik kalınlığının artışı görülmüştür (33).

6.3. İleri Trombositten Zengin Fibrin (Advanced platelet-rich fibrin, A-PRF)

1300 rpm'de 8-14 dakika cam tüplerde santrifüj edilerek üretilir. Bu sayede trombosit sayısı ve monosit etkinliğinde artış görülmektedir. Daha erken vaskülarizasyon, avantajları arasındadır. Rejeneratif potansiyeli standart PRF'e oranla daha fazladır. Katı formdadır (34, 35).

6.3.1. A-PRF' in Periodontolojide Kullanımı

Chenchev ve arkadaşlarının 2017'de yayınladıkları vaka raporunda, 18 yaşındaki erkek hastada avülse olmuş 11 numaralı dişin reimplantasyonu için kemik greftine ek olarak A-PRF ve i-PRF kullanmış ve başarılı sonuç elde edilmiştir (34).

Clark ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada (35), alveol kret korunması için sadece A-PRF, A-PRF'e ek olarak kurutulmuş dondurulmuş kemik grefti kullanımı, sadece kurutulmuş dondurulmuş kemik grefti kullanımı ve doğal yollarla küretlerle kan pıhtısı oluşturma teknikleri karşılaştırılmıştır. En iyi sonuç A-PRF ve kurutulmuş dondurulmuş kemik grefti kullanımında, ikinci en iyi sonuç A-PRF uygulamasında ve en başarısız sonuç doğal kan pıhtısı oluşturma tekniğinde görülmüştür (35).

Roy ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptığı in vitro çalışmada (4), A-PRF ile Mine Matris Türevi (Enamel Matrix Derivative, EMD) kombinasyonu ile A-PRF, EMD ve distile suyun ayrı ayrı çekilmiş dişler üzerindeki fibroblastlar üzerindeki etkisi incelenmiştir. Periodontal rejenerasyon açısından en iyi sonuç kombine kullanımda görülmüştür (4).

6.4. Titanyumla hazırlanmış, trombosit zengin fibrin (titanium-prepared platelet-rich fibrin, T-PRF)

Choukroun' un çeşitli PRF yöntemlerinde kullandığı cam veya plastik tüplerin olası yan etkilerini (silika partiküllerinin fibrin yapıya geçmesi) engellemek amacıyla Mustafa Tunalı ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir.

2700 rpm’de 12 dakika santrifüj edilmektedir (12, 36). 2800 rpm’de santrifüj edildiği yayınlar da mevcuttur (37). Katı formdadır. Daha sıkı ve kalın doku elde edilir, bu sayede rezorbe olma süresi daha uzundur. Yaklaşık 30 gün kadar rezorbe olmadan dokuda kalabilmektedir (12).

6.4.1. T-PRF’ in Avantajları ve Dezavantajları

T-PRF’ in avantajları aşağıda belirtilmiştir (12):

- 1) Cam tüpün olası yan etkileri elimine edilmiştir (mikro cam parçalarının fibrin pıhtısını kontamine etme riski yoktur).
- 2) Biyouyumluluğu standart PRF’e göre daha yüksektir.
- 3) Daha kalın ve sıkı membran elde edilir, bu da daha polimerize fibrin demektir.
- 4) Yüksek antimikrobiyal özelliği sayesinde antibiyotiklerle taşıyıcı olarak kullanılabilir. Bu sayede periodontitis ve periimplantitis tedavisinde umut verici bir prosedürdür.

T-PRF’ in dezavantajı ise titanyum tüplerin maliyeti olarak kabul edilebilir.

6.4.2. T-PRF’ in Periodontolojideki Kullanım Alanları

Endo-perio lezyonların tedavisinde yönlendirilmiş doku rejenerasyonu, T-PRF ve flep operasyonunu uygulayan Ustaoglu ve arkadaşları 2020 yılında randomize kontrollü çalışma yapmışlardır (37). Kontrol grubuna sadece flep operasyonu yapılmış, test gruplarına ayrı ayrı yönlendirilmiş doku rejenerasyonu yani kemik grefti ve T-PRF uygulanmıştır. Cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi bakımından kemik grefti ve T-PRF uygulanan hastalarda daha başarılı sonuç elde edilirken, birbirlerine üstünlük kuramamışlardır (37). Yine split-mouth dizayn edilmiş bir çalışmada Arabacı ve Albayrak kronik periodontitis tedavisinde test grubunda T-PRF ve açık flep cerrahisi uygulamış, kontrol grubuna ise yalnızca cerrahi uygulamıştır (38). Sonuçlara göre cep derinliği ve klinik ataşman seviyesi gibi parametreler ele alındığında T-PRF kullanılan grup üstün bulunmuştur (38).

Chandrasekar ve arkadaşları 2025 yılında diş eti çekilmelerinin kapatılmasında T-PRF ve amniyotik membranı split-mouth bir çalışma dizaynında kıyaslamıştır (39). Koronale kaydırılan flep tekniği ile iki biyomateryal hastalara uygulanmış, kök kapaması, keratinize diş eti artışı, klinik ataşman seviyesi artışı açısından T-PRF daha üstün bulunmuştur (39).

Yaşar ve arkadaşları tavşan modellerinde kemikte defektler oluşturarak bu defektlere L-PRF, T-PRF ve kontrol grubu olarak serum fizyolojik yerleştirmiştir (6). Yeni oluşan kemik hacmi açısından en başarılı grup L-PRF, sonrasında T-PRF olmuştur. T-PRF membranının daha yoğun fibrin tabakasından oluştuğu gözlenmiştir (6).

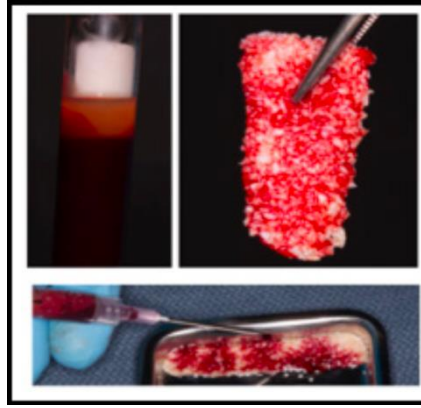
Aldommari ve arkadaşları 2025'te çekim soketinin korunmasında T-PRF, L-PRF ve spontan iyileşmeyi değerlendirmiştir (40). Kemik oluşum miktarı ve yoğunluğu açısından en başarılı grup T-PRF olmuştur (40).

6.5. Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin (injectable-PRF, i-PRF)

2014 yılında santrifüj ayarları değiştirilerek i-PRF geliştirilmiştir. Plastik tüplerde düşük devirde santrifüj ile sıvı formda PRF elde edilmektedir. Lökosit zengin olduğu için yumuşak ve sert doku rejenerasyonlarında tercih edilmektedir. Hazırlandıktan sonra 15 dakika sıvı halde kalabilmektedir. Uygulama sonrası içeriğindeki likit fibrinojen, büyüme faktöründen zengin PRF pıhtısına dönüşmektedir. Büyüme faktörleri de 10-14 gün süresince devamlı salgılanmaktadır. Bu durum PRP' ye kıyasla önemli bir avantajdır (11, 12).

Günümüze kadar yapılan in vitro ve in vivo çalışmalara göre diş hekimliğinde yaygın kullanım alanları mevcuttur (41). Yara iyileşmesini destekleme, ortodontik hareketleri hızlandırma, kemik rejenerasyonu, periodontal iyileşmenin desteklenmesi, pulpa rejenerasyonu ve kırık/TME rejenerasyonunda başvuru yöntemlerinden birisidir. Ayrıca saç ekimi, Bio-Filler estetik dolgu işlemlerinde de kullanılmaktadır (41).

i-PRF ve partikül kemik greftinin karıştırıldıktan 15 dakika polimerizasyonu sonucu oluşturduğu 'sticky bone' görüntüsü Şekil 4'te gösterilmektedir (11).



Şekil 4: i-PRF ve partikül kemik grefti ile hazırlanmış ‘sticky bone’

6.5.1. i-PRF’in hazırlanışı

Venöz kan örnekleri 20 mL’ lik enjektörle alınır. İki adet 10 mL’ lik antikoagülan içermeyen plastik tüplere eşit paylaştırılır. Plastik tüplerde, oda sıcaklığında 700 rpm’de 60 g kuvvetiyle 3 dakika santrifüj edilir. 2,5 cc dental enjektörlerle i-PRF örneği elde edilir. 27 gauge iğne ile enjekte edilebilir (42).

6.5.2. i-PRF’ in avantajları

i-PRF’ in avantajları aşağıda belirtilmiştir (41):

1. 10. gün sonunda büyüme faktörü salınımı PRF’e göre daha fazla miktardadır.
2. Hücre migrasyonu PRF’ e göre daha fazladır.
3. PRF ve PRP’ ye oranla daha fazla antimikrobiyal etkisi vardır.
4. Trombosit sayısı PRF ve PRP’ ye göre daha üstündür.
5. Osteoblast migrasyonu daha fazladır.
6. TME uygulamalarında ağrı ve şikayetlerinde 12 ay boyunca olumlu etkisi gözlenmiştir.
7. Oral liken planusun eroziv lezyonlarına uygulandığında kortikosteroid uygulamasıyla benzer etki göstermektedir.
8. Hasarlı kıkırdak doku operasyonları sonrası iyileşmeye olumlu katkıda bulunur.
9. Diş eti çekilmelerinin örtülmesinde etkinliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.
10. Uygulama sonrası diş eti kalınlığında artışa etkisi vardır.

- 11.Ortodontik diş hareketlerini hızlandırır, tedavi süresini kısaltma etkisi vardır.

6.5.3. i-PRF' in Periodontolojideki Kullanım Alanları

İzol ve Üner tarafından 2019 yılında 40 hastada yaptığı çalışma ve Albatal ve arkadaşlarının 2023 yılındaki 16 hastada yaptığı split mouth çalışma serbest dişeti grefti uygulamasından önce açıkta kalan kök yüzeyine 5 dakika boyunca i-PRF uygulamasının kök yüzeyi kapanmasına katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur (43, 44).

Patra ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmasında (45) Miller I ve II sınıf hastalarda VISTA (vestibular incision subperiosteal tunnel access) tekniğiyle kolajen membran ve i-PRF uygulamasının tekli ya da çoklu çekilmelerde başarılı olduğu sonucuna varılmıştır. Test grubu 6 ay sonunda %67 kök kapaması gösterirken kontrol grubu yani yalnızca kolajen membran uygulanan grupta bu oran %53.95' te kalmıştır (45). Alan ve arkadaşlarının 2023 yılındaki çalışmasında (46) da VISTA yöntemi ile membran kullanılmadan çalışılmıştır. Yarı cerrahi yöntem olarak geçen bu çalışmada vertikal kesilerden sonra 30 dakika beklenip, hazırlanan i-PRF solüsyonu 10'ar gün arayla toplamda 4 kez uygulanmıştır. Bu çalışma ile hem diş eti çekilmesinde hem de gingival kalınlığın artırılmasında başarı gözlemlenmiştir. İncelenen bölgelerin %92.5' inde diş eti kalınlığı artışı elde edilmiştir (46).

Özsağır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada i-PRF ve 'microneedling' uygulamasının gingival kalınlığın artırılmasında etkili olduğu ortaya konmuştur (47).

Soni ve arkadaşlarının 2018 yılında hazırladığı vaka raporunda gömülü maksiller kanin dişi olan 22 yaşındaki kadın hasta estetik şikayetlerle protetik diş tedavisi bölümüne başvurmuştur (48). Hastaya ilk etapta ortodontik tedavi önerilmiş fakat hasta kabul etmemiştir. Hastanın isteği doğrultusunda implant tedavisi planlanmıştır. İlk aşamada gömülü kanin dişi atravmatik olarak çekilmiş, hastadan alınan dört tüp kanın 3 tüpü ile PRF 1 tüpü ile i-PRF hazırlanmıştır. Santrifüj sonrası i-PRF, kemik grefti ile karıştırılarak 'sticky bone' elde edilmiştir. Çekim soketine adapte edilerek uygulanmıştır. Üzerine de PRF ile elde edilen membranlar yerleştirilmiştir. Çekimden 3 ay sonra implant cerrahisi yapılmıştır. Cerrahi sırasında sert doku augmentasyonu olarak alveol kret ayırma tekniği kullanılmıştır. Bu çalışmada, PRF ve türevlerinin

soket korumadaki başarısı görülmüştür. i-PRF kemik greftleri ile kullanıldığında elde edilen ‘sticky bone’ defekt alanına adapte edilebilmesi sebebiyle tercih sebebidir (48).

7. Sonuç

Otojen fibrin biyomateryaller ya da trombosit konsantrasyonları olarak da adlandırılan PRP/PRF uygulamaları 20 yılı aşkın süredir diş hekimliğinde ve periodontolojide kullanılmaktadır. Hem kemik rejenerasyonu hem yumuşak doku iyileşmesine olan etkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Biyouyumlu, düşük maliyetli ve farklı formlarda elde edilebilmesi sebebiyle günümüzde geleneksel yöntemlere iyi bir alternatif olarak düşünülebilir. Günümüzde PRF’in etkinliği kanıtlanmış olsa da çeşitli PRF türlerinin klinik etkinliğinin araştırılması gerekmektedir.

8. Kaynakça

1. Karabulut, M. (2024). Yara Sağaltımında Trombositten Zengin Fibrin'in Önemi. *Euroasia Matematik, Mühendislik, Doğa Ve Tıp Bilimleri Dergisi Medical Sciences*, 11(33), 81–87. <https://doi.org/10.5281/zenodo.12829002>
2. Elver A, Caymaz MG. Novel approaches to the use of platelet-rich fibrin: A literature review. *Saudi Dent J*. 2023;35(7):797-802. doi:10.1016/j.sdentj.2023.07.008
3. Zwitter K, Mukaddam K, Vegh D, et al. Platelet-Rich Fibrin in Oral Surgery and Implantology: A Narrative Review. *Transfus Med Hemother*. 2022;50(4):348-359. Published 2022 Dec 22. doi:10.1159/000527526
4. Roy R, Gopalkrishna P, Kabekkodu SP. Comparative evaluation of the efficacy of “advanced platelet-rich fibrin plus” and enamel matrix derivative on proliferation and migration of periodontal ligament fibroblasts-An *in vitro* study. *J Indian Soc Periodontol* 2025;29:49-56.
5. Caymaz, M. G., & Uyanık, L. O. (2022). TROMBOSİTTEN ZENGİN ÜRÜNLER VE DIŞ HEKİMLİĞİNDEKİ UYGULANMA ALANLARI. *Health Academy Kastamonu*, 7(1), 143-164. <https://doi.org/10.25279/sak.541936>
6. Yaşar NÇ, Ünsal G, Kocaelli HA, Orhan K, Sağ FB. Comparative Analysis of Local Application of Titanium-Platelet Rich Fibrin (T-PRF) and Leukocyte-Platelet Rich Fibrin (L-PRF) in Bone Defect Healing: A Micro-CT and Histopathological Study in Rabbit Models. *Microsc Res Tech*. 2025;88(7):2073-2084. doi:10.1002/jemt.24841
7. Agrawal AA. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World J Clin Cases*. 2017;5(5):159-171. doi:10.12998/wjcc.v5.i5.159
8. Duman, Serda & Kaya, Ozan & Üçpunar, Hanifi. (2022). Trombositten zengin plazma (PRP) ve türevleri (PRF–PRGF). *TOTBİD Dergisi*. 515-520. 10.5578/totbid.dergisi.2022.71.
9. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(1):18-24. doi:10.1159/000477353

- 10.Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):117-135. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01265.x
- 11.M.Ezzatt, Ola. (2018). Autologous Platelet Concentrate Preparations in Dentistry. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research.* 8. 10.26717/BJSTR.2018.08.001706.
- 12.Özsağır, Z. B., & Tunalı, M. (2020). Injectable platelet-rich fibrin: a new material in medicine and dentistry. *Mucosa*, 3(2), 27-33.
- 13.Machado E S, Soares F P, Yamaguchi R S, et al. (January 03, 2022) A Simple Double-Spin Closed Method for Preparing Platelet-Rich Plasma. *Cureus* 14(1): e20899. doi:10.7759/cureus.20899
- 14.Hatakeyama I, Marukawa E, Takahashi Y, Omura K. Effects of platelet-poor plasma, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin on healing of extraction sockets with buccal dehiscence in dogs. *Tissue Eng Part A.* 2014;20(3-4):874-882. doi:10.1089/ten.TEA.2013.0058
- 15.Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2017;21(6):1913-1927. doi:10.1007/s00784-017-2133-z
- 16.Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e37-e44. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.008
- 17.Lektemur Alpan A, Torumtay Cin G. PRF improves wound healing and postoperative discomfort after harvesting subepithelial connective tissue graft from palate: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2020;24(1):425-436. doi:10.1007/s00784-019-02934-9
- 18.Balcı, H., & Toker, H. (2012). Trombositten zengin fibrin: Özellikleri ve diş hekimliğinde kullanımı. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 29(3), 183-192.
- 19.Khaled S, Olgun E, Hendek M. Trombositten zengin fibrin ve diş hekimliğinde kullanımı. *J Med Palliat Care / JOMPAC / Jompac.* Aralık 2022;3(4):386-393. doi:10.47582/jompac.1212693
- 20.Salgado-Peralvo AO, Uribarri A, Kewalramani N, Peña-Cardelles JF, Liñares A. The use of platelet-rich fibrin in vestibuloplasty: A 36-month

- follow-up technique report. *Clin Adv Periodontics*. 2023;13(1):33-37. doi:10.1002/cap.10201
- 21.Kumar A, Bains VK, Jhingran R, Srivastava R, Madan R, Rizvi I. Patient-centered Microsurgical Management of Gingival Recession using Coronally Advanced Flap with Either Platelet-rich Fibrin or Connective Tissue Graft: A Comparative Analysis. *Contemp Clin Dent*. 2017;8(2):293-304. doi:10.4103/ccd.ccd_70_17
 - 22.Das S, Jhingran R, Bains VK, Madan R, Srivastava R, Rizvi I. Socket preservation by beta-tri-calcium phosphate with collagen compared to platelet-rich fibrin: A clinico-radiographic study. *Eur J Dent*. 2016;10(2):264-276. doi:10.4103/1305-7456.178298
 - 23.Al-Diasty Z, El-Meadawy S, Salem AS, Mowafey B. Onlay platelet-rich fibrin membrane versus free gingival graft in increasing the width of keratinized mucosa around dental implants: A split-mouth randomized clinical study. *J Adv Periodontol Implant Dent*. 2022;14(2):53-61. Published 2022 Aug 24. doi:10.34172/japid.2022.013
 - 24.Acerra, A., Caggiano, M., Chiacchio, A., Scognamiglio, B., & D'Ambrosio, F. (2025). PRF and PRP in Dentistry: An Umbrella Review. *Journal of clinical medicine*, 14(9), 3224. <https://doi.org/10.3390/jcm14093224>
 - 25.Mogharehabed A, Torabinia N, Sharifi Darani S, Afshari Z, Yaghini J. Effect of leukocyte and platelet-rich fibrin on free gingival graft healing: A clinical and histological study in rabbits. *J Adv Periodontol Implant Dent*. 2022;14(2):89-96. Published 2022 Aug 6. doi:10.34172/japid.2022.011
 - 26.Öncü E, Erbeyoğlu AA. Enhancement of Immediate Implant Stability and Recovery Using Platelet-Rich Fibrin. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2019;39(2):e58–e63. doi:10.11607/prd.2505
 - 27.Serroni M, Paolantonio M, Romano L, et al. Added benefit of L-PRF to autogenous bone grafts in the treatment of degree II furcation involvement in mandibular molars. *J Periodontol*. 2022;93(10):1486-1499. doi:10.1002/JPER.21-0369
 - 28.Temmerman A, Cleeren GJ, Castro AB, Teughels W, Quirynen M. L-PRF for increasing the width of keratinized mucosa around implants: A split-mouth, randomized, controlled pilot clinical trial. *J Periodontal Res*. 2018;53(5):793-800. doi:10.1111/jre.12568

- 29.Niemczyk, W., Kępa, M., Żurek, J., Aboud, A., Skaba, D., & Wiench, R. (2025). Application of Platelet-Rich Fibrin and Concentrated Growth Factors as Carriers for Antifungal Drugs-In Vitro Study. *Journal of clinical medicine*, 14(14), 5111. <https://doi.org/10.3390/jcm14145111>
- 30.Fujioka-Kobayashi M, Katagiri H, Kono M, et al. Improved growth factor delivery and cellular activity using concentrated platelet-rich fibrin (C-PRF) when compared with traditional injectable (i-PRF) protocols. *Clin Oral Investig*. 2020;24(12):4373-4383. doi:10.1007/s00784-020-03303-7
- 31.Sari R, Sukorini U, Susilowati H, Suryono S. Comparative Study on Interdental Papillae Regeneration: Leukocyte Platelet-Rich Fibrin By-product versus Hyaluronic Acid Injections in Modified Open Gingival Embrasure Model. *Eur J Dent*. Published online May 1, 2025. doi:10.1055/s-0045-1802948
- 32.Ramesh, N., Anbalagan, J., Santhanakrishnan, M., Punnoose, A. M., Shanmugham, R., & Kirubaharan, J. (2025). Comparative Release of Platelet-Derived Growth Factor-AA and Evaluation of Osteoblastic Proliferation of Two Liquid Platelet-Rich Fibrin Formulations (C-PRF and I-PRF): An In Vitro Study. *International journal of biomaterials*, 2025, 3568968. <https://doi.org/10.1155/ijbm/3568968>
- 33.Saleh, R. N., Ashhab, C., Kharoufeh, M. V., & Lahham, C. E. (2024). Management of a severely atrophic maxilla using concentrated platelet-rich fibrin block. A case report. *Journal of surgical case reports*, 2024(3), rjae165. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjae165>
- 34.Chenchev IL, Ivanova VV, Neychev DZ, Cholakova RB. Application of Platelet-Rich Fibrin and Injectable Platelet-Rich Fibrin in Combination of Bone Substitute Material for Alveolar Ridge Augmentation - a Case Report. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017;59(3):362-366. doi:10.1515/folmed-2017-0044
- 35.Clark D, Rajendran Y, Paydar S, et al. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2018;89(4):379-387. doi:10.1002/JPER.17-0466
- 36.Ustaoglu G, Paksoy T, Gümüş KÇ. Titanium-Prepared Platelet-Rich Fibrin Versus Connective Tissue Graft on Peri-Implant Soft Tissue Thickening

- and Keratinized Mucosa Width: A Randomized, Controlled Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020;78(7):1112-1123. doi:10.1016/j.joms.2020.02.019
37. Ustaoglu G, Uğur Aydın Z, Özelçi F. Comparison of GTR, T-PRF and open-flap debridement in the treatment of intrabony defects with endo-perio lesions: a randomized controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(1):e117-e123. Published 2020 Jan 1. doi:10.4317/medoral.23231
38. Arabaci T, Albayrak M. Titanium-prepared platelet-rich fibrin provides advantages on periodontal healing: A randomized split-mouth clinical study. *J Periodontol.* 2018;89(3):255-264. doi:10.1002/JPER.17-0294
39. Chandrasekar, D., Chellathurai, B. N. K., Mahendra, J., & Rajaram, V. (2025). Comparative evaluation of amniotic membrane and titanium-prepared platelet-rich fibrin in root coverage: A randomized split-mouth clinical trial. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 15(5), 1001–1009. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2025.07.002>
40. Aldommari, E. A., Omair, A., & Qasem, T. (2025). Titanium-prepared platelet-rich fibrin enhances alveolar ridge preservation: a randomized controlled clinical and radiographic study. *Scientific reports*, 15(1), 24065. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-09528-4>
41. Miron RJ, Gruber R, Farshidfar N, Sculean A, Zhang Y. Ten years of injectable platelet-rich fibrin. *Periodontol 2000.* 2024;94(1):92-113. doi:10.1111/prd.12538
42. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry?. *Clin Oral Investig.* 2017;21(8):2619-2627. doi:10.1007/s00784-017-2063-9
43. İzol BS, Üner DD. A New Approach for Root Surface Biomodification Using Injectable Platelet-Rich Fibrin (I-PRF). *Med Sci Monit.* 2019;25:4744-4750. Published 2019 Jun 26. doi:10.12659/MSM.915142
44. Albatal W, Qasem T, Tolibah YA. Liquid platelet-rich fibrin in root surface biomodification during gingival recession treatment: Randomized, controlled, split-mouth, clinical trial. *Clin Exp Dent Res.* 2023;9(5):772-782. doi:10.1002/cre2.747
45. Patra L, Raj SC, Katti N, et al. Comparative evaluation of effect of injectable platelet-rich fibrin with collagen membrane compared with collagen

- membrane alone for gingival recession coverage. *World J Exp Med.* 2022;12(4):68-91. Published 2022 Jul 20. doi:10.5493/wjem.v12.i4.68
- 46.Alan R, Ercan E, Firatli Y, Firatli E, Tunali M. Innovative i-PRF semisurgical method for gingival augmentation and root coverage in thin periodontal phenotypes: a preliminary study. *Quintessence Int.* 2023;54(9):734-743. doi:10.3290/j.qi.b4328831
- 47.Ozsagir ZB, Saglam E, Sen Yilmaz B, Choukroun J, Tunali M. Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2020;47(4):489-499. doi:10.1111/jcpe.13247
- 48.Soni R, Priya A, Yadav H, Mishra N, Kumar L. Bone augmentation with sticky bone and platelet-rich fibrin by ridge-split technique and nasal floor engagement for immediate loading of dental implant after extracting impacted canine. *Natl J Maxillofac Surg.* 2019;10(1):98-101. doi:10.4103/njms.NJMS_37_18

CHAPTER 6

APPROACH TO DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (DIC)

MD, Mustafa Eymen KONTAŞ¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17176609>

¹ Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Hematology, Sivas, Türkiye, mdkontas@gmail.com ORCID ID: 0009-0007-4487-4219

1. INTRODUCTION

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is characterized by excessive and uncontrolled activation of the coagulation system. This activation cannot be halted by the body's natural anticoagulant mechanisms, resulting in widespread clot formation within the vasculature. The overactivation of the coagulation system leads to rapid consumption of hemostatic factors, a phenomenon known as "consumption coagulopathy." DIC almost always occurs secondary to an underlying clinical condition.

2. SIGNS & SYMPTOMS

In DIC, there is widespread accumulation of fibrin within the blood vessels, which can lead to thromboembolic events. Impaired blood flow results in ischemia and may progress to multiple organ failure. Additionally, the excessive consumption of coagulation factors gives rise to "consumption coagulopathy," a clinical scenario in which bleeding can also be observed.

DIC is classified into two forms: acute and chronic. In acute DIC, bleeding predominates, whereas in the chronic form, thrombotic events are more prominent (Wada et al., 2010).

The pathogenesis of DIC involves the release of proinflammatory cytokines, which play a central role in the underlying mechanisms of the disease, depending on the precipitating condition.

In cases where bleeding predominates, spontaneous bruising and petechiae may be observed. Gastrointestinal bleeding can manifest as hematemesis, melena, or hematochezia. Pulmonary bleeding may present as hemoptysis. In severe DIC, bleeding can also occur at sites of venous access or surgical incisions. Another important bleeding site that must not be overlooked in DIC patients is intracranial hemorrhage.

In cases where thrombosis predominates, organ dysfunction may occur, including renal, hepatic, or respiratory failure. Venous thromboemboli can present clinically depending on their location. Skin necrosis and gangrene may also be observed.

In DIC patients, cytokine release and kinin generation can lead to hemodynamic disturbances, such as tachycardia, hypotension, and edema.

3. ETIOLOGY

The etiology of DIC can be conveniently categorized into two main types: acute and chronic pathologies. Chronic conditions that may lead to DIC include solid tumors, certain obstetric complications, vascular anomalies, and severe liver damage. Among obstetric complications, fetal demise syndrome is particularly typical. Vascular abnormalities such as aortic aneurysms and hemangiomas can also contribute. Fatty liver of pregnancy may cause severe liver injury, which can subsequently trigger DIC.

Acute causes of DIC are most commonly associated with infections. Sepsis caused by gram-negative bacteria, encapsulated gram-positive bacterial infections, and viral infections can all trigger DIC. Acute obstetric complications may also precipitate DIC; these include placental abruption, amniotic fluid embolism, and abortion. Rapidly progressing hematologic malignancies, such as leukemia and lymphoma, can also cause DIC. Acute promyelocytic leukemia, in particular, is a subtype that requires special attention regarding DIC risk. Severe tissue and organ injuries, burns, heatstroke, and major toxicological incidents can also lead to DIC.

4. PATHOGENESIS

Typically, coagulation begins in response to vascular injury and stops once the damage is repaired. In DIC, this balance is disrupted: coagulation and fibrinolysis become uncontrolled and occur systemically. Under normal conditions, blood is protected from procoagulant substances such as tissue factor (TF). However, in certain disease states, these procoagulants are exposed, triggering the coagulation system. As a result, microthrombi composed of fibrin and platelets form within the vasculature. Extensive thrombus formation leads to consumption of coagulation factors and platelets, a process known as consumption coagulopathy. At the same time, fibrinolysis is activated, and the resulting fibrin degradation products interfere with new clot formation and platelet function. DIC is a dynamic process.

- **Acute DIC:** Characterized by rapid consumption of coagulation factors and predominantly hemorrhagic clinical manifestations.
- **Chronic DIC:** Characterized by thrombus predominance, where the liver and bone marrow partially compensate for coagulation factor consumption.

During DIC, organs are damaged both by thrombosis and bleeding. In addition, the effects of the underlying disease (e.g., sepsis, trauma, cancer) exacerbate the clinical picture. Organ failures are a significant cause of mortality.

How DIC Develops: Key Mechanisms

1. **Endothelial damage** → Increases the release of procoagulant substances and leads to loss of natural antithrombotic properties.
2. **Slowed blood flow** → Impairs the removal of procoagulant substances from the site.
3. **Reduced organ perfusion** → Delays the clearance of coagulation products by the liver.
4. **Decreased nitric oxide** → Increases vascular tone and facilitates platelet activation.
5. **Immune cells** → Monocytes secrete tissue factor (TF) during infection, triggering the coagulation process.
6. **Metabolic effects in sepsis and trauma** → Acidosis and hypothermia impair the enzymatic function of coagulation factors.

NETosis and DAMPs

In recent years, it has been recognized that DAMPs (damage-associated molecular patterns) and NETosis play a critical role in the development of DIC (Martinod & Wagner, 2014; Martinod et al., 2013).
-DAMPs:

- They are DNA, histones, and nuclear proteins released during cell death or tissue injury.
- Typically, they remain inside the cell, but when released into circulation, they activate the immune system.
- Thus, they trigger both inflammation and coagulation.

-NETosis and NETs:

- NETs (Neutrophil Extracellular Traps) are networks of DNA and proteins released by neutrophils.
- Typically, they capture and kill bacteria (part of the defense mechanism).

- However, when uncontrolled, they cause endothelial damage, activate platelets, and enhance coagulation.
- Enzymes present in NETs (e.g., neutrophil elastase) degrade anticoagulant systems (TFPI, protein C pathway), strengthening the procoagulant environment.

In patients, high levels of NETosis markers, such as DNA-histone complexes and double-stranded DNA, correlate with the severity of DIC (Xu et al., 2009; Kim et al., 2015).

ANG-TIE2 Pathway

The ANG-TIE2 signaling pathway also plays a role in the pathogenesis of DIC (Augustin et al., 2009):

- **ANG1** maintains endothelial integrity and vascular stability.
- **ANG2**: ANG2 antagonizes the effects of ANG1, increases vascular permeability, and facilitates coagulation.

In DIC patients with sepsis, ANG2 levels are elevated and closely associated with mortality. Therefore, therapies targeting the ANG-TIE2 pathway may hold promise in the future (Augustin et al., 2009; Higgins et al., 2018; Saharinen et al., 2017).

Feature	Acute DIC	Chronic DIC
Onset	Sudden	Slow
Coagulation Factors	Rapidly consumed	Partially compensated
Clinical presentation	Bleeding predominates	Thrombosis predominates
Laboratory	Prolonged PT/aPTT, low fibrinogen	Milder abnormalities
Example conditions	Sepsis, trauma, and obstetric complications	Malignancy, vascular aneurysms

Differences Between Acute and Chronic Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

5. DIAGNOSIS

The diagnosis of DIC is never made solely based on laboratory parameters. A thorough understanding of the patient’s medical history is essential, and laboratory findings should be interpreted in conjunction with underlying diseases (Levi et al., 2009). No single test is specific for the diagnosis of DIC.

The core diagnostic tests generally include prothrombin time, partial thromboplastin time, fibrinogen level, platelet count, peripheral smear, and D-dimer. Additionally, thrombin time and C-reactive protein (CRP) tests may also aid in diagnosis. Beyond these standard tests, other parameters—primarily at the experimental or clinical research level—can also be utilized in diagnosing DIC. Examples include fibrin monomer, fibrinopeptide A and B, prothrombin fragment 1.2, and thrombin–antithrombin complexes.

Diagnostic tests alone are insufficient for diagnosing DIC and must be interpreted in conjunction with the patient's clinical history. Consequently, several scoring systems have been developed to integrate laboratory findings with clinical presentation. Among these, the **ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) scoring system** is the most commonly used (Levi et al., 2009).

Parameter	Score
Platelet Count	> 100 = 0 < 100 = 1 < 50 = 2
Fibrin Tests (e.g., D-dimer)	No increase = 0 Moderate increase = 2 Marked increase = 3
Prolongation of Prothrombin Time (seconds)	<3 = 0 3-6 = 1 > 6 = 2
Fibrinogen (mg/dL)	> 100 = 0 < 100 = 1
Score ≥5: overt DIC	
Score <5: non-apparent DIC	

ISTH Diagnostic Scoring System for DIC

An important point to remember is that DIC is a dynamic process (Levi et al., 2009; Wada et al., 2010). Therefore, it is crucial to evaluate the patient at specific time intervals. In cases of DIC that develop over a chronic course, consumption of hemostatic factors can be compensated by increased hepatic synthesis, and a decrease in fibrinogen levels may not be observed. Additionally, compensatory hyperactivity of the bone marrow and the effects of inflammatory cytokines may result in platelet counts that are higher than expected despite ongoing consumption. Consequently, diagnostic evaluation of DIC should primarily rely on tests that indicate increased thrombin generation.

Several important considerations are essential when interpreting laboratory tests in patients with suspected DIC. For instance, prolongation of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), and thrombin time is typically expected. However, normal values do not exclude the diagnosis of DIC. This is particularly relevant in the early stages of the clinical course, where elevations in factor VIII and fibrinogen levels may account for these findings. Similarly, platelet counts typically decrease in the setting of DIC; however, this decline occurs progressively over time, and values measured at a single time point may still fall within the normal range. Additionally, the wide reference interval for platelet counts may further contribute to this observation. Regarding the D-dimer test, D-dimer is a fibrin degradation product and is almost invariably elevated in DIC. Normal D-dimer levels effectively exclude the diagnosis of DIC.

6. TREATMENT

In patients with DIC, the underlying etiologies are highly diverse, and the resulting clinical presentations may vary considerably. For example, DIC may develop secondary to gram-negative bacterial sepsis, or it may arise in association with solid tumors. Consequently, the management of DIC must be individualized and tailored to the specific clinical context of each patient.

6.1. Basic Supportive Therapy

First and foremost, it is crucial to initiate basic supportive therapy without delay, which requires establishing an accurate diagnosis. Supportive measures include fundamental medical approaches, such as stabilizing cardiovascular hemodynamic balance and correcting

electrolyte disturbances. Management of the underlying condition is the primary step in treatment (Wada et al., 2010). For instance, in a pregnant patient with abruptio placentae, evacuation of the uterus constitutes the definitive therapy for DIC. In contrast, in a patient with sepsis, the administration of intravenous antibiotics is the cornerstone of management.

6.2. Replacement Therapy

Another cornerstone of treatment is replacement therapy. Replacement therapy is employed in patients with DIC who present with bleeding; however, its efficacy has not been conclusively demonstrated in controlled clinical trials. It is generally recommended for patients with active bleeding or those scheduled to undergo surgical interventions.

6.2.1. Platelet Transfusion

In patients with bleeding and those at high risk of bleeding, platelet counts should be maintained above $50 \times 10^9/L$ (Wada et al., 2010). In the absence of active bleeding, platelet transfusion is generally not recommended unless counts fall to threshold levels of $10\text{--}20 \times 10^9/L$. However, platelet transfusion may be considered in certain high-risk situations even if active bleeding is not present.

6.2.2 Fresh Frozen Plasma (FFP) Transfusion

In patients with prolonged PT and/or aPTT or fibrinogen levels <100 mg/dL, fresh frozen plasma (FFP) replacement is recommended if active bleeding is present or there is a high risk of bleeding (Wada et al., 2010). During such replacements, volume overload may occur; therefore, lower-volume alternatives with similar coagulation content, such as cryoprecipitate or prothrombin complex concentrate (PCC), can also be considered.

6.3. Antikoagulant Therapy

Anticoagulant therapy is not routinely administered to all patients diagnosed with DIC based on clinical and laboratory findings. It is considered only when thromboembolic events are predominant. Examples include conditions such as purpura fulminans or dead fetus syndrome. A randomized

study has demonstrated that the use of low molecular weight heparin in patients with severe sepsis did not confer any mortality benefit.

6.4. Protein C Concentrates

In septic patients, recombinant protein C concentrates have been shown to reduce mortality, with 28-day mortality decreasing from 31% to 25%. Their use is particularly recommended in patients with overt DIC. Activated protein C concentrate is suggested at a dose of 24 mcg/kg/hour for a duration of 4 days (Wada et al., 2010). The use of activated protein C concentrates is not recommended in cases where platelet counts are below $30 \times 10^9/L$ or in situations with a high risk of bleeding. Another important consideration when using activated protein C concentrates is the potential for invasive procedures; administration should be discontinued approximately 30 minutes before any invasive intervention.

7. REFERENCES

- Augustin, H. G., Koh, G. Y., Thurston, G., & Alitalo, K. (2009). Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin–Tie system. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10(3), 165–177.
- Higgins, S. J., De Ceunynck, K., Kellum, J. A., Chen, X., Gu, X., Chaudhry, S. A., ... Parikh, S. M. (2018). Tie2 protects the vasculature against thrombus formation in systemic inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(4), 1471–1484.
- Kim, J. E., Lee, N., Gu, J. Y., Yoo, H. J., & Kim, H. K. (2015). Circulating levels of DNA-histone complex and dsDNA are independent prognostic factors of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Research*, 135(6), 1064–1069.
- Levi, M., Toh, C. H., Thachil, J., & Watson, H. G. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*, 145(1), 24–33.
- Martinod, K., & Wagner, D. D. (2014). Thrombosis: Tangled up in NETs. *Blood*, 123(18), 2768–2776.
- Martinod, K., Demers, M., Fuchs, T. A., Wong, S. L., Brill, A., Gallant, M., ... Wagner, D. D. (2013). Neutrophil histone modification by peptidylarginine deiminase 4 is crucial for deep vein thrombosis in mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11, 247–247.
- Saharinen, P., Eklund, L., & Alitalo, K. (2017). Therapeutic targeting of the angiopoietin–TIE pathway. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(9), 635–661.
- Wada, H., Asakura, H., Okamoto, K., Iba, T., Uchiyama, T., Kawasaki, K., ... Yoshioka, A. (2010). Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thrombosis Research*, 125(1), 6–11.
- Xu, J., Zhang, X., Pelayo, R., Monestier, M., Ammollo, C. T., Semeraro, F., ... Esmon, C. T. (2009). Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nature Medicine*, 15(11), 1318–1321.

BÖLÜM 7

ATRİYAL FİBRİLASYON OLAN HASTALARDA ANTİKOAGÜLAN İLAÇLARIN UYGULANMASI

Prof. Dr. Meral EKİM¹

Prof. Dr. Hasan EKİM²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17176630>

¹ <https://orcid.org/0000-0002-7146-5935>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, e-mail: meralekim@yahoo.com

² <https://orcid.org/0000-0002-7245-3872>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD e-mail: drhasanekim@yahoo.com

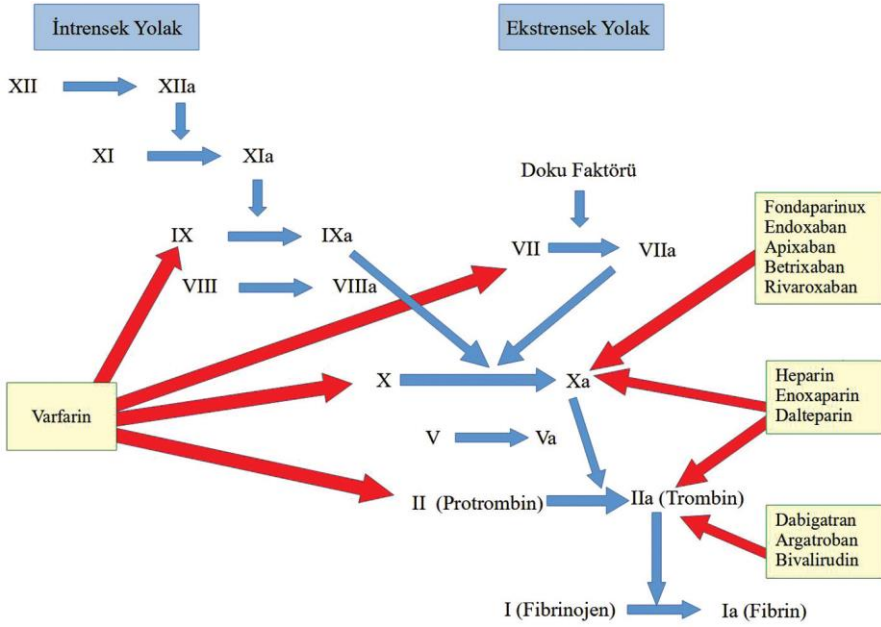
Giriş

Tipik olarak sol atriyal apendikte lokalize trombüs oluşumuna yatkınlık oluşturan bir trombojenik aritmi olan atriyal fibrilasyon (AF), atriyumlarda çok sayıda mikro reentri devresinin varlığı ile oluşan, hızlı ve düzensiz atriyal aktiviteye neden olan ve düzensiz ventriküler kasılmalara yol açan bir supraventriküler aritmi şeklidir (1). AF'nin ortaya çıkması ve ilerlemesi için bilinen başlıca risk faktörleri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, böbrek fonksiyon bozukluğu, obezite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alkol kullanımı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı ve konjenital kalp malformasyonlarıdır.

Klinik uygulamada karşılaşılan en yaygın kardiyak aritmi türü olan AF ölüme, felce, kalp yetmezliğine, egzersiz kapasitesinde azalmaya, sol ventrikül disfonksiyonuna ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilir (2). Dünya çapında %2-3'lük bir yaygınlığa sahip yaygın bir aritmi olan AF'nin en korkulan komplikasyonu inmedir. AF, inme riskini yaklaşık beş kat artırır. Kardiyoembolik tipteki iskemik inmelerin %80'inden fazlasının AF ile ilişkili olması AF ile inme arasında güçlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (3).

Koagülasyon yolağı

Normal koagülasyon klasik olarak, faktör XII (FXII) veya faktör VIIa/doku faktörü tarafından başlatılan ve FXa/FVa (protrombinaz) kompleksi düzeyinde "ortak" bir yolakta birleşen belirgin "intrinsek" ve "ekstrinsek" bileşenlere sahip Y şeklinde bir yolak olarak kavramsallaştırılmıştır (4). Doku hasarlanmasını takiben kanla temasa geçen doku faktörü, sirkülasyonda az miktarda bulunan aktif faktör VII ile birleşerek (ekstresek faz) faktör X'u aktif hale getirir. Aktif faktör X, katalizörü olan faktör V'in vasıtasıyla protrombin'i trombin'e çevirir ve trombin fibrinojen'den pıhtının ana maddesi olan fibrin'i açığa çıkarır. Trombin fibrinojen'i fibrin'e çevirirken bir yandan da koagülasyon reaksiyonlarının başlaması için faktör V, VIII, IX ve XI'i aktifleştirir. Faktör VIII ve IX'un aktifleşmesi alternatif bir yolak üzerinden (intrensek faz) faktör X aktivasyonunu sağlar (5).



Şekil 1: Koagülasyon kaskadı ve antikoagülan ilaçların etki yerleri (Salman MA. Antikoagülan ve antitrombosit ajanlar. Büyükkoçak Ü, editör. Yoğun Bakım Ünitesinde Koagülasyon Bozuklukları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023).

FII, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, fibrinojen ve von Willebrand gibi prokoagülan faktörlerin venöz tromboz gelişmesi riskini arttırırken, FV, FXII ve FXIII seviyelerindeki artmayla venöz tromboz riski arasında bir ilişki gösterilememiştir (6,7). Koagülasyon kaskadında rol oynayan FX ve FII gibi faktörlerin inhibe edilerek trombozun önlenmesi için çeşitli antikoagülan ilaçlar geliştirilmiştir. Şekil 1’de koagülasyon kaskadında antikoagülan ilaçların etki yerleri şematik olarak gösterilmiştir (8).

Antikoagülan ilaçların etkileri

Yarım yüzyılı geçen bir süredir, warfarin, fenprokumon ve asenokumarol gibi K vitamini antagonistleri kullanımda olan tek oral antikoagülan ilaçlardı. Bu ilaçların terapötik pencerelerinin dar olması, yaygın gıda ve ilaç etkileşimlerinin olması ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerinin etkin düzeyde sürdürmek için tekrarlanan kan testlerine ihtiyaç duyulması gibi dezavantajları vardı (9). Bu sorunlardan kurtulmak için başta FIIa ve FX olmak üzere koagülasyon kaskadındaki faktörleri inhibe

edecek ilaçları geliştirmek için araştırmalar yapılmıştır. Araştırmalar sonunda yeni veya doğrudan antikoagülanlar (NOAC'lar veya DOAC'lar) diye adlandırılan ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlar seçici olarak koagülasyon kaskadında Faktör II veya Faktör X'nu inhibe ederek etkilerini gösterirler.

Dabigatran faktör II'yi (trombin) inhibe ederken, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve betriksaban ise faktör Xa'yı inhibe ederek antikoagülan etki gösterirler. DOAC'ların, kanama riskini artırmadan tromboembolik olay riskini düşürmede K vitamini antagonistlerinden (VKA'lar) üstün veya en azından onlardan aşağı kalmadığı bildirilmiştir (10). Bu yeni ilaçların genellikle sabit dozda uygulanabilmeleri ve takiplerde koagülasyon parametrelerinin ölçümüne fazla ihtiyaç olmaması, daha az besin ve ilaç-ilaç etkileşimine sahip olmaları ve VKA'lardan daha az farmakokinetik ve farmakodinamik soruna yol açmaları gibi birçok avantajları bildirilmiştir (10). Üstelik daha düşük intrakraniyal kanama riski ile ilişkili oldukları için VKA'larının yerine tercih edilmeleri gerektiği bildirilmiştir (11). Yeni direkt oral antikoagülan ilaçların sayesinde yiyecek ve ilaçlarla etkileşimi fazla olan ve terapötik aralığı da dar olan warfarin gibi K vitamini antagonisti olan ilaçlara bağımlılığın azalması antikoagülan tedavi de bir çıkarı açmıştır (12).

Heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparinler

Endirekt bir trombin inhibitörü olan heparin mukopolisakkarid yapısında glikozaminoglikan bir maddedir. Antikoagülan etkisini pentasakkarid bölgesi ile antitrombin'e bağlanmak suretiyle FXa ile trombinin inhibe ederek gösterir (8). Antitrombin yalnız trombinin değil, faktör Xa'yı ve F XIIa, F XIa ve IXa'yı da inaktive eder. Kanama, osteoporoz ve heparine bağlı trombositopeni başlıca komplikasyonudur. Nadiren deri nekrozu, alopesi, hafif transaminaz yüksekliği, hipoaldosteronizm gibi komplikasyonları da olabilir (13).

Antitrombin etkiden çok anti-Xa etkisi olan düşük moleküler ağırlıklı heparinlerde (DMAH), FXa ve FIIa'yı inaktive ederler. Plasentadan geçemediğinden heparinler hamilelikte kullanılabilecek yegâne antikoagülan ilaçlardır (13).

K vitamini antagonistleri

K vitamini antagonistleri, etkilerini vitamin K epoksit redüktaz enziminin C1 parçasını (VKOR-C1) inhibe ederek gösterirler. Bir K vitamini antagonisti olan warfarin, atriyal fibrilasyon, kalp kapak protezi, tekrarlayan inme, derin ven trombozu ve pulmoner emboli tedavisinde en yaygın kullanılan kumarin antikoagülanlarından biridir ve inme riskini %64 oranında azaltır (14). Warfarin geleneksel olarak karaciğer hastalığındaki trombotik komplikasyonların tedavisi ve önlenmesi için tercih edilen oral antikoagülan olmuştur. Warfarin ve diğer K vitamini antagonistleri, vitamin-K bağımlı koagülasyon faktörlerinin (faktör II, faktör VII, faktör IX, faktör X) hepatik sentezini inhibe ederek antikoagülan etki gösterir. Ayrıca antikoagülan proteinler olan protein C ve protein S üretimini azaltırlar. Warfarinin yarı ömrü 20 ila 60 saattir. Başlıca karaciğer tarafından atılır, burada sitokrom P450'ye bağlı bir metabolizma yoluyla inaktif bir metabolite dönüştürülür ve klirensi için böbreğe bağlı değildir (15).

Standart önlemlere rağmen devam eden şiddetli veya yaşamı tehdit eden kanaması olan hastalarda antikoagülasyonun tersine çevrilmesi hayat kurtarıcı olabilir. Warfarinin antikoagülan etkisi INR ile kolayca ölçülebilir. INR değeri hedef değerlerin üzerinde olduğu için yaşamı tehdit eden kanaması olan hastalar için, aktive edilmemiş 4 faktörlü protrombin kompleks konsantresi (PCC) ve intravenöz K vitamini uygulanabilir. PCC, taze dondurulmuş plazmaya göre tercih edilir çünkü PCC ile benzer etkinlik ve daha düşük yan etki insidansı vardır (16).

Warfarin alan hastalarla karşılaştırıldığında, NOAC alan hastalarda karaciğer hasarı insidansı daha düşük bulunmuştur. NOAC'lar arasında, dabigatran karaciğer hasarının en düşük göreceli riskiyle ilişkilendirilmiştir (17). Warfarin, geleneksel olarak oral antikoagülan gereken karaciğer hastalığı olan çoğu hastada kullanılmasına rağmen, yeni nesil direkt oral antikoagülanlar doz ayarlaması olmadan hafif karaciğer yetmezliği olan seçilmiş hastalarda (Child-Pugh A) güvenli alternatifler olarak düşünülebilir. Warfarin, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh C) önerilen tek oral antikoagülandır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh B), warfarin uygun görülmediğinde apiksaban, dabigatran veya edoksaban dikkatli olmak şartıyla düşünülebilir (17).

Warfarin kullanımından elde edilen tutarlı pozitif sonuçlar olsa da bazı olumsuzlukları da vardır. Bunlar genetik değişkenlik, ilaç ve/veya gıda etkileşimleri, dar terapötik aralığının olması ve istikrarlı bir uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerini sürekli sağlaması için aralıklı laboratuvar takibi gerekmesidir. Warfarin, glomerüler aktivitelere akut ve kronik değişiklikleri teşvik ettiğinden kısa ve uzun vadeli böbrek yetmezliği gelişmesini teşvik edebilir. DOAC'ların nonvalvular AF hastalarında böbrek fonksiyonundaki olumlu rolüne ilişkin bazı kanıtlar vardır (18). Ancak, geniş kapsamlı çalışmalar ile desteklenmelidir. Asenocoumarol, nonvalvular AF için antikoagülasyon protokollerinde sıklıkla yer alan başka bir K vitamini antagonisti ilaçtır. Asenocoumarolün nefropatiyi teşvik etmedeki rolüne ilişkin kesin veri yoktur. Warfarinin neden olduğu nefropati oluşumu durumunda asenocoumarolün warfarin'e olası bir alternatif olarak uygulanması gerektiği varsayılmıştır (19).

Yeni direkt oral antikoagülanlar (DOAC'lar)

Doğrudan oral antikoagülanlar (DOAC'lar) atriyal fibrilasyon (AF) ve venöz tromboembolizm (VTE) tedavisinde antikoagülan stratejisinin temel taşı olmuştur. Son bilimsel araştırmalar dört yeni oral antikoagülan ilacın (Dabigatran, Rivaroksaban, Apiksaban ve Edoksaban) inme ve tromboembolik riski önlemede etkin oldukları gösterilmiştir (18). Üstelik bu yeni ilaçların daha düşük intrakraniyal kanama riski ile ilişkili oldukları için VKA'ların yerine tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (18). DOAC'lar, iyileştirilmiş bir etkinlik/güvenlik oranına, rutin koagülasyon takibine gerek kalmadan öngörülebilir bir antikoagülan etkiye ve VKA'lara kıyasla daha az gıda ve ilaç etkileşimine sahiptirler (20). Hızlı etki başlangıcı, stabil sabit doz kombinasyonu ve izleme ihtiyacının olmaması NOAC'ların VKA'lara göre başlıca avantajlarıdır (2). NOAC'ların, inme ve sistemik emboli olayları, miyokard enfarktüsü, her türlü ölüm ve majör, intrakraniyal veya gastrointestinal kanama açısından K vitamini antagonistlerine (VKA'lar) göre üstün veya benzer etkililik ve güvenlikte olduğu bildirilmiştir (21). Ancak, DOAC'lar daha uygun bir seçenek sunsa da diğer antitrombotik tedavilere geçiş, işlem öncesi ve sonrası dönemler ve kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve kanserli hastalarda kullanımı dahil olmak üzere klinik uygulamada birkaç konu dikkate alınmalıdır (22). Ayrıca, kısa yarı

ömürleri nedeniyle, doz atlanırsa NOAC'ların etkinliği hızla kaybolduğundan NOAC'lar için ilaç uyumu özellikle önemlidir.

NOAC-TURK, ülkemizde nonvalvüler atriyal fibrilasyon (NVAF), deri ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere tüm endikasyonlar için NOAC'ların etkinliğini ve güvenliğini bildiren ilk çalışmadır (9). Bu çalışmada NOAC kullanımının yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyonu olan kanama hastaların %7,6'sında görülmüş olup, %1,1'de majör kanama gelişmiştir. Geniş kapsamlı çalışmalara göre kanama komplikasyonunun az olması daha düşük dozda NOAC kullanımı ile izah edilmiştir (9).

NOAC-TURK çalışmasında hastaların 37'sinde (%1,3) geçici iskemik atak, inme ve periferik emboli dahil olmak üzere embolik olaylar görülmüştür. NOAC tedavisi 12 hastada durdurularak yerine warfarin tedavisi başlatılmış, 11 hastada NOAC dozları artırılmış ve sekiz hastada embolik bir olayın ardından başka bir NOAC tedavisi başlatılmış. Tek değişkenli bir analizde, serebrovasküler olay hikâyesi ve sigara içmenin, embolik olay yaşayan grupta, yaşamayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı öngörücüler olduğu bildirilmiştir (9).

NOAC-TR çalışmasında hastaların %4,93'ünde majör kanama olmak üzere toplam %21,1'inde kanama olduğu bildirilmiştir (2). Bu çalışmada uyumsuz hastalarda majör ve minör kanama oranları artmıştır. Bunun dışında, kanama oranları non-steroid antiinflatuar ilaç kullananlarda, kronik böbrek yetmezliği olanlarda ve alkol kullanan hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir. İlave antiplatelet alan ve almayanlar arasındaysa anlamlı bir fark bildirilmemiştir (2).

COVID-19 pandemisi döneminde yapılan bir çalışmada yeni oral antikoagülan ilaçları kullanan hastaların hepsinin de non-steroid antiinflatuvar ilaçları da kullandığı ve hastaların yarısında ilaçları düzensiz kullandığı dikkati çekmiştir (14). Bu çalışmanın sonuçlarına göre COVID-19 döneminde yeni direkt oral antikoagülan tedavisi gören hastaların %3'ünde majör olmak üzere %21'inde kanama olmuş ve en sık minör kanamanın da burun kanaması olduğu bunu da sıklık sırasına göre cilt altı kanamaları ve hematürinin izlediği bildirilmiştir (14).

K vitamini antagonistlerinin (VKA) aksine, NOAC'lar sık doz ayarlamalarına gerek kalmadan ve antikoagülasyon durumunun herhangi bir

kontrolünü muaf tutarak öngörülebilir bir doz-cevap oranına sahiptir. Genel olarak NOAC'lar ayrıca daha hızlı başlangıç etkisine ve özellikle intrakraniyal kanama olmak üzere majör kanama riskinin azalmasıyla da avantajlı olduğu bildirilmiştir (23). Aksine, ülkemizde yapılan bir çalışmada rivaroksaban ve apiksaban gruplarında coumadin kullanan gruba göre daha fazla kanama ve emboli rekürensi bildirilmiştir (24). Bu durumun mevcut literatüre ters düşmesinin nedeni olarak ta beslenme alışkanlıkları ve genetik faktörlerin farklılıkları gösterilmiştir.

Faktör IIa (FIIa) inhibitörü: Dabigatran

Trombin, koagülasyon kaskadında fibrin oluşumunda son aracı ve güçlü bir trombosit aktivatörü olması nedeniyle yeni oral antikoagülan ajanların geliştirilmesinde önemli bir ilaç hedefi olarak ortaya çıkmıştır. Kullanımda olan tek oral trombin (FIIa) inhibitörü dabigatrandır (8). Dabigatran eteksilat, trombinin doğrudan inhibitörüdür ve klinik uygulamaya sunulan ilk DOAC'tır. Dabigatran eteksilat, bağırsak ve karaciğer esterazları tarafından aktif formuna hidrolize edilen oral bir ön ilaçtır. Oral uygulamadan sonra, dabigatran eteksilat hızla emilir ve aktif formu olan dabigatran'a dönüştürülür. Öncelikle böbrek filtrasyonu yoluyla (80%) elimine edilir (25). Dabigatran çoğunlukla glomerüler filtrasyona uğrar, tübüler sekresyon ve/veya emilimin rolü gerçekten küçüktür (26). Dabigatran idrarda değişmeden elimine edilir ve sadece ihmal edilebilir miktarda dabigatran glukuronidleri olarak bulunur (26). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, dabigatran hemodiyaliz ile plazmadan kısmen uzaklaştırılabilir (23). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dabigatran eteksilatın kullanılmasından kaçınılmalıdır (25).

Dabigatran, warfarin gibi koagülasyon faktörü üretimini azaltmak veya heparin ve heparin türevleri gibi antikoagülan etkiyi tetiklemek için antitrombin'e bağlanmak yerine direkt trombine bağlanarak etkisini gösterir (8). Trombine geri dönüşümlü olarak bağlanmak suretiyle fibrinojenden fibrin oluşumunu önler. FV, FVIII ve FX'un aktivasyonunu da önler. Kreatinin klerensi 30 mL/dakikanın altında olan hastalarda dabigatran kullanılmamalıdır (8). Dabigatranın spesifik antidotu idarucizumab uygulandıktan 45 dakika sonra dabigatranın etkisini tamamen tersine çevirir. Nonvalvüler AF'de dabigatran günde 2 kez 150 mg olarak uygulanır. Kanama riski olanlarda ve

80 yaşını geçenlerde günde 2 kez 110 mg olarak uygulanır. VTE tedavisinde, öncesinde 5-10 gün heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparinler ile parenteral antikoagülan tedavi başlamadan dabigatran tedavisi tek başına uygulanmamalıdır (27).

Sitokrom p450 sistemiyle etkileşime girmeyen dabigatran, P-glikoprotein taşıyıcı sisteminin bir substratıdır. Bundan dolayı, amiodaron, verapamil, kinidin, ketokanazol ve klaritromisin gibi P-glikoprotein antagonistleri ile birlikte alındığında dabigatranın serum düzeyi artacağından, sonuçta da istenmeyen hemorajik komplikasyonların riskinde artma olacaktır. Dabigatran, P-glikoprotein indükleyicileri ile birlikte alınırsa ise etkinliği azalabilecektir (5,28).

Faktör Xa (FXa) inhibitörleri

Rivaroksaban

Rivaroksabanı da kapsayan faktör Xa inhibitörleri, aktive edilmiş faktör X'nun (Xa) aktif bölgesine seçici ve geri dönüşümlü olarak bağlanan, faktör X'in substratı ile etkileşimini hızlı ve rekabetçi bir şekilde engelleyen ve böylece trombin oluşumunun nihai etkilerini inhibe eden küçük moleküllerdir (29). Koagülasyon kaskadını hedefli bir şekilde inhibe etmenin birkaç avantajı vardır. İntrinsek ve ekstrinsek yolların birleştiği faktör Xa'yı hedeflemek, her iki yoldan da trombin oluşumunu inhibe eder. Trombini doğrudan bloke etmeye kıyasla, trombin oluşumunu faktör Xa'da daha proksimal olarak inhibe ederek, aşağı akışta meydana gelen trombin oluşumunun amplifikasyonunun önlenilebileceği ve bu nedenle trombinde doğrudan inhibe etmek için gereken miktara kıyasla inhibisyon için daha az ilaç gerekebileceği teorize edilmiştir (29). Bu ilaçların trombosit agregasyonu üzerinde doğrudan bir etkileri yoktur.

Rivaroksaban yakın zamana kadar çoğunlukla nonvalvular atriyal fibrilasyon (NVAf) ve derin ven trombozu veya venöz tromboembolizm (VTE) için kullanılmıştır, ancak kullanımı giderek artan çeşitlilikte vasküler rahatsızlıklarda, özellikle koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve tromboprolifaksida bile kullanımı araştırılmaktadır (30). Son araştırmalar rivaroksabanın akut koroner sendromlarda da yararlı olabileceğini bildirmiştir (30). Nitekim, yetişkin hastalarda akut koroner sendrom ve yüksek kardiyak biyobelirteçlerden sonra aterotrombotik olayların önlenmesi için, tek başına

asetilsalisilik asit (ASA) veya ASA artı klopidoğrel veya tiklopidin ile birlikte rivaroksaban uygulanması Avrupa İlaç Ajansı tarafından tavsiye dılmıştır (31). Ancak, geniş kapsamlı çalışmaların gerektiğini düşünüyoruz.

Rivaroksaban gibi diğer FXa inhibitörleri de serbest FXa'ya ve protrombinaz kompleksine bağlı FXa'ya bağlanarak inhibe ettiklerinden hem intrinsek hem de ekstrinsek koagülasyon yollarını bloke ederler. Neticede trombin (FII) oluşumunu engellerler (8). Rivaroksaban'ın ikili bir atılım mekanizması vardır, emilen dozun üçte biri idrarda değişmeden atılır ve dozun geri kalan yaklaşık üçte ikisi karaciğer tarafından inaktif metabolitlere metabolize edilir, ardından renal ve hepatobilyer sistemler yoluyla atılır (18,29).

Rivaroksaban tedavisi en iyi olarak anti-FXa düzeylerinin veya PT izlenmesiyle uygulanır. FII, FVII, FIX ve FX yanı sıra protein C ve protein S içeren dört faktörlü protrombin kompleksi (4FPCC), rivaroksabanın etkisini tersine çevirir (8). Andexanet, FXa inhibitörlerinin etkilerini hızla tersine çevirir (32). Andexanet alfa ile tüm FXa inhibitörlerinin (apiksaban, betriksaban, rivaroksaban ve edoksaban) etkilerinin geri döndürülmesi sağlıklı kişilerde ve laboratuvarında tromboelastogram ile incelenmiş ve etkin olduğu bildirilmiştir (8).

Rivaroksabanın çeşitli ilaç etkileşimleri vardır ve rivaroksabanın etkinliğindeki değişkenlik ve tromboz veya kanama riskinin artması nedeniyle P-glikoprotein ve CYP3A inhibitörleri veya indükleyicileri ile birlikte kullanılmamalıdır (33). Karaciğer hasarı, aşırı duyarlılık reaksiyonları, lökositoklastik vaskülit ve saç dökülmesi, literatürde bildirilen rivaroksabanın hemorajik olmayan ancak nadir görülen yan etkileridir (31).

Rivaroksabanın transkateter aort kapakçığında, trombotik antifosfolipid sendromunda, ejeksiyon fraksiyonunu düşüren kalp yetersizliğinde ve sol ventrikül trombüsünde yapılan randomize klinik çalışmalar olumsuz sonuç vermiş olup, rivaroksabanın bu hastalarda kullanılmamalıdır (30). Rivaroksabanın biyoyararlılığını fazlaştıracak %100'e yükseltmek için yiyeceklerle birlikte alınması önerilmiştir (34). Tromboembolizm tedavisinde parenteral antikoagülan tedaviye başlamadan direkt rivaroksaban ile tedaviye başlanabilir. DVT tedavisinde ilk 21 gün günde iki kez 15 mg uygulanır. Daha sonra günde tek doz 20 mg olarak devam edilir (35).

Apiksaban

FXa'yı inhibe ederek protrombinden trombin oluşumunu engelleyen apiksaban, nötral bisiklik pirazol yapısında olan güçlü, geri dönüşümlü, kompetitif, yeni bir direkt faktör Xa (FXa) inhibitörüdür (36). FXa'yı doza bağımlı olarak inhibe eden bu FXa inhibitörü trombin aktivitesini inhibe etmez. Önemsiz böbrek atılımı, böbrek hastalığıyla ilişkili olarak doz ayarlamalarına olan ihtiyacı azaltır (18). Son dekatlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan bu yeni nesil antikoagülanların çeşitli yan etkileri olabileceği göz ardı edilmemelidir. Nitekim apiksaban kullanan bir hastada psoas kanamasına bağlı akut böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (37). Apiksabanın diğer FXa inhibitörlerine göre daha düşük kanama riski ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (29).

Apiksaban öncesinde parenteral antikoagülasyon gerekmeden tek başına başlanılabilmektedir. Nonvalvüler AF'da günde iki kez 5 mg apiksaban uygulanır. Ancak, 60 kilodan daha zayıf olanlarda, 80 yaşını geçenlerde ve serum kreatinin seviyesi 1.5 ve üzerinde olanlarda bu doz yarıya indirilerek günde iki kez 2.5 mg olarak uygulanır. Venöz tromboembolizm (DVT, PE) tedavisinde ilk yedi gün günde iki kez 10 mg, takiben günde iki kez 5 mg olarak uygulanır. Altı aylık DVT-PE tedavisini takiben uzun dönem profilaksi gerekli olursa günlük doz iki kere olmak üzere 2.5mg olarak devam eder (27). Yeni oral antikoagülanlar içinde en az gastrointesitinal kanama riski olan ilaç apiksabandır.

Edoksaban

Edoksaban, aktive edilmiş X faktörünün üçüncü, oral, doğrudan inhibitörüdür. Edoksaban'ın yaklaşık %35'i böbrek yoluyla atılır. Tromboembolizm tedavisinde öncesinde 5-10 gün süreli parenteral antikoagülan uygulanmasını gerektirir. Nonvalvüler AF ve VTE tedavisinde günlük edoksaban dozu 60 mg olup, kreatinin klirensinin %15-50 arasında olan hastalarda, 60 kg'dan daha az kilosu olan kişilerde ve potent P-glikoprotein inhibitörü kullanan hastalarda günlük dozu yarıya indirilerek 30 mg/gün olarak uygulanır (35). Böbrek fonksiyonu Edoksaban klerensini önemli ölçüde etkiler: ilacın yarı ömrü ve toplam maruz kalma, kreatinin klerensi'nin kötüleşmesiyle doğrusal olarak artar (38). Bu nedenle, orta düzeyde böbrek yetmezliğinde (kreatinin klerensi < 50 ml/dak), dozunun

günde bir kez 30 mg'a düşürülmesi önerilmiştir (20). Edoksaban'ın böbrek fonksiyonu üzerindeki etkisine dair veriler hala yetersizdir. NOAC'ların kullanımının, AF'li hastalarda VKA veya asetilsalisilik asit ile karşılaştırıldığında daha düşük böbrek yetmezliği riski ile ilişkin olabilir (3). Ancak, NOAC'ların kullanımı ile böbrek yetmezliği riskinin azalması arasında sağlam bir ilişki kurmak için randomize kontrollü çalışmaların daha fazla özel tasarımı ve gerçek dünya deneyimleri gereklidir (3).

Betriksaban

Bir doğrudan FXa inhibitörü olan betriksaban yağlı gıdalarla birlikte kullanılırsa oral emilimi etkilendiğinden maksimum konsantrasyonu %50'ye kadar azalır. Atılımı böbrekler vasıtasıyla olmadığı için renal disfonksiyon olan olgularda kullanılabilir ve şimdilik diğerlerine göre daha güvenli bir ilaç olduğu bildirilmiştir (8).

DOAC'ların riskleri ve etkisiz olduğu durumlar

DOAC'ların birçok olumlu yanları vardır. Ancak, atriyal fibrilasyonlu hastalar için DOAC'lar hala majör kanama riski oluşturmaktadır ve bu, özellikle birden fazla morbidite, yüksek riskli ilaçlar, polifarmasi veya ilaç-ilac etkileşimleri mevcut olduğunda kendini göstermektedir (39). Nitekim nonvalvüler atriyal fibrilasyon için yeni nesil oral antikoagülanları kullanan hastalarda, amiodaron, flukonazol, rifampin ve fenitoinin eş zamanlı kullanımı, bu ilaçların tek başına kullanımıyla karşılaştırıldığında, majör kanama riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (39).

Kardiyopulmoner baypas, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO) veya diyaliz gibi uygulamalarda kan endotelial olmayan yabancı bir yüzeyden geçer. Yine mekanik kalp kapağı olan hastalarda kan endotelial olmayan bir yüzeye maruz kalır. Bu yabancı yüzeylerde bir endotel hücre tabakasının olmaması, protein adsorpsiyonuna yol açarak negatif yüklü bir yüzey oluşturur. Bu da temas faktörlerinin (faktör XII, prekallikrein, faktör XI, faktör XIIa, alfa-kallikrein, faktör XIa) aktivasyonunu tetikler ve trombüs oluşumuyla sonuçlanır (40,41). DOAC'ların, öncelikle koagülasyon kaskadının temas/işsel yoluyla yönlendirilen yabancı maddeyle ilişkili trombozu önlemede etkisiz olduğu kanıtlanmıştır. Bunun önemli bir örneği, trombotik komplikasyonları önlemek için warfarin ile antikoagülasyonun

zorunlu olmaya devam ettiği mekanik kapak protezidir (12). Mekanik kalp kapağı olan hastalarda ve antifosfolipid sendromu olan hastalarda bu yeni ilaçların endikasyonu yoktur. Warfarin kullanan hastalarda INR değeri yakından takip edilmelidir. Kapak hastalarında INR değeri 2.5 ile 3.5 arasında sürdürülmelidir. INR değerinin 4 ve üzerinde olması kanama riskini artırır (Şekil 2).



Şekil 2. INR değeri hedeflenen değeri aşan bir hastada yaygın ekimozlar görülmektedir.

Koagülasyon yolağı Faktör XI (FXI) ve Faktör XII (FXII) seviyesinde inhibe edilerek tromboz ve hemostazın bağlantısını kesmek için yapılan çalışmalar antikoagülasyon sahasında ümit verici yeni araştırmalara yol açmıştır (42). Nitekim faktör XI (FXI) veya faktör XII (FXII) genetik eksikliği olan ailelerden gelen preklinik çalışmalar ve deneyimler, koagülasyonun temas yolağında yer alan bu faktörlerin yeni antikoagülan yaklaşımları için potansiyel hedefler olarak tanımlanmasına fırsat sağlamıştır (42). Aktive edilmiş FXI ve FXII inhibitörlerinin geliştirilmesi, mevcut antikoagülan ilaçlarla karşılaştırıldığında kanamada minimal artışlarla trombozu azaltabileceği bildirilmiştir (43).

Bugüne kadar, antisens oligonükleotidler, monoklonal antikorlar, küçük moleküller, doğal inhibitörler ve aptamerler dahil olmak üzere çeşitli FXI ve FXII inhibitörleri geliştirildi. Bu moleküller şu anda faz 2 veya 3 klinik

araştırma altındadır. Özellikle, büyük ortopedik cerrahi geçiren hastalarda, son evre böbrek hastalığı, atriyal fibrilasyon ve akut koroner sendromu olanlarda umut verici sonuçlar elde edilmeye başlandığı bildirilmiştir (42).

Karaciğer veya böbrek disfonksiyonunda antikoagülanların kullanımı

DOAC'lar antikoagülan tedavide devrim yaratmış ve AF nedeniyle gelişmesi muhtemel felçleri önlemede, VTE profilaksisi ve tedavisinde temel tedavi haline gelmişlerdir. Ancak, böbrek ve karaciğer fonksiyonunun rutin izlenmesi, kanama belirtilerinin/semptomlarının ve uyum parametrelerinin tüm hastalar için dikkate alınması gereklidir (44).

İleri dönem hem karaciğer hem böbrek hastalıkları tromboza ve kanamaya yatkınlık oluşturmalar (45). İşte bu durumlarda oral antikoagülanları kullanmak deneyim gerektirir. Tüm yeni nesil oral antikoagülanların transaminazların yükselmesiyle ilişkin olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında dabigatran karaciğer hasarı açısından en düşük riskle ilişkilendirilmiştir (17).

Hastaya özgü komorbiditeler, özellikle ilacın sistemik maruziyetini etkileyen durumlar, DOAC tedavisi gören hastaların takibinde dikkate alınmalıdır. Komorbiditeler DOAC eliminasyon oranını değiştirebilir, dolayısıyla tromboembolik veya kanama olayları riskini artırabilir (44). DOAC'ların renal ve hepatik klerensi etkileyen ilaçlar ile hemostazı etkileyen ilaçlarla etkileşimleri olduğundan bu ilaçları kullanan hastalar dikkatle izlenmelidir (44).

Kanamaya, karaciğer hastalığı olan hastalarda yaygın bir klinik sorundur. Üstelik yaşamı tehdit eden kanama özefagus varislerinin kanamasında olduğu gibi genellikle koagülasyon kaskadının net işlevinden çok portal hipertansiyonla ilişkilidir. Bununla birlikte, karaciğer hastalığı olan çoğu hastada hemostatik yollarda, değişmiş trombosit ve endotel işlevi, değişmiş koagülasyon faktörleri ve hiperfibrinoliz, disfibrinojenemi ve böbrek yetmezliği gibi bu altta yatan anormalliklere eklenmiş olabilecek durumlar dahil olmak üzere büyük değişiklikler vardır (46).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kanama komplikasyonları ve trombotik olaylar açısından risk artmıştır. Karaciğer fonksiyonundaki değişiklikler DOAC biyotransformasyonunu farklı derecelerde etkiler. Apiksaban, ilaç eliminasyonunda hepatik metabolizmaya en çok bağımlı

olanıdır ve eliminasyon yolağının %75'ini oluşturur, bunu sırasıyla %65, %50 ve %20 oranlarıyla rivaroksaban, edoksaban ve dabigatran takip eder (17). Rivaroksaban ve apiksaban metabolizma için sitokrom P450 (CYP) enzimlerine ihtiyaç duyarken, dabigatran ve edoksaban CYP metabolizmasına hiç ihtiyaç duymaz veya çok az ihtiyaç duyar (17).

Karaciğer hastalığı, azalmış endojen antikoagülanlar ve yüksek dolaşım prokoagülan seviyeleri nedeniyle artmış tromboz riskiyle ilişkilidir. Protein C ve antitrombin üretiminin azalması, karaciğer hastalığı olan hastalarda trombotik risk için itici faktör gibi görünmektedir. Düşük plazminojen seviyeleri, hastaları tromboza daha da yatkın hale getiren hipofibrinolize neden olur (17). Karaciğer fonksiyonu bozuk hastalarda venöz tromboz riski artmış olup (17), şüphesiz nüks riskinde de artma muhtemeldir. Ayrıca, şu anda onaylanmış tüm NOAC'lar karaciğerde önemli oranda metabolizmaya uğradığından, hepatik fonksiyondaki bozulma artan ilaç seviyelerine, azalan koagülasyon faktörlerine ve buna bağlı kanama risklerine yol açabilir. Ek olarak, bazı NOAC'ların metabolizmaları sitokrom P450 enzimleriyle ilişkilidir (39) ve bu enzimlerin aktivitesi karaciğer hastalığında değişebilir. Bu nedenle, eş zamanlı karaciğer hastalığı olan AF ve VTE'li hastalar için optimum antikoagülasyon stratejisi karmaşıktır ve iyi tanımlanmamıştır (17).

AF popülasyonu sıklıkla kronik böbrek hastalığından muzdariptir. Gerçekten de AF ile böbrek fonksiyonu arasındaki ilişki iki yönlüdür: AF böbrek yetmezliğini tetikleyebilirken, böbrek bozukluğu da AF'yi artırabilecek değişiklikleri teşvik edebilir. Bu nedenle, AF ve kronik böbrek hastalığı olan hastalara antikoagülan uygulanması biyokimyasal parametrelerin dikkatle izlenmesini gerektirir. Etkin bir antikoagülan uygulanması tromboembolik komplikasyonları önleyebilir ise de böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir. Aşırı antikoagülasyon seviyeleri uygulandığında warfarinin akut böbrek hasarını teşvik ettiği bilinmektedir. Böbrek hasarından kaçınmak bakımından DOAC'lar daha uygunsa da yine de bazı böbrek lezyonlarını teşvik etmede DOAC'ların da rolü vardır (18). Bu duruma çok dikkat etmeli ve DOAC'ları kullanan her hasta yakından izlenmelidir.

Dabigatran en çok böbreklerden atılan ilaçtır ve klirens yolağının %80'inden sorumludur, dabigatranı sırasıyla %50, %35 ve %27 oranlarıyla edoksaban, rivaroksaban ve apiksaban izler. Bu ilaçları kullanan hastaların

böbrek fonksiyonları, en azından yılda bir kez veya hastanın ek komorbiditeleri ve risk faktörleri de varsa daha sık izlenmelidir (44). Dabigatran, rivaroksaban ve edoksaban böbrek yetmezliği için doz ayarlamasına tabi tutulmalı ve şiddetli böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi <30 mL/dak) kaçınılmalıdır. Apiksaban ise en az renal atılımına uğradığından şiddetli böbrek yetmezliğinde tercih edilen ilaç olabilir.

Nefrotik sendromda antitrombotik faktörlerin kaybı ve prokoagülan faktörlerin artması hem venöz hem arteriyel tromboz riskinde artmaya yol açar. Akut renal yetmezlik gelişenlerde yeni oral antikoagülan ilaçlar kullanılıyorsa kesilerek yerine parenteral antikoagülasyon uygulanmalıdır (45).

Sonuç olarak, yeni direkt oral antikoagülan ilaçların yan etkiden muaf olmadığı kanama gibi ciddi bir komplikasyona yol açabileceği ve bu komplikasyonların hastanın kullandığı diğer ilaçlarla artabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, bu ilaçları kullanan hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yakından izlenmelidir.

Başta AF olmak üzere tromboza eğilim oluşturan klinik durumların sıklığı yaşlı popülasyonda giderek artmaktadır. Bu nedenle de DOAC kullanan hastaların sayısı giderek fazlalaşmaktadır. Bu nedenle artık başta cerrahi girişimler olmak üzere her türlü invazif girişimler esnasında hastaların bu ilaçları da kullanabileceği göz önüne alınarak gerekli hazırlıklar yapılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Gencheva D. Kidney Function and the Use of Vitamin K Antagonists or Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Emergencies* 2023;9(3):49-58.
2. Emren SV, Şenöz O, Bilgin M, Beton O, Aslan A, Taşkın U, et al. Drug Adherence in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(3):525-531. doi: 10.1177/1076029617693940. Epub 2017 Feb 19. PMID: 28301907; PMCID: PMC6714660.
3. Zhang C, Gu ZC, Ding Z, Shen L, Pan MM, Zheng YL, et al. Decreased risk of renal impairment in atrial fibrillation patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A pooled analysis of randomized controlled trials and real-world studies. *Thromb Res.* 2019;174:16-23. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.010. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30551039.
4. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al; Coagulation in Liver Disease Group. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology.* 2006;44(4):1039-46. doi: 10.1002/hep.21303. PMID: 17006940.
5. Akgül A, Kavala AA, Türkyılmaz S, Çırak M. Derin Ven trombozunda ve Pulmoner Embolide Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2018;11(2):168-72.
6. Gürkan E. Tromboz patofizyolojisi. Gürkan E, editör. *Trombofili*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.7-10.
7. Cushman M, o'meara ES, Folsom AR, Heckbert SR. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the longitudinal investigation of Thromboembolism Etiology. *Blood.* 2009;114(14):2878-83. doi: 10.1182/blood-2009-05-219915.
8. Salman MA. Antikoagülan ve antitrombosit ajanlar. Büyükkoçak Ü, editör. *Yoğun Bakım Ünitesinde Koagülasyon Bozuklukları*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.80-90.

9. Altay S, Yıldırım Türk Ö, Çakmak HA, Aşkın L, Sinan ÜY, Beşli F, Gedikli Ö, et al. NOAC-TURK Study Collaborators. New oral anticoagulants-TURKey (NOAC-TURK): Multicenter cross-sectional study. *Anatol J Cardiol*. 2017;17(5):353-361. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7472. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28100898; PMCID: PMC5469081.
10. Rose DK, Bar B. Direct Oral Anticoagulant Agents: Pharmacologic Profile, Indications, Coagulation Monitoring, and Reversal Agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(8):2049-2058. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.004. Epub 2018 May 9. PMID: 29753603.
11. Lucà F, Oliva F, Abrignani MG, Di Fusco SA, Parrini I, Canale ML, et al. Management of Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants in Clinical Practice and Challenging Scenarios. *J Clin Med*. 2023;12(18):5955. doi: 10.3390/jcm12185955. PMID: 37762897; PMCID: PMC10531873.
12. Presume J, Ferreira J, Ribeiras R. Factor XI Inhibitors: A New Horizon in Anticoagulation Therapy. *Cardiol Ther*. 2024;13(1):1-16. doi: 10.1007/s40119-024-00352-x. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38306010; PMCID: PMC10899133.
13. Özkocaman V. Antikoagülan Kullanım İlkeleri. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2011;4(2):100-5.
14. Yapan Emren Z, Yurdam F, Şenöz O, Emren SV. COVID-19 Salgını Döneminde Valvüler Olmayan Atriyal Fibrilasyon Nedeniyle Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanan Hastalarda Kanama Komplikasyonlarının Araştırılması. *MN Kardiyoloji*. 2022;29(1):7-13.
15. Holford NH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Understanding the dose-effect relationship. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(6):483-504. doi: 10.2165/00003088-198611060-00005. PMID: 3542339.
16. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2077-

87. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61685-8. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25728933; PMCID: PMC6633921.
17. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral anticoagulation in patients with liver disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2162–2175.
18. Scicchitano P, Tucci M, Bellino MC, Cortese F, Cecere A, De Palo M, et al. The Impairment in Kidney Function in the Oral Anticoagulation Era. A Pathophysiological Insight. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(3):505-519. doi: 10.1007/s10557-020-07004-x. PMID: 32535717.
19. Behera SK, Xavier AS, Selvarajan S, Munuswamy H, Haridasan S, Srinivas BH. Acenocoumarol as an alternative anticoagulant in a patient with warfarin-related nephropathy. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(5):1068-1071. doi: 10.1111/bcp.13541. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29424022; PMCID: PMC5903245.
20. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136. PMID: 29562325.
21. Mitrovic D, Folkeringa R, Veeger N, van Roon E. Minor bleeding in patients with atrial fibrillation using a non-vitamin-K antagonist oral anticoagulant. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(10):1571-1576. doi: 10.1080/03007995.2020.1786808. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32573287.
22. Lucà F, Oliva F, Abrignani MG, Di Fusco SA, Parrini I, Canale ML, et al. Management of Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants in Clinical Practice and Challenging Scenarios. *J Clin Med*. 2023;12(18):5955. doi: 10.3390/jcm12185955. PMID: 37762897; PMCID: PMC10531873.
23. Caldeira D, Gonçalves N, Pinto FJ, Costa J, Ferreira JJ. Risk of renal failure with the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(7):757-64. doi: 10.1002/pds.3791. Epub 2015 May 23. PMID: 26009864.

24. Demirel ME, Korkmaz UTK. Novel oral anticoagulants' efficacy and safety in comparison to vitamin K antagonists and low molecular weight heparins. *Northwestern Med J.* 2023;3(1):23-30.
25. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(4):259-68. doi: 10.2165/11318170-000000000-00000. PMID: 20214409.
26. Knauf F, Chaknos CM, Berns JS, Perazella MA. Dabigatran and kidney disease: a bad combination. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(9):1591-7. doi: 10.2215/CJN.01260213. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23868901; PMCID: PMC3805067.
27. Soyer NA. Akılcı ilaç kullanımı: Yeni nesil oral antikoagülanlar. *Ege Tıp Derg.* 2021;60(Suppl 1):32-35.
28. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(1):1-22.
29. Cabral KP, Ansell JE. The role of factor Xa inhibitors in venous thromboembolism treatment. *Vasc Health Risk Manag.* 2015 Jan 30;11:117-23. doi: 10.2147/VHRM.S39726. PMID: 25673997; PMCID: PMC4321604.
30. Ajmal M, Friedman J, Sipra QUAR, Lassar T. Rivaroxaban: Expanded Role in Cardiovascular Disease Management-A Literature Review. *Cardiovasc Ther.* 2021;2021:8886210.
31. Christopoulou EC, Filippatos TD, Elisaf MS. Non-hemorrhage-related adverse effects of rivaroxaban. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2017;2:e108-e112. doi: 10.5114/amsad.2017.72533. PMID: 29379891; PMCID: PMC5777473.
32. Bhatia K, Ladd LM, Carr KH, Di Napoli M, Saver JL, McCullough LD, et al. Contemporary Antiplatelet and Anticoagulant Therapies for Secondary Stroke Prevention: A Narrative Review of Current Literature and Guidelines. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(5):235-62.
33. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in

- healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(3):455-66. doi: 10.1111/bcp.12075. PMID: 23305158; PMCID: PMC3769672.
34. Verdecchia P, Angeli F, Aita A, Bartolini C, Reboldi G. Why switch from warfarin to NOACs? *Intern Emerg Med* 2016; 11 (3): 289-93.
35. Barnes GD, Kurtz B. Direct oral anticoagulants: unique properties and practical approaches to management. *Heart.* 2016;102(20):1620-6. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309075. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27402803.
36. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apiksaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(4):478-92.
37. Dibek Y, Karakılıç O, Turgut FH. Apiksaban Kullanımı Sonucu Gelişen Psoas Kası Kanamasına Bağlı Akut Böbrek Yetmezliği: Olgu Sunumu. *MKÜ Tıp Dergisi* 2019; 10(38): 108-110.
38. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoksaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(7):743-53. doi: 10.1177/0091270009351883. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20081065.
39. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, Kuo CT, Set al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017;318(13):1250-1259. doi: 10.1001/jama.2017.13883. PMID: 28973247; PMCID: PMC5818856.
40. Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, Weitz JI. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *J Thromb Haemost.* 2015;13(S1): S72-81.
41. Tillman B, Gailani D. Inhibition of factor XI and factor XII for prevention of thrombosis induced by artificial surfaces. *Semin Thromb Hemost.* 2019;44(1):60-9.
42. Prisco D, Mattioli I, De Caterina R, Bettiol A. The new era of anticoagulation: factor XI and XII inhibitors. *Bleeding, Thrombosis and Vascular Biology* 2023; 2:76.
43. Grover sP, mackman N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(3):331-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312130.

44. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. J Am Heart Assoc. 2020;9(13):e017559. doi: 10.1161/JAHA.120.017559. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32538234; PMCID: PMC7670541.
45. Başarıcı İ, Kılınç AY. Yeni oral antikoagülanlar. Ersoy FF, editör. Nefroloji'de Yeni Tedaviler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.90-100.
46. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al; Coagulation in Liver Disease Group. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology. 2006;44(4):1039-46. doi: 10.1002/hep.21303. PMID: 17006940.

BÖLÜM 8

TROMBOZ GELİŞMESİ

Prof. Dr. Meral EKİM¹

Prof. Dr. Hasan EKİM²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17176650>

¹ <https://orcid.org/0000-0002-7146-5935>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, e-mail: meralekim@yahoo.com

² <https://orcid.org/0000-0002-7245-3872>, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD e-mail: drhasanekim@yahoo.com

Giriş

Tromboz, koagülasyonda rol oynayan proteinlerin aktivasyonu, doğal antikoagülan faktörlerin eksikliği, fibrinolitik sistemin çalışmaması ve/veya trombosit adezivitesinin artışı gibi edinsel ve kalıtsal birçok faktörün birlikte rol oynaması sonucu damar içinde kan pıhtısının meydana gelmesi ve uzamasıdır (1). Arteriyel trombüs trombosit içeriği bakımından, venöz tromboz ise eritrositler ve fibrin içeriği bakımından zengindir (2). Aşırı inflamasyon sonucu oluşan endotel hasarı, hiperkoagülopati ve staz vasküler yapılarda tromboza neden olur (3).

Bir omurgalı canlı olan insanın dolaşım sistemi yüksek basınçlı ve kapalı bir sistem olduğundan dolaşımın sürdürülmesi için koagülasyon sistemine gereksinim vardır (4). Endotel tabakasının damar sisteminin açıklığını sağlamakta önemli bir katkısı vardır. Nitrik oksit, prostasiklin ve ektonükleotidaz CD39 gibi tromboregülatuarları endotelyum barındırır. Bunlar sinerjik bir etkiyle trombüs oluşumuna karşı bir fonksiyonu yerine getirirler (5). Subendotelyal matrikste yer alan kolajen ve doku faktörü damar duvarı bütünlüğü kaybolunca yahut endotel hasarı olunca kan akımına maruz kalır ve tromboz gelişimini başlatırlar. Açığa çıkmış olan kolajen trombositlerin birikmesine ve aktive olmasına yol açarken doku faktörü de fibrinojenden fibrin oluşumunu ve aynı zamanda trombosit aktivasyonu ile trombin oluşumu sürecini başlatır (4,5). Koagülasyon faktörlerinin; Faktör I (Fİ, fibrinojen), FII (trombin), FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI ve von Willebrand faktör (VWF) trombüs oluşumunun başlatılmasında ve ilerlemesinde ana rolleri vardır (4).

Hemostaz, vasküler hasardan sonra kapalı, yüksek basınçlı dolaşım sisteminin bütünlüğünü koruyan süreçtir. Vasküler yaralanmaya yanıt olarak koagülasyonun uygun şekilde aktive edilmesiyle, kanamanın durdurularak kan kaybının önüne geçilir. Damar duvarı hasarı nedeniyle dolaşımdan kanın damar dışına çıkmasıyla, vasküler yaralanma bölgesinde trombositlerin birikmesi ve aktive olmasıyla birincil hemostaz başlar. Dolaşımdaki trombositler, yaralanma bölgesine çekilir ve burada gelişen trombüsün önemli bir bileşeni haline gelirler; doku faktörü tarafından başlatılan koagülasyon, trombin ve fibrin oluşumuyla sonuçlanır. Böylece ikincil hemostaz sırasında, koagülasyonun aktive edilmesiyle, çözünmeyen bir fibrin ağının birikmesi yoluyla trombosit tıkaçı güçlendirilir. Eş zamanlı olarak gerçekleşen bu

tromboz oluşumuyla travma olgularında kan kaybı önlenir (4). Ancak, travmatik yaralanma durumu hariç, intravasküler tromboz gelişmesi genellikle patolojik olarak kabul edilir. Anormal koagülasyon aktivasyonu, miyokard enfarktüsü, felç ve venöz tromboembolizm gibi patolojik trombotik bozuklukların temelini oluşturan intravasküler pıhtıların oluşumuna yol açabilir (6). Tromboz gelişmesinde staz, endotel hasarı veya endotel disfonksiyonu ile hiperkoagülabilité üçlüsü (Virchow triadı) suçlanmaktadır (7). Virchow triadının hala arteriyel veya venöz trombozun altında yatan ana değişiklikleri kapsadığı varsayılmaktadır (8).

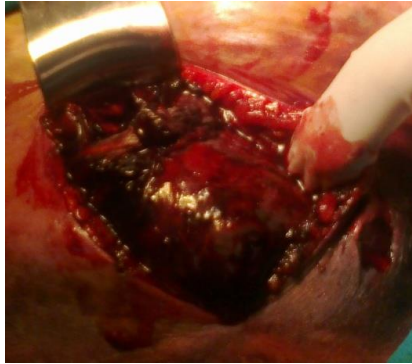
Arterlerdeki normal yüksek kayma stresli laminar akıştaki bozukluklar ve damar duvarındaki yapısal anormallikler (özellikle aterosklerozla ilişkili) arteriyel trombozun patomekanizmasına hâkim olsa da plazma koagülasyon faktörlerindeki anormallikler venöz tromboembolizmde (VTE) en fazla dikkati çekmiştir (8).

Koagülasyonun intrinsek yolağının aktivasyonu, arteriyel ve venöz trombozun patogenezeine katkıda bulunur. İntrinsek yolak faktörlerinin katılımına ilişkin kritik içgörüler, gen-spesifik nakavt hayvanları ve hedeflenmiş inhibitörlerin çalışmasından elde edilmiştir. Önemli olarak, klinik öncesi çalışmalar, faktör XI (FXI), FXII ve prekallikrein dahil olmak üzere bu yolağın bileşenlerini hedeflemenin, koruyucu hemostatik yollar üzerinde önemli bir etki olmaksızın trombozu azalttığını göstermiştir (6).

İntrinsek yolak nakavtları üzerine yapılan çalışmalar, bu yolağın arteriyel ve venöz trombozun patogenezeine kritik katkısını vurgulamaktadır. Hayvan modellerinde güçlü antitrombotik aktivite sağlayan çok sayıda intrinsek yolak inhibitörü geliştirilmiştir. FXI ve FXII'yi hedef alan ajanların geliştirilmesi, bu faktörlerin hemostaza sınırlı katkısı nedeniyle özellikle ilgi çekicidir. Bu yaklaşımın klinik olarak güvenli ve etkili yeni bir antikoagülan sınıfı sağlayıp sağlayamayacağı üzerinde çalışmalar sürmektedir (6).

Hemostatik sistem, normal koşullar altında kanı sıvı halde tutar ve damar hasarına hızlı bir pıhtı oluşumuyla yanıt verir. Hemostaz hem trombositleri hem de koagülasyon sistemini gerektirir. Damar yaralanması bölgelerinde kanama, trombositlerden ve fibrinden oluşan hemostatik tıkaç oluşumuyla en aza indirilir. Koagülasyonun düzenlenmesine ilişkin geleneksel görüş, koagülasyonun başlatma evresinin ekstrinsek yolak tarafından tetiklendiği, amplifikasyonun ise intrinsek yolak gerektirdiğidir. Ekstrinsek

yolak, transmembran reseptör doku faktörü (TF) ve plazma faktörü VII/VIIa'dan (FVII/FVIIa) oluşur ve intrinsek yolaksa, plazma FXI, FIX ve FVIII'den oluşur. Endotelin bozulması, trombositleri damar duvarındaki kolajene ve plazma faktörü VII/VIIa'yı ekstravasküler doku faktörüne maruz bırakır. Von Willebrand faktörü (vWF) gibi diğer proteinler, trombositlerin yaralı damar duvarına bağlanmasını kolaylaştırır. Fizyolojik koşullar altında, TF kan damarlarını çevreleyen adventitial hücreler tarafından sürekli olarak ifade edilir ve koagülasyonu başlatır. Ayrıca hücre kaynaklı mikropartiküller (MP'ler) biçimindeki kan yoluyla taşınan TF ve trombositler içindeki TF ifadesi, TF'nin koagülasyon kaskadının amplifikasyon evresinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (9). Patolojik koşullar altında TF, monositler, nötrofiller, endotel hücreleri ve trombositler tarafından ifade edilir ve bu da dolaşımdaki TF pozitif MP'lerin seviyelerinin yükselmesine neden olur. Vaskülatür içindeki TF ifadesi muhtemelen çeşitli hastalıklarda tromboza katkıda bulunur (9). Önemlisi, trombositler trombojenik bir yüzey sağlayarak koagülasyon kaskadının amplifikasyonunda kritik bir rol oynar. Son olarak fibrin, trombositlerden zengin trombüs stabilize eder (9). Şekil 1'de anjiyo nedeniyle gelişen femoral arter yaralanmasında kanamanın tromboz gelişmesiyle durduğu görülüyor.

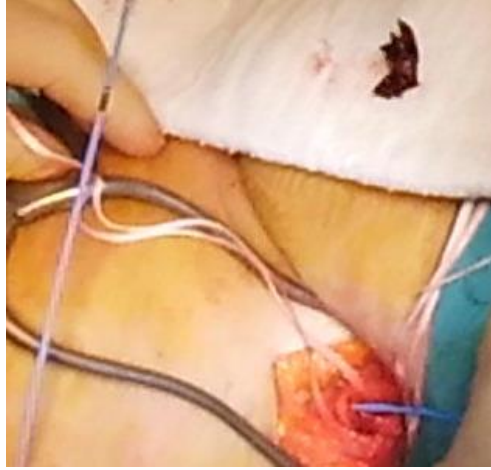


Şekil 1. Kateterizasyon nedeniyle oluşan femoral arter yaralanmasında kanamanın tromboz gelişmesiyle durması

Tromboz gelişmesinde risk faktörleri

Metabolik, toksik, mekanik ve immünolojik olaylar sonucu endotelyumun fonksiyonu bozulabilir. Hipertansiyon, diyabetes mellitus,

dislipidemi ve tütün ürünleri kullanma gibi geleneksel risk faktörleri endotel fonksiyonunu olumsuz etkilediğinden endotel hücrelerinin selektif geçirgen özelliği ve antitrombotik yüzey özelliği bozulduğundan trombüs gelişmesine eğilim oluşur (10). Şekil 2’de Akut arteriyel tıkanma nedeniyle amputasyonu önlemek için acilen opere edilen hastanın Fogarty kateteriyle çıkarılan tromboemboliktomi materyali görülmektedir.



Şekil 2. femoral arterden Fogarty kateteriyle çıkarılan tromboemboliktomi materyali.

Son zamalardaki önemli gelişmeler venöz akış, endotelyum, trombositler, lökositler ve inflamasyon ile hemostaz arasındaki etkileşimin rolüne ışık tutmuştur. Venöz kan akışındaki değişikliğin endotel aktivasyonu ürettiği, trombositlerin ve lökositlerin yapışmasını desteklediği, doku faktörü ekspresyonu ve nötrofil ekstraselüler tuzak oluşumu yoluyla koagülasyonun aktivasyonuna katkıda bulunduğu ve eritrositler gibi daha fazla hücreyi hapsediği tanımlanmıştır. Böylece, bu fenomenlerin uyumlu etkileşimi trombüsün oluşumuna ve büyümesine katkı sağlar (11).

Faktör V, fibrinojeni fibrine dönüştüren ve trombüs oluşumuna yol açan trombinin üretimini artıran prokoagülan koagülasyon faktörüdür. Faktör V, plazmada dolaşan inaktif bir faktör olarak karaciğerde sentezlenir (12). Faktör V Leiden (FVL) varyantı, kalıtsal aPC direnci olgularının büyük çoğunluğunu oluştururken, aPC direnç olguların geri kalanı diğer kalıtsal ve edinilmiş trombofilik faktörlere bağlıdır. Bunlar FVL dışı F5 varyantları, F8

yüksekliği, protein S eksikliği, oral kontraseptif kullanımı, gebelik, antifosfolipid sendromu ve kanserdir (12). FVL ve antitrombin eksikliği olan bayanların trombozdan kaçınmaları için içeriğinde östrojen bulunan oral kontraseptiflerden kesinlikle uzak durmaları gerekir.

Obezlerde VTE için ek önemli risk faktörleri arasında enflamasyon, azalmış fibrinoliz, artmış trombin üretimi ve trombosit hiperaktivitesi yer alır (13). Obezlerde dislipidemi sıklığı da artmıştır. Dislipidemi, serum total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid düzeylerinde artış veya yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonunda azalma olarak tanımlanabilir (14).

Sistemik lupus eritematosus (SLE), antifosfolipid sendromu ve nefrotik sendrom edinilmiş trombofilik hastalıklardır. Otoimmün bir hastalık olan SLE de antifosfolipid antikorlar, özellikle lupus antikogulanına bağlı olarak hastalarda venöz tromboembolizm gelişmesine bir yatkınlık olmaktadır (15).

Çocuklarda ender de olsa non-trombotik embolik olaylarda vardır. Pulmoner sitolitik trombus özellikle kemik iliği nakli olanlarda oluşabilmektedir. Genellikle nakilden yaklaşık bir yıl sonra ortaya çıkabilir ve graft versus host hastalığını temsil edebilir. Burada trombus yapısını oluşturan materyal lökositlerin nükleer materyalinden oluşur ve küçük damarlarda vaskülit oluşmaksızın tıkanmalara yol açar (15).

Venöz trombozun komplikasyonları

Posttrombotik sendrom; derin ven trombozu (DVT) sonrasında gelişen bir geç dönem komplikasyondur. Ven kapaklarının trombüs erirken hasar görmesi ve eritrosit, fibrinojen ve inflamatuvar mediyatörlerin ekstrasvazyonundan kaynaklanan kalıcı ağrı, şişme, cilt renginin değişmesi ve ülserasyon ile karakterize olabilen kronik venöz yetmezliktir (16).

DVT nedeniyle gelişen inflamatuvar yanıt, pro-koagülan faktörlerin üretimini uyarır, fibrozu tetikleyerek vasküler duvarı kalınlığında artmaya yol açar. Yetişkin hastalarda posttrombotik sendrom gelişmesiyle bağlantılı inflamasyon biyobelirteçleri arasında C-reaktif protein (CRP), faktör VIII, monosit kemotaktik protein, interlökin (IL)-6, IL-8 ve IL-10, tümör nekroz faktörü-alfa ve hücre içi yapışma molekülü-1 vardır (16).

Besinlerin trombozda rolü

Deniz biyoaktif proteinleri ve peptitleri antitrombotik özellikleri açısından kapsamlı olarak araştırılmıştır. Trombosit yüzeyindeki anahtar reseptörlere bağlanarak trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu inhibe edebilirler. Ayrıca, kritik enzim bölgelerine rekabetçi bir şekilde bağlanarak koagülasyon faktörlerinin inhibisyonuna yol açabilirler (17). Deniz mikroorganizmaları ayrıca kan pıhtılarını çözmeye yardımcı olabilen yeni fibrinolitik proteinlerin geliştirilmesi için alternatif kaynaklar sunar. Ancak, deniz biyoaktif proteinlerinin ve peptitlerinin trombotik olayları hafifletmedeki etki mekanizmalarını ve terapötik potansiyelini tam olarak anlamak için daha fazla araştırma ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (17).

İnflamasyon tromboz ilişkisi

Tromboz nötrofiller, trombositler ve lenfositler de dahil olmak üzere çeşitli kan hücrelerinin etkileşimini içeren karmaşık bir süreçtir. İnflamasyonun trombozu ve trombozun da inflamasyonu teşvik ettiğinin anlaşılması, bu süreçlerin işlevsel olarak birbirine bağlı olduğunun giderek daha fazla anlaşılmasına yol açmıştır (18). Enfeksiyonlar, kronik otoimmün hastalıklar ve belirsiz potansiyele sahip klonal hematopoez gibi inflamatuvar durumlar, inflamasyon ve trombozun ortaklığına dair klinik kanıt sağlayarak trombotik olay riskini artırır. Trombositler ve koagülasyon kaskadı, sırasıyla arteriyel ve venöz trombozun gelişiminde başlıca oyuncularındır. Son zamanlarda, çok sayıda çalışma trombositlerin ve koagülasyonun inflamasyon sırasında tromboza aynı anda dahil olduğunu bildirmiştir (18).

İmmünotromboz

Geçtiğimiz on yıldaki bulgular, doğuştan gelen bağışıklık, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon arasında immünotromboz adı verilen karmaşık bir bağlantıyı ortaya çıkardı. Kan dolaşımındaki patojenlerin sistemik yayılımını sınırlamak için inflamasyonun trombozu tetiklediği koruyucu bir konak savunma mekanizması olan immünotromboz, patojenlerin kan dolaşımı yoluyla sistemik yayılmasını sınırlandırır. Ancak, kardiyovasküler hastalıklarda immünotrombozun anormal aktivasyonu miyokard enfarktüsüne, felce ve venöz tromboembolizme neden olabilir. İmmünotrombozun klinik önemi, inflamatuvar hastalıkları olan hastalarda ve ayrıca COVID-19 dahil

enfeksiyonlar sırasında kardiyovasküler olay riskinin artmasıyla desteklenmiştir (19).

İskemi ve aşırı inflamasyona yol açarak kollateral doku hasarına neden olan immünotrombozun düzensiz ve aşırı formuna tromboinflamasyon denir. İmmünotromboz ve tromboinflamasyonda temel etken, trombosit ve doğal bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu ile kompleman sisteminin ve koagülasyon kaskadının serbest bırakılması sonucu oluşan kısır döngüdür. İmmünotrombozun düzensiz ve aşırı aktivasyonu tromboinflamasyona neden olur ve mikrovasküler ve makrovasküler tromboz yoluyla doku iskemisine yol açar. Trombozun inflamatuvar bileşeni, miyokart enfarktüsü, felç ve venöz tromboembolizm gibi kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için terapötik bir boşluk ve umut verici bir hedeftir (18).

COVID-19 ve tromboz ilişkisi

Ağır COVID-19 geçirenlerde pulmoner embolinin sık görülmesinin nedeninin in situ tromboz gelişmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (20). Periferik pulmoner arterlerde trombotik lezyonlar daha sık gözlenmiştir (3). SARS-CoV-2 nedeniyle gelişen endotelit, endotel hücrelerinden büyük miktarlarda vWF salınmasına yol açar (21). Yüksek vWF seviyesi, endotel disfonksiyonunun göstergesidir, hasarlı bölgede trombosit agregasyonunu artırır ve koagülasyon kaskadı aşırı aktive olur (3). Koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalığı ve inflamatuvar vasküler hastalığı olan hastalarda vWF düzeyi yüksektir ve COVID-19 daha ciddi seyrederek (20). Sitokin fırtınası ve inflamasyon trombofiliye yol açar. Sitokin fırtınası ile trombin üretimi artar, platelet aktivasyonuna ve agregasyonuna neden olur (3).

Endotel hasarı ve disfonksiyonu, trombogeneze giden kritik yol olarak tanımlanmıştır. Antiinflamatuvar ve antikoagülan vasıfları olan endotelyumun heparin sülfat gibi karbonhidrattan zengin olan bir glikokaliks ile kaplı olması, nitrik oksit ve prostasiklin salgılaması sebebiyle trombüs oluşmasına direnç gösteren bir tabakadır (10). Hasarlı endotel yüzeyiyse, trombin oluşumu için en güçlü tetikleyici olan doku faktörünü serbest bırakır (3). Endotelial hasar sonucu oluşan mikrovasküler tromboz ortaya çıkan organ fonksiyon bozukluğunun sebebi olabilir (3).

Pulmoner immünotromboz, şiddetli COVID-19'un belirgin bir özelliği olup solunum yetmezliğini şiddetlendirir ve sistemik protrombotik bir fenotip

ile ilişkilidir (18). Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun neden olduğu akciğerde oluşan immünotromboz, vücutta trombotik olayları tetikler. Nitekim COVID-19 salgınında, en çok korkulan komplikasyonlar akut solunum sıkıntısı sendromu ve venöz tromboembolizm, miyokart enfarktüsü ve felç gibi kardiyovasküler olaylardır (18). Ayrıca, COVID-19'dan korunmak için geliştirilen aşılar da nadir olmakla birlikte trombotik olaylara yol açabilirler (3).

Tromboz ve malignite

Tromboz gelişen hastalarda altta yatan bir malignite olabilir. Kanser hücreleri, koagülasyon kaskadını doğrudan aktive eden prokoagülan proteinleri eksprese ederek ya da salgılayarak tromboza eğilim oluşturabilir (22). Kansere bağlı bu hiperkoagülabilitate venöz tromboembolizm, arteriyel tromboembolizm, yüzeysel tromboflebit ve mikrosirkülasyon trombozu olarak karşımıza çıkabilir (22).

Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonunun (PT G20210A) kanserli hastalarda venöz tromboembolizm riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (23). Kanser hastalarında, genel popülasyona kıyasla venöz tromboembolizm riski dört kat ila dokuz kat daha fazladır (24).

Nötrofiller ve monositler lökositöz aracılı venöz trombozdan da sorumlu kabul edilir (24). Özellikle, nötrofillerin nötrofil ekstraselüler tuzakları üreterek tromboz oluşumunu artırdığı varsayılmıştır (25). Son zamanlarda eozinofillerin de ayrıca eozinofil ekstraselüler tuzakları aracılığıyla tromboza katkıda bulunduğu ve eozinofillerin belirli kanser türlerinde venöz trombozda rol oynayabileceği açıklanmıştır (24,26).

Periferik kanda trombosit sayısında artış olan trombositoz, kanser hastalarında, özellikle yumurtalık, meme, gastrointestinal ve akciğer kanserinde görülebilir (27). Trombositler arteriyel trombozda rol oynamasına rağmen, kanser hastalarında venöz trombüs oluşumuna da katkıda bulunurlar (28). Kanserli hastalarda VTE'yi tahmin etmek için çeşitli risk değerlendirme puanları geliştirilmiştir. Bunların öncüsü olan 2008 yılında geliştirilen Khorana Skoruna göre kemoterapi öncesi trombositoz ($> 350 \times 10^9/L$), VTE için bir risk faktörüdür (29). VTE risklerine göre kemoterapi alan kanser hastalarını sınıflandırmak için kanser türü, trombosit sayısı, hemoglobin düzeyleri, lökosit sayısı ve vücut kitle indeksi temelinde hesaplanmıştır.

Hastalar puanlarına göre düşük (%0,3-0,8; puan 0), orta (%1,8-2,0; puan 1-2) ve yüksek (%6,7-7,1; puan >3) VTE risk gruplarına ayrılmıştır (29). Khorana Puanına dayanarak, çeşitli modifiye edilmiş puanlama sistemleri de geliştirilmiştir. Bu puanların faydasını değerlendiren çoğu çalışma, her puanın belirli kanser türlerine uygulanabileceğini ancak evrensel olarak uygulanamayacağını açıklığa kavuşturmuştur. VTE'nin daha kesin bir tahmini için belirli biyobelirteçlere veya kanser türüne özgü puanlama sistemlerinin kurulması gerekebilir (24).

Kanser hastalarında uygulanan kemoterapi ve immobilizasyon da VTE gelişimi için risk faktörüdür. Kanser hücreleri, koagülasyon kaskadını ve konak hücrelerinin diğer protrombotik özelliklerini aktive edebilir ve birçok antikanser tedavisinin kendisi de VTE'yi teşvik etmek için ek mekanizmalar olarak tanımlanmıştır (30).

Protein disülfür izomeraz (PDI), esas olarak endoplazmik retikulumda lokalize olan ve protein sentezi sırasında disülfür bağı oluşumunda önemli bir rol oynayan bir tiyol izomerazdır. Ancak, PDI hastalık durumlarında veya doku hasarından sonra hücrelerden de salınabilir ve patolojik süreçlere katkıda bulunabilir. Tromboembolik hastalık bağlamında, PDI aktive edilmiş trombositlerden ve endotel hücrelerinden salınır ve oksidasyon, redüksiyon veya izomerizasyon yoluyla bir dizi hücre dışı substratı modüle ettiği düşünülmektedir; en iyi karakterize edileni vitronektindir (31). Meyvelerin ve sebzelerin içeriğinde bulunan kuersetin flavonoidleri, PDI inhibitörleri olarak tanımlanmıştır. İzokuersetin hücre dışı PDI'yi hedefler ve ilerlemiş kanser hastalarında koagülasyon belirteçlerini düzeltir (22, 31).

Trombozun önlenmesi ve tedavisi

Vücudun pro-trombotik ve anti-trombotik kuvvetlerinin dengesi bozulduğunda, homeostazisi yeniden sağlamak için genellikle farmakolojik tedavi uygulamak gerekir. Hemofili hastasında bu, rekombinant aktive faktör VII (rFVIIa) gibi pro-trombotiklerin uygulanması anlamına gelirken, atriyal fibrilasyonlu hastalardaysa tromboembolizmden korunmak için warfarin veya yeni direkt oral antikoagülanların (DOAC'lar) uygulanması gerekebilir. Bu ajanlar, etkilerini elde etmek için doğrudan veya dolaylı olarak koagülasyon kaskadı, trombositler veya diğer bileşenler üzerinde etki gösterebilir. Bu etki, farmakolojinin çoğunda olduğu gibi, bireyin genetik yapısından etkilenebilir ve bazı durumlarda bu genetik özellikler ilacın etkisini ciddi şekilde

değiştirebilir. Bunun için, pro-trombotik ve anti-trombotik etkileri olan ilaçları, etki mekanizmalarını ve genetik polimorfizmlerin etkilerini bilmek önemlidir (7).

Tromboz, kardiyovasküler hastalıkların en çok korkulan komplikasyonu ve dünya çapında başlıca ölüm nedenidir ve bu da onu büyük bir sağlık sorunu haline getirir (32). Trombositler ve koagülasyon kaskadı, kanama riski taşıyan antitrombotik yaklaşımlarla etkili bir şekilde hedeflenir. Dahası, antitrombotikler trombotik olayları tamamen önleyemez ve bu da henüz yeterince ele alınmamış üçüncü bir mekanizma olan inflamasyon nedeniyle terapötik bir boşluğu ima eder (19).

Bir K vitamini antagonisti (VKA) olan warfarin, antikoagülan etkisini gama karboksilasyonu inhibe ederek K vitamini bağımlı koagülasyon faktörleri II, VII, IX ve X'nun aktivasyonunu baskılayarak etkisini gösterir. Tek başına warfarin ile tedaviye başlanırsa K vitaminine bağımlı protein C ve S azalmasına yol açacağından geçici hiperkoagülasyon gelişerek hastalık tablosunu olumsuz etkiler. Warfarinin terapötik INR değeri sağlanıncaya kadar, en az 5 gün başka bir antikoagülanla (standart heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin) birlikte verilmelidir (16).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (enoksaparin, dalteparin, tinzaparin, bemiparin), K vitamini antagonistleri (Warfarin) ve faktör X'i hedef alan direkt oral antikoagülanlar (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) ile antikoagülasyon, yüksek VTE riski olan kanser hastalarında VTE'yi etkili bir şekilde önleyebilir (24). Ancak, bu ajanlarda kanama riskinden muaf değildirler. Kanama riskini artırmadan etkili antikoagülan aktivite gösteren faktör XI inhibitörleri gibi daha güvenli antikoagülan ilaçların klinik kullanıma girmesi ümitle bekleniyor (33).

Sonuç

Travmatik vasküler yaralanmalarda gelişen tromboz nedeniyle yaşam kurtulabilir. Ancak, vasküler travmalar dışında damar içinde gelişen tromboz DVT, PE, felç, miyokart enfarktüsü gibi ciddi olaylara yol açabileceğinden önlenmesi ve tedavisi önem arz eder.

Yaşadığımız COVID-19 pandemisi döneminde COVID-19'da tromboz ile inflamasyon arasındaki etkileşimin önemini daha iyi anlamış olduk. Viral ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde inflamasyon ve

trombozun hedeflenmesiyle ilgili kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Kaynaklar:

1. Tanyıldız HG, Karakaş Z. Sistemik hastalıklarda tromboz. Orhaner B, editör. Çocukluk Çağında Tromboz. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.44-51.
2. Tekin İB, Bakırcı S. Akut tromboz etiyolojisinde inflamasyon. Yazısız V, editör. Romatolojik Aciller. 1. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.69-75.
3. Aydın K. COVID-19 ve tromboz. Gürkan E, editör. Trombofili. 1. baskı. ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.54-8.
4. Gürkan E. Tromboz patofizyolojisi. Gürkan E, editör. Trombofili. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.7-10.
5. Furie B, Furie BC. mechanisms of thrombus formation. N Engl J med. 2008;359(9):938-49. doi: 10.1056/NEJmra0801082.
6. Grover SP, mackman N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(3):331-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312130.
7. Monie DD, DeLoughery EP. Pathogenesis of thrombosis: cellular and pharmacogenetic contributions. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 ;7(Suppl 3):S291-S298. doi: 10.21037/cdt.2017.09.11. PMID: 29399533; PMCID: PMC5778516.
8. Key NS. Bench to bedside: new developments in our understanding of the pathophysiology of thrombosis. J Thromb Thrombolysis. 2013;35(3):342-5. doi: 10.1007/s11239-013-0898-8.
9. Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27(8):1687-93. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.141911. Epub 2007 Jun 7. PMID: 17556654.
10. Demir C, Kara E, Ebinç s, ikinci ö. Arteriyel tromboz. Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2016;9(4): 22-27.
11. Navarrete S, Solar C, Tapia R, Pereira J, Fuentes E, Palomo I. Pathophysiology of deep vein thrombosis. Clin Exp Med. 2023;23(3):645-654. doi: 10.1007/s10238-022-00829-w. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35471714.

12. Akman BT, Koca E. Kalıtsal hiperkoagülabilité. Gürkan E, editör. Trombofili. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.11-7.
13. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. Blood. 2013;122(20):3415-22. doi: 10.1182/blood-2013-05-427708.
14. Şahin M, Miskioğlu M. Edinsel hiperkoagülabilité. Gürkan E, editör. Trombofili. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.18-25.
15. Hangül M. Pulmoner tromboemboli. Köse M, editör. Çocukluk Çağında Nadir Görülen Akciğer Hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.82-9.
16. Tombakoğlu Albayrak M. Derin ven trombozu, pulmoner emboli ve posttrombotik sendrom. Orhaner B, editör. Çocukluk Çağında Tromboz. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.29-39.
17. Cheng S, Yuan L, Li-Gao R, Chen S, Li H, Du M. Nutrition and Cardiovascular Disease: The Potential Role of Marine Bioactive Proteins and Peptides in Thrombosis Prevention. J Agric Food Chem. 2024;72(13):6815-6832. doi: 10.1021/acs.jafc.3c08850. Epub 2024 Mar 24. PMID: 38523314.
18. Žigon P, Shao B. Editorial: Inflammation, the link between venous and arterial thrombosis. Front Cardiovasc Med. 2024 May 30;11:1433858. doi: 10.3389/fcvm.2024.1433858. PMID: 38873263; PMCID: PMC11171132.
19. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. Nat Rev Cardiol. 2021;18(9):666-682. doi: 10.1038/s41569-021-00552-1. Epub 2021 May 6. PMID: 33958774; PMCID: PMC8100938.
20. Sastry S, Cuomo F, Muthusamy J. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. Thromb Res. 2022;212:51-57. doi: 10.1016/j.thromres.2022.02.016. Epub 2022 Feb 23. PMID: 35219932; PMCID: PMC8864963.
21. Ward SE, Curley GF, Lavin M, Fogarty H, Karampini E, McEvoy NL, et al; Irish COVID-19 Vasculopathy Study (ICVS) Investigators. Von Willebrand factor propeptide in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence of acute and sustained endothelial cell activation. Br J Haematol. 2021;192(4):714-719. doi: 10.1111/bjh.17273. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33326604.

22. Bayram E. Kanser ve tromboz. Gürkan E, editör. Trombofili. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.42-8.
23. Skille H, Paulsen B, Hveem K, Gabrielsen ME, Brumpton B, Hindberg K, et al. Combined effects of five prothrombotic genotypes and cancer on the risk of a first venous thromboembolic event. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2861-2869. doi: 10.1111/jth.15011. Epub 2020 Oct 5. PMID: 32671915.
24. Tatsumi K. The pathogenesis of cancer-associated thrombosis. *Int J Hematol.* 2024 May;119(5):495-504. doi: 10.1007/s12185-024-03735-x. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38421488.
25. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-5. doi: 10.1126/science.1092385. PMID: 15001782.
26. Hashimoto T, Ueki S, Kamide Y, Miyabe Y, Fukuchi M, Yokoyama Y, et al. Increased Circulating Cell-Free DNA in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Implications for Eosinophil Extracellular Traps and Immunothrombosis. *Front Immunol.* 2022 Jan 12;12:801897. doi: 10.3389/fimmu.2021.801897. PMID: 35095884; PMCID: PMC8790570.
27. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med.* 1964;114:497-500. doi: 10.1001/archinte.1964.03860100079008. PMID: 14184638.
28. Connolly GC, Phipps RP, Francis CW. Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol.* 2014;41(3):302-10. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.04.009. Epub 2014 Apr 24. PMID: 25023346.
29. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327. Epub 2008 Jan 23. PMID: 18216292; PMCID: PMC2384124.
30. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk

- Factors, and Treatment. *Cancers* (Basel). 2018;10(10):380. doi: 10.3390/cancers10100380. PMID: 30314362; PMCID: PMC6209883.
31. Zwicker JJ, Schlechter BL, Stopa JD, Liebman HA, Aggarwal A, Puligandla M, et al; CATIQ Investigators11. Targeting protein disulfide isomerase with the flavonoid isoquercetin to improve hypercoagulability in advanced cancer. *JCI Insight*. 2019;4(4):e125851. doi: 10.1172/jci.insight.125851. PMID: 30652973; PMCID: PMC6478409.
32. Wendelboe A, Weitz JJ. Global Health Burden of Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(5):1007-1011. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.320151. Epub 2024 Apr 24. PMID: 38657032.
33. Poenou G, Heestermans M, Lafaie L, Accassat S, Moulin N, Rodière A, et al. Inhibition of Factor XI: A New Era in the Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients? *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14433. doi: 10.3390/ijms241914433. PMID: 37833881; PMCID: PMC10572808.

CHAPTER 9

NON-SURGICAL REJUVENATION MODALITIES FOR THE FEMALE GENITALIA

Dr. Ecem Berfun TOPRAK¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17176664>

¹ Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye. opdrberfuntoprak@gmail.com, orcid id: 0000-0001-5528-3472

The structure of the vaginal wall consists of four separate layers: a non-keratinized stratified squamous epithelium, lamina propria, muscularis, and adventitia. The epithelial layer is glycogen-rich, while the lamina propria consists of dense connective tissue containing collagen fibers, elastin, and vascular network. The muscularis is composed of predominantly smooth muscle bundles, while the adventitia comprises loose connective tissue with additional collagen and elastin elements. Collagen and elastin are essential for preserving the tensile strength and biomechanical durability of the vaginal tissue. Estrogen deficiency results in reduced elasticity and a gradual loss of thickness in the vaginal wall. In addition, lower estrogen levels result in a decline in collagen levels and blood flow within the vaginal tissue, ultimately leading to reduced vaginal lubrication.

Genitourinary syndrome of menopause (GSM) may encompass atrophic vaginitis, urinary incontinence, and vulvovaginal laxity. The condition arises as a consequence of hypoestrogenism, and GSM leads to both anatomical and functional changes in the vagina, labia majora, vaginal hiatus, clitoris, and bladder, resulting in related symptoms and signs. Clinical manifestations include vaginal dryness, burning, stinging, urinary frequency, recurrent urinary tract infections, dyspareunia, and impaired lubrication (Valadares et al., 2022). Atrophic vaginitis often manifests through symptoms such as reduced natural lubrication, a sensation of dryness, irritation, and discomfort during intercourse. One key characteristic is the rise in vaginal pH levels, frequently surpassing 7, which makes patients more susceptible to urinary infections. Patients frequently report symptoms such as dysuria, urinary frequency, urgency and recurrent urinary infections. Urinary incontinence may become evident particularly during physical exertion or Valsalva maneuvers. In individuals with concomitant vaginal prolapse, pelvic floor support is compromised, which can result in descent or herniation of pelvic organs such as the bladder (Cox et al., 2023).

Female genital rejuvenation encompasses a variety of external genital procedures aimed not only at enhancing the aesthetic appearance of the vagina and the tissues encompassing it but also tackling functional genital disorders. These procedures are designed to enhance vulvar sensitivity, hydration, and elasticity, thereby alleviating symptoms such as dyspareunia and sexual dysfunction secondary to vaginal dryness, while aiming to reduce potential complications. Non-surgical, energy-based procedures represent less invasive alternatives to reducing the risk of complications and adverse events commonly

associated with surgical interventions. Furthermore, non-surgical modalities are generally more cost-effective and offer the advantage of shorter recovery periods (Karcher and Sadick, 2016).

First-line management of GSM primarily consists of lifestyle modifications. Secondary therapeutic options include local or systemic hormonal therapies as well as non-surgical interventions. Non-hormonal measures mainly involve the use of vaginal moisturizers. Among the recommended lifestyle modifications, smoking cessation should be strongly advocated, given that tobacco use exacerbates estrogen deficiency and its associated consequences. Research have demonstrated that women with a body mass index (BMI) >27 have more severe vaginal symptoms, so weight loss should be recommended in this population. Sexual stimulation or masturbation may enhance vaginal elasticity, lubrication, and vascular perfusion, and thus may also be advised. Non-hormonal treatments, such as topical vaginal moisturizers, in addition to systemic or local hormone therapy, can reduce vaginal dryness associated with atrophy and improve other GSM-related symptoms. For the management of urinary symptoms associated with GSM, recommended lifestyle interventions include fluid restriction, timed voiding, weight reduction, and pelvic floor physiotherapy and exercises (Tadir et al., 2017).

Collagen fibers within the labial and vulvar regions may progressively loosen and lose their elasticity over time. The precise etiology of vulvovaginal laxity still not understood well, known contributing factors include hormonal disorders, obstetric trauma, genetic predisposition, fluctuations in body weight, and chronic constipation. Chronic constipation and excessive weight gain may exacerbate vaginal laxity. The pelvic floor functions in a funnel-like manner, transmitting increased pressure toward the vaginal introitus. Damage to the pelvic floor and the mucosa of the vaginal wall could result in a spectrum of sequelae, including cystocele, rectocele, apical prolapse, uterine prolapse, enterocele, stress urinary incontinence (SUI), vaginal and vulvar atrophy, also vaginal dryness (Angelou et al., 2020). These pelvic floor dysfunction-related conditions not only diminish overall quality of life but also adversely affect self-esteem and sexual health in the women affected (Pauls et al., 2012). GSM is a more recent term encompassing vulvovaginal atrophy and other hypoestrogenic conditions affecting the genital and pelvic regions. This syndrome could impair quality of life and sexual function, frequently manifesting as dyspareunia. Decreased libido, pain during intercourse, and

orgasmic dysfunction are common clinical concerns, affecting nearly 40% of women, with symptom severity becoming more pronounced with advancing age. Women who experience a sensation of vaginal looseness due to loss of elasticity often report diminished vaginal friction during intercourse, which may result in decreased orgasmic response for both partners (Ulubay et al., 2016).

1. Surgical Procedures

Surgical interventions involving the female genital region are typically performed by gynecologists or plastic surgeons. These procedures are generally directed toward the pelvic floor and include the following:

1. Clitoral Hood Reduction: Excision of redundant preputial skin surrounding the clitoris.
2. Labiaplasty: Diminishment of the labia minora or majora, or correction of asymmetry (Figure 1) (Ostrzenski, 2014).
3. Vaginoplasty: Surgical narrowing and tightening of the vaginal canal.
4. Perineoplasty: Surgical repair and reinforcement of the perineal muscles and tissues to restore strength and anatomical integrity (Goodman et al., 2010).

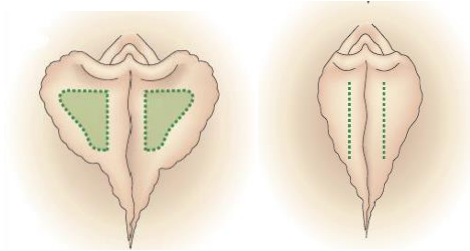


Figure 1. A. Before Labiaplasty B. After Labiaplasty

At present, no standardized surgical techniques for these procedures have been established in the literature. Recommendations are being created to establish eligibility criteria for candidates appropriate for operative procedures. There is a scarcity of research specifically addressing patients' subjective experiences related to vaginal looseness, and comprehensive, objective methods for evaluating vaginal laxity remain inadequate.

2. Non-Surgical Treatments

Non-surgical treatment modalities can be broadly classified into energy-based technologies and non-energy-based approaches. Energy-based methods include fractional lasers, radiofrequency (RF), and high-

intensity focused electromagnetic (HIFEM) technology. Other non- surgical approaches encompass the use of platelet-rich plasma (PRP), silicone-based therapies and hyaluronic acid (HA).

2.1 Energy-Based Therapies

Among the currently available devices for female genital rejuvenation, fractional lasers and RF systems are the most widely used. Both modalities work through thermal stimulation of the tissue, with the aim of enhancing collagen production and restoring lubrication, thereby promoting tissue flexibility and lubrication.

2.1.1 Er:YAG (Erbium:YAG) Devices

Er:YAG laser therapy, enhances proliferation within the vaginal epithelium and promote tissue regeneration. Thermal energy is delivered circumferentially to the vaginal wall using a 360° applicator. This treatment increases collagen types I and III, thereby counteracting epithelial changes occurred by estrogen deficiency. Vaginal tightening technologies employing Er:YAG utilize modified fractional laser techniques specifically adapted for the vaginal canal, exerting their effect through precise thermal stimulation. Typically, 2–3 treatment sessions performed at 4–6 week intervals are sufficient. Compared to other laser systems employed for vaginal rejuvenation, Er:YAG lasers work at lower energy levels, resulting in minimal mucosal thermal injury, pain, or downtime. Small clinical series have reported improvements in postmenopausal vaginal atrophy with fractional Er:YAG therapy. Moreover, Er:YAG systems have been successfully applied for vaginal tightening and the treatment of SUI, as indicated in studies from seven different countries (Setyaningrum et al., 2022).

The efficacy of Er:YAG laser therapy in vaginal atrophy was first described in 2015. Vizintin et al. reported that this non-invasive thermal technique induces remodeling and neosynthesis of collagen fibers. The treatment led to increased tissue tightness and elasticity, with documented improvement in symptoms of vaginal atrophy (Vizintin et al., 2015). In addition, Er:YAG systems have been applied for vaginal tightening and the treatment of SUI (Setyaningrum et al., 2022).

2.1.2 Carbon Dioxide (CO₂) Devices

CO₂ lasers are employed to promote regeneration of the vaginal mucosa. Similar to Er:YAG lasers, these devices induce controlled thermal injury within

the tissue, thereby triggering a reparative response. Through the delivery of laser energy, they stimulate mucosal regeneration and collagen synthesis. Cellular renewal within the vaginal wall is accompanied by increased glycogen deposition. The main objective is to activate intrinsic tissue repair and remodeling processes, thereby restoring the vaginal epithelium to a premenopausal state. Moreover, CO₂ laser therapy enhances fibroblast activity, improves tissue elasticity, reduces vaginal pH, and promotes recolonization of beneficial bacteria such as lactobacilli. Owing to these effects, CO₂ lasers have been utilized in the management of vaginal atrophy, alleviating dryness and recurrent vaginitis, as well as in SUI and vaginal tightening procedures through their ability to stimulate collagen synthesis.

Perino et al. conducted a study on the use of CO₂ laser therapy in 48 women diagnosed with vulvovaginal atrophy, in which participants underwent three treatment sessions. Throughout the study, patients were regularly monitored, and a significant reduction was observed in symptoms such as vaginal dryness, burning, pruritus, and dyspareunia, accompanied by a notable improvement in overall quality of life. Similarly, Zerbinati et al. investigated histological changes in vaginal mucosal biopsies of postmenopausal women treated with fractional CO₂ laser. Their findings demonstrated epithelial remodeling, fibroblast activation, and the initiation of extracellular matrix synthesis following treatment. In addition to these histopathological improvements, clinical benefits such as the alleviation of vaginal dryness, pruritus, dyspareunia, and alleviation of recurrent infections were reported (Zerbinati et al., 2015; Perino et al., 2015). Furthermore, a prospective study involving 140 women presenting with genitourinary syndrome of menopause (GSM) who had not used hormonal therapy for the preceding 12 months assessed the effects of fractional CO₂ laser. Patients underwent three treatment sessions at four-week intervals. The results revealed significant improvements in social functioning, psychological well-being, urinary incontinence, vaginal elasticity, vaginal wall thickness, epithelial integrity, and overall sexual function. In summary, evidence from clinical research has shown that the use of laser technologies contributes to the alleviation of GSM symptoms, vaginal tightening, and improvements in sexual function, and they observed that these benefits sustained for up to one year. Furthermore, randomized clinical trials comparing CO₂ laser therapy with topical estrogen therapy revealed comparable improvements in GSM symptoms over a 6-month follow-up period. Other recent investigations have similarly

reported consistent outcomes with regard to alleviation of clinical manifestations and improvement in sexual health (Adabi et al., 2020; Paraiso et al., 2020).

Much research has been conducted on the efficacy and safety profiles of both Er\YAG and CO₂ laser systems. The Er\YAG laser delivers controlled thermal energy to the deeper mucosal layers without excessive heating of the epithelial surface. This targeted heating induces contraction of existing collagen fibers and stimulates neocollagenesis, thereby promoting tissue tightening and improved elasticity. In contrast, the micro-ablative fractional CO₂ laser utilizes heat generated by vaporization of intracellular water, producing an effect within the lamina propria that stimulates new collagen formation and tissue remodeling. The resulting biological responses include normalization of vaginal pH, restoration of mucosal hydration, augmented elasticity, and enhanced tissue tone. In summary, the underlying mechanism of both laser modalities includes collagen neogenesis, extracellular matrix remodeling, and the initiation of rejuvenation processes.

2.1.3 Radiofrequency-Based Devices

Radiofrequency (RF) devices deliver focused electromagnetic waves to the connective tissue of the vaginal wall, generating controlled thermal energy that induces collagen contraction while stimulating neocollagenesis and elastogenesis. In addition, RF therapy promotes the infiltration of growth factors, neovascularization, enhanced vaginal secretions, and increased density of small nerve fibers, thereby strengthening the pelvic tissues. 40–45 °C have been shown to enhance collagen synthesis, whereas elevated temperatures can potentially induce thermal damage.

Similar to other energy-based modalities, RF is an efficient option in the management of SUI, vaginal dryness, and dyspareunia. Leibaschoff and his friends had researched RF based treatment options on female genitalia. The study underwent three treatment sessions at monthly intervals to 25 women, targeting the labia majora, labia minora, and clitoral hiatus. RF-treated vaginal mucosa exhibited epithelial thickening, a more organized basal layer, increased granularity, augmented collagen deposition, and higher vascular and neural density histopathologically. Collectively, the evidence supports that radiofrequency-based interventions constitute a safe and efficacious modality for the enhancement of sexual function, vaginal tissue elasticity, and the amelioration of urinary symptoms in female patients (Vanaman Wilson et al., 2018).

2.1.4 High-Intensity Focused Electromagnetic Technology (HIFEM)

High-Intensity Focused Electromagnetic (HIFEM) technology, originally developed for the treatment of urinary incontinence but later expanded into body contouring, provides deep neuromuscular stimulation without direct contact with the vaginal mucosa. This mechanism activates and strengthens the pelvic floor muscles. In a clinical study investigating the role of HIFEM in urinary incontinence, 95% of women reported improved quality of life, 67% discontinued the use of sanitary pads, and improvement in incontinence symptoms sustained as observed at 6-month follow-up.

When compared with conventional electrostimulation, HIFEM demonstrated superior efficacy in ameliorating pelvic floor weakness and SUI. In a comparative trial, women were randomized to receive either HIFEM therapy (administered 2–3 times per week) or electrostimulation (once weekly). Positive changes in pelvic floor muscle dynamics were observed exclusively in the HIFEM group. Furthermore, patients receiving HIFEM reported significant reductions at their incontinence symptoms after treatment. These findings suggest that HIFEM represents a safe, low-risk, and effective non-invasive therapeutic option for female SUI (Silantyyeva et al., 2021; Long et al., 2024).

2.2. Other Therapies

As women age, there is a gradual reduction in elastin and collagen, resulting in decreased elasticity of the external genitalia. Age-associated alterations encompass reduction in the size of the labia majora, enlargement of the labia minora, and depletion of subcutaneous tissue.

Local intravaginal and systemic estrogen replacement therapies are effective in alleviating symptoms such as vaginal pruritus, dryness, dyspareunia, and recurrent urinary infections. However, systemic estrogens are contraindicated in women with a history of estrogen- dependent breast cancer, and therefore local vaginal estrogen therapy is a safer alternative. Nevertheless, some women remain reluctant to use these medications due to their hormonal content, and others may experience incomplete symptom resolution despite therapy. This therapeutic gap has fostered the development of non-surgical, energy- based devices and genital injection modalities.

HA and PRP represent non-hormonal alternatives, particularly in postmenopausal patients. PRP is derived from autologous blood via

centrifugation which is a source of growth factors that promote tissue repair. Genital PRP is the process of injecting platelet-rich plasma into areas such as the vagina and vulva. This promotes tissue regeneration, tightening, and increased sensitivity. Clinical applications of genital PRP include the management of vaginal laxity and dryness, improvement of sexual function, treatment of urinary incontinence, and therapeutic use in vulvar Lichen Sclerosus as well as post-partum scar remodeling.

PRP applications, being autologous in nature, has no risk of allergy or immune rejection. The procedure is typically characterized by minimal invasiveness and a low complication profile, making it an advantageous and safe therapeutic option.

Although numerous favorable subjective reports exist regarding the effects of PRP in routine practice, robust scientific evidence remains limited. While potential benefits have been supported by preliminary studies, the reliability and efficacy of PRP require validation through larger, randomized controlled trials.

It is particularly important to confirm the targeted effects of PRP on the female genital mucosa. Although the impact of PRP on the extracellular matrix is extensively documented, there remains concern that an uncontrolled inflammatory reaction might lead to complications, particularly in organs where maintaining elasticity and flexibility is essential for sexual function (“Treatment of Urogenital Symptoms in Individuals With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer,” 2021).

Preparation of PRP

Several preparation protocols have been described for the preparation of PRP. They may be classified into two categories: (i) complex hematological systems employing cell separators, and (ii) simplified commercially available kits that utilize a double-centrifugation method.

1. Blood Collection: Venous blood is collected into tubes containing anticoagulants in order to prevent premature platelet activation and degranulation.

2. First Centrifugation (Soft Spin): The initial centrifugation step divides the blood into three distinct layers (Figure 2) (Dohan et al., 2006): The bottom layer, accounting for approximately 55% of the total volume, consists of red blood cells. The top layer, termed **platelet-poor plasma (PPP)**, is acellular, rich in circulating fibrinogen and other soluble molecules, and

represents about 40% of the total volume. Between these layers lies a thin, lipid-rich middle fraction known as the

Buffy Coat, which contains a high concentration of platelets and accounts for roughly 5% of the total volume. The majority of PRP is derived from this layer.

3. Transfer: Using a sterile syringe, the operator aspirates the PPP, the buffy coat (PRP layer), and a small amount of residual red blood cells, transferring them into a separate tube devoid of anticoagulant.

4. Second Centrifugation (Hard Spin): A subsequent centrifugation at higher speed and for an extended period once more separates the contents into three layers. Residual red blood cells are deposited at the bottom, PPP forms the upper fraction (~80% of the total volume), and the platelet-enriched ***buffy coat***—representing the final PRP product—is located between these layers (Figure 2).

5. Separation After the Second Centrifugation: Following the second centrifugation step, the isolation of PRP from the other fractions becomes more straightforward. Using an injector, the operator removes the majority of the PPP, leaving only small amount of acellular serum in the tube to allow resuspension of the platelet concentrate. The tube is then carefully agitated, resulting in the preparation of cell-rich PRP (cPRP) ready for clinical use. The final product usually has a pinkish hue.

6. Activation: An activating agent (bovine thrombin, calcium chloride) may be added to the prepared PRP to induce platelet degranulation and coagulation. This process yields a gel-like PRP concentrate. Gel formation occurs when fibrinogen, released during platelet degranulation, is converted into fibrin, thereby producing a matrix with hemostatic and adhesive properties (Dohan et al., 2006)

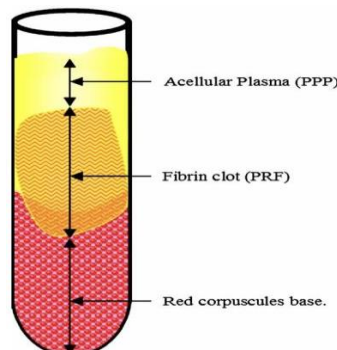


Figure 2. Preparation of PRP from anticoagulated venous blood by centrifugation

In PRP procedures, the buffy coat layer separated by centrifugation is delivered to the targeted anatomical regions. Injection of PRP into the clitoris and the anterior vaginal wall is regularly referred to as the *O-shot* (orgasm injection). This procedure has been associated with enhanced sexual pleasure and stimulation of healthy vaginal tissue growth, potentially contributing to improvements in SUI. PRP has also been combined with autologous fat transfer to the labia majora, providing volume restoration in conditions such as vaginal atrophy and Lichen Sclerosus. The beneficial effects of the procedure have been reported to persist for over one year.

HA is an essential component of tissues. Due to its hydrophilic properties, HA preserves tissue hydration and contributes to the hydrodynamics of the extracellular matrix, thereby facilitating diffusion of micronutrients, metabolites, and hormones across cells. Moreover, HA stimulates fibroblast migration, proliferation, and collagen production, while providing structural and functional signals that support cell migration and matrix organization (Edwards, 2008).

Clinically, HA is employed to augment tissue volume in the labia majora and mons pubis. Beyond its aesthetic role, it may also reduce pubic bone discomfort during sexual intercourse. In one study, purified fat cells, PRP, and HA were administered in combination via injections into the posterior vaginal wall and perineum to treat women with sexual dysfunction, vaginal laxity, and vaginal flatus. At three-month follow-up, significant improvements were reported in sexual function, vaginal

laxity, and complaints of vaginal flatus (Aguilar et al., 2016; Hexsel et al., 2016). Combined PRP and HA intramucosal injections increased vaginal secretions, regenerated vaginal wall elasticity and epithelial thickness, lowered vaginal pH, and enhanced sexual quality of life.

Importantly, HA injections must be performed by experienced physicians who has well anatomy knowledge, since improper administration can compromise patient safety. In the literature a case is reported that; HA injected into the G-spot by an unlicensed practitioner lead pulmonary embolism (Aguilar et al., 2016).

The use of energy-based devices and injectable treatments is becoming increasingly popular as a way to improve genital function and overall genital health. Although the clinical evidence base for non-surgical genital interventions is still evolving, their application has been demonstrated to be effective and safe, particularly in the management of mild to moderate

conditions of female genital rejuvenation. Furthermore, due to their noninvasive nature, these modalities have become increasingly preferred by patients and are progressively being incorporated into the services offered by medical aesthetic and genital health clinics.

REFERENCES

1. Adabi, Khadijeh, Fatemeh Golshahi, Shirin Niroomansh, Zahra Razzaghi, and Marjan Ghaemi. 2020. "Effect of the Fractional CO₂ Laser on the Quality of Life, General Health, and Genitourinary Symptoms in Postmenopausal Women With Vaginal Atrophy: A Prospective Cohort." *Journal of Lasers in Medical Sciences* 11 (1): 65–69. <https://doi.org/10.15171/jlms.2020.11>.
2. Aguilar, Paola, Barbara Hersant, Mounia SidAhmed-Mezi, Romain Bosc, Luciano Vidal, and Jean Paul Meningaud. 2016. "Novel Technique of Vulvo-Vaginal Rejuvenation by Lipofilling and Injection of Combined Platelet-Rich-Plasma and Hyaluronic Acid: A Case-Report." *SpringerPlus* 5 (1): 1184. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2840-y>.
3. Angelou, Kyveli, Themis Grigoriadis, Michail Diakosavvas, Dimitris Zacharakis, and Stavros Athanasiou. 2020. "The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data." *Cureus*, ahead of print, April 8. <https://doi.org/10.7759/cureus.7586>.
4. Cox, Shanice, Ryan Nasser, Rachel S. Rubin, and Yahir Santiago-Lastra. 2023. "Genitourinary Syndrome of Menopause." *Medical Clinics of North America* 107 (2): 357–69. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.10.017>.
5. Dohan, David M., Joseph Choukroun, Antoine Diss, et al. 2006. "Platelet-Rich Fibrin (PRF): A Second-Generation Platelet Concentrate. Part I: Technological Concepts and Evolution." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 101 (3): e37–44. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>.
6. Edwards, Paul. 2008. "Review of Long-Term Adverse Effects Associated with the Use of Chemically-Modified Animal and Nonanimal Source Hyaluronic Acid Dermal Fillers." *Clinical Interventions in Aging* Volume 2 (January): 509–19. <https://doi.org/10.2147/CIA.S382>.
7. Goodman, Michael P., Otto J. Placik, Royal H. Benson, et al. 2010. "A Large Multicenter Outcome Study of Female Genital Plastic Surgery." *The Journal of Sexual Medicine* 7 (4_Part_1): 1565–77. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01573.x>.

8. Hexsel, Doris, Taciana Dal’Forno, Patricia Caspary, and Camile L. Hexsel. 2016. “Soft-Tissue Augmentation With Hyaluronic Acid Filler for Labia Majora and Mons Pubis.” *Dermatologic Surgery* 42 (7): 911–14. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000733>.
9. Karcher, Cheryl, and Neil Sadick. 2016. “Vaginal Rejuvenation Using Energy-Based Devices.” *International Journal of Women’s Dermatology* 2 (3): 85–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.05.003>.
10. Long, Cheng-Yu, Kun-Ling Lin, Jian-Lin Yeh, Chien-Wei Feng, and Zi-Xi Loo. 2024. “Effect of High-Intensity Focused Electromagnetic Technology in the Treatment of Female Stress Urinary Incontinence.” *Biomedicines* 12 (12): 2883. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12122883>.
11. Ostrzenski, Adam. 2014. “Fenestration Labioreduction of the Labium Minus: A New Surgical Intervention Concept.” *ISRN Obstetrics and Gynecology* 2014 (February): 1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/671068>.
12. Paraiso, Marie Fidela R., Cecile A. Ferrando, Eric R. Sokol, et al. 2020. “A Randomized Clinical Trial Comparing Vaginal Laser Therapy to Vaginal Estrogen Therapy in Women with Genitourinary Syndrome of Menopause: The VeLVET Trial.” *Menopause* 27 (1): 50–56. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001416>.
13. Pauls, Rachel N., Angela N. Fellner, and G. Willy Davila. 2012. “Vaginal Laxity: A Poorly Understood Quality of Life Problem; a Survey of Physician Members of the International Urogynecological Association (IUGA).” *International Urogynecology Journal* 23 (10): 1435–48. <https://doi.org/10.1007/s00192-012-1757-4>.
14. Perino, Antonino, Alberto Calligaro, Francesco Forlani, et al. 2015. “Vulvo-Vaginal Atrophy: A New Treatment Modality Using Thermo-Ablative Fractional CO₂ Laser.” *Maturitas* 80 (3): 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.006>.
15. Setyaningrum, Trisniartami, Brahmana Askandar Tjokroprawiro, M. Yulianto Listiawan, Budi Santoso, and Cita Rosita Sigit Prakoeswa. 2022. “Treating Vaginal Relaxation Syndrome Using Erbium: Yttrium Aluminum Garnet Fractional Laser A Retrospective Study.” *Gynecology and Minimally Invasive Therapy* 11 (1): 23–27. https://doi.org/10.4103/GMIT.GMIT_141_20.

16. Shi, Minghai, Shiyao Shang, Bing Xie, et al. 2016. "MRI Changes of Pelvic Floor and Pubic Bone Observed in Primiparous Women after Childbirth by Normal Vaginal Delivery." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 294 (2): 285–89. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4023-z>.
17. Silantyeva, Elena, Dragana Zarkovic, Evgeniia Astafeva, et al. 2021. "A Comparative Study on the Effects of High-Intensity Focused Electromagnetic Technology and Electrostimulation for the Treatment of Pelvic Floor Muscles and Urinary Incontinence in Parous Women: Analysis of Posttreatment Data." *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery* 27 (4): 269–73. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000807>.
18. Tadir, Yona, Adrian Gaspar, Ahinoam Lev-Sagie, et al. 2017. "Light and Energy Based Therapeutics for Genitourinary Syndrome of Menopause: Consensus and Controversies." *Lasers in Surgery and Medicine* 49 (2): 137–59. <https://doi.org/10.1002/lsm.22637>.
19. "Treatment of Urogenital Symptoms in Individuals With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer: Clinical Consensus." 2021. *Obstetrics & Gynecology* 138 (6): 950–60. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004601>.
20. Ulubay, Mustafa, Ugur Keskin, Ulas Fidan, et al. 2016. "Safety, Efficiency, and Outcomes of Perineoplasty: Treatment of the Sensation of a Wide Vagina." *BioMed Research International* 2016: 1–5. <https://doi.org/10.1155/2016/2495105>.
21. Valadares, Ana Lúcia Ribeiro, Jaime Kulak Junior, Lúcia Helena Simões Da Costa Paiva, et al. 2022. "Genitourinary Syndrome of Menopause: Number 3 - March 2022." *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics* 44 (03): 319–24. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1748463>.
22. Vanaman Wilson, Monique J., Joanna Bolton, Isabela T. Jones, Douglas C. Wu, Antoanella Calame, and Mitchel P. Goldman. 2018. "Histologic and Clinical Changes in Vulvovaginal Tissue After Treatment With a Transcutaneous Temperature-Controlled Radiofrequency Device." *Dermatologic Surgery* 44 (5): 705–13. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001453>.

23. Vizintin, Z., M. Lukac, M. Kazic, and M. Tettamanti. 2015. "Erbium Laser in Gynecology." *Climacteric* 18 (sup1): 4–8. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078668>.
24. Zerbinati, Nicola, Maurizio Serati, Massimo Origoni, et al. 2015. "Microscopic and Ultrastructural Modifications of Postmenopausal Atrophic Vaginal Mucosa after Fractional Carbon Dioxide Laser Treatment." *Lasers in Medical Science* 30 (1): 429–36. <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1677-2>.

BÖLÜM 10

Syzygium aromaticum'un YAPISI VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİSİ

Öğr. Gör. Melike TATLI¹

Arş. Gör. Halil Şaban ERKARTAL²

Arş. Gör. Şeyda SEÇGİN³

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf SEÇGİN⁴

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17179639>

¹ İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. fztmeliketatli@gmail.com, orcid id: 0000-0001-8548-2421

² İstanbul Okan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. halilerkartal@gmail.com, orcid id: 0000-0002-6558-3265

³ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye. seydasecgin@karabuk.edu.tr, orcid id: 0000-0003-4448-5129

⁴ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye. yusufsecgin@karabuk.edu.tr, orcid id: 0000-0002-0118-6711

***Syzygium aromaticum*'un yapısı ve sağlık üzerine etkisi**

Syzygium aromaticum ya da halk arasında bilinen adıyla karanfil uzun yıllardan beridir birçok amaç için kullanılan çok değerli bir bitkidir. Antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri sebebiyle yüzyıllardır gıda koruyucu ve ilaç olarak kullanılan *Mirtaceae* familyasının bir üyesidir. *Mirtaceae* familyasının en büyük cinsi olan *Syzygium*, Asya ve Afrika kıtalarıyla birlikte Pasifik ve Okyanus bölgelerinin tropikal ve subtropikal alanlarında yaygın olarak bulunan ve yaklaşık 1200-1800 tür çiçekli bitkiden oluşmaktadır (Cock & Cheesman, 2018). Karanfil, esas olarak bitkinin hava ile temas eden kısımlarında önemli miktarda uçucu yağ içerir. Uçucu olan bu yağın bileşimi ve verimi değişken olmakla birlikte yetiştirme koşulları, genetik faktörler, farklı kemotip türleri, coğrafi kökenler ve bitkinin besin değerindeki farklılıkların bu bileşim ve verimi etkilediği düşünülmektedir (Al-Maskri et al., 2011; Arshad et al., 2014; Hanif, Nisar, Khan, Mushtaq, & Zubair, 2019).

Tarihçesi

İlk olarak M.Ö. 1. yüzyılda ortaya çıktığına inanılır. Karanfilin kokusu hakkındaki ilk ifadeler Antik Çinliler tarafından verilmiştir (M.Ö. 207 – M.S. 220). O zamanlarda Çinli bir hekim; imparatoru ziyaret etmek için saraya gelen misafirlerin kötü nefes kokularından imparatoru korumak için ziyaretçilerin ağızlarında karanfil tutmaları gerektiğini yazmıştır. M.S. 4. yüzyılda karanfil Araplar tarafından Avrupa'ya ihraç edildi. Endonezya ve Moluccas Adası'nın 16. yüzyılda Portekizliler tarafından keşfedilmesine kadar karanfilin kökeni ya da kaynağı gizemliydi. 17. yüzyıla gelindiğinde karanfil Sri Lanka'ya tanıtıldı. Ardından 18. yüzyılda Doğu Hindistan şirketi tarafından Hindistan'da yetiştirilmeye başlandı. Avrupa ülkelerinde, Noel'de dekoratif olması ve koku yayması amacıyla portakallara karanfil tomurcuklarını batırarak “Pomander” yapmak ve bunları evlerinin etrafına asmak bir gelenek haline gelmiştir. Büyümek için nemli tropikal ve subtropikal ortama ihtiyaç duyan karanfil; Sri Lanka, Endonezya, Tanzanya, Hindistan, Malezya, Madagaskar ve Pakistan gibi ülkelerde yetiştirilmektedir (Hussain, Rahman, Mushtaq, & Zerey-Belaskri, 2017).

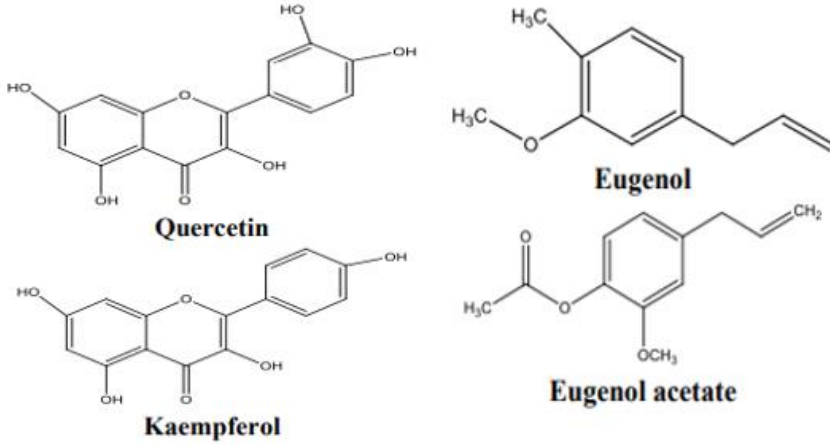
Yetiştirme Şartları

Karanfil, *syzgium aromaticum* isimli ağacın kokulu olan kurutulmuş tomurcuğudur ve yemeklerde sıklıkla baharat olarak kullanılmaktadır. Bu ağaç; 8-12m boyuna kadar ulaşabilen, dörtgen şeklinde yaprakları ve kümeler halinde çiçekleri olup yaprak dökmeyen bir ağaçtır. Genç tomurcuklar soluk renkli olup yavaş yavaş yeşile döner. Daha sonra parlak kırmızıya dönerek hasada hazır hale gelirler.

Bu ağacın yetiştirilmesi için iyi drene edilmiş, verimli ve organik madde bakımından zengin bir toprağa ihtiyaç duyulur. Sıcaklığın 10 °C'nin üzerinde olması istenirken optimum sıcaklık olarak 20 ila 30 °C belirtilmiştir. Aşırı su birikmesinin olduğu koşullarda yine *S. Aromaticum* tarafından tolere edilemez. Yıllık yağış için en uygun miktar 150 ile 300 cm arasındır (Milind & Deepa, 2011).

Biyokimyasal Yapısı

Karanfil; flavonoidler, hidroksibenzoik asitler, hidroksisinamik asitler ve hidroksifenil propenler gibi fenolik bileşiklerin kayda değer bir kaynağıdır. Başlıca biyoaktif bileşeni olarak ise eugenol ifade edilebilir ve taze bitkide yaklaşık 9381.70 – 14650.00 mg / 100 g konsantrasyonlarda bulunabilir. Fenolik asitler bakımından, gallik asit daha yüksek konsantrasyonlarda (783.50 mg / 100 g taze bitki ağırlığı) bulunabilir (Shan, Cai, Sun, & Corke, 2005). Karanfilde bulunan diğer fenolik asit türleri ise kafeik, ferulik, elagik ve salisilik asitlerdir. Kaempferol, quercetin ve türevleri (glikosillenmiş) dahil flavonoidler de eser miktarlarda bulunur. Hava alan kısımlarında ise kayda değer miktarda uçucu yağ bulunur. Bu yağın kimyasal profili GCMS (Gaz kromatografisi kütle spektrometresi) analizi ile belirlenir (Hussain et al., 2017; Jamil, Ahmad, Zafar, Nadeem, & Hanif, 2011; Shahzadi et al., 2017). Kaliteli olarak ifade edilebilen karanfil tomurcuğu, esasında öjenol (%70-85), öjenil asetat (%10-15) ve beta-karyofilen (%5-12) içeren uçucu yağ (%15-20) içerir. Metil amil keton, gallotannik asit, kaempferol, α -humulen, β humulen, krategolik asit, metil salisilat ve benzaldehit gibi diğer minör bileşenlerde karanfilin karakteristik kokusundan sorumludur (Mittal, Gupta, Parashar, Mehra, & Khatri, 2014). Alttaki görselde karanfilin bazı önemli bileşiklerinin yapısı gösterilmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Syzygium Aromaticum’da Bulunan Bazı Önemli Fitokimyasalların Yapıları (Danthu et al., 2014)

Karanfilin Biyoaktif Bileşeni Öjenolün Sağlık Üzerindeki Etkileri

Karanfil uzun zamandır geleneksel tıpta kullanılmaktadır ve kronik hastalıkların patofizyolojisine karşı çok yönlü biyoaktivitesi hem deneysel hem de klinik ortamlarda kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Öjenol, karanfil esansiyel yağının birincil fenolik bileşenidir ve düşük toksisiteye sahiptir. Tıp, farmakoloji, diş hekimliği ve ağız diş bakımı, gıda endüstrisi, biyomedikal araştırmalar ve kozmetik alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antikarsinojenik, antidiyabetik, antiobezite, kardiyovasküler, gastrointestinal, merkezi sinir sistemi ve antioksidan aktiviteler, analjezik, böcek öldürücü ve kovucu etkiler de dahil olmak üzere gibi birçok farmakolojik aktivite göstermektedir (Liu, Nie, Liu, & Chen, 2025; Mandal, Sarkar, & Chakraborty, 2023). Ayrıca türevleri tıpta ve diş hekimliğinde lokal antiseptik ve anestezik olarak kullanılmaktadır (Nejad, Özgüneş, & Başaran, 2017).

Karanfil ile ilgili yapılan çalışmalarda bileşiklerinin geniş spektrumlu kardiyoprotektif etkilerini doğrulamıştır. Özellikle öjenol, hipertansiyon, kolesterol, insülin direnci gibi kardiyovasküler risk faktörlerini azaltabilir. Endotel hasarına karşı koruma sağlar, anti-aterosklerotik ajan görevi görür. Tromboz ve trombosit agregasyonunu önlemeye yardımcı olur. Öjenol ayrıca adrenerjik reseptörleri ve kalsiyum kanallarını bloke ederek vazodilatasyon ve

ventriküler diyastolün artmasına katkıda bulunurken, aynı zamanda hipertansiyon, pulmoner arteriyel hipertansiyon, kalp yetmezliği, kalp ritm bozukluğu ve kemoterapi kaynaklı kardiyotoksisiteye karşı da koruma sağlar (Liu et al., 2025; Teixeira-Fonseca et al., 2021; Yu et al., 2025).

Antiinflatuar ve antioksidan özelliğini, inflamasyon ve kanseri önleme özelliğine sahiptir ve yapılan çalışmalar bu özelliğini kanıtlar nitelikte bulunmuştur. Öjenol'un akciğer, meme, kolorektal, mide, rahim ağzı, prostat, cilt, böbrek ve ağız kanserine karşı antikanser potansiyeline sahip olduğu kanıtlanmıştır (Noman et al., 2025). Ayrıca hücre döngüsü durması, proinflatuar belirteçlerin azaltılması ve apoptoz yoluyla karaciğer karsinomuna, glioma yani merkezi sinir sistemini etkileyen ve glial hücrelerde tekrarlayan primer tümörlere neden olan ölümcül hastalığına ve osteosarkom hücrelerin apoptozunu indüklenmesine karşı etkili olduğu belirtilmiştir (Noman et al., 2025). Kanser tedavisinde kullanılan ilaç kombinasyonlarının özellikle kemoterapinin sağlıklı hücrelere yan etkisi bulunmaktadır. Öjenol kullanımı kemoterapinin yol açtığı bu zararlı etkiyi önlemektedir ve sağlıklı hücrelere karşı hiçbir zararının olmadığı ve ilacın etkisini güçlendirdiği görülmüştür (Nisar et al., 2021).

Akciğerin akut hasarına karşı öjenolün etkisi oldukça etkileyicidir. Sağlık açısından olumlu özellikleri nedeniyle üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının tedavisinde ve eklem ağrılarında da kullanılır. Ayrıca, üst solunum yolu mukozasının iltihaplanması ve soğuk algınlığının önlenmesi için kullanılan çeşitli ilaçlarda da bulunur. Bu ilaçlar genellikle inhalasyon ve aerosol tedavisi olarak kullanılır (Ulanowska & Olas, 2021). Öjenol, antioksidan enzimleri ve anti-inflatuar belirteçleri artırırken pro-inflatuar sitokinleri azaltarak sigara dumanından kaynaklanan akciğer hasarına karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır (Barbosa-de-Oliveira et al., 2023).

Sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminden oluşur. Bu sistem duyuşal bilgileri alan, değerlendiren ve yanıt oluşturan karmaşık bir sistemdir. Bu sistemde meydana gelen Alzheimer hastalığı, demans, epilepsi, depresyon ve anksiyete dahil olmak üzere çeşitli nörodejeneratif bozukluklar her yaştan insanı etkiler. Öjenolün, sinir sistemi üzerindeki nöroprotektif potansiyeli ve beyin hasarlarına karşı etkisi daha önceki yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Sinir sistemi için yapılan bir çalışmada öjenol'ün beyin iltihabını

azalttığı belirtilmiştir. Başka bir çalışmada da sinir sistemindeki dopamin aktivasyonunu iyileştirdiği ve Parkinson hastalığına karşı faydalı olduğu bildirilmiştir (Kabuto & Yamanushi, 2011; Pavan et al., 2023; Xu et al., 2022).

Bağırsak florasının bozulması, kolondaki probiyotikler arasındaki dengenin kaybolmasına yani disbiyozise yol açar; bu durum da iltihaplanma ve çeşitli kronik sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olabilir. Öjenolün, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde bağırsak mikrobiyotasını düzenlemeye ve şişmanlığı azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır. Öjenolün çeşitli bakteri ve mantar suşlarına karşı antimikrobiyal aktivitesi bulunur (Parkin, Christophersen, Verhasselt, Cooper, & Martino, 2021; Qian et al., 2020). Ayrıca *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Helicobacter pylori*, *Streptococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes* gibi çeşitli patojenlere karşı inhibe edici özelliği olduğu da doğrulanmıştır (Nejad et al., 2017). Öjenol, antibiyotik ile kombine olarak kullanıldığında da tedaviye sinerjistik bir yanıt göstermiştir (Hemaiswarya & Doble, 2009). Patojenik parazitlerin çoğu zamanla antiparaziter ilaçlara karşı direnç geliştirmiştir. Öjenol bu durumda çeşitli parazitik hastalıkların tedavisinde antiparaziter olarak kullanılabilir ve belirli dozu antimalarial, antihelmintik ve mantar enfeksiyonlarına karşı antifungal etki göstermektedir (Nisar et al., 2021; Olea et al., 2019). Ayrıca eski antik çağlardan beri öjenol diş ve ağız bakımı için kullanılmıştır. Diş çürüğü ve periodontal hastalıkla ilişkili bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite ve antiseptik özellikler gösterir ve topikal bir analjezik olarak pulpitis ve dentinal aşırı duyarlılık gibi lokal ağrılara karşı etkili olduğu bulunmuştur (Ulanowska & Olas, 2021).

Sonuç olarak karanfilin bileşeni olan öjenol, yapısal olarak basit bir moleküldür ve farmakoloji, tıp, diş hekimliği, gıda, kozmetik, tarım ve diğer sektörlerde çeşitli amaçlar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Antioksidan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal ajan olarak ilaçlarla birlikte kullanımı da etkili terapötik potansiyel göstermiştir. Özellikle antioksidan özelliğiyle kansere karşı çok güçlü bir anti-inflamatuvardır.

Kaynakça

- Al-Maskri, A. Y., Hanif, M. A., Al-Maskari, M. Y., Abraham, A. S., Al-sabahi, J. N., & Al-Mantheri, O. (2011). Essential oil from *Ocimum basilicum* (Omani Basil): a desert crop. *Natural product communications*, 6(10), 1934578X1100601020.
- Arshad, Z., Hanif, M. A., Qadri, R. W. K., Khan, M., Babarinde, A., Omisore, G., . . . Riaz, M. (2014). Role of essential oils in plant diseases protection: a review. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*, 6, 11-17.
- Barbosa-de-Oliveira, M. C., Oliveira-Melo, P., Gonçalves da Silva, M. H., Santos da Silva, F., Andrade Carvalho da Silva, F., Silva de Araujo, B. V., . . . Valença, S. S. (2023). Modulation of alveolar macrophage activity by eugenol attenuates cigarette-smoke-induced acute lung injury in mice. *Antioxidants*, 12(6), 1258.
- Cock, I. E., & Cheesman, M. (2018). Plants of the genus *Syzygium* (Myrtaceae): A review on ethnobotany, medicinal properties and phytochemistry. *Bioactive compounds of medicinal plants: Properties and potential for human health*, 35-84.
- Danthu, P., Penot, E., Ranoarisoa, K. M., Rakotondravelo, J. C., Michel, I., Tiollier, M., . . . Fawbush, F. (2014). The clove tree of Madagascar: a success story with an unpredictable future. *Bois et forêts des tropiques*, 320(2), 83-96.
- Hanif, M. A., Nisar, S., Khan, G. S., Mushtaq, Z., & Zubair, M. (2019). Essential oils. In *Essential oil research: trends in biosynthesis, analytics, industrial applications and biotechnological production* (pp. 3-17): Springer.
- Hemaiswarya, S., & Doble, M. (2009). Synergistic interaction of eugenol with antibiotics against Gram negative bacteria. *Phytomedicine*, 16(11), 997-1005.
- Hussain, S., Rahman, R., Mushtaq, A., & Zerey-Belaskri, A. E. (2017). Clove: A review of a precious species with multiple uses. *Int. J. Chem. Biochem. Sci*, 11, 129-133.
- JAMIL, M. S., AHMAD, I., ZAFAR, M. S., NADEEM, R. A., & HANIF, M. A. (2011). Nutritive evaluation of medicinal plants being used as

- condiments in South Asian Region. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 30(6), 400.
- Kabuto, H., & Yamanushi, T. T. (2011). Effects of zingerone [4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone] and eugenol [2-methoxy-4-(2-propenyl) phenol] on the pathological progress in the 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease mouse model. *Neurochemical research*, 36(12), 2244-2249.
- Liu, X.-y., Nie, Y.-k., Liu, Y., & Chen, M. (2025). Cardiovascular protective properties of the natural product eugenol. *European Journal of Pharmacology*, 177929.
- Mandal, D., Sarkar, T., & Chakraborty, R. (2023). Critical review on nutritional, bioactive, and medicinal potential of spices and herbs and their application in food fortification and nanotechnology. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 195(2), 1319-1513.
- Milind, P., & Deepa, K. (2011). Clove: a champion spice. *Int J Res Ayurveda Pharm*, 2(1), 47-54.
- Mittal, M., Gupta, N., Parashar, P., Mehra, V., & Khatri, M. (2014). Phytochemical evaluation and pharmacological activity of *Syzygium aromaticum*: a comprehensive review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(8), 67-72.
- Nejad, S. M., Özgüneş, H., & Başaran, N. (2017). Pharmacological and toxicological properties of eugenol. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*, 14(2), 201.
- Nisar, M. F., Khadim, M., Rafiq, M., Chen, J., Yang, Y., & Wan, C. C. (2021). Pharmacological properties and health benefits of eugenol: A comprehensive review. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021(1), 2497354.
- Noman, A. M., Sultan, M. T., Mazhar, A., Khan, W. A., Imran, M., Hussain, M., . . . Selim, S. (2025). Eugenol: An Insight Into the Anticancer Perspective and Pharmacological Aspects. *Food Science & Nutrition*, 13(8), e70727.
- Olea, A. F., Bravo, A., Martínez, R., Thomas, M., Sedan, C., Espinoza, L., . . . Carrasco, H. (2019). Antifungal activity of eugenol derivatives against *Botrytis cinerea*. *Molecules*, 24(7), 1239.

- Parkin, K., Christophersen, C. T., Verhasselt, V., Cooper, M. N., & Martino, D. (2021). Risk factors for gut dysbiosis in early life. *Microorganisms*, 9(10), 2066.
- Pavan, B., Bianchi, A., Botti, G., Ferraro, L., Valerii, M. C., Spisni, E., & Dalpiaz, A. (2023). Pharmacokinetic and permeation studies in rat brain of natural compounds led to investigate eugenol as direct activator of dopamine release in PC12 cells. *International journal of molecular sciences*, 24(2), 1800.
- Qian, W., Sun, Z., Wang, T., Yang, M., Liu, M., Zhang, J., & Li, Y. (2020). Antimicrobial activity of eugenol against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its effect on biofilms. *Microbial pathogenesis*, 139, 103924.
- Shahzadi, I., Nadeem, R., Hanif, M. A., Mumtaz, S., Jilani, M. I., & Nisar, S. (2017). Chemistry and biosynthesis pathways of plant oleoresins: important drug sources. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*, 12, 18-52.
- Shan, B., Cai, Y. Z., Sun, M., & Corke, H. (2005). Antioxidant capacity of 26 spice extracts and characterization of their phenolic constituents. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(20), 7749-7759.
- Teixeira-Fonseca, J. L., Santos-Miranda, A., da Silva, J. B., Marques, L. P., Joviano-Santos, J. V., Nunes, P. I. C., . . . Gondim, A. N. S. (2021). Eugenol interacts with cardiac sodium channel and reduces heart excitability and arrhythmias. *Life sciences*, 282, 119761.
- Ulanowska, M., & Olas, B. (2021). Biological properties and prospects for the application of eugenol—a review. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3671.
- Xu, J., Ma, C., Hua, M., Li, J., Xiang, Z., & Wu, J. (2022). CNS and CNS diseases in relation to their immune system. *Frontiers in Immunology*, 13, 1063928.
- Yu, Y., Wang, Y., Yang, Z., Li, Z., Lu, D., & Nan, X. (2025). Methyleugenol alleviates pulmonary vascular remodeling in rats with high-altitude pulmonary hypertension by improving pulmonary smooth muscle cell function. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 187, 118109.

BÖLÜM 11

SAĞLIK BİLİMLERİNDE KULLANILAN BAZI DENETİMSİZ MAKİNE ÖĞRENMESİ ALGORİTMALARI

Dr. Hakan SERİN¹

Dr. Öğr. Üyesi Muslu Kazım KÖREZ²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17179655>

¹ Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, hakan.461995@gmail.com, ORCID No: 0000-0002-1290-4547

² Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, mkkorez@gmail.com, ORCID No: 0000-0001-9524-6115

GİRİŞ

Makine Öğrenmesi (ML), insan fizyolojisini anlamayı kolaylaştırma ve hastaların iyileşmesine yardımcı olabilme potansiyeline sahip önemli bir analitik araçtır (Eckhardt ve ark 2023). Araştırmacılar ve tıp pratisyenleri, karmaşık istatistiksel analizleri yapmak amacıyla genellikle ML'yi kullanmaktadırlar (Clifton ve ark 2012).

Tıbbi görüntülemedeki teknolojik ilerlemeler, hastalığın daha hızlı prognozu için kanser gibi hastalıkların yakalanmasına yönelik yenilikçi araçlar getirmiştir (Weissleder ve Pittet 2008, Bedard ve ark 2010). Bu gelişmeler, kanserlerin etkili bir şekilde tespit ve teşhis edilmesini sağlamıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT), ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi önde gelen görüntüleme yöntemleri, minimal invaziv cerrahi, görüntü rehberliğinde tedavi ve tedavi yanıtının etkili bir şekilde izlenmesini sağlamıştır (Pierce ve ark 2008). ML'nin rolü, bu yöntemlerin test edilmesi, geliştirilmesi ve klinik ortamda pratik olarak uygulanması açısından son derece önemlidir. Ayrıca tıbbi görüntülemedeki ilerlemelerle birlikte daha yeni ML algoritmalarına/uygulamalarına ihtiyaç duyulmaktadır (Dua ve ark 2014).

İnsanlar, evrimlerinden bu yana çeşitli görevleri daha basit bir şekilde yerine getirmek için birçok yöntem kullanmışlardır. ML de bunlardan biridir. (Mahesh 2020). ML algoritmaları Denetimli ve Denetimsiz öğrenme ile Yarı-denetimli öğrenme olmak üzere 3 alt kategoriye ayrılmaktadır. Denetimsiz öğrenme ML alt dallarında biridir (Marsland 2011). Denetimsiz öğrenme, herhangi bir dış denetim olmaksızın (denetimli öğrenmede olduğu gibi) verilerin doğal yapısını ortaya çıkarmaya yardımcı olan önemli bir öğrenme algoritmaları sınıfıdır. Tipik bir denetimsiz öğrenme probleminin amacı, öncelikle kümeleme olarak adlandırılan bir grup örnekteki benzerliği keşfetmek, yoğunluk tahmini olarak bilinen veri dağılımını belirlemek veya alt uzay öğrenme kategorisine giren bir boyutsal azaltma yapmaktır (Tyagi ve ark 2022). Denetimsiz öğrenme teknikleri etiketsiz veri kümeleri arasındaki benzerlikleri belirler ve örnek verileri arasındaki benzerliklere göre farklı kümelerde gruplandırır. Denetimsiz öğrenmede performans, denetimli öğrenmeye kıyasla genellikle öznel ve alana özgüdür. Denetimsiz öğrenme teknikleri yüksek boyutlu verileri analiz ederek gizli yapıları belirler ve veriyi daha basit ve anlaşılır bir hale getirmeye yardımcı olur. Denetimsiz öğrenme

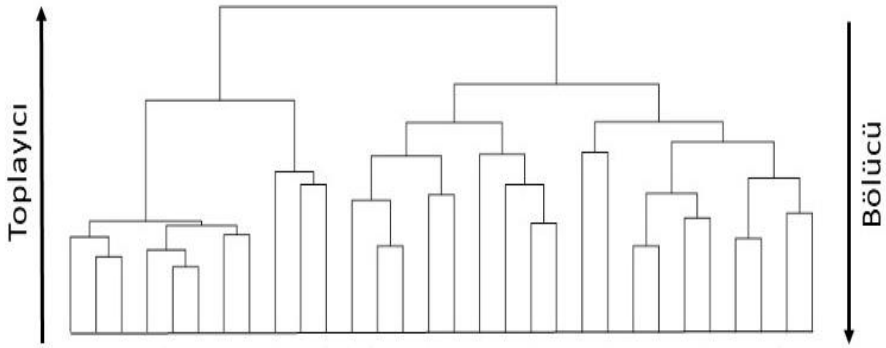
teknikleri genel olarak benzer örnekleri kümeleme, boyut azaltma ve yoğunluk tahminini kapsamaktadır (Yazici ve ark 2023).

1. Kümeleme

Kümeleme, çok boyutlu verilerdeki bilgiyi keşfetmeye yarayan veri madenciliği yöntemlerinden biridir. Kümelemenin amacı, ilgili veri kümesindeki benzer nesnelerin örüntülerini veya gruplarını tanımlamaktır. Kümelemede örneklerin hangi kümelere ait olduğu önceden belli olmadığından denetimsiz ML yöntemleri altında yer almaktadır (Kassambara 2017). “Kümeleme” kavramının kesin bir tanımı olmadığından kümeleme teknikleri kendi içerisinde çeşitli dallara ayrılmaktadır (Estivill-Castro ve Yang 2004, Rokach ve Maimon 2005). Bu konuda farklı kümeleme yaklaşımları mevcuttur. Fraley ve Raftery kümeleme tekniklerini hiyerarşik ve bölümlleme teknikleri olarak ikiye ayırmışlardır (Fraley ve Raftery 1998). Han ve arkadaşları kümeleme tekniklerinin uygulanması için yoğunluk tabanlı yöntemler, model tabanlı yöntemler ve ızgara tabanlı yöntemler olmak üzere üç kategori önermişlerdir (Han ve ark 2022). Ayrıca küme sayısı araştırmacılar tarafından sezgisel, deneme-yanılma veya evrimsel gibi bazı yaklaşımlar kullanılarak da belirlenebilmektedir (Akın 2008).

1.1. Hiyerarşik Kümeleme Yöntemleri

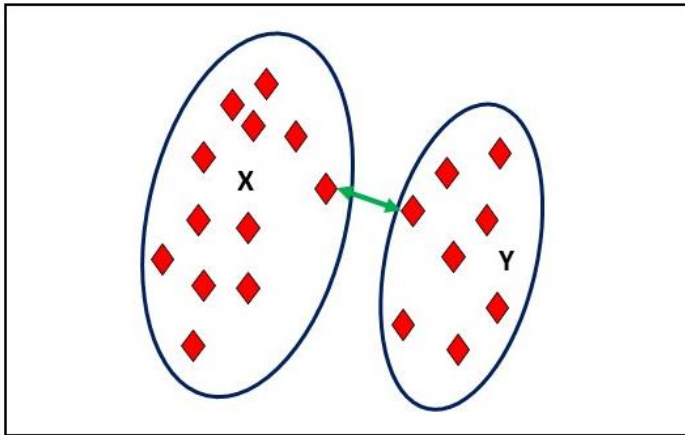
Hiyerarşik kümelemede kümeler, yukarıdan aşağıya veya aşağıdan yukarıya doğru örüntülerin iteratif olarak bölünmesi ile oluşturulur. Hiyerarşik kümeleme yöntemleri aglomeratif ve bölücü olmak üzere ikiye ayrılır (Murtagh 1983). Aglomeratif yöntem, tek bir nesneden başlayarak kümeler oluşturan ve daha sonra bu atomik kümeleri birleştirerek daha büyük kümeler oluşturan bir yaklaşıma sahiptir. Bu işlem tüm nesneler kendi başlarına bir küme oluşturuncaya kadar ya da belirli sonlandırma koşulları sağlanana kadar devam eder. Bölücü hiyerarşik kümeleme ise bu süreç koşulları sağlanana kadar tüm nesneleri içeren kümeyi daha küçük kümelere ayıran yukarıdan aşağıya doğru bölme yaklaşımı izler. Hiyerarşik yöntemler bağlantılarına göre tek, tam ve ortalama bağlantı olarak üçe ayrılırlar. Ayrıca Varyans (Ward) ve Merkezileştirme (Medyan ve Centroid) temelli tekniklerde mevcuttur (Akın 2008, Saxena ve ark 2017). Hiyerarşik yöntemlerdeki bölümlmelerin oluşturduğu dendrogram grafiği Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1: Hiyerarşik kümeleme dendrogramı

1.1.1. Tek Bağlantı Yöntemi

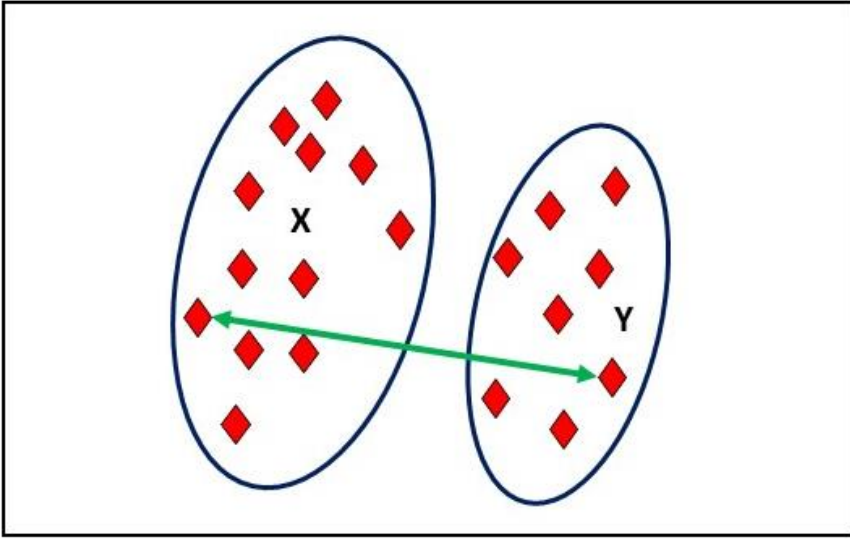
Bu kümeleme yöntemi bağlantılılık, minimum yöntem veya en yakın komşu yöntemi olarak da adlandırılır. Tek bağlantılı kümelemede, iki küme arasındaki bağlantı tek bir eleman çifti, yani birbirine en yakın iki eleman (her kümede bir tane) tarafından yapılır. Bu kümelemede, iki küme arasındaki mesafe, bir kümenin herhangi bir üyesinden diğer kümenin herhangi bir üyesine olan en yakın mesafe ile belirlenir. Bu aynı zamanda kümelerin benzerliğini de ortaya koymaktadır (Sneath 2005). Tek bağlantı kümelemenin eşleme yöntemi Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: Tek bağlantı kümelemesinin haritalanması

1.1.2. Tam Bağlantı Yöntemi

Çap, maksimum yöntem veya en uzak komşu yöntemi olarak da bilinen tam bağlantı kümelemesinde; iki küme arasındaki mesafe, bir kümenin herhangi bir üyesinden diğer kümenin herhangi bir üyesine olan en uzun mesafe ile belirlenir (King 1967). Tek bağlantı tekniğinden farklı olarak iki nesne arasındaki minimum uzaklık değil iki nesne arasındaki maksimum uzaklık kullanılır (Leal ve Powers 1997). Tam bağlantı kümelemenin eşleme yöntemi Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Tam bağlantı kümelemesinin haritalanması

1.1.3. Ortalama Bağlantı Yöntemi

Minimum varyans yöntemi olarak da bilinen ortalama bağlantı kümelemesinde; iki küme arasındaki mesafe, bir kümenin herhangi bir üyesinden diğer kümenin herhangi bir üyesine olan ortalama mesafe ile belirlenir (Ward Jr 1963).

1.1.4. Ward Yöntemi

Ward yöntemi, tek bir kümedeki nesneler arasındaki varyansı en aza indirmeye çalışan bir yöntemdir. Ward yönteminde oluşturulan iki küme arasındaki mesafe, iki küme arasındaki hataların karelerinin toplamıdır (Fathia ve ark 2016). Ward yöntemi, hata kareleri toplamı minimum olan kümelerin birleştirilmesine dayanan bir yöntemdir. Bu yöntemin diğer yöntemlerden

farkı kümeler arasındaki mesafeyi hesaplamak için bir varyans analizi yaklaşımı kullanmasıdır (Suhaeni ve ark 2018). Bu teknikte varyansları esas alarak birleştirme yapılmaktadır. Bu yöntem grup içi varyansı minimum olan iki kümeyi birleştirme yaklaşımı izlemektedir (Lattin ve ark 2003).

1.1.5. Medyan Yöntemi

Bu yöntemde birleştirilecek iki kümenin boyutları arasındaki fark fazla ise yeni küme merkezi boyutu büyük olan kümeye daha yakın olacaktır. Bu durumda boyutu küçük olan küme birleştirme esnasında hesaplanan uzaklıklarda temsil edilmeyecektir. Bunun için Gower 1967'de küme uzaklıklarının hesaplanmasında orta noktanın kullanılmasını önermiştir. Böylelikle her biri bir nesne bulunduran n kümede nesnelerin kendileri medyan olacaktır. Bu yöntemde küme merkezi ortalama yerine ortanca dikkate alınarak belirlenir (Akın 2008).

1.1.6. Centroid Yöntemi

Centroid yönteminde kümelerdeki veri noktalarının merkezleri arasındaki mesafe dikkate alınmaktadır (Jarman 2020). Kümeler arasındaki uzaklığı belirlemek için Öklid uzaklığı kullanılmaktadır. Bu yöntemde küme merkezi belirlenirken küme ortalamalarının ağırlıklı ortalaması dikkate alınmaktadır (Khattree ve Naik 2000).

1.2. Bölüm Kümeleme Yöntemleri (Bölümleme Yöntemleri)

Bölümleme yöntemleri, biri centroid ve diğeri medoid algoritmaları olmak üzere iki alt kategoriye ayrılır. Centroid algoritmaları, örneklerin ağırlık merkezini kullanarak her bir kümeyi temsil eder. Medoid algoritmaları ise her bir kümeyi ağırlık merkezine en yakın örnekler aracılığıyla temsil eder. En iyi bilinen centroid algoritması K-ortalamalardır (Reddy ve Ussenaiah 2012).

1.2.1. K-ortalamalar

K-ortalamalar, kümeleme problemlerinde sıklıkla kullanılan en temel denetimsiz öğrenme algoritmalarındandır. Bu yöntemde veri kümesi önceden belirlenmiş sayıda kümeye ayrılır. Her küme için bir tane olmak üzere k tane küme merkezi tanımlanır (Makwana ve ark 2013). K-ortalamalar yönteminde, veri kümesinde belirli bir alt kümedeki tüm noktalar aynı merkeze en yakın

olacak şekilde k alt kümeye bölünür. Kümeleri temsil etmek üzere k adet örnek rastgele seçilir. Seçilen özniteliklere dayanarak, kalan örnekler daha yakın merkezlerle atanır. K-ortalamlar daha sonra aynı kümeye ait tüm veri noktalarının ortalamasını alarak yeni merkezleri hesaplar. İşlem, ağırlık merkezlerinde bir değişiklik olmayana kadar yinelenir. Eğer k önceden bilinemiyorsa, en uygun olan bulunana kadar k 'nın çeşitli değerleri değerlendirilebilir. Bu yöntemin ve diğerlerinin etkinliği büyük ölçüde örnekler arasındaki mesafenin ölçülmesinde kullanılan amaç fonksiyonuna bağlıdır (Reddy ve Ussenaiah 2012).

1.2.2. K-medoid

K-medoid, K-ortalamlar'a kıyasla aykırı değerlere karşı daha dayanıklı bir kümeleme algoritmasıdır (Mirkin 2005). K-medoid algoritmasında, her kümedeki öğelerin ortalamasını hesaplamak yerine, her iterasyonda her küme için temsili bir öge veya medoid seçilir. Her küme için medoidler, C_i 'nin i nesnesini içeren küme ve $d(i, j)$ 'nin i ve j nesneleri arasındaki mesafeyi en aza indiren küme içindeki I nesnesi bulunarak hesaplanır (Reddy ve Ussenaiah 2012).

$$\sum_{j \in C_i} d(i, j)$$

1.2.3. Yoğunluk Tabanlı Kümeleme

Bu algortimalar, bir bölgedeki veri noktalarının yoğunluğuna dayalı olarak kümeleri bulmaya çalışır. Yoğunluk tabanlı kümelemenin ana fikri, bir kümenin her bir örneği için belirli bir yarıçapın (Eps: Epsilon) komşuluğunun en az minimum sayıda örnek (MinPts: Minimum Points) içermesidir (Reddy ve Ussenaiah 2012). Yoğunluk tabanlı kümeleme algoritmaları, gürültülü verilerle başa çıkma yeteneğine sahiptir. Yoğunluk tabanlı kümeleme yöntemlerinde kümeler, seyrek alanlarla ayrılan yoğun alanlara dayalı olarak oluşturulur (Amini ve ark 2014). Gürültülü uygulamaların yoğunluk tabanlı mekansal kümelemesi (DBSCAN), Yoğunluk kümelemesi (DENCLUE) ve Küme yapısını belirlemek için sıralama noktaları (OPTICS) sık kullanılan yoğunluk tabanlı kümeleme teknikleridir (Akın 2008).

1.2.4. Izgara Tabanlı Yöntemler

Izgara tabanlı kümeleme algoritmaları ilk olarak kümeleme uzayını belli sayıda hücreye bölerek ızgaralı bir yapı oluşturmakta ve daha sonra da bu ızgaralı yapı üzerinde gerekli işlemleri gerçekleştirmektedir. Statistical Information Grid (STING), Clustering Using Wavelet Transformation (WaveCluster) ve Clustering High-Dimensional Space (CLIQUE) ızgara tabanlı yöntemlerdendir (Reddy ve Ussenaiah 2012). Bu yöntem uzaydaki nesnelerin geometrik yapısını, ilişkilerini, özelliklerini ve işlemlerini modelleyen verilere odaklanır. Bu algoritmalar veri kümesini bir dizi hücreye nicelleştirir ve daha sonra bu hücrelere ait nesnelerle çalışır. Izgaraların ve dolayısıyla kümelerin birleştirilmesi bir mesafe ölçüsüne bağlı değildir, önceden tanımlanmış bir parametre tarafından belirlenir (Rai ve Singh 2010).

1.2.5. Model Tabanlı Yöntemler

Bu kümeleme yöntemlerinde algoritmalar veri setine uygun model seçerek çalışmaktadır. Yani veri kümesine uygun matematiksel modelleri bulmaya çalışmaktadır. Bu algoritmalar veri kümesinin olasılık dağılımları tarafından oluşturulduğunu varsaymaktadır (Akın 2008). Model tabanlı kümeleme, veri noktaları arasındaki yakınlıktan ziyade kümelerin şekil ve yapılarına göre belirlenmesine olanak sağlaması nedeniyle sürekli ve dağınık verilerde tercih edilmektedir (Meilă ve Heckerman 2001).

2. Temel Bileşen Analizi

Temel Bileşen Analizi (PCA: Principal Component Analysis), çok değişkenli veri analizinin en eski ve iyi bilinen tekniğidir. İlk olarak Pearson (1901) tarafından ortaya atılmış ve Hotelling (1933) tarafından bağımsız olarak geliştirilmiştir (Mishra ve ark 2017). PCA, “Hotelling dönüşümü” veya “Karhunen-Leove (KL) Yöntemi” olarak da adlandırılır. PCA, sık kullanılan çok değişkenli veri analizlerinden biridir (Paul ve ark 2013). PCA, birbiriyle ilişkili olabilecek değişkenlere ait bir dizi gözlemi, temel bileşenler olarak adlandırılan doğrusal olarak ilişkisiz değişkenlere ait bir dizi değere dönüştürmek için ortogonal dönüşüm kullanan istatistiksel bir prosedürdür. PCA, veri setindeki varyasyonun çoğunu korurken verilerin boyutluluğunu azaltan matematiksel bir algoritmadır (Jolliffe 2002). Bu indirgemeyi, verilerdeki varyasyonun maksimum olduğu ve temel bileşenler olarak adlandırılan yönleri belirleyerek gerçekleştirir. Bu işlemde, hesaplamaları

daha hızlı ve kolay hale getirmek için verilerin boyutu azaltılır. Doğrusal kombinasyonlar aracılığıyla bir dizi değişkenin varyans-kovaryans yapısını açıklamak için kullanılır (Mahesh 2020).

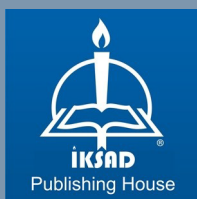
Temel bileşenlerin hesaplanması, pozitif-yarı tanımlı simetrik bir matris için özdeğer-özvektör probleminin çözümüne indirgenir. PCA ile birkaç bileşen kullanılarak, her bir örnek binlerce değişken yerine daha az sayıda değişken ile temsil edilebilir. Ayrıca örnekler çizilebildiğinden örnekler arasındaki benzerlik ve farklılıklar görsel olarak incelenebilir. Böylece örneklerin birlikte grup oluşturup oluşturamayacağı belirlenebilir (Ringnér 2008, Mishra ve ark 2017).

KAYNAKÇA

- Akın YK, 2008. Veri madenciliğinde kümeleme algoritmaları ve kümeleme analizi, Marmara Üniversitesi / Sosyal Bilimler Enstitüsü / Ekonometri Ana Bilim Dalı, Turkey.
- Amini A, Wah TY, Saboohi H, 2014. On density-based data streams clustering algorithms: A survey. *Journal of Computer Science and Technology*, 29, 116-41.
- Bedard N, Pierce M, El-Naggar A, Anandasabapathy S, Gillenwater A, Richards-Kortum R, 2010. Emerging roles for multimodal optical imaging in early cancer detection: a global challenge. *Technology in cancer research & treatment*, 9, 2, 211-7.
- Clifton DA, Gibbons J, Davies J, Tarassenko L. Machine learning and software engineering in health informatics. 2012 first international workshop on realizing ai synergies in software engineering (raise), 37-41.
- Dua S, Acharya UR, Dua P, 2014. *Machine learning in healthcare informatics*, Springer, p.
- Eckhardt CM, Madjarova SJ, Williams RJ, Ollivier M, Karlsson J, Pareek A, Nwachukwu BU, 2023. Unsupervised machine learning methods and emerging applications in healthcare. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 31, 2, 376-81.
- Estivill-Castro V, Yang J, 2004. Fast and robust general purpose clustering algorithms. *Data Mining and Knowledge Discovery*, 8, 127-50.
- Fathia AN, Rahmawati R, Tarno T, 2016. Analisis klaster kecamatan di kabupaten semarang berdasarkan potensi desa menggunakan metode ward dan single linkage. *Jurnal Gaussian*, 5, 4, 801-10.
- Fraley C, Raftery AE, 1998. How many clusters? Which clustering method? Answers via model-based cluster analysis. *The computer journal*, 41, 8, 578-88.
- Han J, Pei J, Tong H, 2022. *Data mining: concepts and techniques*, Morgan kaufmann, p.
- Jarman AM, 2020. Hierarchical cluster analysis: Comparison of single linkage, complete linkage, average linkage and centroid linkage method. *Georgia Southern University*, 29.

- Jolliffe IT, 2002. Principal component analysis for special types of data, Springer, p.
- Kassambara A, 2017. Practical guide to cluster analysis in R: Unsupervised machine learning, Sthda, p.
- Khattree R, Naik DN, 2000. Multivariate data reduction and discrimination. SAS Institute, Cary, North Carolina.
- King B, 1967. Step-wise clustering procedures. Journal of the American Statistical Association, 62, 317, 86-101.
- Lattin JM, Carroll JD, Green PE, 2003. Analyzing Multivariate Data. 1. c., Thomson Brooks/Cole, p.
- Leal RP, Powers TL, 1997. A taxonomy of countries based on inventive activity. International Marketing Review, 14, 6, 445-60.
- Mahesh B, 2020. Machine learning algorithms-a review. International Journal of Science and Research (IJSR).[Internet], 9, 1, 381-6.
- Makwana P, Kodinariya T, Makwana P, 2013. Review on Determining of Cluster in K-means Clustering Review on determining number of Cluster in K-Means Clustering. International Journal of Advance Research in Computer Science and Management Studies, 1, 6, 90-5.
- Marsland S, 2011. Machine learning: an algorithmic perspective, Chapman and Hall/CRC, p.
- Meilă M, Heckerman D, 2001. An experimental comparison of model-based clustering methods. Machine learning, 42, 9-29.
- Mirkin B, 2005. Clustering for data mining: a data recovery approach, Chapman and Hall/CRC, p.
- Mishra SP, Sarkar U, Taraphder S, Datta S, Swain D, Saikhom R, Panda S, Laishram M, 2017. Multivariate statistical data analysis-principal component analysis (PCA). International Journal of Livestock Research, 7, 5, 60-78.
- Murtagh F, 1983. A survey of recent advances in hierarchical clustering algorithms. The computer journal, 26, 4, 354-9.
- Paul LC, Suman AA, Sultan N, 2013. Methodological analysis of principal component analysis (PCA) method. International Journal of Computational Engineering & Management, 16, 2, 32-8.

- Pierce MC, Javier DJ, Richards-Kortum R, 2008. Optical contrast agents and imaging systems for detection and diagnosis of cancer. *International journal of cancer*, 123, 9, 1979-90.
- Rai P, Singh S, 2010. A survey of clustering techniques. *International Journal of Computer Applications*, 7, 12, 1-5.
- Reddy BO, Ussenaiah DM, 2012. Literature survey on clustering techniques. *IOSR Journal of Computer Engineering*, 3, 1, 1-50.
- Ringnér M, 2008. What is principal component analysis? *Nature biotechnology*, 26, 3, 303-4.
- Rokach L, Maimon O, 2005. Clustering methods. *Data mining and knowledge discovery handbook*, 321-52.
- Saxena A, Prasad M, Gupta A, Bharill N, Patel OP, Tiwari A, Er MJ, Ding W, Lin C-T, 2017. A review of clustering techniques and developments. *Neurocomputing*, 267, 664-81.
- Sneath PH, 2005. Numerical taxonomy. In: *Bergey's manual® of systematic bacteriology*. Eds: Springer, p. 39-42.
- Suhaeni C, Kurnia A, Ristiyanti R, 2018. Perbandingan Hasil Pengelompokan menggunakan Analisis Cluster Berhirarki, K-Means Cluster, dan Cluster Ensemble (Studi Kasus Data Indikator Pelayanan Kesehatan Ibu Hamil). *Jurnal Media Infotama*, 14, 1.
- Tyagi K, Rane C, Sriram R, Manry M, 2022. Unsupervised learning. In: *Artificial intelligence and machine learning for edge computing*. Eds: Elsevier, p. 33-52.
- Ward Jr JH, 1963. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American statistical association*, 58, 301, 236-44.
- Weissleder R, Pittet MJ, 2008. Imaging in the era of molecular oncology. *Nature*, 452, 7187, 580-9.
- Yazici İ, Shayea I, Din J, 2023. A survey of applications of artificial intelligence and machine learning in future mobile networks-enabled systems. *Engineering Science and Technology, an International Journal*, 44, 101455.



ISBN: 978-625-378-311-2