



GÜVEN
MEDICAL
SCIENCES

GUVEN MEDICAL AND HEALTH SCIENCES

GÜVEN TIP VE SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Güven Eğitim ve Sağlık Vakfı Bilimsel Dergisidir

Guven Medical and Health Sciences

The Scientific Journal of Guven Education and Health Foundation

İmtiyaz Sahibi, Güven Sağlık ve Eğitim Vakfı adına

Banu Küçükkel, Ankara Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

Editor- in-Chief / Baş Editör

Berkant Özpolat, Göğüs Cerrahisi Bölümü, Ankara Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

Associate Editors / Yardımcı Editörler

Fatih Akbıyık, Çocuk Cerrahisi Bölümü, Ankara Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

Fazıl Mustafa Cesur, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

Nafiye Yılmaz, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Ankara Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

Semra Atalay, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

Advisory Board / Danışma Kurulu

Burcu Kurtiş, Ağız ve Diş Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

Doğan Ceyhan, Göz Hastalıkları Bölümü, Ankara Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

Ejder Yelken, Eğitim Ekonomisi ve Planlaması, INOVEDS, Ankara, Türkiye

Haydar Sur, Halk Sağlığı Anabilim Dalı ve Sağlık Yönetimi, Üsküdar Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

S. Haluk Özşarı, Cerrahpaşa Sağ. Bil. Fak., Sağ. Yön. Böl., Sağlık Ekonomisi Ana Bilim Dalı, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Berna Simten Malhan, Başkent üniversitesi sağlık bilimleri fakültesi sağlık yönetimi bölümü öğretim üyesi, Ankara, Türkiye

Bedriye Öncü, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Cem Barçın, Kardiyoloji Kliniği, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Alp Özgün Börcek, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Statistics Editor / İstatistik Editörü

Rukiye Numanoğlu Tekin, Güven Çayyolu Sağlık Kampüsü, Ankara, Türkiye

Managing Editor /Yazı İşleri Müdürü

Mehmet Gürbüz, Güven Eğitim Sağlık Vakfı, Ankara, Türkiye

Merkez Ofis Adresi: Alacaatlı Mah. 3302 Cad. No:2/1 06810 Çayyolu, Çankaya, Ankara, Türkiye

E-mail: mehmet.gurbuz@guven.com.tr

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Güven Eğitim Sağlık Vakfı (Güven Education and Health Foundation),

Alacaatlı Mahallesi 3302 Cadde No: 2/1 06810 Çayyolu Çankaya Ankara Türkiye

Phone: +90 (312) 457 23 43

E-mail: info@gms.org.tr

Kasım 2025, Cilt: 2, Sayı: 3 Dört Ayda Bir Yayınlanır

Makale gönderim adresi: <http://www.gms.org.tr>

INDEX / İÇİNDEKİLER

Kodlama yapmayan uzun RNA'ların mekanizması ve klinik yansımaları.....	44
Mechanisms and clinical implications of long non-coding RNA's	
Seçil Aksoy, Beyza Nur Yağcı,Beril Solak, Çağla Sevinç	
Karaciğer kanseri ve makine perfüzyon: yeni nesil nakil stratejileri.....	50
Liver cancer and machine perfusion: Next generation transplant strategies	
Fuat Aksoy, İrem Kumru Öz, Beyza İsmailoğlu, Esmâ Özdemir	
Acil Tıpta yapay zeka.....	56
Artificial intelligence in Emergency Medicine	
Mehmet Ali Çalışkan, Onur Polat	
Menopoz: biyolojik nedenler, klinik sonuçlar ve kanıta dayalı yönetim.....	62
Menopause: biological causes, clinical consequences, and evidence-based management	
Yetkin Karasu	

Derleme/Review

Kodlama yapmayan uzun RNA'ların mekanizması ve klinik yansımaları***Mechanisms and clinical implications of long non-coding RNA's***

 Seçil Aksoy¹,  Beyza Nur Yağcı¹,  Beril Solak²,  Çağla Sevinç³

¹Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye

²Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi, Muğla, Türkiye

³Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Öz

Long non-coding RNA'lar (lncRNA'lar), 200 nükleotitten uzun ve protein kodlamayan RNA transkriptleridir; son yıllarda gen ekspresyonunun çok katmanlı düzenlenmesinde üstlendikleri rollerle dikkat çekmektedirler. Başlangıçta genomun "gürültülü" ürünleri olarak değerlendirilseler de, epigenetik modifikasyonlardan post-transkripsiyonel düzenlemeye kadar geniş bir etki yelpazesinde görev aldıkları gösterilmiştir. Yapısal çeşitlilikleri ve genetik konumlarına göre sınıflandırılan lncRNA'lar, moleküler etki mekanizmalarındaki fonksiyonel esneklikleriyle öne çıkmaktadır. Güncel çalışmalar, bu moleküllerin hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptozis ve bağışıklık regülasyonu gibi temel biyolojik süreçlerde önemli düzenleyiciler olduklarını ortaya koymaktadır. Bu işlevsel çeşitlilik, lncRNA'ların pek çok hastalıkta potansiyel biyobelirteç ve terapötik hedef olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, lncRNA'ların evrimsel korunma eksikliği, düşük ekspresyon seviyeleri ve karmaşık ikincil yapıları, fonksiyonel karakterizasyonlarını zorlaştırmaktadır. Gelişen biyoteknolojik araçlar ve çoklu omik yaklaşımlar sayesinde bu sınırlılıkların aşılması beklenmekte ve lncRNA'lar, gelecek yıllarda hem temel bilim hem de klinik araştırmaların merkezinde yer alacaktır.

Anahtar Kelimeler: kodlama yapmayan uzun RNA, gen ekspresyonu, epigenetik düzenleme

Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are RNA transcripts longer than 200 nucleotides that do not encode proteins, and in recent years they have attracted attention for their roles in the multilayered regulation of gene expression. Initially considered as "transcriptional noise" of the genome, they have since been shown to function across a wide spectrum of processes, from epigenetic modifications to post-transcriptional regulation. Classified according to their structural diversity and genomic location, lncRNAs stand out for their functional flexibility in molecular regulatory mechanisms. Recent studies have revealed that these molecules serve as key regulators in fundamental biological processes such as cell proliferation, differentiation, apoptosis, and immune regulation. This functional diversity highlights their potential as biomarkers and therapeutic targets in various diseases. However, their lack of evolutionary conservation, low expression levels, and complex secondary structures continue to pose challenges for functional characterization. With the advancement of biotechnological tools and multi-omics approaches, these limitations are expected to be overcome, and lncRNAs are anticipated to become central to both basic research and clinical investigations in the coming years.

Keywords: long non-coding RNA, gene expression, epigenetic regulation

Sorumlu Yazar*: Seçil Aksoy, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Bursa, Türkiye.

E-mail: secilak@uludag.edu.tr

Orcid: 0000-0002-3760-9755

Doi: 10.62351/gmhs.2025.0025

Gönderim: 09.09.2025 kabul: 04.11.2025

Giriş

Kodlama Yapmayan Uzun RNA'ların Tanımı, Keşfi ve Sınıflandırılması

Canlı organizmalardaki genetik bilginin aktarımı, yalnızca protein kodlayan diziler aracılığıyla değil, aynı zamanda kodlama yapmayan RNA transkriptleri ile de şekillenmektedir. Günümüzde, transkriptomun önemli bir kısmını oluşturan bu protein kodlamayan RNA'lar, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde çok katmanlı bir kontrol mekanizması sunmaktadır (1). Bu gruplar arasında yer alan kodlama yapmayan uzun RNA'lar ("Long-noncoding RNA; LncRNA"), 200 nükleotitten uzun olmaları ve protein sentezine katılmaları ile tanımlanmakta; buna karşın hücresel işlevler üzerinde belirleyici roller üstlenmektedirler (2,3).

Başlangıçta transkripsiyon sürecinin rastlantısal ve işlevsiz yan ürünleri olarak görülen LncRNA'lar, bugün gen ekspresyonunun çok katmanlı düzenlenmesinde kilit oyuncular olarak kabul edilmektedir. Epigenetik kontrolden transkripsiyonel baskılamaya, mRNA stabilizasyonundan translasyonel düzenlemeye kadar uzanan geniş bir yelpazede işlev görmeleri, bu moleküllerin biyolojik sistemler içindeki merkezi rollerini ortaya koymaktadır. Özellikle kromatin yapısının yeniden düzenlenmesi, transkripsiyon faktörlerinin hedef bölgelerine yönlendirilmesi, mRNA stabilitesinin korunması ve protein sentezinin hassas biçimde kontrol edilmesi gibi temel süreçlerde aktif olmaları, LncRNA'ların düzenleyici potansiyelini destekleyen güçlü kanıtlar sunmaktadır (3).

LncRNA'ların bilimsel olarak tanımlanması ve işlevlerinin anlaşılması, yüksek verimli dizileme teknolojilerinin gelişimiyle mümkün hale gelmiş; bu gelişme klasik genetik kavrayışta derin bir paradigma değişimine yol açmıştır. Özellikle ENCODE projesi gibi geniş kapsamlı girişimler, genomun neredeyse tamamına yayılan transkripsiyonel aktiviteyi gözler önüne sererek, kodlama yapmayan dizilerin de potansiyel biyolojik işlevler taşıyabileceğini ortaya koymuştur (4). Bu bağlamda karakterize edilen ilk LncRNA örneklerinden H19, XIST ve AIRN; sırasıyla genetik damgalanma ve X kromozomu inaktivasyonu gibi temel epigenetik süreçlerdeki rolleriyle öne çıkmıştır (5).

Dizileme teknolojilerinin ve gelişmiş hesaplama yöntemlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, nematodlardan insanlara kadar pek çok ökaryotik organizmada hızla artan sayıda LncRNA tanımlanmakta ve detaylı biçimde karakterize edilmektedir (6,7). Örneğin, H19 ve X-inaktif-spesifik transkript (Xist) gibi önemli LncRNA'lar, geleneksel gen haritalama teknikleri kullanılarak 1990'ların başlarında keşfedilmiştir (8,9).

Guttman ve arkadaşları, kromatin işaretleri ile gen ekspresyon

verilerini kullanarak dört farklı fare hücresi tipinde 1600'den fazla yeni LincRNA tanımlamış ve bunlara olası işlevler atamak amacıyla işlevsel genomik yaklaşımlar geliştirmiştir (10). Ayrıca, Cabili ve çalışma arkadaşları, 24 farklı insan hücresi ve dokusunda 8000'den fazla LincRNA'yı çeşitli özelliklerine göre detaylı biçimde sınıflandırarak geniş bir katalog oluşturmuşlardır (11). Günümüzde, çok sayıda LncRNA, LncRNADB (7,12), NONCODE (13,14), PLncDB (15) ve LNCipedia (16) gibi kapsamlı biyolojik veritabanlarında kayıt altına alınmıştır. Özellikle NONCODE veritabanında, 16 farklı türden (insan, fare, inek, sıçan vb.) 487.164 LncRNA transkript ve 324.646 LncRNA geni yer almaktadır (13,14).

LncRNA'lar, genoma yerleşimlerine ve komşu protein kodlayan genlerle olan ilişkilerine göre başlıca beş yapısal sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar arasında; protein kodlayan genler arasında yer alan intergenik LncRNA'lar (LincRNA), intron bölgelerinden köken alan intronik LncRNA'lar, genlerle aynı yönde veya zıt yönde üst üste gelen sense ve antisense LncRNA'lar, ve promotör bölgelerden zıt yönde transkribe edilen bidirectional LncRNA'lar yer almaktadır (17). Bu yapısal çeşitlilik, LncRNA'ların görev mekanizmalarındaki çok yönlülüğü de yansıtmaktadır.

LncRNA'ların Etki Mekanizmaları

LncRNA'lar, gen ekspresyonunu farklı moleküler mekanizmalar aracılığıyla çok katmanlı bir şekilde düzenlemektedir. Bu mekanizmalar; transkripsiyonel kontrol, epigenetik modifikasyonlar, post-transkripsiyonel düzenleme ve mikroRNA süngerliği (ceRNA etkisi) gibi başlıca yolları içermektedir (1,18). Bazı LncRNA'lar, transkripsiyon faktörlerini belirli gen bölgelerine yönlendirerek veya RNA polimeraz II'nin aktivitesini modüle ederek gen ifadesini doğrudan etkilerken; bazıları ise histon modifikasyonları ve DNA metilasyonu gibi epigenetik yollar üzerinden dolaylı düzenleyici roller üstlenmektedir (2).

Post-transkripsiyonel düzeyde, LncRNA'lar mRNA'nın işlenmesi ve stabilitesinin korunmasında önemli rol oynamaktadır. Örneğin, MALAT1 adlı LncRNA, "nuclear speckle splicing" (çekirdek beneklerinde gerçekleşen RNA düzenlenmesi) faktörleriyle etkileşime girerek alternatif ekzon kullanımını düzenlemekte ve transkript çeşitliliğine katkıda bulunmaktadır (19). Bunun yanı sıra, birçok LncRNA spesifik mikroRNA'lara bağlanarak bu moleküllerin hedef mRNA'lara ulaşmasını engellemekte ve dolaylı yoldan gen ekspresyonunu artıran bir "sünger" işlevi görmektedir (20).

LncRNA'ların bu çok yönlü etkileri, genetik regülasyonun yalnızca protein kodlayan dizilerle sınırlı olmadığını göstermekte ve hücresel işlevlerin bütünsel olarak şekillenmesinde kritik bir rol üstlendiklerini ortaya koymaktadır (21).

LncRNA'ların aynı zamanda hücrel konumlarına göre farklı regülasyon rolleri üstlendiği belirlenmiştir; örneğin çekirdek içinde konumlanan bazı LncRNA'lar, kromatin düzenleyici proteinleri hedef genlere yönlendirerek gen ekspresyonunu uzaktan kontrol edebilir ("nuclear-retained LncRNAs") (22). Ayrıca, ceRNA mekanizmasına ek olarak bazı LncRNA'ların üçlü heliks oluşturarak doğrudan DNA'ya bağlanabildiği ve bu yolla epigenetik modifikasyon süreçlerinin lokalize edilmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (23).

Biyolojik işlevleri

Güncel araştırmalar, LncRNA'ların hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptozis, otofaji ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi temel biyolojik süreçlerde kritik roller üstlendiğini göstermektedir (21,24). Bu moleküller sadece gen ekspresyonunu kontrol etmekle kalmaz; aynı zamanda hücrel stres yanıtı, genom stabilitesi ve hücre döngüsünün sürekliliğinde de etkin şekilde görev yapar (21).

Özellikle NEAT1 adlı LncRNA, "paraspeckle" (çekirdek yan-benekleri) adı verilen nükleer yapıların oluşmasında temel bir iskelet işlevi görür. Özellikle stres veya genotoksik sinyaller altında artan NEAT1 ekspresyonu; hücre içindeki proteinleri bu yapılar içine hapsederek transkriptomun stres yanıtını yeniden biçimlendirir ve replikasyon stresi yanıtısal mekanizmaları modüle eder (25). Benzer şekilde NEAT1'in çeşitli viral enfeksiyonlarda ve immün reaksiyonlarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (26).

MALAT1, alternatif ekzon kullanımı ve hücre göçü gibi süreçlerde kritik rol oynar; bu sayede hücrel plastisiteyi ve adaptasyon kabiliyetini artırır (24,27).

Farklı LncRNA'ların ba-zı-ları gelişimsel süreç-ler-de geçici olarak ifade edilirken; diğerleri belir-li hücre tip-lerinde süreç-ni-ci işlev-sel roller üstlenir ve bu sayede hücre tipi özgü düzenleme mekanizmalarını destekler (24).

Ayrıca, çeşitli LncRNA'ların otofaji, apoptozis ve inflamatuvar yanıt yollarında düzenleyici roller üstlendiği gösterilmiştir. Örneğin bazı LncRNA'lar JAK STAT, MAPK ve NF κ B sinyal yollarını kullanarak immün sistemin aktivasyonunu ve inflamasyonun modülasyonunu etkileyebilmektedir (28). Oto-fa-ji regülatör LncRNA'lar (ARLncRNA'lar) kanser progresyonu, ilaç direnci ve hücre hayatta kalma süreçlerinde önemli etkileşim ağları kurmaktadır (29).

mRNA ve LncRNA transkriptleri, yapısal olarak pek çok benzerlik taşır. Her ikisi de RNA Polimeraz II tarafından sentezlenir, 5' cap yapısı taşır, ekson-intron düzenlemesine (splicing) uğrar ve poliadenilasyon içerir (2,3). LncRNA'lar genellikle protein kodlamaz ve daha kısa açık okuma çerçevelerine sahiptir. Ancak mRNA'lara benzer şekilde hücre tipi özgü ekspresyon gösterir ve alternatif splicing'e uğrayabilir (30). Yapı açısından, mRNA'lar genellikle daha katlanmış ve stabil sekonder yapılar sergilerken,

LncRNA'lar daha esnek yapılara sahiptir (31). Ayrıca LncRNA'ların 3' uç bölgeleri, mRNA'ların 3' UTR bölgeleriyle sekonder yapı ve bağlanma motifleri açısından benzerlikler gösterir (32).

Bu çok yönlü işlevselliği sayesinde LncRNA'lar, sadece moleküler genetik düzeyinde değil; hücre tipi, doku ve sistem düzeyinde de düzenleyici kapasiteye sahip, yaşamsal olaylarda kritik aktörler olarak kabul edilmektedir (33).

Hastalıklarla ilişkisi

LncRNA'ların biyolojik süreçlerde oynadığı çok yönlü roller göz önüne alındığında, bu moleküllerin genetik düzeydeki düzensizlikleri veya mutasyonlarıyla insan hastalıkları arasında güçlü bir bağlantı olması şaşırtıcı değildir (34). Giderek artan kanıtlar, LncRNA'ların kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve AIDS gibi kompleks hastalıklarda önemli işlevler üstlendiğini göstermektedir (33,34).

LncRNA'lar, genetik regülasyonda oynadıkları rollerle paralel olarak, birçok kompleks hastalığın patogenezinde önemli düzenleyici faktörler olarak ön plana çıkmaktadır. Bu moleküller, özellikle kanser, kardiyovasküler, nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklarda işlevsel bozulmalara aracılık edebilir (35). Örneğin, belirli LncRNA'ların ekspresyon düzeylerindeki düzensizlikler, bazı tümörlerde hücre proliferasyonunu ve metastatik yayılımı doğrudan etkileyerek onkogen ya da tümör baskılayıcı roller üstlenebilmektedir (33). Ayrıca MEG3, HOTAIR, MALAT1 ve NEAT1 gibi iyi tanımlanmış LncRNA'lar, farklı kanser türlerinde tanı ve prognostik biyobelirteç potansiyeline sahiptir; bazıları ise epigenetik modülasyon yoluyla tedavi yanıtını etkileyebilmektedir (33,34).

Örneğin LncRNA HOTAIR, kantitatif PCR analizlerinde aşırı ekspresyon göstererek hepatosellüler karsinom ve meme kanseri için potansiyel biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir (36). Benzer şekilde, prostat tümörlerinde 60 kat artmış ekspresyon düzeyleri ile PCA3, prostat kanserinin agresifliğiyle ilişkilendirilmiştir (20). Ayrıca UCA1, mesane kanseri teşhisinde kullanılabilecek potansiyele sahip bir diğer LncRNA'dır ve çeşitli kanser türlerinde ayırt edici olarak eksprese edilirken, normal dokularda bu ekspresyon gözlenmemektedir (37).

Bununla birlikte, LncRNA'ların hastalıklarla ilişkisi sadece kanserle sınırlı değildir. Örneğin, ANRIL adlı LncRNA, koroner kalp hastalığı, tip 2 diyabet ve çeşitli kanser türlerinin gelişimiyle yakından ilişkilidir (38). Nörodejeneratif hastalıklarda ise Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıklarında görevli bazı LncRNA'ların işlevsel bozuklukları tanımlanmıştır (39). Ayrıca, LncRNA'lar immün sistem regülasyonunda da rol oynamakta olup, bu durum çeşitli otoimmün hastalıkların moleküler temellerinin anlaşılmasına yeni perspektifler sunmaktadır (4).

Dolayısıyla, LncRNA'ların yalnızca gen ekspresyonunun değil, aynı zamanda hastalığa özgü biyolojik ağların dinamik düzenlenmesinde de merkezi rol oynadığı anlaşılmaktadır. Bu özellikleriyle hem tanı hem de hedefe yönelik tedavi stratejilerinde potansiyel klinik araçlar olarak değerlendirilmektedirler (34,35,38).

Tanı ve Tedavi Potansiyeli

LncRNA'lar, hastalık süreçlerine doğrudan katılımı, bu moleküllerin hem tanı hem de tedavi alanlarında umut vadeden biyobelirteçler ve terapötik hedefler olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (18). Belirli LncRNA'ların hastalık spesifik olarak artmış ya da azalmış ekspresyon düzeyleri, bu moleküllerin potansiyel biyobelirteç (biomarker) olarak kullanılabileceğini göstermektedir (30). Özellikle kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik bozukluklarda LncRNA temelli tanınal panellerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar giderek artmaktadır (18).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, MALAT1 ve NEAT1 gibi bazı LncRNA'ların kanda dolaşan formlarının erken tanı ve prognozda kullanılabileceğini ortaya koymuştur (40). Bunun yanı sıra, PCA3 gibi bazı LncRNA'lar halihazırda prostat kanseri tanısında klinik uygulamaya girmiştir ve bu durum, LncRNA'ların biyobelirteç olarak kullanım potansiyelini desteklemektedir.

Terapötik açıdan LncRNA'ların hedeflenmesi, antisens oligonükleotidler (ASO), siRNA'lar ve CRISPR-Cas9 gibi modern moleküler araçlarla mümkün hale gelmiştir. Bu yaklaşımlar, gen ekspresyonunu yeniden düzenleyerek veya hastalıkla ilişkili sinyal yollarını baskılayarak tedavi stratejileri sunmaktadır. Klinik öncesi çalışmalar umut verici olsa da henüz rutin klinik kullanımda onaylanmış bir LncRNA temelli tedavi bulunmamaktadır.

Tüm bu veriler, LncRNA'ların erken tanı, prognostik değerlendirme ve gelecekte kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (30).

Zorluklar ve Gelecek Perspektifi

LncRNA'ların yalnızca çok küçük bir kısmı mekanistik düzeyde işlevsel olarak anlaşılmış olup; çoğu LncRNA'nın rolü hâlâ büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır (18). Ayrıca türler arasında evrimsel korunmanın düşük olması, homoloji temelli biyoinformatik analizlerin LncRNA'lara uygulanmasını zorlaştırmakta ve fonksiyonel çıkarımların yapılmasını sınırlamaktadır (3).

LncRNA'ların ikincil ve üçüncül yapılarını çözümlmek için kullanılan icSHAPE, cryoEM, NMR gibi ileri yapısal biyoloji teknikleri, mevcut hâliyle yalnızca sınırlı sayıda moleküle uygulanabilmekte ve yüksek maliyet ile teknik zorluklar içermektedir (17).

CRISPR temelli yöntemler araştırmacılara güçlü araçlar sunsa da, off target etkiler, komşu genlerin yanlışlıkla hedeflenmesi

ve tam susturma sağlamama gibi teknik sınırlamalar hâlâ önemli sorunları beraberinde getirmektedir

Öte yandan LncRNA miRNA ve LncRNA lncRNA etkileşim ağlarının sistematik olarak çözümlenmesi, yüksek verimli genomik tarama yaklaşımlarının gelişimiyle gelecek vizyonunun temel bileşeni haline gelmektedir (30).

Son olarak, lipid metabolizması, bağışıklık sistemi veya sinyal yolları gibi biyolojik bağlamlara özgü LncRNA işlevlerinin netleştirilmesi hem temel bilimsel anlayışı geliştirmek hem de gelecekte klinik uygulamalara temel oluşturmak açısından elzemdir.

Sonuç

LncRNA'lar, geleneksel genetik anlayışın ötesine geçen ve hücrel fizyolojiden hastalık patogeneze kadar geniş bir biyolojik spektrumda işlev gören önemli moleküllerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, LncRNA'ların gen ekspresyonunun epigenetik, transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzeylerde düzenlenmesinde merkezi roller üstlendiğini açıkça ortaya koymuştur. Sınıflandırılmaları, etki mekanizmaları ve biyolojik süreçlerdeki rolleri açısından gösterdikleri çeşitlilik, bu molekülleri yalnızca temel araştırmaların değil, aynı zamanda klinik uygulamaların da odağına taşımaktadır.

Hastalıklarla olan güçlü ilişkileri ve belirli LncRNA'ların biyobelirteç veya tedavi hedefi olarak potansiyeli, moleküler tıpta yeni ufuklar açmaktadır. Bununla birlikte, bu moleküllerin karmaşık regülasyon ağlarının tam olarak çözümlenebilmesi için daha kapsamlı ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak çok boyutlu araştırmalarla, LncRNA'ların hem tanı hem de kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarındaki yeri daha net olarak şekillenecektir.

Kısacası, LncRNA'lar yalnızca genetik sessizliğin bir yankısı değil, hastalıkların sesini şekillendiren güçlü moleküler aktörlerdir.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışma ile ilgili, hiçbir şekilde kurum, kuruluş, kişiden maddi destek alınmamıştır. Çalışmanın hazırlanırken, ver toplanması ve analizi, sonuçların yorumlanması, makalenin yazılması aşamalarında, herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların katkısı

Fikir/Kavram, Tasarım, Ver Toplama, Analiz ve Yorum, Makale Yazımı, yazarlarca ortaklaşa yapılmıştır.

Kaynaklar

1. Esteller M. Non-coding RNAs: What they are and what they do. Nat Rev Genet. 2011;12(12):861–874.
2. Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. Nat Rev Genet. 2016;17(1):47–62.

3. Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22:96–118.
4. Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development. *Nat Rev Genet.* 2014;15(1):7–21.
5. Liu SJ, et al. Single-cell analysis of long non-coding RNAs in the developing human neocortex. *Cell.* 2017;171(3):604–616.
6. Yang G, Lu X, Yuan L. LncRNA: a link between RNA and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1839(11):1097–1109.
7. Amaral PP, Clark MB, Gascoigne DK, Dinger ME, Mattick JS. lncRNADB: a reference database for long noncoding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(Database issue):D146–D151.
8. Qiu MT, Hu JW, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research. *Tumour Biol.* 2013;34(2):613–620.
9. Feil R, Walter J, Allen ND, Reik W. Developmental control of allelic methylation in the imprinted mouse *Igf2* and *H19* genes. *Development.* 1994;120(10):2933–2943.
10. Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature.* 2009.
11. Cabili MN, Trapnell C, Goff L, Koziol M, Tazon-Vega B, Regev A, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. *Genes Dev.* 2011;25(18):1915–1927.
12. Quek XC, Thomson DW, Maag JL, et al. lncRNADB v2.0: expanding the reference database for functional long noncoding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D168–D173.
13. Liu C, Bai B, Skogerboe G, et al. NONCODE: an integrated knowledge database of non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2005;33(Database issue):D112–D115.
14. Zhao Y, Li H, Fang S, et al. NONCODE 2016: an informative and valuable data source of long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D203–D208.
15. Jin J, Liu J, Wang H, Wong L, Chua NH. PLncDB: plant long non-coding RNA database. *Bioinformatics.* 2013;29(8):1068–1071.
16. Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell.* 2011;146(3):353–358.
17. Liang X, Wang X. LncRNAs: Current understanding, future directions, and challenges. *Anim Model Exp Med.* 2023;6(6):505–507.
18. Mattick JS, Amaral PP, Carninci P, et al. Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023;24(6):430–447.
19. Quinodoz S, Guttman M. Long noncoding RNAs: an emerging link between gene regulation and nuclear organization. *Trends Cell Biol.* 2014;24(11):651–663.
20. Tan X, Wang J, Zhao Y, et al. Long non-coding RNAs: novel regulators of cellular physiology and pathophysiology. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:788562.
21. Sharma S, Houfani AA, Foster LJ. Pivotal functions and impact of long con-coding RNAs on cellular processes and genome integrity. *J Biomed Sci.* 2024;31:52.
22. Prinz F, Kapeller A, Pichler M, Klec C. The implications of the Long Non-Coding RNA NEAT1 in non-cancerous diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):627.
23. Feng F, Jiao P, Wang J, et al. Role of long noncoding RNAs in the regulation of cellular immune response and inflammatory diseases. *Cells.* 2022;11(22):3642.
24. Kumar A, Girisa S, Alqahtani MS, et al. Targeting autophagy using long non-coding RNAs: new landscapes in the arena of cancer therapeutics. *Cells.* 2023;12(5):810.
25. Fang Y, Fullwood MJ. Roles, functions, and mechanisms of long non-coding RNAs in cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2016;14(1):42–54.
26. Chen G, Wang Z, Wang D, et al. lncRNADisease: a database for long non-coding RNA-associated diseases. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(D1):D983–D986.
27. Argadal OG, Mutlu M, Ak Aksoy S, et al. Long noncoding RNA MALAT1 may be a prognostic biomarker in IDH1/2 wild-type primary glioblastomas. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(1):63–69.
28. Zhang K, Shi H, Xi H, et al. Genome-wide lncRNA microarray profiling identifies novel circulating lncRNAs for detection of gastric cancer. *Theranostics.* 2020;7(1):213–227.
29. Gutschner T, Hammerle M, Diederichs S. MALAT1 – a paradigm for long noncoding RNA function in cancer. *J Mol Med.* 2013;91:791–801.
30. Chodurska B, Kunej T. Long non-coding RNAs in humans: classification, genomic organization and function. *Noncoding RNA Res.* 2025;11:313–327.
31. Yang JR, Zhang J. Human long noncoding RNAs are substantially less folded than messenger RNAs. *Mol Biol Evol.* 2015;32(4):970–977.
32. Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet.* 2009;10(3):155–159.

33. Holdt LM, Hoffmann S, Sass K, et al. Alu elements in ANRIL non-coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell functions through trans-regulation of gene networks. *PLoS Genet.* 2013;9(7):e1003588.
34. Cao J. The functional role of long non-coding RNAs and epigenetics. *Biol Proced Online.* 2014;16:11.
35. Wang F, Yuan JH, Wang SB, et al. Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2. *Hepatology.* 2014;60(4):1278–1290.
36. Mazurek M, Brzozowska A, Malecka-Massalska T, Powrózek T. Plasma circulating lncRNAs: MALAT1 and NEAT1 as biomarkers of radiation induced adverse effects in laryngeal cancer patients. *Diagnostics.* 2025;15(6):676.
37. Qian Y, Shi L, Luo Z. Long non-coding RNAs in cancer: implications for diagnosis, prognosis, and therapy. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:612393.
38. Deniz E, Erman B. Long noncoding RNA (lincRNA), a new paradigm in gene expression control. *Funct Integr Genomics.* 2017;17(2–3):135–143.
39. Alahdal M, Elkord E. Non-coding RNAs in cancer immunotherapy: predictive biomarkers and targets. *Clin Transl Med.* 2023;13(9):e1425.
40. Zibitt MS, Hartford CCR, Lal A. Interrogating lncRNA functions via CRISPR/Cas systems. *RNA Biol.* 2021;18(12):2097–2106.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Derleme/Review

Karaciğer kanseri ve makine perfüzyon: yeni nesil nakil stratejileri

Liver cancer and machine perfusion: Next generation transplant strategies

İD Fuat Aksoy¹, İD İrem Kumru Öz², İD Beyza İsmailoğlu², İD Esmâ Özdemir³

¹Genel Cerrahi AD, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye

²Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Bursa, Türkiye

³Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Tokat, Türkiye

Öz

Dünya genelinde karaciğer nakli sayısı her geçen yıl artmakta ve uygun donör organ bulma konusundaki yetersizlik de aynı oranda devam etmektedir. Özellikle son yıllarda obezite ve karaciğer yağlanması vakalarının ciddi artışı dünya genelinde donör kalitesini düşürmekte; sağlıklı donör bulmak günden güne zorlaşmaktadır. Artan talep karşısında, marjinal donör karaciğerlerinin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Ancak bu greftler, genellikle iskemik hasara daha yatkın olup, nakil sonrası primer disfonksiyon, erken greft yetmezliği ve safra yolu komplikasyonları gibi ciddi sorunlarla ilişkilendirilmektedir. Bu olumsuzlukları önlemek amacıyla geliştirilen makine perfüzyon (MP) teknolojisi, greftlerin daha fizyolojik koşullarda korunmasını sağlayarak iskemik hasarı azaltmayı ve organın nakil öncesi fonksiyonel durumunu değerlendirmeyi mümkün kılmaktadır. Böylece, özellikle marjinal greftlerin güvenli kullanımını desteklemekte ve nakil başarısını artırma potansiyeli taşımaktadır.

Bu derleme, MP teknolojinin prensiplerini, karaciğer naklindeki mevcut ve potansiyel kullanım alanlarını ele almakta; ayrıca bu teknolojinin gelecekteki uygulamalarına dair yenilikçi yaklaşımları incelemektedir.

Anahtar Kelimeler: makine perfüzyon, marjinal donör, karaciğer nakli

Abstract

The number of liver transplants worldwide continues to increase each year, while the shortage of suitable donor organs persists at a similar rate. In recent years, the dramatic rise in obesity and liver steatosis cases has further reduced donor quality globally, making it increasingly difficult to find healthy donors. In response to growing demand, the use of marginal donor livers has become more common. However, these grafts are generally more susceptible to ischemic injury and are associated with serious complications such as primary graft dysfunction, early graft failure, and biliary complications following transplantation.

To mitigate these adverse outcomes, machine perfusion (MP) technology has been developed to preserve grafts under more physiological conditions, thereby reducing ischemic injury and enabling assessment of organ function prior to transplantation. This approach particularly supports the safer use of marginal grafts and holds the potential to improve transplant success rates.

This review discusses the principles of MP technology, its current and potential applications in liver transplantation, and explores innovative approaches for its future implementation.

Keywords: machine perfusion, marginal donor, liver transplantation

Sorumlu Yazar*: Doç. Dr. Fuat Aksoy. Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Bursa, Türkiye.

E-mail: fuataksoy@uludag.edu.tr

Orcid: 0000-0001-5808-9384

Doi: 10.62351/gmhs.2025.0026

Gönderim: 28.07.2025 kabul: 02.11.2025

Dijit Makine Perfüzyon Nedir?

Makine perfüzyon (MP), transplantasyon öncesinde veya deneysel çalışmalarda, bir organın organizma dışı (ex vivo) koşullarda, oksijenlenmiş besleyici solüsyonlarla perfüze edilerek fizyolojik fonksiyonlarının korunmasını ve sürdürülmesini hedefleyen ileri düzey bir organ koruma yöntemidir (1,2). MP aynı zamanda karaciğer fonksiyonunu iyileştiren, greft sağkalımını artıran ve karaciğerin vücut dışında daha uzun süre çalışmasını sağlayarak komplikasyonları azaltan dinamik bir yöntemdir (1,3). MP uygulamalarının temel amacı, organın oksijenlenmesini ve enerji üretimini sürdürebilmek, hücresel düzeyde ATP sentezini devam ettirmek ve reperfüzyon sırasında oluşabilecek oksidatif stresin etkilerini sınırlamaktır (1,4). MP sırasında karaciğerin fonksiyonel durumu; laktat klirensi, glukoz metabolizması, safra üretimi, ALT/AST düzeyleri, pH ve oksijen saturasyonu gibi parametrelerle gerçek zamanlı olarak değerlendirilebilmektedir (2,5).

Dünya çapında tanıtılmış üç ana normotermik perfüzyon stratejisi bulunmaktadır. Bunlardan ilki, normotermik bölgesel perfüzyon (NRP) yöntemidir. Bu yaklaşım, dolaşımın durmasının ardından donör vücudunda uygulanır ve organların canlılığını değerlendirme amacı taşır. Uygulama sırasında perfüzyon işlemi, doğrudan donör üzerine gerçekleştirilir (2,6). İkinci strateji olan ex situ normotermik makine perfüzyonu (NMP) ise organın donörden çıkarılmasının ardından, transplantasyon öncesi veya transplantasyon sırasında alıcı merkezde uygulanır. Bu yöntem, geleneksel soğuk depolama sürecinin yerine geçerek iskemik hasarı azaltmayı hedefler. Bu yöntem aynı zamanda transplantasyon öncesi organ fonksiyonu değerlendirmesine de olanak sağlar (1,3,5).

Üçüncü yaklaşımda ise normotermik perfüzyon sistemleri, farklı cihazlar, sıcaklık kontrol yöntemleri ve akış hızları kullanılarak çeşitlendirilmiştir. Bu parametrelerdeki farklılıklar, dünya genelinde uygulanan protokoller arasında önemli ölçüde farklılıklar göstermektedir (7).

Bunlar dışında, normotermik yöntemlerden farklı bir prensiple çalışan ve son yıllarda yaygın olarak kullanılan bir başka teknik de hipotermik oksijenlenmiş perfüzyondur (D-HOPE veya HOPE). Bu yöntemde organ, düşük sıcaklıkta (4-12°C) oksijenlenmiş solüsyonla perfüze edilir. Düşük sıcaklık mitokondriyal aktiviteyi azaltarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimini sınırlar. Amaç, reperfüzyon sırasında oluşabilecek oksidatif hasarı azaltmaktır. D-HOPE özellikle yüksek riskli greftlerde, normotermik perfüzyon öncesinde veya tek başına uygulanabilmektedir (3,6).

Karaciğer Kanserinde HOPE Teknolojisi

Karaciğerin donörden çıkarılmasının ardından alıcıya nakledilmesine kadar geçen sürede, organın ex vivo ortamda, soğuk (4-12°C) ve oksijenlenmiş solüsyonlar eşliğinde perfüze edilmesi, HOPE yaklaşımının temelini oluşturur (8). Bu yöntem, mitokondrilerin karaciğer içinde kontrollü şekilde yeniden aktive edilmesini sağlar; böylece reperfüzyon sırasında karşılaşılan ani oksijen yüklenmesinin zararlı etkileri azaltılır. Aynı zamanda süksinat birikimi yavaşça temizlenerek, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu baskılanır (9).

Bu metabolik dengeleme, transplantasyon sonrası erken greft disfonksiyonu (EAD) ve safra yolu komplikasyonlarının insidansını azaltmaktadır. Bununla birlikte, HOPE sistemleri canlı organda gerçek zamanlı fonksiyon ölçümü imkânı sunmadığı için, karaciğerin fizyolojik kapasitesi sınırlı düzeyde değerlendirilebilir (10). Ayrıca, bu yöntemin uygulanabilmesi için özel perfüzyon cihazlarına ihtiyaç duyulması ve bu ekipmanların her transplantasyon merkezinde erişilebilir olmaması, yöntemin yaygınlaşmasını sınırlayan teknik kısıtlar arasında yer almaktadır (10).

Sonuç olarak, HOPE uygulamasıyla mitokondri fonksiyonları kontrollü ve düşük sıcaklıkta aktive edilerek, iskemi-reperfüzyon hasarının önüne geçilmesi hedeflenir. Böylece transplantasyon sonrası greft sağkalımı ve işlevselliği artırılabilir (9,10).

HOPE, DCD donörlerden elde edilen HCC karaciğerlerinde kullanılmak üzere son yıllarda giderek daha fazla değerlendirilmektedir. Mueller ve ark. 2020 yılında yayımlanan çalışmada, HOPE ile işlem görmüş DCD karaciğer alıcılarında 5 yıllık tümörsüz sağkalım oranı %92 iken, işlem görmemiş DBD grupta bu oran %73-82 arasında değişmiştir; ayrıca tümör nüks oranı 4 kat daha düşük bulunmuştur (10). Bu veriler, HOPE'un yalnızca greft sağkalımını değil, transplant sonrası onkolojik sonuçları da anlamlı biçimde iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Ancak daha sonraki değerlendirmelerde D HOPE uygulamasının HCC nüksü üzerine net koruyucu etkisi olmasa da, bu yaklaşımın genişletilmiş kriterli donör karaciğerlerinin güvenli kullanımını mümkün kılması açısından önemli olduğu belirtilmiştir (11). Ayrıca birçok merkezde HOPE'un transplant öncesi karaciğer değerlendirme ve optimizasyon platformu olarak kullanılabileceği önerilmiştir (12).

Karaciğer Naklinde NRP Teknolojisi

Kontrollü dolaşım durması sonrası (cDCD) bağışçılarda uygulanan NRP, HCC hastalarına yapılan karaciğer nakillerinde greft kalitesini artırmak, safra yolu komplikasyonlarını azaltmak

ve genel transplantasyon sonuçlarını iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır (13). Büyük retrospektif ve meta-analiz çalışmaları, NRP uygulanan organlarda iskemik kolanjopati, PNF (birincil greft disfonksiyonu) ve mortalite oranlarının önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermektedir (14). Yapılan bir çalışmada, NRP ile elde edilen DCD karaciğerlerinden yapılan transplantların, DBD ile elde edilen organlarla benzer greft ve hasta sağkalım oranlarına ulaştığını göstermektedir; 1 yıllık hasta ve greft sağkalımı sırasıyla %93 ve %95'e ulaşmıştır (15). Bu bulgu, NRP'nin standard DBD organlara yakın güvenilir bir seçenek olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Ayrıca uluslararası çok merkezli çalışmalar, ileri yaştaki cDCD donörlerden alınan karaciğerlerin NRP sonrası uygun şekilde değerlendirilerek transplante edildiğinde, primer greft yetmezliği, biliyer komplikasyon ya da vasküler patoloji olmaksızın nakledilebildiğini bildiriyor (16). Bu sonuç, organ havuzunu genişletme stratejisinde NRP'nin kritik bir rolü olduğunu göstermektedir. Son olarak, retrospektif kohort analizleri, HCC alıcılarında NRP uygulanan organların tümör nüks oranlarında artış göstermediğini, ayrıca donör yaşı veya yüksek AFP değerlerine rağmen transplant sonrası sonuçların DBD organlarla uyumlu olduğunu ortaya koymuştur (17).

NRP, özellikle kontrollü dolaşım durması sonrası (cDCD) bağışçılardan elde edilen karaciğerlerde, iskemik kolanjopati, PNF ve mortalite oranlarını azaltarak organ kalitesini anlamlı biçimde artırmaktadır (16). Sistematik gözden geçirme ve meta-analizlerde NRP uygulanan karaciğerlerde bu komplikasyonların sırasıyla yaklaşık %77, %49 ve %50 oranında düştüğü raporlanmıştır. Hatta NRP ile elde edilen cDCD karaciğerlerinden alınan transplant sonuçlarının, klasik DBD karaciğerlerle karşılaştırılabilir düzeye geldiği bulunmuştur (2,18).

Son dönemde yayınlanan bir retrospektif incelemede, NRP uygulanan 162 hastanın altı aylık damar içi kolanjopati oranı yalnızca %1,2 iken, SCS uygulanan konvansiyonel DCD grubunda bu oran %9,5'dir ($p = 0,03$). Aynı çalışmada, bu düşük komplikasyon oranına rağmen, NRP grubunda hasta ve greft sağkalımı 12. ayda SCS grubuyla benzer düzeyde bulunmuştur (19). Bu sonuçlar, NRP'un klinik olarak transplant lojistiğini destekleyici ve organ havuzunu genişletici bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Gelecek Çalışmalar

Klinik gözlemler ve sistematik incelemeler, NMP'nin statik soğuk depolama (SCS) ile karşılaştırıldığında greft yaralanmalarını azaltılabileceğini ve organ atılma oranını düşürebileceğini göstermektedir (19). Bazı kontrol çalışmaları, NMP ile erken allograft disfonksiyonu (EAD) ve biliyer komplikasyonların azaldığını, kullanım oranının arttığını, ancak sağkalım

avantajının net olmadığını göstermiştir (20,21). Meta-analizler ve toplu çalışmalar, özellikle hipotermik makine perfüzyonun (HMP) EAD, non-anastomotik safra yolları striktürü ve greft kalıcılığı üzerinde önemli düzeyde iyileştirme sağladığını işaret etmektedir (22). NMP ayrıca donör karaciğerlerin fizyolojik performansını dış ortamda izlemeye olanak sağlayan bir platform sunar. Bile üretimi, laktat temizlenmesi, enzim düzeyleri ve pH gibi parametrelerle greftin nakil öncesi canlılığı değerlendirilebilir (8,23). Protokoller arasında NMP uygulama süresi, akış, sıcaklık, pH, oksijen doygunluğu, laktat, üre ve transaminaz izlemi açısından heterojenlik bulunmaktadır (23,24). Karaciğer transplantı sonrasında tekrar ortaya çıkan HCC'yi yüksek AFP ve mikrovasküler invazyon varlığı desteklemektedir (25). Adjuvan, transplant sonrası gelişen HCC'yi tedavi etmede kullanılabilir ve adjuvan olarak da Sorafenib önerilmiştir, ancak bu tedavi yöntemi hakkında bir kılavuz halen geliştirilmeyi beklemektedir (26). Gen terapileri, organdaki yağı azaltmada kullanılan kimyasallar ve δ -opioid antagonistleri perfüzyon sonucu organı onarmada kullanılabilecek fikirlerdendir (27). Beal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, NMP'deki sıçan karaciğerlerini δ -opioid agonisti olan enkefalin ile tedavi ettiler ve sonucunda enkefalinin strese karşı koruyucu etkisi gösterildi. MP sırasında strese açık olan marjinal organların ilerideki kullanımı ve çalışmalar hakkında önemli bilgiler verebilir (28). Perfüzyon süresinin uzatılması da ilerideki çalışmalar için son derece önemlidir, uzatılmayla terapötik müdahaleye zaman tanınmış olur ve böylece organın onarımı sağlanabilir (29).

Gelecekte NMP potansiyelini artırmak ve dezavantajlarını ortadan kaldırmak için yapılan çalışmalar sürmektedir. Yapılan klinik çalışmada uzun süreli ex vivo perfüzyon (24 72 saat veya daha fazla) yaparak organ onarımı, ilaç uygulaması ya da hücresel terapiler için platform oluşturulmuştur. Üç gün kadar ex vivo perfüze edilen karaciğerlerin başarılı nakli raporlanmıştır (28,29). Kronik kök hücre veya gen tedavileri gibi biyomoleküler yaklaşımların NMP sırasında uygulanması. Özellikle immünojenisiteyi modüle etmek ve nanopartikül destekli hedefli tedaviler için potansiyel sunduğu belirtilmektedir (30).

Sonuç

MP teknikleri, karaciğer transplantasyonunda greft kalitesini artırmak, iskele-reperfüzyon hasarını azaltmak ve genişletilmiş kriterli donörlerin kullanılabilirliğini artırmak amacıyla geliştirilmiş dinamik organ koruma yaklaşımlarıdır. NMP, karaciğerin metabolik fonksiyonlarını ex vivo ortamda sürdürmesini sağlayarak transplantasyon öncesi işlevsel değerlendirmeye olanak tanırken; hipotermik oksijenlenmiş perfüzyon (HOPE), mitokondriyal disfonksiyonu azaltarak

reperfüzyon hasarını en aza indirmeyi hedefler. NRP ise DCD donörlerde sıcak iskemiyi sınırlayarak organ uygunluğunu ve transplantasyon sonuçlarını iyileştirmektedir.

Mevcut literatür, bu tekniklerin karaciğer transplantasyonunda erken greft disfonksiyonu, safra yolu komplikasyonları ve rejeksiyon oranlarını azaltmada konvansiyonel soğuk statik depolamaya göre üstün olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, yöntemlerin yüksek maliyeti, teknik gereksinimleri ve standardizasyon eksiklikleri, yaygın klinik kullanımın önünde önemli engeller oluşturmaktadır. Ancak elde edilen prelinik ve klinik veriler, makine perfüzyonunun transplantasyon alanında fonksiyonel değerlendirme, organ modifikasyonu ve immünolojik etkiyi azaltma gibi çok yönlü katkılarıyla gelecekte standart uygulama haline gelme potansiyelini ortaya koymaktadır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi

Çalışma ile ilgili, hiçbir şekilde kurum, kuruluş, kişiden maddi destek alınmamıştır. Çalışmanın hazırlanırken, ver toplanması ve analizi, sonuçların yorumlanması, makalenin yazılması aşamalarında, herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların katkısı

Fikir/Kavram, Tasarım, Ver Toplama, Analiz ve Yorum, Makale Yazımı, yazarlarca ortaklaşa yapılmıştır.

Kaynakça

1. Patrono D, De Stefano N, Rigo F, et al. Some like it hot: utility and mechanisms of ex-situ normothermic machine perfusion of the liver. *Eur J Transplantation*. 2023;7(1):1–15.
2. Mastrovangelis C, Frost C, Laurence J, Pleass H. Normothermic Regional Perfusion in Controlled Donation After Circulatory Death Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta Analysis. *Transplant Int*. 2024;37:13263.
3. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018;557(7703):50–56.
4. Müller X, Marcon F, Sapisochin G, et al. HOPE for human liver grafts from donors after circulatory death. *J Hepatol*. 2020;72(2):350–358.
5. Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for liver grafts. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(3):314–321.
6. Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D, et al. Ex situ normothermic perfusion of discarded human donor livers. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(2):e1–e9.
7. van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, et al. Transplantation of high-risk donor livers after ex situ resuscitation and assessment using combined hypo- and normothermic machine perfusion. *J Hepatol*. 2022;76(1):e32–e43.
8. Hypothermic oxygenated perfusion improves extended criteria donor liver graft function and reduces duration of hospitalization without extra cost: the PERPHO study. *Am J Transplant*. 2021;27(9):1323–1335.
9. Czigany Z, Uluk D, Pavicevic S, et al. Improved outcomes after hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplantation – long-term follow-up of a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology Communications*. 2024;8(2):e0051.
10. Mueller M, Kalisvaart M, O'Rourke J, et al. Hypothermic oxygenated liver perfusion (HOPE) prevents tumor recurrence in liver transplantation from donation after circulatory death. *Ann Surg*. 2020;272(5):759–765.
11. Eden J, Müller PC, Kuemmerli C, et al. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) against cancer recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: study protocol for an international randomized controlled trial. *Trials*. 2025;26:91.
12. University Hospital Zurich. Use of HOPE (Hypothermic Oxygenated Perfusion) for Organ Optimization in Liver Transplantation. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2025– [cited 2025 Nov 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05876052>.
13. Cybulski L, Jimenez-Soto C, Byrne M, et al. Identifying molecular signatures in donation after circulatory death liver grafts undergoing in-situ normothermic regional perfusion. *Am J Transplant*. 2025. [Epub ahead of print]
14. Mastrovangelis C, Frost C, Laurence J, et al. Normothermic Regional Perfusion in Controlled Donation After Circulatory Death Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta Analysis. *Transplant Int*. 2024;37:13263.
15. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, et al. NRP achieves comparable one-year graft and patient survival to HOPE, with >93% survival. *J Hepatol*. 2019;70(4):658–665.
16. Torri F, Balzano E, Melandro F, Maremmanni P, et al. Sequential normothermic regional perfusion and end-ischemic ex situ machine perfusion allow the safe use of very old DCD donors in liver transplantation. *Transplantation*. 2024;108(6):1394–1402.
17. Nutu A, Justo I, Marcacuzco A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma using grafts from uncontrolled circulatory death donation. *Sci Rep*. 2021;11:13520.
18. Bluhme E, Gäbel M, de la Maza LM, et al. Normothermic regional perfusion in controlled DCD liver procurement: Outcomes of the Swedish national implementation protocol. *Liver Transplantation*. 2024;30(11):1476–86.

19. Ha A, Chen D, Goncalves C, Reynolds D, et al. Should EAD be redefined in the modern era of DCD liver transplantation? Insights from a large retrospective cohort using NRP versus SCS. *Transplantation Direct*. 2025;11(3):e1767.
20. Van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, Ubbink R, de Meijer VE, Porte RJ. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun*. 2022;13(1):1619.
21. Ghinolfi D, Pezzati D, Testa G, et al. Hypothermic oxygenated perfusion in extended criteria donors liver transplantation: a prospective multicenter randomized controlled trial. *HPB (Oxford)*. 2023;25(3):398–407.
22. Czigany Z, Lurje I, Schmelzle M, et al. Machine perfusion for liver transplantation: a systematic review of controlled and comparative studies. *Artif Organs*. 2019;43(10):1037–1050.
23. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV, et al. Normothermic perfusion in the assessment and preservation of declined livers before transplantation: hyperoxia and vasoplegia—important lessons from the VITTAL trial. *Am J Transplant*. 2020;20(5):1210–1221.
24. Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Hypothermic Machine Preservation of the Liver: State of the Art. *Curr Transplant Rep*. 2018;5:93–102.
25. Jassem W, Xyrafas A, Goffer Y, et al. Normothermic machine perfusion of the liver: state-of-the-art update. *Curr Opin Organ Transplant*. 2023;28(2):97–104.
26. Muller X, Schlegel A, Kron P, et al. Novel real-time markers to assess functional recovery during ex vivo normothermic liver perfusion. *Am J Transplant*. 2019;19(6):1615–1625.
27. Mergental H, Laing RW, Kirkham A, et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun*. 2020;11(1):2939.
28. Liu Q, Del Prete L, Ali K, et al. Sequential hypothermic and normothermic perfusion preservation and transplantation of expanded criteria donor livers. *Surgery*. 2023;173:846–854.
29. Patrono D, Zanierato M, Vergano M, et al. Normothermic regional perfusion and hypothermic oxygenated machine perfusion for livers donated after controlled circulatory death with prolonged warm ischemia time: a matched comparison with livers from brain-dead donors. *Transplant Int*. 2022;35:10390.
30. Lascaris AM, Thorne T, Lisman M, Nijsten MWN, Porte RJ, de Meijer VE. Long-term normothermic machine preservation of human livers: what is needed to succeed? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022;322(2):G183–G200.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Derleme/Review

Acil Tıpta yapay zeka

Artificial intelligence in Emergency Medicine Mehmet Ali Çalışkan¹,  Onur Polat^{2*}¹Sağlık Bakanlığı Edirne Keşan Devlet Hastanesi, Edirne, Türkiye²Acil Tıp Anabilim Dalı, Ufuk Üniversitesi, Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Ankara, Türkiye

Öz

Bu derleme, acil serviste yapay zekâ ve makine öğrenimi uygulamalarının triyaj, yatış kararları ve tıbbi görüntüleme alanlarındaki etkilerini güncel bilimsel çalışmaların bulgularına dayanarak özetlemektedir. Triage süreçlerinde elektronik sistemler ve derin öğrenme modelleri, manuel yöntemlere kıyasla kritik bakım ve hastaneye yatış gereksinimini daha doğru öngörmektedir. Yatış kararlarının desteklenmesinde doğal dil işleme teknikleri ve sinir ağı tabanlı modeller, erken kapasite planlamasını iyileştirerek kaynak kullanımını optimize etmektedir. Tıbbi görüntülemede derin öğrenme uygulamaları, bilgisayarlı tomografi ve radyografi incelemelerinde acil müdahale gerektiren bulguların daha hızlı saptanmasını sağlamaktadır. Genel olarak yapay zekâ ve makine öğrenimi tabanlı karar destek sistemleri, acil servislerde hız, doğruluk ve hasta güvenliğini artırma potansiyeline sahiptir; bu teknolojilerin yaygın klinik kullanımı için çok merkezli, ileriye dönük doğrulama çalışmaları ve entegrasyon süreçlerinin desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: yapay zekâ, makine öğrenimi, acil servis, triyaj, yatış, yoğun bakım, tıbbi görüntüleme, karar destek sistemi

Abstract

This review summarizes current evidence on the impact of artificial intelligence and machine learning in triage, hospital admission decisions, and medical imaging within emergency departments. In triage, electronic systems and deep learning models outperform manual assessments in predicting the need for critical care and hospitalization. For admission decisions, natural language processing and neural network-based models enhance early capacity planning and optimize resource utilization. In medical imaging, deep learning applications accelerate the detection of urgent findings in computed tomography and radiography, improving diagnostic accuracy. Overall, artificial intelligence and machine learning based decision support systems have the potential to improve speed, accuracy, and patient safety in emergency care; multicenter prospective validation studies and integration into clinical workflows are essential for widespread implementation.

Keywords: artificial intelligence, machine learning, emergency department, triage, admission, intensive care, medical imaging, decision support system

Sorumlu Yazar*: Prof. Dr. Onur Polat. Ufuk Üniversitesi, Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

E-posta: onurpolat1971@yahoo.com

Orcid: 0000-0002-4850-8052

Doi: 10.62351/gmhs.2025.0027

Gönderim: 07.09.2025 kabul: 02.11.2025

Giriş

Acil servisler, artan başvuru hacmi, sınırlı kaynaklar ve yoğun zaman baskısı nedeniyle modern tıbbın en karmaşık çalışma alanlarından birini oluşturmaktadır. Bu durum, hasta önceliklendirmesi, yatış öngörüsü ve tıbbi görüntüleme süreçlerinde hız-doğruluk dengesinin korunmasını güçleştirmektedir. Son yıllarda yapay zekâ ve makine öğrenimi temelli yaklaşımlar, özellikle bu üç alanda klinik kararları destekleme ve hasta yönetimini iyileştirme potansiyeliyle önem kazanmıştır. Bu makale, triyaj (hasta karşılama ve aciliyet belirleme), acil servisten kliniğe yatış kararları ve tıbbi görüntüleme alanlarındaki güncel bilimsel verileri bütüncül biçimde özetleyerek yapay zekânın acil tıptaki uygulanabilirliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu konularla ilgili Almagharbeh ve çalışma arkadaşları, acil hastaların yönetiminde yapay zekâ uygulamalarının genel çerçevesini incelemek amacıyla kapsayıcı bir derleme gerçekleştirmiştir. Ocak 2013 ile Mart 2025 arasında yayımlanan 24 sistematik derlemeyi kapsayan bu çalışma; triyaj ve risk sınıflaması, tanısal süreçlerin desteklenmesi, klinik karar destek sistemleri ve acil servis iş akışının yönetimi olmak üzere 4 ana başlıkta yapay zekânın etkisini özetlemiştir. Makine öğrenimi ve derin öğrenme tabanlı modellerin, klasik klinik skorlama yöntemlerine kıyasla mortalite, yoğun bakım gereksinimi ve hastaneye yatış öngörüsünde daha yüksek EAA (Eğri Altında Kalan Alan) değerlerine ulaştığı; görüntüleme ve hasta akışı yönetiminde ise tanısal hızı ve karar tutarlılığını artırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu teknolojilerin rutin klinik kullanımı önünde veri entegrasyonu güçlükleri, açıklanabilirlik eksikliği, bilgi güvenliği kaygıları ve hukuki sorumluluk sorunları gibi önemli engeller bulunduğu vurgulanmıştır. Çalışmanın sonunda, çok merkezli prospektif araştırmaların ve klinik akışa doğrudan entegre edilebilecek, açıklanabilir yapay zekâ çözümlerinin geliştirilmesinin öncelikli gereksinimler olduğu belirtilmiştir (1).

Tıbbi Triyaj ve Hasta Kabul Süreçlerinde Yapay Zekâ Uygulamaları

Acil tıpta yapay zekâ uygulamaları, klinik karar destek sistemlerinden görüntü analizi ve hasta yönetimine kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu teknolojilerin en yoğun şekilde geliştirildiği ve uygulandığı alanların başında triyaj süreci gelmektedir. Acil servislerde hastaların değerlendirilmesi, kritik vakaların önceliklendirilmesi ve uygun bölümlere yönlendirilmesi zaman açısından kritik süreçlerdir. Artan hasta yoğunluğu ve iş yükü, karar doğruluğunu azaltabilir. Bu nedenle yapay zekâ destekli sistemlerin entegrasyonu, triyaj sürecini hızlandırmak ve hasta kabul kararlarını daha nesnel hale getirmek için önemli bir fırsat sunmaktadır.

Cameron ve çalışma arkadaşları, acil serviste hemşirelerin yatış tahminlerini triyaj verilerinden hesaplanan Glasgow Yatış Tahmin Skoru (GAPS) ile karşılaştırmıştır. Sonuçlara göre GAPS çoğu hastada hemşirelerden daha doğru tahmin yapmıştır. Ancak hemşirenin kendi değerlendirmesinden tamamen emin olduğu, yani “bu hasta kliniğe kesin yatar” veya “kesin yatmaz” diye düşündüğü az sayıdaki olguda hemşire tahminleri de yüksek doğruluk göstermiştir. Hemşirenin emin olmadığı daha geniş hasta grubunda ise GAPS belirgin şekilde daha üstün bulunmuştur. Bu durum, belirsiz vakalarda yapay zekâ tabanlı skorların yatış kararlarını desteklemede önemli bir katkı sağlayabileceğini göstermektedir (2).

Scott Levin ve arkadaşları, acil servis triyajındaki öznel değerlendirme payını azaltmak amacıyla, makine öğrenmesine dayalı bir elektronik triyaj (e-triyaj) sistemi geliştirmiştir. Çok merkezli, retrospektif ve kesitsel tasarımıyla yürütülen çalışmada 172.726 acil servis başvurusu analiz edilmiştir. Model, triyajda rutin olarak kaydedilen değişkenleri (yaş-cinsiyet, geliş yolu, yaşamsal bulgular, başvuru şikâyeti ve aktif tıbbi öykü) kullanarak random forest algoritmasıyla üç birincil sonlanımı paralel biçimde öngörmüştür: yoğun bakım gereksinimi veya hastane içi mortaliteyi içeren “kritik bakım”, 12 saat içinde ameliyat ihtiyacı gereken “acil işlem” ve “hastane yatışı”. Bu olasılıklar, risk eşiklerine dönüştürülerek bir triyaj düzeyine haritalanmıştır. Modelin ayırıcı gücü, EAA ile değerlendirildiğinde; kritik bakım için 0,90–0,92, acil işlem için 0,73–0,82, hastane yatışı için 0,82–0,84 aralığında bulunmuştur. e-triyaj, standart manuel yöntem olan ESI (“Emergency Severity Index” - Acil Servis Şiddet İndeksi) ile karşılaştırıldığında, özellikle ESI-3 grubundaki heterojen hastaları yeniden sınıflamada belirgin üstünlük sağlamıştır. ESI dağılımına eşleştirilmiş kalibrasyona rağmen, e-triyaj ESI-3 hastalarının %10’dan fazlasını daha yüksek risk düzeyine “yukarı triyaj” etmiştir; bu alt grupta kritik bakım veya acil işlem gerçekleşme oranı %1,7’den %6,2’ye, hastaneye yatış oranı ise %18,9’dan %45,4’e yükselmiştir. Ayrıca e-triyaj, ikincil nesnel belirteçler olan yüksek troponin ve laktat düzeylerini de ESI’ye kıyasla en az eşdeğer, çoğu zaman daha iyi oranda üst düzey triyaj kategorilerine yerleştirmiştir. Çalışmanın pratik katkısı, tek bir merkezin hasta profiline göre e-triyaj dağılımının yeniden kalibre edilebilmesidir; bu sayede “orta şiddet (ESI-3)” yığılması azaltılarak hasta akışı ve güvenliği iyileştirilebilir. Bununla birlikte, bulgular retrospektif veri tabanına dayanmakta, performans elektronik sağlık kayıtlarının kalitesine bağlıdır ve prospektif doğrulama gereksinimi sürmektedir (3).

Joon-Myoung Kwon ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilen DTAS (“Deep-learning-based Triage and Acuity Score” - Derin

Öğrenme Tabanlı Triyaj ve Ciddiyet Skoru) modeli, 11.656.559 hasta verisi kullanılarak oluşturulmuş ve 13.989 bağımsız vaka ile doğrulanmıştır. Model, hastane içi ölüm, yoğun bakım ve yatış gereksinimini öngörmede KTAS ("Korean Triage and Acuity System" - Kore Triyaj ve Aciliyet Sistemi) ve MEWS ("Modified Early Warning Score" - Modifiye Erken Uyarı Sistemi) gibi geleneksel triyaj/ciddiyet skorları ile daha önce kullanılan makine öğrenimi modellerine (lojistik regresyon ve random forest) kıyasla belirgin üstünlük sağlamıştır. Özellikle yanlış pozitif oranını %67 oranında azaltarak, gereksiz yüksek öncelikli sınıflamaları düşürmüş, böylece kaynak kullanımını optimize etmiş ve gerçekten kritik durumda olan hastaların daha erken ve doğru biçimde tanımlanmasına katkı sağlamıştır (4).

Sitthiprawiat ve çalışma arkadaşları, Tayland'da üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin acil servisine 2018–2022 yılları arasında başvuran 163.452 yetişkin hastanın verilerini retrospektif olarak inceleyerek, triyaj anındaki bilgilerle yoğun bakıma yatış gereksinimini öngören bir makine öğrenimi modeli geliştirmiştir. Çalışmada yaş, cinsiyet, geliş şekli, vital bulgular, GKS (Glasgow Koma Skoru) ve CTAS ("Canadian Triage and Acuity Scale" - Kanada Triyaj ve Aciliyet Skalası) düzeyi gibi triyaj verilerine ek olarak hemşirelerin yerel dilde yazdığı serbest metin başvuru şikâyetleri de kullanılmıştır. Farklı yöntemler denenmiş, en iyi performans XGBoost modeliyle elde edilmiştir. Modelin hastaları doğru ayırma gücünü gösteren EAA değeri, yalnızca CTAS kullanıldığında 0,882 iken geliştirilen model ile 0,917'ye yükselmiştir. Pozitif vakaları tanıma başarısını yansıtan ikinci performans ölçütü de 0,333'ten 0,629'a yükselmiştir. Yazarlar, özellikle başvuru şikâyetinin serbest metin olarak modele eklenmesinin yoğun bakım ihtiyacı olan hastaları ayırt etme gücünü belirgin biçimde artırdığını ve standart triyaj sistemlerine göre daha hassas bir risk sınıflaması sağladığını vurgulamıştır (5).

Choi ve çalışma arkadaşları, Güney Kore'de üçüncü basamak bir pediatrik acil serviste 2012–2021 yılları arasında başvuran 87.759 çocuk hastanın elektronik sağlık kayıtlarını kullanarak, hekimin triyaj sırasında yazdığı serbest metin notlarından aciliyet düzeyini öngören bir doğal dil işleme modeli geliştirmiştir. Çeşitli makine öğrenimi yöntemleriyle karşılaştırıldığında, Korece tıbbi metinler üzerinde önceden eğitilmiş ve maskeleme tekniğiyle yeniden uyarlanan KM-BERT adlı dil modeli, acil müdahale gerektiren olguları saptamada en yüksek ayırıcı güce ulaşmıştır (EAA 0,839; hassasiyet ve duyarlılığı birlikte özetleyen F1-skoru 0,773; doğruluk 0,749). KTAS puanlarının kayıtlı olduğu 47.968 olguluk alt grupta, aynı modelin performansı daha da belirginleşmiş; acil olguları ayırt etmede EAA 0,849 iken, geleneksel KTAS sınıflamasında

bu değer 0,610'da kalmıştır. Bu bulgular, yalnızca hekimin yazdığı triyaj notlarını analiz eden pediatrik doğal dil işleme modellerinin, klasik triyaj sistemlerine göre gerçek acil hastaları daha isabetli biçimde ayırt edebildiğini ve çocuk acil servislerinde gereksiz yoğunluğu azaltma ile kaynak kullanımını iyileştirme potansiyeli taşıdığını göstermektedir (6).

Chang ve çalışma arkadaşları, CDPM ("Clinical Disposition Prediction Model" - Klinik Taburculuk Öngörü Modeli) adlı yapay zekâ tabanlı bir sistemi geliştirerek triyaj sırasında yatış, yoğun bakım gereksinimi ve erken klinik kötüleşme riskini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Model, yapılandırılmış triyaj verilerini hemşirelerin yazdığı serbest metin notlarıyla birleştirerek çalışmıştır. Yoğun bakım gereksinimini %92 doğrulukla, erken kötüleşme riskini ise %90'ın üzerinde doğrulukla öngörmüştür. Model ayrıca, standart triyaj yöntemlerine göre erken kötüleşen hastaların yaklaşık %30'unu daha erken tanımlamıştır. Bu sonuçlar, doğal dil işleme tekniklerini kullanan modellerin triyajda yüksek riskli hastaların erken tespitini anlamlı ölçüde iyileştirebileceğini göstermektedir (7).

Zlotnik ve çalışma arkadaşları, acil servislerde hastaneye yatış ihtimalini öngörmek için yapay zekâ tabanlı bir karar destek sistemi geliştirmiştir. Sistem, Manchester Triyaj Sistemi ve idari verilerden yararlanarak lojistik regresyon ve ANN ("Artificial Neural Network" - Yapay Sinir Ağı) modelleri üzerine kurulmuştur. İspanya'daki Ramon y Cajal Üniversite Hastanesi'nde 2011–2012 yıllarına ait 255.668 acil servis başvurusu analiz edilmiştir. Verilerin %66'sı model eğitimi, %34'ü doğrulama için kullanılmıştır. Lojistik regresyon ve yapay sinir ağı modelleri, yatışı öngörmede benzer doğruluk (EAA $\approx$ 0,85) göstermiş, ancak yapay sinir ağı modeli daha iyi kalibrasyon sağlamıştır. Bu sistem, hemşirelerin kaynakları önceden planlamasına, hızlı taburculuk ve yatış kararlarının daha etkin verilmesine yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Çalışmanın dikkat çekici yönü, yalnızca triyaj sonrası elde edilen rutin verilerle yüksek doğrulukta tahmin yapılabilmesidir. Bu sonuç, acil servis yoğunluğunu azaltmak ve kaynak yönetimini optimize etmek açısından yapay zekâ sistemlerinin önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (8).

Zhang ve arkadaşları, acil servislerde hastaneye yatış olasılığını öngörebilmek amacıyla doğal dil işleme ve yapay zekâ tekniklerini birleştiren bir model geliştirmiştir. Çalışmada 2012–2013 yılları arasında gerçekleşen 47.200 acil servis başvurusu analiz edilmiştir. Geliştirilen model, hastaların demografik bilgileri, triyaj seviyeleri ve başvuru nedenlerini içeren serbest metin kayıtlarını işleyerek daha doğru tahminler üretmiştir. Bulgulara göre, hastaların kendi ifadelerinin analizi yatış olasılığının belirlenmesinde güçlü bir öngörü aracıdır. Özellikle "nefes", "göğüs" ve "kusma" gibi kelimeleri içeren başvuruların,

diğer şikâyetlere göre 4,5 kat daha yüksek yatış olasılığı taşıdığı saptanmıştır. Bu model, acil servislerde yatak planlamasının optimize edilmesi, yoğunluğun azaltılması ve kritik hastaların erken dönemde tanımlanması için önemli bir araç olarak değerlendirilmektedir. Klinik karar destek sistemlerine entegre edildiğinde, sağlık çalışanlarına anlık risk öngörülerini sunarak müdahale süreçlerini hızlandırma potansiyeline sahiptir (9).

Handly ve çalışma arkadaşları, hastaneye yatış tahmin modellerinin doğruluğunu artırmak amacıyla sinir ağı yöntemini kullanarak kodlanmış başvuru şikâyetlerinin ("Coded Chief Complaint") etkisini araştırmıştır. Çalışmada 74.056 hastanın verileriyle geliştirilen model, 85.144 hastalık bir doğrulama grubunda test edilmiştir. Kodlanmış başvuru şikâyetlerinin eklenmesiyle modelin doğruluk oranı 0,840'tan 0,860'a yükselmiştir. Bu artış, hastaneye yatış gereksiniminin daha doğru biçimde tahmin edilebildiğini göstermektedir. Ayrıca hastaların başvuru anındaki şikâyetlerinin sistematik analizi, erken dönemde riskli hastaların tanımlanmasına ve kaynak planlamasının daha verimli yapılmasına katkı sağlamıştır. Bu modelin farklı hastane ortamlarında da test edilmesi önerilmekle birlikte, yapay zekâ tabanlı bu yaklaşımın yatış planlaması ve personel yönetimi süreçlerinde önemli iyileştirmeler sağlayabileceği vurgulanmaktadır (10).

Erken Yatış ve Yoğun Bakım Öngörüsünde Karar Destek Sistemleri

Das ve çalışma arkadaşları, alt gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle acil servise başvuran hastalarda risk sınıflandırmasını daha doğru yapabilmek amacıyla yapay sinir ağı temelli bir model geliştirmiştir. Bu modelin performansı, geleneksel BLEED skoru ile karşılaştırılmıştır. BLEED skoru ölüm riskini %21, tekrar kanama riskini %41 ve girişim gereksinimini %46 doğrulukla tahmin ederken, ANN modeli sırasıyla %97, %93 ve %94 doğruluk oranlarına ulaşmıştır. Bu sonuçlar, derin öğrenme tabanlı modellerin, özellikle yüksek riskli hastalarda klinik sonuçları öngörmede geleneksel skorlamalara göre belirgin üstünlük sağladığını göstermektedir. Ancak, yazarlar bu modelin yalnızca bir klinik karar destek aracı olarak kullanılması gerektiğini, nihai klinik kararların hekim sorumluluğunda verilmesi gerektiğini vurgulamıştır (11).

Tıbbi Görüntüleme ve Derin Öğrenme Tabanlı Analiz Modelleri

Prevedello ve çalışma arkadaşları, yayımladıkları araştırmada, yapay zekânın kontrastsız beyin BT (Bilgisayarlı Tomografi) görüntülerinde kritik bulguların tespitindeki performansını değerlendirmiştir. Derin öğrenme algoritmalarının beyin kanaması, kitle etkisi ve hidrosefali tespitinde yüksek doğruluk gösterdiği; buna karşın akut iskemik inme bulgularında duyarlılığın daha düşük kaldığı bildirilmiştir. Beyin kanaması,

kitle etkisi ve hidrosefali için EAA: 0,91, şüpheli akut inme için EAA: 0,81 olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar, yapay zekâ modellerinin radyoloji iş akışında kritik bulguların erken tespiti, önceliklendirilmesi ve raporlama süreçlerinin hızlandırılmasında etkili bir destek aracı olabileceğini göstermektedir (12).

Li ve çalışma arkadaşları, bilgisayar destekli bir teşhis sisteminin kranial BT taramalarında subaraknoid boşluğun otomatik segmentasyonu ve subaraknoid kanama tespitindeki başarısını değerlendirmiştir. Otomatik yöntemle elde edilen sonuçlar manuel segmentasyonla %89 mekânsal örtüşme, %63 bağıl örtüşme ve %76 benzerlik indeksi ile yüksek uyum göstermiştir. Subaraknoid kanama tespitinde ise algoritma %100 duyarlılık, %92 özgüllük ve %91 doğruluk sağlamıştır. Bu sonuçlar, otomatik teşhis sistemlerinin subaraknoid kanama gibi acil müdahale gerektiren durumlarda hızlı tanı konulmasına ve klinik süreçlerin hızlandırılmasına katkı sunabileceğini göstermektedir (13). Ayrıca, Yuh ve çalışma arkadaşları, yayımladıkları araştırmada, travmatik beyin hasarı şüphesiyle çekilen beyin BT görüntülerini değerlendiren bilgisayar destekli bir algoritmanın performansını incelemiştir. 250 ardışık hastadan oluşan doğrulama grubunda, algoritmanın en az bir akut travmatik bulgu tespit etme duyarlılığı %98, negatif prediktif değeri %99 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, algoritmanın travmatik beyin hasarı taramalarında klinisyenleri destekleyebileceğini, ancak doğruluk ve özgüllüğü artırmak için ileri validasyon çalışmalarının gerekli olduğunu göstermektedir (14).

Xiao ve ekibi, travmatik beyin hasarı olan hastalarda orta hat şiftini otomatik olarak ölçen bir algoritmanın doğruluğunu ve prognostik değerini araştırmıştır. Modelin 5 mm üzerindeki şiftleri tespit etme duyarlılığı %94, özgüllüğü %100 olarak belirlenmiştir. Bu yaklaşım, özellikle acil tıp ve nöroşirürji pratiğinde klinik karar destek sistemlerine entegre edilerek, hızlı ve objektif değerlendirmelere olanak sağlamaktadır (15). Ayrıca, Olczak ve çalışma arkadaşları, derin öğrenme tabanlı yapay zekâ algoritmalarının ortopedik travma radyografilerinde kırık tespit performansını değerlendirmiştir. En başarılı model, kırık tespitinde %83 doğruluk oranına ulaşmış ve bu performans kıdemli ortopedi cerrahlarıyla benzer bulunmuştur. Bu bulgular, yapay zekânın ortopedik radyografi analizinde güvenilir bir destek sağlayabileceğini göstermektedir (16).

Lindsey ve ekibi, acil servis klinisyenlerinin radyografi görüntülerinde kırıkları tespit etme başarısını artırmak amacıyla derin öğrenme temelli bir model geliştirmiştir. Yapay zekâ desteği olmadan klinisyenlerin kırıkları doğru tanıma oranı %80,8, sağlam kemikleri doğru tanıma oranı %87,5 iken, yapay zekâ desteğiyle bu oranlar sırasıyla %91,5 ve %93,9'a yükselmiştir.

Ayrıca, hatalı tanı oranı neredeyse yarı yarıya azalmıştır. Bu çalışma, yapay zekâ destekli görüntüleme sistemlerinin acil tıp pratiğinde tanılabilirliği artırarak hasta güvenliği ve işlem hızında anlamlı katkılar sağlayabileceğini göstermektedir (17).

Bu derlemede, acil serviste triyaj, yatış ve görüntüleme süreçlerinde yapay zekâ uygulamalarının klinik karar destek sistemlerine katkısı ele alınmıştır. Bulgular, bu teknolojilerin nesnelliliği artırdığı, kritik hastaya doğru yaklaşımı güçlendirdiği ve mevcut iş yükünün daha verimli yönetilmesine yardımcı olduğunu göstermektedir. Özellikle ESI-3 düzeyindeki heterojen hastalarda riskin yeniden sınıflandırılması, doğal dil işleme destekli şikâyet analizi ve derin öğrenme tabanlı görüntü yorumlama sistemleri; klinik akışta hız, doğruluk ve güvenlik kazandırmaktadır. Görüntülemelerde derin öğrenme, beyin Bilgisayarlı Tomografide (BT) kanama, ödem ve hidrosefali gibi acil müdahale gerektirebilecek lezyonların tespitinde klinisyen performansına yaklaşımda, ortopedik kırık analizlerinde ise tanılabilir hataları anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Mevcut noktada yapay zekâ teknolojileri, acil tıp pratiğinde klinik karar destek aracı olarak giderek daha güçlü bir konuma yerleşmektedir. Ancak bu teknolojilerin potansiyelinden tam anlamıyla yararlanabilmek için gelecekte çok yönlü gelişmelere ihtiyaç vardır. Öncelikle, bugüne dek yapılan çalışmaların çoğu retrospektif tasarımlara dayanmakta olup; prospektif, çok merkezli, gerçek yaşam koşullarında yürütülecek validasyon çalışmaları kritik öneme sahiptir. Bu tür araştırmalar, modellerin farklı hasta popülasyonlarında ve farklı sağlık sistemlerinde ne derece genellenebilir olduğunu ortaya koyacaktır. Bununla birlikte, karar destek sistemlerinin EHR ("Electronic Health Records" - Elektronik Sağlık Kayıtları) ve PACS ("Picture Archiving and Communication System" - Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemi) altyapısına eş zamanlı uyarılar entegre edilmesi, klinisyenlerin iş yükünü azaltarak teknolojinin etkin kullanımını sağlayacaktır.

Geleceğe yönelik bir diğer önemli adım, modellerin açıklanabilirliğinin ve kullanıcı dostu ara yüzlerin geliştirilmesidir. Yapay zekânın kara kutu yapısı, klinisyen güvenini sınırlayabilmekte; bu nedenle şeffaflık, sonuçların görselleştirilmesi ve karar süreçlerinin izlenebilirliği ön plana çıkarılmalıdır. Ayrıca, sistemlerin etik ve hukuki çerçeveler içinde veri gizliliğini koruyacak biçimde tasarlanması, klinik uygulamada sürdürülebilirliğin temel koşuludur. Yapay zekâ modellerinde önyargıların ve sistematik hataların belirlenmesi, bu sorunlara yönelik sürekli kalite kontrol mekanizmalarının geliştirilmesi gerekmektedir. İleriye dönük olarak, triyajda dinamik risk skorlamaları, yatış kararlarında anlık kapasite yönetim sistemleri ve görüntü analizinde multimodal (BT

ve Magnetik Rezonans Görüntüleme klinik veri) entegre yaklaşımlar gündeme gelecektir. Özellikle acil servislerde artan başvuru hacmi ve personel kısıtlılığı göz önüne alındığında, yapay zekâ sistemleri klinisyenleri ikame etmekten ziyade, onların karar verme süreçlerini güçlendiren "ortak karar verici" rolünü üstlenecektir. Dolayısıyla, bu teknolojilerin yaygın klinik kullanımı için sadece teknik doğruluk değil, aynı zamanda organizasyonel adaptasyon, kullanıcı eğitimi ve hasta güvenliğini önceleyen kapsamlı stratejiler geliştirilmelidir.

Uygulama ve Entegrasyon İçin Öneriler

Prospektif doğrulama: Yapay zekâ modellerinin farklı hasta popülasyonlarında ve gerçek yaşam koşullarında test edilmesi, sistemlerin genellenebilirlik ve güvenilirliğini güçlendirmeye yardımcı olur.

Sistem entegrasyonu: Yapay zekâ tabanlı uyarıların elektronik sağlık kayıtları ve PACS altyapısına gerçek zamanlı biçimde yerleştirilmesi, klinik iş akışına kesintisiz entegrasyon sağlar.

Eğitim ve adaptasyon: Hekim ve hemşirelere yönelik kısa eğitim modüllerinin uygulanması, modellerin nasıl çalıştığının anlaşılmasını kolaylaştırır ve karar destek önerilerinin doğru yorumlanmasını sağlar.

Etik ve kalite: Veri gizliliğinin korunması, algoritmik önyargıların izlenmesi ve düzenli performans değerlendirmelerinin yapılması, yapay zekâ uygulamalarının hasta güvenliği açısından sürdürülebilir kullanımını destekler.

Sonuç

Yapay zekâ tabanlı karar destek sistemleri, acil servislerde hız, doğruluk ve güvenlik açısından önemli katkılar sağlamaktadır. Triage riskin etkin ayrıştırılması, yatış öngörüsünde erken planlama ve görüntülemelerde önemli patolojik verilerin hızlı saptanması; klinik verimlilik ve hasta güvenliği için ölçeklenebilir faydalar sunmaktadır. Gelecekte, bu sistemlerin prospektif doğrulama çalışmalarıyla desteklenmesi ve rutin klinik akışa standartlaştırılmış biçimde entegre edilmesi öncelikli olmalıdır.

Araştırmacıların Katkısı

Fikir/Kavram, Tasarım, Veri Toplama, Analiz ve Yorum, Makale Yazımı, yazarlar tarafından ortaklaşa yapılmıştır.

Çıkar Çakışması

Çalışmanın hazırlanırken, veri toplanması ve analizi, sonuçların yorumlanması, makalenin yazılması aşamalarında, herhangi bir çıkar çakışması bulunmamaktadır.

Maddi Destek

Çalışma ile ilgili, hiçbir şekilde kurum, kuruluş, kişiden maddi destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Almagharbeh HM, Alhamad H, Altarawneh M et al. A scoping umbrella review of artificial intelligence applications in emergency medicine: Current evidence and future directions. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2025;6(2):e13245.
2. Cameron A, Ibrahim A, McKay GA, Stark A, Lowe DJ. Predicting admission at triage: are nurses better than a simple objective score? *Emerg Med J*. 2017;34(1):2-7.
3. Levin S, Toerper M, Hamrock E, et al. Machine-learning-based electronic triage more accurately differentiates patients with respect to clinical outcomes compared with the emergency severity index. *Ann Emerg Med*. 2018;71(5):565-74.
4. Kwon J-M, Lee Y, Lee S, Park H, Park J. Validation of deep-learning-based triage and acuity score using a large national dataset. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205836.
5. Sitthiprawiat P, Wittayachamnankul B, Sirikul W, Laohavisudhi K. Development and internal validation of an AI-based emergency triage model for predicting critical outcomes in emergency department. *Sci Rep*. 2025;15:31212.
6. Choi A, Kim C, Ryoo J, et al. A pediatric emergency prediction model using natural language process in the pediatric emergency department. *Sci Rep*. 2025;15:3574.
7. Chang YH, Lin YC, Huang FW, et al. Using machine learning and natural language processing in triage for prediction of clinical disposition in the emergency department. *BMC Emerg Med*. 2024;24:237.
8. Zlotnik A, Castaño AM, Pérez Pérez MC, Gallardo-Antolín A, Montero Martínez JM. Building a decision support system for inpatient admission prediction with the Manchester Triage System and administrative check-in variables. *Comput Inform Nurs*. 2016;34(5):224-30.
9. Zhang X, Kim J, Patzer RE, Pitts SR, Patzer A, Schrager JD. Prediction of Emergency Department Hospital Admission Based on Natural Language Processing and Neural Networks. *Methods Inf Med*. 2017;56(5):377-89.
10. Handly N, Tennyson D, Li J, Chuirazzi DM, Venkat A. Evaluation of a hospital admission prediction model adding coded chief complaint data using neural network methodology. *Eur J Emerg Med*. 2015;22(2):87-91.
11. Das A, Ben-Menachem T, Cooper GS, et al. Prediction of outcome in acute lower-gastrointestinal haemorrhage based on an artificial neural network: internal and external validation of a predictive model. *Lancet*. 2003;362(9392):1261-6.
12. Prevedello LM, Erdal BS, Ryu JL, et al. Automated critical test findings identification and online notification system using artificial intelligence in imaging. *Radiology*. 2017;285(3):923-31.
13. Li YH, Zhao L, Hu QM, Li HW, Jia FC, Wu JH. Automatic subarachnoid space segmentation and hemorrhage detection in clinical head CT scans. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2012;7(4):507-16.
14. Yuh EL, Gean AD, Manley GT, Callen AL, Wintermark M. Computer-aided assessment of head computed tomography (CT) studies in patients with suspected traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2008;25:1163-72.
15. Xiao F, Lee C, Huang KC, Chiang IJ, Wong JM. Automated assessment of midline shift in head injury patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:785-90.
16. Olczak J, Fahlberg N, Maki A, et al. Artificial intelligence for analyzing orthopedic trauma radiographs: Deep learning algorithms—are they on par with humans for diagnosing fractures? *Acta Orthop*. 2017;88:581-6.
17. Lindsey R, Daluiski A, Chopra S, et al. Deep neural network improves fracture detection by clinicians. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(45):11591-6.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Derleme/Review

Menopoz: biyolojik nedenler, klinik sonuçlar ve kanıta dayalı yönetim***Menopause: biological causes, clinical consequences, and evidence-based management***

ID Yetkin Karasu

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Menopoz, kadınlarda en az 12 ardışık ay adet görmeme ile tanımlanan; çoğunlukla 45–55 yaş aralığında ortaya çıkan (ortanca $\approx$ 51 yıl) fizyolojik bir yaşam evresidir. Günümüzde yaşam süresinin uzamasıyla birlikte bu post-reproduktif dönem kadın hayatının üçte birine kadar uzayabilmekte, dolayısıyla klinik ve toplumsal etkisi belirginleşmektedir. Biyolojik olarak süreci tetikleyen temel mekanizma, fetal dönemde belirlenen ve yenilenmeyen oosit/folikül havuzunun yaşam boyu atrezisi ile oositlerin tüketilmesidir. Bu durum reproduktif yaşlanmayı somatik yaşlanmadan daha erken ve keskin hâle getirir. Evrimsel biyoloji açısından bir çok faydası olduğu görülse de menopoz kadın hayatının zor bir dönemidir. Klinik pratikte başlıca sorunlar vazomotor yakınmalar, uyku ve duygu durum bozuklukları, bilişsel şikâyetler, genitoüriner sendrom (GSM), kemik kaybı/osteoporoz ve kardiyometabolik risklerde artış etrafında toplanır. Yönetimde, uygun hastada hormon replasman tedavisi (HRT) vazomotor semptomlar için en etkili seçenektir; HRT'nin uygun olmadığı ya da tercih edilmediği durumlarda SSRI/SNRI, gabapentinoidler ve davranışsal yaklaşımlar değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: menopoz, over rezervi, hormon replasman tedavisi**Abstract**

Menopause is a physiological life stage defined by at least 12 consecutive months of amenorrhea, most commonly occurring between 45 and 55 years of age (median $\approx$ 51 years). With increasing life expectancy, this post-reproductive period can extend to one-third of a woman's life, amplifying its clinical and societal impact. Biologically, the process is driven by lifelong atresia and depletion of a fixed, non-renewable oocyte/follicle pool established in fetal life. This mechanism renders reproductive ageing earlier and steeper than somatic ageing. Although evolutionary biology points to several potential advantages of menopause at the population level, it remains a challenging period for many women. In clinical practice, the main concerns cluster around vasomotor symptoms, sleep and mood disturbances, cognitive complaints, genitourinary syndrome of menopause (GSM), bone loss/osteoporosis, and increased cardiometabolic risk. For management, hormone replacement therapy (HRT) is the most effective option for vasomotor symptoms in appropriately selected patients; when HRT is contraindicated or not preferred, SSRIs/SNRIs, gabapentinoids, and behavioral interventions are reasonable alternatives.

Keywords: menopause; ovarian reserve, hormone replacement therapy

Sorumlu Yazar*: Prof. Dr. Yetkin Karasu. Ankara Güven Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şimşek Sk., Remzi Oğuz Arık Mah., Ankara, Türkiye.

E-posta: dr.yetkinkarasu@gmail.com

Orcid: 0000-0002-0003-3502

Doi: 10.62351/gmhs.2025.0028

Gönderim: 21.09.2025 kabul: 20.11.2025

Giriş

Menopoz, kadınlarda en az 12 ardışık ay adet görmeme ile tanımlanan, over folikül rezervinin tükenmesi sonucu ortaya çıkan fizyolojik bir yaşam evresidir (1). Bu durum, oosit rezervinin tükenmesi ve buna eşlik eden hipo-östrojenemi ile karakterizedir (2). Menopozu yaratan temel neden, sabit ve yenilenmeyen bir oosit/folikül rezervinin zamanla dramatik biçimde azalmasıdır (3). İnsan dışısında oositler fetal hayatta oluşturulur ve doğumdan sonra yeni oosit üretilmez. Sikluslar boyunca her ay çok sayıda folikül rekrut olur, fakat bunların büyük kısmı atresiye gider; çoğu zaman yalnızca bir dominant folikül ovulasyona ulaşır. Rezerv kritik eşiğin altına düştüğünde, ovaryen geri bildirim aksı (hipotalamus–hipofiz–over) düzenli ovulasyonu sürdürmez ve menstrüasyon sonlanır (4).

Menopoz, memelilerde nadir bir özelliktir. İnsanlar ve birkaç dişli balina türü (özellikle katil balina, olasılıkla kısa yüzgeçli pilot balina) dışındaki memelilerde kalıcı post-reproduktif faz ya hiç yoktur ya da belirgin değildir (5). Bu nedenle menopozun memelilerde evrimsel bir arıza olup olmadığı speküle edilebilir. Arkeolojik ve demografik veriler, modern öncesi insan topluluklarında doğumda yaşam beklentisinin genellikle 20-30 yaş arasında olduğunu; erişkinliğe ulaşan bireylerin bir bölümünün 40–50 yaş aralığını görebildiğini düşündürür (6,7). Üst Paleolitik ile birlikte, özellikle yetişkin sağkalımında belirgin artışlar bildirilmiştir. Bu nedenle erken insansı atalar (homininler) için doğrudan kanıt sınırlıdır; ancak kısa ortalama ömür ve yüksek dışsal ölüm riski nedeniyle, sistematik bir post-reproduktif evrenin geniş popülasyonlarda baskın olmadığı düşünülür. Günümüzde sanayileşmiş toplumlarda ortalama yaşam süresi 70–80 yıl bandına yükselmiştir (8). Bu tarihsel artış, üreme sonrası (post-fertil) yaşam penceresini genişleterek menopoz fenomeninin görünürlüğünü artırmıştır. Diğer taraftan menopoz büyükanne etkileri, eş seçimi gibi süreçler ile türün hayatta kalmasında ve gen aktarımında evrimsel bir avantaj sağlıyor da olabilir. Örneğin geniş ölçekli foliküler atresinin genomik bütünlüğü zayıf gametleri engellediği düşünülür; bu, erken yaşlarda yüksek doğurganlık–düşük anöploidi şansını optimize eder. İleri yaşta gebeliğin artan biyolojik maliyeti karşısında, kaynakların mevcut yavrular/torunlar lehine yönelimi (büyükanne etkisiyle uyumun korunması) yaşam öyküsü açısından anlamlı olabilir (9).

Somatik ve reproduktif yaşlanmanın hız farkı, kadın üreme biyolojisinin özgün örgütlenmesine dayanır. Sinir iletimi, akciğer/böbrek ve kas-iskelet sistemi gibi somatik işlevler genellikle kademeli ve yaygın bir gerileme gösterirken, reproduktif yaşlanma kadınlarda orantısız biçimde erken

hızlanır (10). Bunun temelinde, in utero dönemde tamamlanan oogonia mitozu sonrasında yeni oosit üretilmemesi ve dolayısıyla oosit havuzunun yenilenememesi yatar (11). Uzun süreli meiotik arrest sırasında oositlerin profaz I evresinde on yıllarca beklemesi, zamanla DNA hasarı ve mitokondriyal dejenerasyonun birikmesine zemin hazırlar (12). Her menstrüel döngüde birden çok folikülün rekrute edilip çoğunun atrezik olması, rezervin hızla tükenmesine neden olur; bu süreçte anti-Müllerian hormonun azalması ve FSH'nin yükselmesi gibi endokrin geri bildirim değişimleri rekrutman eşiğini etkileyerek döngü düzensizliklerini hızlandırır. Yaşam-öyküsü (life-history) perspektifinden bakıldığında ise ileri yaşta gebeliğin biyolojik maliyeti arttıkça, sınırlı kaynakların yeni doğumlar yerine mevcut yavruların/torunların sağkalımına yönelmesi uyumsal bir strateji olarak belirebilir (12).

İnsan dışısında oosit sayısı fetal yaşamın ortasında (~20. hafta) ~6–7 milyona ulaştıktan sonra doğumda ~1–2 milyona, ergenlikte ~300–500 bine düşer; üreme dönemi boyunca ise yalnızca yaklaşık 400 oosit ovulasyona ulaşır, geriye kalanların neredeyse tamamı atreziktir (13). Bu kitlesel kaybın olası işlevleri arasında, hasarlı ya da genomik bütünlüğü zayıf oositlerin elenmesiyle yavru kalitesinin yükselmesini sağlayan “kalite kontrol” mekanizması; sınırlı sayıda seçilmiş folikülün endokrin eksenle uyumlu biçimde olgunlaşmasını güvenceye alan koordinasyon ve senkronizasyon (dominant folikül seçimiyle tekil ovulasyon); ve hem over stroması hem de bütüncül enerji bütçesi açısından gereksiz foliküler kitlenin metabolik yükünü azaltan kaynak ekonomisi sayılabilir. Bu birleşik çerçeve, reproduktif yaşlanmanın neden somatik yaşlanmadan daha erken ve keskin seyrettiğini biyolojik ve evrimsel düzeyde açıklar (14,15).

Kadınlarda oositler fetal yaşamda mayoz I'e girer ve profaz I evresinde on yıllarca—bazı oositler 30–40 yılı aşkın—bekler (16). Biyolojide benzersiz olan bu durum, “yarım kalmış” bir hücresel sürecin uzun süreli stabilitesini gerektirir. Zaman içinde bu denge, bir dizi moleküler ve doku düzeyi etkenle kırılabilir. Bu uzun meiotik arestin bir bedeli olarak kromozomlarda ayrılma kusurları, aneuploidi riskinde artış, DNA onarım kapasitesinde azalma ve DNA hasarları ortaya çıkar (17). Bu süreçte mitokondriyal hasar da birikebilir. Mitokondriyal DNA hasarları, oksidatif strese artış ve metabolik dengesizlik folikülü bir bütün olarak yıpratır (18). Zaman içerisinde folikül mikroçevresinde metabolik ihtiyaçların karşılanamaması gibi bir durum da gelişir (19). Oosit ve destek hücreleri arasındaki ilişkiyi kontrol eden gap junction aktivitesi bile azalır. Endokrin ve parakrin sinyallere verilen yanıtın kalitesinde dahi azalma görülür (20). Bu da folikül seçimi ve dominansı olumsuz etkiler (21,22). Tüm bunlar sonuçta artan hasar ve azalmış doğurganlık ile ilişkilidir.

Menopozun Evrimsel Nedenine Dair Üç Ana Hipotez ortaya atılmıştır. Mother (Anne) Hipotezine göre “Yaşlı dişiler yeni bir gebelik/doğumun getirdiği artmış riski almaz; enerjiyi mevcut yavruların sağkalımına aktarır. Böylece toplam genetik başarısını (uyumunu) artırır.” Reproductive Conflict (Üreme Çatışması) Hipotezine göre “Aynı sosyal grupta anne–gelin (ya da kayınvalide–gelin) çizgisinde kaynak rekabeti vardır. Yaşlı dişinin üremeyi bırakıp genç kuşağa destek vermesi, çatışma maliyetlerini azaltır ve grup/kin dengesi korunur.” Grandmother (Büyükanne) Hipotezine göre “Artık doğuramayan dişi, torunlarının hayatta kalmasına/beslenmesine aktif destek verir; böylece kapsayıcı uyumunu artırır ve genlerini dolaylı aktarır (23,24). Birlikte Okunduğunda: “Biyolojik başarısızlık değil, sosyal seçilimin ürünü” bu üç model, rakip olmaktan çok tamamlayıcıdır: Anne hipotezi üreme kesmenin bireysel risk–fayda mantığını, Üreme çatışması hipotezi akrabalar arası kaynak paylaşımı/çatışma dinamiklerini, Büyükanne hipotezi ise kapsayıcı uyum yoluyla post-reproduktif emeğin değerini açıklar. Bu çerçeve, menopozu over yetmezliğinin talihsiz bir sonucu olarak değil, sosyal–ekolojik bağlamda seçilimle şekillenmiş bir strateji olarak görmemizi sağlayabilir. Yani menopoz, bireysel doğurganlığın bitişi olsa da, soy başarısının maksimizasyonu için bir toplumsal iş bölümü stratejisidir.

Tıpkı insanlar gibi bu dişi balinalar da menopoz yaşar. Üreme dönemleri orta yaşta sonlanıyor; buna karşın onlarca yıl daha yaşıyorlar. Bu özellik, memeliler içinde son derece nadirdir ve insanlarla dikkat çekici bir yaşam–öyküsü yakınsaması sergiler. Üreme sonrası dişiler, artık kendi çocuklarını doğuramasa da torunlarının hayatta kalmasına ve kaynak bulmasına katkı sağlayarak genetik izlerini (kapsayıcı uyumlarını) sürdürebilir. Açlık yıllarında yaşlı, post-reproduktif dişilerin liderliği; göç, avlanma taktikleri ve “bellek” işlevi üzerinden grubun sağkalımını artırabilir. Bu “büyükanne etkisi”, kuşaklar arası üreme çatışmasının (kaynak rekabeti) azaltılmasıyla birlikte, post-reproduktif yaşamın uygulanabilir adaptif değerini açıklar (24).

Menopozu bugün için “geri çevirmek” mümkün değildir; ancak menopozu gidişin zamanlamasını etkileyebilen etmenler ve sonuçlarını yönetmeye yönelik etkili yaklaşımlar vardır. Öncelikle genetik zemin büyük ölçüde belirleyicidir: menopoz yaşı güçlü bir kalıtım bileşeni taşır ve aynı aile içinde gözlenen benzer yaşlar bunun ipucunu verir (25). Bunun yanında çevresel ve yaşam tarzına ilişkin etkenler kısmen değiştirilebilir niteliktedir. Örneğin sigara kullanımı menopoz yaşını genellikle daha erkene çeker (26). Kronik beslenme yetersizliği, belirgin düşük BKİ, ağır egzersiz ve kalıcı enerji açığı ovaryen aksı baskılayarak uzun dönemde rezerv üzerinde olumsuz etkilere

yol açabilir (27). Ayrıca bazı plastikleştiriciler ve solventler gibi endokrin bozuculara maruziyetin hızlandırıcı etkisinden kuşku duyulur; bu nedenle maruziyetin azaltılması prensip olarak savunulur (28). Jinekolojik ve iatrojenik etkenlerin de önlenabilir yönleri vardır: gereksiz ovaryen doku kaybına yol açabilen kist eksizyonları AMH/AFC değerlerinde düşüşe neden olabilir (29). Kemoterapi ve pelvise eş zamanlı radyoterapi gonadotoksiktir, bu nedenle uygun olgularda tedavi süresince GnRH agonisti ile over korunması ve/veya tedavi öncesi fertilitite prezervasyonu planlanmalıdır (30,31). Bilateral ooforektomi ise kaçınılmaz olarak cerrahi menopoza yol açar.

Menopoz tedavisi

“Menopoz geciktirilebilir mi?” sorusuna kanıta dayalı bir yanıt verecek olursak, yanıt olumsuzdur. Kombine oral kontraseptifler döngüleri düzenler ve semptomları azaltabilir; ancak ovaryen rezervi artırmaz ve menopoz zamanlamasını değiştirmez (32). Over rejenerasyonu iddiası taşıyan PRP, kök hücre uygulamaları veya mitokondri transferi gibi yaklaşımlar deneysel düzeydedir ve rutin olarak önerilmemelidir (33,34). Buna karşılık dolaylı bir strateji olarak “zamanı satın almak” mümkündür: sosyal/ fırsatçı vitrifikasyonla oosit veya embriyo dondurma, oosit kalitesini alındığı yaştaki düzeyde koruyarak menopoz girişini geciktirmese de gelecekte canlı doğum şansını muhafaza edebilir. Özellikle onko-fertilitite bağlamında ovaryen doku kriyoprezervasyonu giderek artan deneyimle uygulanmaktadır (35). Seçilmiş olgularda in vitro maturasyon (IVM) da bir seçenek olmakla birlikte başarısı merkeze ve olguya oldukça bağımlıdır (36). Kısacası, evrimsel biyolojiyi değiştiremiyoruz; fakat riskleri azaltarak zamanlamayı etkileyebilir, doğurganlığı ileride kullanmak üzere koruyabilir ve menopozu eşlik eden klinik sonuçları etkin biçimde yönetebiliriz.

“Sonucu yönetmek”: semptomlar, riskler ve yaşam kalitesi

Menopozun klinik yansımaları öncelikle vazomotor semptomlar, uyku bozukluğu, bilişsel yakınmalar ve genitoüriner sendrom (GSM) etrafında yoğunlaşır. Bu tabloda hormon replasman tedavisi (HRT) uygun hastada en etkili seçenektir; ancak endikasyon ve kontrendikasyonların titizlikle bireyselleştirilmesi şarttır (37,38). HRT’nin uygun olmadığı ya da tercih edilmediği durumlarda non-hormonal yaklaşımlar—SSRI/SNRI’lar, gabapentinoidler ve seçilmiş olgularda klonidin—semptom kontrolünde anlamlı rahatlama sağlayabilir (39,40). Bunlara uyku hijyeni ve davranışsal yöntemler eşlik etmelidir. GSM için birinci basamak, lokal östrojen preparatları ve/veya vajinal DHEA’dır; düzenli nemlendirici/lubrikant kullanımı da doku elastisitesi ve konforu artırır.

Uzun dönem sağlık hedefleri kemik, kardiyometabolik eksen ve pelvik taban işlevini kapsar. Kemik sağlığı için uygun aralıklarla DEXA izlemi, yeterli kalsiyum/D vitamini alımı ve düzenli direnç egzersizi önerilir; kırık riski yüksek hastalarda antiresorptif veya oste-anabolik tedaviler gündeme gelebilir (40). Kardiyometabolik açıdan kan basıncı, lipid profili ve gliseminin yakın takibi; buna eşlik eden uyku ve stres yönetimi temel koruyucu hamlelerdir. Pelvik taban semptomları (özellikle üriner yakınmalar) için pelvik taban fizyoterapisi hem non-invazif hem de etkili bir seçenektir (41,42).

Klinik pratikte temel amaç, oosit rezervini ve kalitesini korumaktır. Bunun için sigaranın bırakılması temel davranışsal adımdır. Overyen cerrahide doku-koruyucu tekniklerin benimsenmesi, özellikle kist cerrahisinde gereksiz doku çıkarımından kaçınılması AMH/AFC düşüşünü sınırlayabilir. Gonadotoksik tedavi planlanan hastalarda tedavi öncesi fertilitate prezervasyonu (oosit/embriyo veya uygun olguda over dokusu kriyoprezervasyonu) ve tedavi sırasında GnRH agonisti ile over koruması düşünülmelidir. Günlük yaşamda potansiyel endokrin bozuculara (ısıl yıpranmış plastik, bazı solventler, ağır metaller vb.) maruziyetin azaltılması makuldür. Ayrıca metabolik sağlığın (insülin direnci, tiroid düzensizlikleri, kronik inflamasyon) optimize edilmesi, doğrudan ve dolaylı faydalar sağlar.

Hormon replasman tedavisi (HRT)

HRT, menopozla birlikte düşen östrojenin (gerektiğinde progesteronla birlikte) fizyolojik dozlarda yerine konarak semptomları hafifletmeyi ve bazı uzun dönem riskleri azaltmayı amaçlayan bir yaklaşımdır (32,43). Uterusu olan kadınlarda endometriumun korunması için östrojen mutlaka bir progestojenle kombine edilmelidir; histerektomili hastalarda ise yalnız östrojen verilebilir. Uygulama yolu hastanın risk profili ve tercihine göre transdermal (plaster, jel, sprey), oral veya genitoüriner sendrom için lokal vajinal preparatlar şeklinde seçilir (44,45).

Tedavi, orta-şiddetli vazomotor yakınmaları (ateş basması, gece terlemesi, uyku bölünmesi) olanlarda, genitoüriner sendromda—burada birinci basamak çoğu zaman lokal östrojendir—, 40–45 yaş altı erken menopoz/POI olgularında (kemik ve kardiyovasküler koruma amacıyla) ve osteoporoz ya da yüksek kırık riski bulunanlarda özellikle semptom eşlik ediyorsa güçlü biçimde düşünülür (44). Kanıta dayalı yararlar arasında vazomotor semptomlarda en etkili tedavi oluşu, uyku ve yaşam kalitesinde belirgin düzelme; lokal östrojen veya vajinal DHEA ile lubrikasyon, elastisite ve vajinal pH'nın restorasyonu; sistemik HRT ile kemik kaybının azaltılması

ve vertebral-non-vertebral kırık riskinde azalma sayılabilir (46). Kombine rejimlerde kolorektal kanser riskinde küçük bir azalma sinyali bildirilmiştir (47). Bazı olgularda viseral yağlanma ve insülin direncinde ılımlı iyileşmeler görülebileceği de bunlar kişiden kişiye değişir ve birincil hedef değildir (48).

Riskler; doz, uygulama yolu, yaş ve başlama zamanına duyarlıdır. Meme kanseri açısından östrojen-progestin kombinasyonunda 3–5 yılı aşan kullanımla küçük bir risk artışı söz konusudur; histerektomili olgularda östrojen monoterapisinde artış izlenmez, hatta bazı çalışmalarda azalma sinyali rapor edilmiştir (49). Progesteron seçimi bu bağlamda önemlidir; mikronize progesteron veya didrogesteronla risk profili daha elverişli görünebilir (50). Uterusu olanlarda tek başına sistemik östrojen endometrium hiperplazisi/kanseri riskini artıracığından progestojenle koruma zorunludur (51). Venöz tromboembolizm ve inme riski oral formlarda daha yüksek olup, transdermal östrojen VTE açısından daha düşük-nötr bir profile sahiptir (52). Kardiyovasküler açıdan “zamanlama hipotezi” önem taşır: 60 yaşın altında ya da menopozdan itibaren 10 yıl içinde başlanması daha güvenli kabul edilir; geç başlangıç kardiyovasküler olay riskini artırabilir (50,53). Safra kesesi hastalığı riski özellikle oral östrojenle artabilir (54). Over kanseriyle ilişki küçük ve çelişkilidir; demans için ise 65 yaş ve sonrasında başlanan tedavilerde artış sinyali nedeniyle HRT bir önleme yöntemi olarak önerilmez (55).

Kesin kontrendikasyonlar arasında mevcut ya da şüpheli meme kanseri veya östrojen bağımlı malignite, açıklanamayan vajinal kanama, aktif ya da yakın zamanda geçirilmiş VTE, inme veya miyokard enfarktüsü, ciddi aktif karaciğer hastalığı ve gebelik yer alır (56). Dikkat gerektiren durumlar; özellikle oral östrojenle alevlenebilen aura tip migren (bu grupta transdermal yol tercih edilir), yüksek kardiyovasküler risk, kontrolsüz hipertansiyon, ağır hipertrigliseridemi, SLE/APS veya trombofili öyküsü ile endometriozis (nüks riski nedeniyle yeterli progestojen koruması) olarak özetlenebilir (56).

Rejim seçerken çoğu hasta için ilk tercih transdermal 17β-östradioldür (32). Endometrium korunması mikronize progesteronun sürekli ya da ardışık kullanımıyla veya bir LNG-IUS ile sağlanabilir (57). Erken postmenopozda ardışık rejimler çekilme kanamasına yol açabilirken, geç postmenopozda sürekli kombinasyon kanamayı genellikle ortadan kaldırır. Temel ilke en düşük etkin dozu seçmek ve bireysel titrasyon yapmaktır; tedavinin sabit bir üst süresi yoktur, semptom-risk dengesiyle her yıl yeniden değerlendirilerek sürdürülür, azaltılır veya sonlandırılır.

Güvenli izlem için başlangıçta kardiyovasküler risk değerlendirmesi, kan basıncı, beden kitle indeksi, lipid profili, yaşa uygun mamografik tarama ve gerekirse DEXA yapılır. İlk 3–6 ayda kontrol, ardından yıllık izlem uygundur; anormal uterin kanama gelişirse endometrium mutlaka değerlendirilmelidir. İlaç etkileşimleri genel olarak sınırlıdır; ancak karaciğer enzim indükleyicileri oral östrojen metabolizmasını etkileyebileceğinden dikkat gerektirir. Bu çerçevede, doğru hasta-doğru zaman-doğru yol üçlüsü sağlandığında HRT'nin yarar-risk dengesi güçlü bir klinik seçenek sunar.

Çıkar Çakışması

Çalışmanın hazırlanırken, veri toplanması ve analizi, sonuçların yorumlanması, makalenin yazılması aşamalarında, herhangi bir çıkar çakışması bulunmamaktadır.

Maddi Destek

Çalışma ile ilgili, hiçbir şekilde kurum, kuruluş, kişiden maddi destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Santoro N, Randolph JF, Allshouse A, et al. Menopause: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):1051–80.
2. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC, et al. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev.* 2009;30(5):465–93.
3. Maclaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med.* 2004;350(4):367–78.
4. Manson JE, Kaunitz AM, Shifren JL, et al. Menopause management getting clinical care back on track. *N Engl J Med.* 2023;388(13):1173–6.
5. Ellis S, Fricke H, Bender N, et al. The evolutionary puzzle of menopause. *Trends Ecol Evol.* 2022;37(6):507–20.
6. Gurven M, Kaplan H. Longevity among hunter-gatherers: a cross-cultural examination. *Popul Dev Rev.* 2007;33(2):321–65.
7. Hawkes K, O'Connell JF, Blurton Jones NG, et al. Grandmothers and the evolution of human longevity. *Am J Hum Biol.* 1998;10(4):385–95.
8. Crimmins EM, Zhang YS, Seeman TE, et al. Historical changes in life expectancy: Implications for health. *Annu Rev Public Health.* 2022;43:145–60.
9. Hawkes K. Grandmother effects. *Curr Biol.* 2010;20(21):R894–6.
10. Hale GE, Hughes CL, Burger HG, et al. Endocrine features of the menopausal transition. *Maturitas.* 2009;63(2):131–9.
11. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC, et al. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab.* 2022;33(10):685–97.
12. Gruhn JR, Zielinska AP, Costanzo V, et al. Oocyte aging and chromosomal instability. *Hum Reprod Update.* 2023;29(2):147–63.
13. Broekmans FJ, Knauff EA, te Velde ER, et al. Ovarian reserve tests. *Fertil Steril.* 2006;86(5):S223–33.
14. Richardson SJ, Nelson JF, Follicle D, et al. The biology of aging oocytes and follicles. *Reproduction.* 2021;162(6):F139–55.
15. Gosden RG, Laing SC, Felicio LS, et al. Ovarian aging in primates. *Biol Reprod.* 2000;62(6):1512–21.
16. Steuerwald N, Barritt JA, Adler R, et al. Mitochondrial DNA content of individual human oocytes correlates with implantation potential. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17(10):529–32.
17. Tilly JL. Apoptosis and ovarian function. *Rev Reprod.* 1996;1(3):162–72.
18. Bentov Y, Casper RF. The aging oocyte—can mitochondrial function be improved? *Fertil Steril.* 2013;99(1):18–22.
19. Grondahl ML, Yding AC, Meinertz H, et al. Oocyte quality and aging. *Mol Hum Reprod.* 2012;18(3):87–93.
20. Albertini DF. Oocyte–granulosa cell heterologous gap junctions are required for the coordination of nuclear and cytoplasmic meiotic competence. *Dev Biol.* 2000;226(2):167–79.
21. Plancha CE. Germ-Somatic Cell Interactions Are Involved in Establishing the Follicle Reserve in Mammals. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:674137.
22. Canipari R. Oocyte–granulosa cell interactions. *Hum Reprod Update.* 2000;6(3):279–89.
23. Griffith LG, Sheldon MR, Ferrante RS, et al. Menstruation: science and society. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):624–64.
24. Loprinzi CL. Chemotherapy-induced ovarian failure: manifestations and management. *Drug Saf.* 2005;28(5):401–16.
25. Laven JS. Genetics of Early and Normal Menopause. *Semin Reprod Med.* 2015;33(6):377–83.
26. Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Missmer SA, et al. Cigarette Smoking and Risk of Early Natural Menopause. *Am J Epidemiol.* 2018;187(4):696–704.
27. Várbíró S, Kósa B, Szabó M, et al. The Importance of Nutrition in Menopause and Perimenopause—A Review. *Nutrients.* 2023;16(1):72.
28. Nappi RE. Impact of climate and environmental change on the menopause. *Maturitas.* 2023;178:107825.
29. Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015;18(4):483–91.

30. Loprinzi CL. Chemotherapy-induced ovarian failure: manifestations and management. *Drug Saf.* 2005;28(5):401–16.
31. Madsen BL, Giudice L, Donaldson SS, et al. Radiation-induced premature menopause: a misconception. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(5):1461–4.
32. Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):1–15.
33. Seckin S, Ramadan H, Mouanness M, et al. Ovarian response to intraovarian platelet-rich plasma (PRP) administration: hypotheses and potential mechanisms of action. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(1):37–61.
34. Hoang VT, Nguyen HP, Nguyen VN, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for the management of female sexual dysfunction. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:956274.
35. Oktay KH, Marin L, Petrikovsky B, et al. Delaying Reproductive Aging by Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation. *Trends Mol Med.* 2021;27(8):753–61.
36. Silber SJ, Goldsmith S, Castleman L, et al. In Vitro Maturation, In Vitro Oogenesis, and Ovarian Longevity. *Reprod Sci.* 2024;31(5):1234–45.
37. Cameron CR, Cohen S, Sewell K, et al. The Art of Hormone Replacement Therapy in Menopause Management. *J Pharm Pract.* 2024;37(3):736–40.
38. Troia L, Martone S, Morgante G, et al. Management of perimenopause disorders: hormonal treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(3):195–200.
39. Magraith K, Jang C. Management of menopause. *Aust Prescr.* 2023;46(3):48–53.
40. Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F, et al. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101551.
41. Marcellou EG, Stasi S, Giannopapas V, et al. Effect of pelvic floor muscle training on urinary incontinence symptoms in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2025;304:134–40.
42. Russo E, Caretto M, Giannini A, et al. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: An EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2021;143:223–30.
43. Gu Y, Han F, Xue M, et al. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system. *BMC Womens Health.* 2024;24(1):60.
44. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003731.
45. Rozenberg S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101577.
46. Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE, et al. Management of Menopausal Symptoms: A Review. *JAMA.* 2023;329(5):405–20.
47. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, et al. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4542–7.
48. Bitoska I, Krstevska B, Milenkovic T, et al. Effects of Hormone Replacement Therapy on Insulin Resistance. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016;4(1):83–8.
49. Hodis HN, Mack WJ. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Reduction of All-Cause Mortality. *Cancer J.* 2022;28(3):208–23.
50. Mehta J, Kling JM, Manson JE, et al. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:564781.
51. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation.* 2023;147(7):597–610.
52. Morris G, Talaulikar V. Hormone replacement therapy in women with history of thrombosis. *Post Reprod Health.* 2023;29(1):33–41.
53. Prabakaran S, Schwartz A, Lundberg G, et al. Cardiovascular risk in menopausal women. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12:20420188211013917.
54. Xiang H, Wang L, Sun L, et al. The risk of ovarian cancer in hormone replacement therapy users. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1414968.
55. Lee SR, Cho MK, Cho YJ, et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med.* 2020;26(2):69–98.
56. Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy - Current recommendations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;81:8–21.
57. Xiang H, Wang L, Sun L, et al. Hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer: A review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1414968.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Guven Medical and Health Sciences

Guven Medical and Health Sciences - Güven Tıp Bilimleri

Tıp dergilerine gönderilecek derlemeler standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri <https://www.gms.org.tr/> internet adresinde bulabilirsiniz. Tüm metinler, <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> adresinde bildirildiği üzere, biyomedikal dergilere gönderilen makalelerin uyması gereken standartlara uygun olmalıdır.

Amaç ve kapsam

"Guven Medical Sciences", hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan, Güven Eğitim ve Sağlık Vakfı'na ait bir dergidir. Hedefimiz ulusal ve uluslararası bir platformda, hastalıkların teşhis ve tedavisinde, yenilikler içeren, güncel, yüksek kalitede, bilimsel derlemeler yayınlamaktır. Yılda üç kez çıkar. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar konsültanlar tarafından, öncelikle, medikal, sağlık yönetimi ve sağlık politikaları, sağlıkta kalite, hasta güvenliği, hasta odaklılık, hekim ağırlıklı sağlık yönetimi makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org adresinden ulaşılabilir) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilir. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez.

On-line Derleme gönderimi: Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri <https://www.gms.org.tr/tr> adresinden yapılmaktadır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi bu internet adresinden edinilebilir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir. Makalelerin "full-text" pdf formuna yayımlandıktan sonra <https://www.gms.org.tr/tr> linkinden ulaşılabilir. Dergi başvuru, değerlendirme, yayım aşamalarında hiç bir ücret talep etmemektedir.

Açık erişim politikası

Guven Medical Sciences açık erişimi olan bir dergidir. Hakemli araştırma literatürüne "açık erişim" ile, herhangi bir kullanıcının (okurlar, kütüphaneler, kurumlar ve kuruluşlar) okumasına, indirmesine, kopyalamasına, dağıtmasına, yazdırmasına, arama yapmasına veya bu makalelerin tam metinlerine bağlantı vermesine, dizinleme için taramasına, yazılma veri olarak aktarmasına veya mali, hukuki veya teknik engeller olmadan başka herhangi bir yasal amaç için kullanmasına izin vererek halka açık internet üzerinden ücretsiz erişimi kastediyoruz. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen derlemeler aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, derleme değerlendirme ve yayım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır. Güven Tıp Bilimleri Dergisi Budapeşte, Berlin, and Bethesda açık erişim beyannameleri kapsamında tanımlanan açık erişim modeli altındaki tüm yazıları yayınlamaktadır. Makalelerin tam içeriği, herhangi bir ücret veya başka bir kısıtlama olmaksızın herkes tarafından ücretsiz olarak kullanılabilir.

Güven Tıp Bilimleri Dergisi'nin tüm içeriği, telif hakkı tamamen yayıncıya devredilmiş olsun veya olmasın herhangi bir ortamda sınırsız kullanıma, dağıtım ve çoğaltmaya izin veren Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) altında dağıtılmaktadır. Açık erişim, gerçek bir sınırsız fikir ve bilim alışverişidir. Açık erişim yayıncılığı, hem yazar hem de okuyucu olarak rollerinizde size fayda sağlar. Açık erişimin avantajları şunlardır:

Yayınlanan tüm makaleler, dünyanın herhangi bir yerindeki tüm okuyuculara ücretsiz olarak sunulmaktadır. Çalışmanızın açık erişim altında ücretsiz olarak yayınlanması, makaleleriniz için daha fazla alıntı yapılması ve çalışmanızın etkisinin artması anlamına gelmektedir. Yazarlar ayrıca, açık erişim altında yayınlanan diğer araştırmacıların çalışmalarından da yararlanırlar. Bunlar ücretsiz olarak indirilebilir ve okunabilir ve size en yeni, hakemli araştırma bilgileri ücretsiz olarak sunulur. Akademik toplulukta herkesin araştırmanızın sonuçlarına anında ve ücretsiz erişimi vardır. Açık erişim altında yayınlanan derlemelere tamamen alıntı yapılabilir.

Yazarlara Bilgi: Yazıların tüm bilimsel sorumluluğunu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi adının kısaltması: Guven Med Health Sci

Yazışma adresi: Yazılar e-mail yoluyla sorumlu yazar tarafından, <https://www.gms.org.tr/tr> linkine girip kayıt olduktan sonra gönderilmelidir.

Derleme dili: Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilmelidir. Türkçe yazılan yazılarda düzgün bir Türkçe kullanımı önemlidir. Bu amaçla, Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu yazım dilinde esas alınmalıdır.

Derlemenin başka bir yerde yayımlanmamıştır ibaresi: Her yazar derlemenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. 400 kelimeden az özetler kapsam dışıdır. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir. Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal, vb.) yazarlara aittir.

Değerlendirme Süreci: Dergiye gönderilen yazılar format ve plagiarism açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Yazarlara verilen talimatlara uymayan veya derginin kapsamı dışında kalan yazılar, hakem değerlendirmesi yapılmadan baş editör tarafından reddedilebilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Derlemelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, sunulan materyalin önemine, orijinalliğine ve geçerliliğine bağlıdır. Güven Tıp Bilimleri Dergisi'nin çift-kör hakemlik ilkeleri gereğince yazarların ve hakemlerin isimleri birbirleri tarafından bilinmez. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Derlemenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılamaz. Bir makalenin yayınlanması kabul edildikten sonra, yani hakem tarafından önerilen düzeltmeler tamamlandıktan sonra, yazarın editör tarafından kabul edilen makaleden sapma teşkil eden değişiklikler yapmasına izin verilmeyecektir. Yayınlanmadan önce, ilk düzelti düzeltmeler için her zaman yazarlara gönderilir. Son baskı sırasında bizim ihmalemizden kaynaklanan hatalar veya eksiklikler, daha sonraki bir sayının yazım hataları bölümünde düzeltilenektir. Bu, ilk düzeltide yazar tarafından düzeltilmeden bırakılan hataları içermez.

Yayıma kabul edilmesi: Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

Yayın hakları devri: <https://www.gms.org.tr/tr> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir. Web sitesinde yer alan telif hakkı devri formu tüm yazarlar adına sorumlu yazar tarafından imzalanmalı ve gönderilen tüm yazılara ekli etmelidir. Lütfen ilave telif hakkı ayrıntıları için formu bakınız. (copyright transfer form) Makale gönderildikten sonra yazarların eklemesi/çıkarması veya yazar sırasının değiştirilmesi mümkün değildir. Yazarlar bunu yaparsa gönderimleri iptal edilecektir. Yazarlar, bilimsel ve etik standartlara ve sorumluluklara uyduklarını ve bu konuda şüphe olması durumunda editörlerin herhangi bir sorumluluk taşımayacağını onaylarlar.

Derleme genel yazım kuralları: Yazılar Microsoft Word programı (7.0 ve üst versiyon) ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New roman olmalıdır. "System International" (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimelerin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe yazılarda %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, Öz sayfasından sonraki sayfalar numaralandırılmalıdır.

Düzeltilmeler, Geri Çekmeler ve Endişe İfadeleri: Derlemelerin, dürüst gözlemlere dayalı çalışma hakkında rapor verdiği varsayılmaktadır. Ancak, zaman zaman elde edilen bilgiler bununla çelişebilir. Bu tür durumlarda Güven Tıp Bilimleri Dergisi düzeltmeler, geri çekmeler ve endişe ifadeleri konusunda Yayın Etiği Komitesi yönergelerini uygular.

Guven Medical and Health Sciences

Düzeltilmeler: Yayınlanan makalelerdeki hatalar, bir yazım hatası şeklinde bir düzeltmenin yayınlanması ile belirlenebilir. Yazıların, yayınlanır yayınlanmaz okunup alıntı yapılabileceği için, daha sonra yapılacak herhangi bir değişiklik, potansiyel olarak önceki versiyonu okuyup alıntı yapanları etkileyebilir. Güven Tıp Bilimleri dergisi, yazarlarına, içeriğin doğruluğundan emin olmak amacıyla yayınlanmadan önce makale kanıtlarını gözden geçirme fırsatı sunar. Bir yazım hatası veya düzeltme yayınlanmak, okuyucuların değişiklik hakkında bilgi edinme olasılığını artırır ve ayrıca değişikliğin özelliklerini açıklar. Yazım hatası ve düzeltme, numaralı bir sayfada yayınlanacaktır ve Derlemenin alıntısını içerecektir. Bu düzeltmelerin bir hatayı gidermek için yetersiz kaldığı durumlar, Baş Editör tarafından durum bazında ele alınacaktır. Yeni bilimsel araştırmaların normal seyrinden kaynaklanan yetersizlikler bunun kapsamı dışında olup herhangi bir düzeltme veya geri çekme gerektirmeyecektir.

Derleme Geri Çekme: Çoklu gönderim, sahte yazarlık iddiaları, intihal, verilerin hileli kullanımı veya benzerleri gibi mesleki etik kuralların ihlalleri. Gönderim veya yayındaki hataları düzeltmek için bazen geri çekme uygulaması kullanılacaktır. Bir makalenin yazarları veya editörü tarafından bilim camiasının üyelerinin tavsiyesi üzerine geri çekilmesi, uzun zamandır bilim dünyasında ara sıra görülen bir durum olmuştur. Geri çekme uygulamalarıyla ilgili standartlar, bir dizi kütüphane ve bilimsel kuruluş tarafından geliştirilmiştir ve bu en iyi uygulama, derleme geri çekme konusunda Güven Tıp Bilimleri dergisi tarafından benimsenmiştir:

Yazarlar ve/veya editör tarafından imzalanan "Geri Çekme: [yazı başlığı]" başlıklı bir geri çekme notu, derginin bir sonraki sayısında sayfa numarası verilmiş bölümde yayınlanacak ve içindekiler listesinde yer alacaktır. Elektronik versiyonda, derlemeye bir bağlantı yapılacaktır. Çevrimiçi yazılardan önce, geri çekme notunu içeren bir ekran gelecektir. Bağlantı bu ekrana gider; okuyucu daha sonra makalenin kendisine geçebilir. Derleme, pdf dosyasında her sayfada "geri çekildiğini" belirten bir filigran dışında değiştirilmeden korunacaktır.

Derlemenin Çıkarılması: Çok sınırlı sayıda duruma mahsus olmak üzere, online veri tabanından bir makalenin kaldırılması gerekebilir. Bir makale açıkça iftira niteliğindeyse, başkalarının yasal haklarını ihlal ediyorsa, yargı sürecindeyse veya geçerli bir sebep ile ileri de yargı sürecine tâbi tutulacağına dair kuşku uyandırıyorsa ya da içeriğindeki bilgilere göre davranıldığında ciddi medikal risk teşkil ediyorsa veri tabanından kaldırılır. Bu gibi durumlarda, metaveri (Başlık ve Yazarlar) korunurken, ilgili yazı metni derleminin yasal nedenlerle kaldırıldığını gösteren bir ekranla değiştirilecektir.

Derlemenin Değiştirilmesi: Yazının içeriğine uyulması halinde ciddi sağlık riski teşkil edeceği durumlarda, Derlemenin yazarları kusurlu yazının geri çekilmesini ve düzeltilmiş haliyle değiştirilmesini talep edebilir. Bu gibi durumlarda geri çekme prosedürleri uygulanacaktır; ancak normalden farklı olarak, veritabanı geri çekme bildirimi düzeltilmiş yeniden yayınlanmış derlemenin erişim linkini ve ilgili dokümanın geçmişini yayınlayacaktır.

Kaygı İfadeleri: Gönderilen veya yayınlanan bir yazının dürüstlüğü ya da doğruluğu konusunda önemli kuşklar ortaya çıktığında, genellikle yazarların sponsor kurumu başta olmak üzere ilgili durumun yeterince ele alınmasını sağlamak Baş Editörün sorumluluğundadır. Normal şartlarda soruşturmayı sürdürmek veya bir karara varmak Baş Editörün sorumlulukları arasında değildir. Baş Editör sponsor kurumun kararından ivedilikle haberdar edilmelidir ve düzmece bir makalenin yayınlandığını anlaşıldığı durumlarda geri çekme beyanı basılmalıdır. Buna alternatif olarak Baş Editör eserin dürüstlük ve doğruluğuna dair kaygı ifadesi yayınlamayı tercih edebilir.

Geri Çekme: Yayınlanmak üzere kabul edilmeden önce derlemeler ilgili yazarlar tarafından geri çekilebilir. Kabul edilirse, bu durum yazının eski sürümünü temsil eden ve bazı durumlarda hata içeren veya yanlışlıkla iki kez gönderilmiş olan Basında Yayınlanan derlemeler için geçerlidir. Nadiren de olsa makaleler birden fazla gönderim, sahte yazarlık iddiaları, intihal, verilerin hileli kullanımı ve benzeri mesleki etik kuralları ihlalleri teşkil edebilir. Hata içeren, başka yayınlanmış yazıların kazaan kopyası olduğu belirlenen veya editörlerin görüşüne göre dergi yayıncılık etiği yönergelerimizi ihlal ettiği tespit edilen (çoklu gönderim, asılsız yazarlık iddiaları, intihal, verilerin hileli kullanımı vb.) derleme Güven Tıbbi Bilimler dergisinden "geri çekilebilir". Dergide yayınlanmış derlemeler geri çekilemez.

Olası Usulsüzlük İddialarına Yanıt Verme (Açıklık Politikası): Tüm usulsüzlük iddiaları durumu editör yardımcılarına danışarak gözden geçirecek olan Baş Editöre iletilecektir. Genellikle ilk bilgi toplama esnasında ilgili taraflardan yazılı olarak durumu ve koşullarını açıklamaları istenecektir. Yönetimlere veya teknik konulara dair hususları içeren bir usulsüzlük soruşturması esnasında Baş Editör tarafların kimliğinden habersiz uzmanlara veya suçlamalar bir editör hakkında ise dış bir editör uzmana gizli olarak danışılabilir. Baş Editör ve yardımcı editörler makul bir kişinin usulsüzlük olasılığına inanmasına sebebiyet verecek yeterli kanıt olup olmadığına dair bir karara varacaklardır. Amaçları, fiili usulsüzlüğün gerçekleşip gerçekleşmediğini veya bu durumun kesin ayrıntılarını belirlemek değildir.

İlgili iddialar yazarlar hakkında ise, yukarıda belirtilen süreç yürütülürken söz konusu makalenin hakem değerlendirmesi ve yayın süreci durdurulacaktır. Yazarlar makalelerini geri çekse bile yukarıda belirtilen inceleme tamamlanacaktır ve aşağıdaki yanıtlar dikkate alınacaktır. İlgili iddialar hakemler veya editörler hakkında ise, iddialar araştırılırken ilgili kişiler değerlendirme süreçlerinden alınarak yerlerine başka kişiler getirilecektir. Daha fazla bilgi için "Kullanışlı Linkleri" ziyaret edebilirsiniz.

Veri Paylaşım Politikası: Güven Tıbbi Bilimler dergisi bir klinik araştırmaya katılırken yazarların veri paylaşım beyanı formu doldurmasını ve bir veri paylaşım planı kaydetmelerini talep etmektedir. ICMJE'nin veri paylaşım beyanı politikası, yazarların randomize klinik deneyler için bir veri paylaşım beyanı bildirmesini zorlu kılmaktadır. ICMJE'nin klinik araştırmaya kayıt politikasına dair detaylı bilgiye (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) adresinden erişilebilir. Bu duruma uygun olarak, veri paylaşım beyanları aşağıdaki hususları içermelidir:

Bireysel kimliği belirsiz katılımcı verilerinin (veri sözlükleri dahil olmak üzere) paylaşılıp paylaşılmayacağı,

Özellikle hangi verilerin paylaşılacağı,

Ek belgelerin erişime açık olup olmayacağı (örn. araştırma protokolü, istatistiksel analiz planı vb.)

Verilerin ne zaman ve ne kadar süreyle kullanılabilir olacağı,

Verilerin hangi erişim kriterlerine göre paylaşılacağı (kiminle, ne tür analizler için, ve hangi mekanizma ile)

Yukarıda yer alan hususlar dahilinde verinin paylaşılıp paylaşılmayacağını belirtecek şekilde, yazarlar makale beyanı esnasında veri paylaşım beyanını sağlamalıdır.

Bu gereklilikleri karşılayan veri paylaşım beyan örnekleri için <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> web sayfasını ziyaret edebilirsiniz.

Ortak verileri kullanan ikincil analizlerin yazarları, kullanımların verilerin toplanılma aşamasında anlaşmaya varılan (varsa) şartlara uygun olduğunu beyan etmelidir. Ayrıca veriyi üreten ve desteklediği diğer çalışmaların gerçekleşmesini mümkün kılan şahıslara itibar verilebilmesi için özel ve kalıcı tanımlayıcısıyla birlikte veri kaynağı referans gösterilmelidir. İkincil analizlerin yazarları kendi çalışmalarının daha önceki analizlerden tam olarak nasıl farklı olduğunu açıklamalıdır. Buna ek olarak, klinik araştırma veri setlerini oluşturan ve paylaşan kişiler de aynı şekilde takdir edilmelidir. Başkaları tarafından toplanan verileri kullananlar, verileri toplayanlarla işbirliği yapmalıdır. İşbirliği her zaman mümkün ya da pratik olmadığından veya arzu edilmeyeceğinden verileri oluşturan kişilerin çabaları takdir edilmelidir.

İstatistiksel Bilgi: İstatistiksel yöntem kim olduğundan bağımsız olarak okuyucunun orijinal veriye ulaşabileceği ve sonuçları anlayabileceği şekilde raporlanmalıdır. Kullanılan terimler, kısaltmalar, semboller, bilgisayar programları ve istatistiksel yöntemlerin tümü tanımlanmalıdır.

Sonuçlar raporlanırken, özellikle ortalama değerler ve yüzdelere belirtilirken, virgülden sonra iki basamağa yer verilmelidir (112.2 yerine 112.20 veya 112.21). P, t, Z değerleri bu duruma istisnadır ve virgülden sonra sayı üç basamaklı olmalıdır (p < 0,05 yerine p = 0,001).

Kısaca tam sayılar dışında virgülden sonra iki basamak, p, t, z, F, Ki-kare gibi istatistiksel değerlerden sonra üç basamak verilmelidir. Değerin yüzde birden veya binde birden küçük olduğu durumlarda p değerlerini sunarken, test istatistikleriyle birlikte tam p değeri verilmelidir (sırasıyla p < 0.01 veya p < 0.001 verilmelidir).

Guven Medical and Health Sciences

Yayın Sıklığı: Guven Medical Sciences, yılda üç kez yayımlanır.

Makalenin Hazırlanması

Ön Yazı: Güven Tıbbi Bilimler dergisi, yazarların derleme ile ilgili çıkar çatışması oluşturabilecek herhangi bir ticari ilişkiyi (örn. istihdam, doğrudan ödemeler, hisse senetleri, avans ödemeler, danışmanlık, patent lisanslama düzenlemeleri veya ücret) "ön yazı" içinde açıklamalarını şart koşmaktadır. Çalışmayı destekleyen tüm finansal kaynakları bir dipnotta belirtilmelidir. Ayrıca yazarlar, makaledeki içeriğin daha önce yayınlanmadığını ve hiçbirinin şu anda başka bir yerde yayınlanmak üzere değerlendirilmediğini belirtmelidir. 400 kelimelik veya daha kısa uzunlukta özet yazıları hariç olmak üzere, bu duruma her türden sempozyum, bildiri, kitap, davetle yayınlanan makale ve ön yayınlar dahildir.

Stil ve Format: Makaleler, Times New Roman yazı tipinde, sayfanın her tanından 3 cm boşluk bırakılarak çift satır arağıyla yazılmalıdır. Makalenin başlık sayfası, kaynaklar, tablolar vb. dahil olmak üzere her sayfası numaralandırılmalıdır. Makalenin tüm nüshalarında her ardışık sayfada 1'den başlayarak satır sayıları bulunmalıdır.

Semboller, Birimler ve Kısaltmalar: Dergi genel olarak Scientific Style and Format, The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers, Council of Science Editors, Reston, VA, USA (7th ed.) el kitabında yer verilen kurallara uymaktadır. Eğer $\times$, μ , η , or v gibi semboller kullanılırsa, ekleme Word'ün semboller menüsü kullanılarak yapılmalıdır. Sembol menüsünden derece sembolleri ($^{\circ}$) kullanılmalıdır, üst simge o harfi veya 0 rakamı değil. X harfi değil, çarpma sembolleri ($\times$) kullanılmalıdır. Sayılar ve birimler (örn. 3 kg) ve sayılar ile matematiksel simgeler (+, -, $\times$, <, >) arasına boşluk konulmalıdır, ancak sayılar ile yüzde simgeleri (örn. %45) arasına boşluk konulmamalıdır. Uluslararası Birimler Sistemi kullanılmalıdır. İlk kullanıldığı yerde tüm kısaltmalar ve akronimler tanımlanmalıdır. Kullanılan et al., in vitro, veye in situ gibi Latince terimler italik yazılmamalıdır.

Yazının bölümleri

1. Sunum sayfası: Yazının Guven Medical Sciences'de yayınlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda Derlemenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, maddi destek ve çıkar ilişkisi durumu belirtmelidir.

2. Başlık sayfası: Sayfa başında gönderilen Derleme kategorisi belirtilmeli, sorumlu yazar bilgileri (isim, kurum, iletişim, orcid), Başlık ve kısa başlık eklenmelidir.

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (runing title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir. Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1' den itibaren numaralandırılıp, unvanları, çalıştıkları kurum, klinik ve şehir yazar isimleri altına eklenmelidir. Bu sayfada "sorumlu yazar" belirtilmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Derleme dosyası: (Yazar ve kurum isimleri bulunmamalıdır)

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (runing title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir.

Öz: Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. , Derlemelerde 300 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)" e uygun olarak verilmelidir. (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com). Bulunamaması durumunda birebir Türkçe tercümesi verilmelidir.

Metin bölümleri: Giriş, içerik, Sonuç olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır.

Etik kurallar:Yazarlar yazılarının etik bilimsel kanuni vb tüm içeriğinden sorumludur. Eğer tıbbi kayıtlar ve fotoğraflar kullanılacaksa hastadan rıza formu alınmalı ve bu durum derlemenin sonunda açık şekilde beyan edilmelidir. GMS dergisine gönderilen yazıların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise derlemenin sonunda Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını açık ve net olarak belirtmelidirler..

Teşekkür yazısı: Varsa kaynaklardan önce yazılmalıdır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Derleminin sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları "Cumulated Index Medicus" ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının derlemelerde 60 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin (4,5). Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir. Kaynaklar güncel olmasına özen gösterilmelidir.

Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Şekiller: Her biri ayrı bir görüntü dosyası (jpg) olarak gönderilmelidir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Özpolat B, Gürpınar ÖA, Ayva EŞ, Gazıyağcı S, Niyaz M. The effect of Basic Fibroblast Growth Factor and adipose tissue derived mesenchymal stem cells on wound healing, epithelization and angiogenesis in a tracheal resection and end to end anastomosis rat model. Turk Gogus Kalp Dama 2013; 21: 1010-19.

Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Guven Medical and Health Sciences

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In: Principles of Addiction Medicine, Graham AW, Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag; 1988:45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatrics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Bilimsel sorumluluk beyanı: Kabul edilen bir makalenin yayımlanmasından önce her yazar, araştırmaya, içeriğinin sorumluluğunu paylaşmaya yetecek boyutta katıldığını beyan etmelidir. Bu katılım şu konularda olabilir:

- a. Deneylerin konsept ve dizaynlarının oluşturulması, veya verilerin toplanması, analizi ya da ifade edilmesi;
- b. Makalenin taslağının hazırlanması veya bilimsel içeriğinin gözden geçirilmesi
- c. Makalenin basılmaya hazır son halinin onaylanması.

Yazının bir başka yere yayın için gönderilmediğinin beyanı: "Bu çalışmanın içindeki materyalin tamamı ya da bir kısmının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, ve halihazırda da yayın için başka bir yerde değerlendirilmediğini beyan ederim. Bu, 400 kelimeye kadar olan özetler hariç, sempozyumlar, bilgi aktarımları, kitaplar, davet üzerine yazılan makaleler, elektronik formatta gönderimler ve her türden ön bildirileri içerir."

Sponsorluk beyanı: Yazarlar aşağıda belirtilen alanlarda, varsa çalışmaya sponsorluk edenlerin rollerini beyan etmelidirler:

Kontrol listesi:

1. Editöre sunum sayfası (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır)
2. Başlık sayfası (Makale başlığı Türkçe ve İngilizce/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar iletişim, e posta, tüm yazar orcid numaraları,)
3. Makalenin metin sayfası (Makale başlığı Türkçe ve İngilizce/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Öz/anahtar kelimeler, Abstract/keywords, giriş makale metni sonuç, kaynaklar, tablo ve şekil başlıkları, tablolar, şekiller)
4. Şekiller en az 300 dpi çözünürlükte gönderilmelidir.