

TIBBİ FARMAKOLOJİ ALANINDA ÖZGÜN BİLİMSEL KONULAR

Editör
ALİ BİLGİLİ



BİDGE Yayınları

Tıbbi Farmakoloji Alanında Özgün Bilimsel Konular

Editör: ALİ BİLGİLİ

ISBN: 978-625-8567-60-1

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Bu bölümde antimikrobiyal dirençle mücadelede farmakodinamik yenilikler, zaman ve konsantrasyon bağımlı etki modelleri ele alındı. Sonuç olarak farmakodinamik temelli antimikrobiyal yönetim; mikrobiyolojik verinin, hastanın fizyopatolojisinin ve ilacın kimyasal özelliklerinin entegre edildiği çok disiplinli bir süreçtir. Geleceğin tedavisi, "ilacı ver ve bekle" değil, "hedefi belirle, dozu optimize et ve ölç" algoritması üzerine kurulacaktır düşüncesiyle kapsamlı bilgilere yer verildi.

Menopoz, kadınların ömürlerinin üçte birinden fazlasını kapsayan ve fizyolojik değişimlerin uzun vadeli sağlık sonuçlarını derinden etkilediği bir süreçtir. Menopozal hormon tedavisi her kadına verilecek standart bir tedavi olmamalıdır. Her kadın için semptomların türüne, şiddetine ve kişisel risk faktörlerine göre bireyselleştirilmiş, kişiye özel planlanmış bir süreç olarak yönetilmemesi gerektiği özgün bilimsel kaynaklar eşliğinde ele alındı.

Tirozin kinaz inhibitörleri, modern onkolojinin temel tedavi araçları arasında yerini sağlamlaştırmıştır. Bu maddelerin kardiyovasküler güvenlik profili, hem onkolojik hem de kardiyolojik perspektiften hayati öneme sahiptir. Off-target kinaz inhibisyonundan kaynaklanan kardiyotoksisite, tedavi sürecinde dikkatli monitörizasyon ve proaktif yönetim gerektirmektedir. Klinisyenlerin tirozin kinaz inhibitörleri kardiyotoksitesi konusundaki farkındalığının artırılması ve güncel kanıta dayalı yaklaşımların benimsenmesi, kanser hastalarının yaşam kalitesinin ve sağkalımının iyileştirilmesinde belirleyici bir faktör olduğuna yönelik son yıllara ait bilimsel tespitlere değinildi.

Prof. Dr. ALİ BİLGİLİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

İÇİNDEKİLER

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLE MÜCADELEDE FARMAKODİNAMİK YENİLİKLER: ZAMAN- VE KONSANTRASYON-BAĞIMLI ETKİ MODELLERİ	1
--	---

AZAD MAMMADOV

Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Off-target Kardiyotoksitesi: Mekanizmalar, İzleme ve Önleme Stratejileri	18
--	----

AZAD MAMMADOV

MENOPOZ VE MENOPOZAL HORMON TEDAVİSİ: FİZYOLOJİ, SEMPTOMLAR VE KLİNİK YÖNETİM	37
--	----

ELİF AKSÖZ

BÖLÜM 1 ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLE MÜCADELEDE FARMAKODİNAMİK YENİLİKLER: ZAMAN- VE KONSANTRASYON-BAĞIMLI ETKİ MODELLERİ

Azad MAMMADOV¹

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç, sadece mikrobiyolojik bir fenomen olmaktan çok öte, global bir sağlık ve ekonomik sorundur. 2050 yılına kadar AMD'ye bağlı ölümlerin yılda 10 milyona ulaşması öngörülmektedir (O'Neill, 2016). Yeni antibiyotik aramalarında kaydedilen sınırlı başarı karşısında, mevcut antibiyotiklerin en etkin şekilde kullanılması zorunluluk haline gelmiştir.

Klasik tedavi yaklaşımları genellikle ilacın prospektüsünde belirtilen sabit doz rejimlerine dayanmaktadır. Ancak sağlıklı bir bireyle kritik hastalık tablosundaki bir hastanın aynı dozdan aynı yanıt vermesi fizyolojik olarak beklenemez. Kritik hastalarda sıkça görülen "Augmented Renal Clearance" (ARC), artmış dağılım hacmi, hipoalbuminemi ve doku perfüzyon bozuklukları gibi durumlar, standart dozların yetersiz kalmasına yol açmaktadır (Roberts & ark., 2014). Bu gerçek, farmakokinetik ve farmakodinamik prensiplerin klinik uygulamaya entegrasyonunu kaçınılmaz kılmaktadır.

TEMEL KAVRAMLAR VE TANIMLAR

Antimikrobiyal etkinliğin değerlendirilmesinde kullanılan in-vitro parametreler, PK/PD modellerinin temel taşlarını oluşturur. Ancak bu parametrelerin ne anlama geldiğini ve kısıtlılıklarını bilmek, modern farmakolojinin gereğidir.

Tablo 1: Temel Farmakokinetik ve Farmakodinamik Parametreler

Parametre	Tanım	Klinik ve Farmakolojik Önemi
MIC	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu	Bakteriyel duyarlılığın temel ölçütü. Doz hesaplamalarında paydada yer alır (örn. C _{max} /MIC). Statik bir değerdir.
MBC	Minimum Bakterisidal Konsantrasyon	İnokülümün %99.9'unu öldüren en düşük doz.
MBEC	Minimum Biyofilm Eradikasyon Konsantrasyonu	Biyofilm içindeki bakterileri öldürmek için gereken konsantrasyon. Genellikle MIC'in 100-1000 katıdır.
PAE	Post-Antibiyotik Etki	İlaç ortamdan çekildikten sonra baskılanmanın devam etmesi. Uzun PAE (Aminoglikozid, Kinolon) doz aralığını açmaya izin verir.
C _{max}	Maksimum Plazma Konsantrasyonu	Doz sonrası ulaşılan en yüksek tepe düzeyi. Etkinlik ve toksisite göstergesidir.
AUC	Eğri Altında Kalan Alan	Toplam ilaç maruziyeti. Zaman ve konsantrasyonun integralidir.
V _d	Dağılım Hacmi	İlacın dağıldığı teorik hacim. Sepsiste ve sıvı yüklemesinde artar.
Cl	Klirens	İlacın atılma hızı. ARC durumunda artar, yetmezlikte azalır.

¹ Dr.Öğr.Üyesi., Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kars/Türkiye, Orcid: 0000-0002-2416-5745,

MPC	Mutant Önleme Konsantrasyonu	Dirençli mutant popülasyonunun çoğalmasını engelleyen sınır.
MSW	Mutant Seçim Penceresi	MIC ile MPC arasındaki riskli aralık.

Kaynak: Craig (1998), Drusano (2004) ve Costerton & ark. (1999) verileri derlenerek oluşturulmuştur.

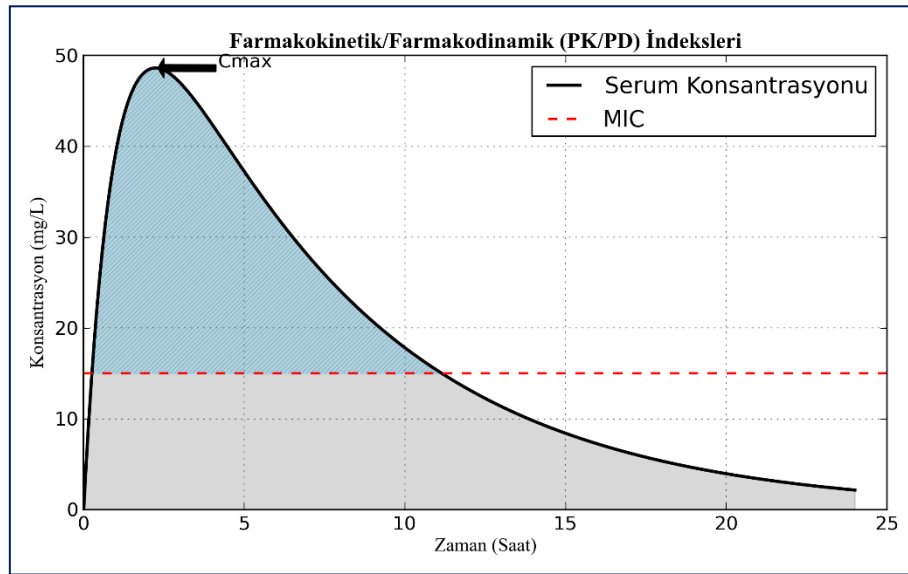
Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MIC) ve Kısıtlılıkları

MIC, standart laboratuvar koşullarında, bir mikroorganizmanın gözle görülür üremesini inhibe eden en düşük antibiyotik konsantrasyonudur. Ancak MIC, statik bir ölçümdür. Bakterinin antibiyotikle karşılaştığı ilk saatlerde ne kadar hızlı öldüğünü göstermez. Ayrıca standart inokulum miktarı (5×10^5 Koloni Oluşturan Birim [CFU]/mL), klinikteki ağır enfeksiyon yükünden (10^9 CFU/g) düşüktür. Bu fenomene "İnokulum Etkisi" denir (Levison & Levison, 2009).

Post-Antibiyotik Etki (PAE) Mekanizmaları

Protein sentezini inhibe eden aminoglikozidler ve kinolonlar uzun süreli (2-6 saat) PAE oluştururlar. Buna karşın beta-laktamlar Gram-negatif bakterilere karşı anlamlı bir PAE göstermezler. İlaç konsantrasyonu MIC altına düştüğünde bakteri hızla çoğalmaya başlar (Eagle & ark., 1953).

Şekil 1 Konsantrasyon-Zaman Eğrisi



Kaynak: Levison ve Levison (2009)

İLERİ FARMAKOKİNETİK KAVRAMLAR: PROTEİN BAĞLANMASI VE DOKU GEÇİŞİ

Klinik pratikte sıklıkla gözden kaçırılan ancak tedavi başarısını doğrudan etkileyen en kritik parametrelerden biri Protein Bağlanmasıdır (Protein Binding). Farmakolojinin temel kuralı şudur: Sadece serbest (bağlı olmayan) ilaç, bakteriyel hücre duvarından geçebilir ve etkinlik gösterebilir.

1. Serbest İlaç Fraksiyonu ($f_{unbound}$)

Bir ilacın serum proteinlerine (özellikle albümin) bağlanma oranı, doku penetrasyonunu ve bakterisidal etkinliğini belirler. Örneğin Teikoplanin %90-95 oranında proteine bağlanır; yani kanda ölçülen 100 mg/L'lik düzeyin sadece 5-10 mg/L'si aktiftir. Seftriakson %85-95

oranında bağlanırken, Meropenem'in sadece %2'si proteine bağlıdır ve hemen hemen tamamı serbest ve aktif formdadır.

2. Hipoalbumineminin Paradoksal Etkisi

Yoğun bakım hastalarında hipoalbuminemi (albumin <3.0 g/dL), protein bağlı ilaçların (Seftriakson, Ertapenem) serbest fraksiyonunu artırır. Bu durum paradoksaldır:

PK/PD İNDEKSLERİNİN MATEMATİKSEL ANALİZİ

Tablo 2: Antibiyotik Sınıflarına Göre PK/PD Hedefleri

PD Sınıfı	İndeks	Hedef (Genel)	Temsili Ajanlar	Klinik Strateji
Konsantrasyon-Bağımlı	Cmax / MIC	$\geq 8 - 10$	Aminoglikozidler, Daptomisin, Metronidazol, Florokinolonlar	Yüksek doz, geniş aralık (Günde tek doz).
Zaman-Bağımlı	T > MIC	%50 - 100	Penisilinler, Sefalosporinler, Karbapenemler	Sık aralıklı dozlama, Uzamış veya Sürekli İnfüzyon.
Maruziyet-Bağımlı	AUC / MIC	Gram(+) ≥ 400	Vankomisin, Kinolonlar, Tigesiklin, Linezolid	Toplam günlük dozu maksimize et.

Kaynak: Ambrose & ark. (2007) ve Onufrak & ark. (2016).

1. Konsantrasyon-Bağımlı Öldürme (Cmax/MIC)

Bu grupta hedef tepe konsantrasyonu artırmaktır. Aminoglikozidler (Gentamisin) için günde tek doz uygulaması, yüksek Cmax ile etkinliği artırırken, uzun ilaçsız dönem sayesinde toksisiteyi azaltır ve adaptif direnci önler (Levison & Levison, 2009).

2. Zaman-Bağımlı Öldürme (T > MIC)

Beta-laktamlarda konsantrasyonu MIC'in 4-5 katına çıkarmak yeterlidir, fazlası etkinliği artırmaz. Hedef, süreyi uzatmaktır. Karbapenemler için %40 ft > MIC hedeflenirken, sefalosporinler için bu oran %60-70'tir.

Tablo 3: İnfüzyon Stratejilerinin Karşılaştırılması (Beta-Laktamlar)

İnfüzyon Tipi	Avantajı	Dezavantajı	Klinik Endikasyon
Bolus (Intermittent)	Pratik.	MIC altına düşme riski.	Stabil hastalar.
Uzamış (Prolonged)	T > MIC artar.	Hat meşguliyeti.	P. aeruginosa, Sepsis.
Sürekli (Continuous)	T > MIC %100 olur.	Ayrı damar yolu gerektirir.	MDR patojenler, YBÜ.

Kaynak: Lodise & ark. (2007) ve Roberts & ark. (2014).

3. Maruziyet-Bağımlı (AUC/MIC)

Vankomisin için artık trough düzeyi değil, AUC₂₄/MIC oranı (400-600) hedeflenmektedir. Bu, nefrotoksisiteyi azaltır (Rybak & ark., 2020).

Tablo 4: Böbrek Fonksiyonuna Göre Antibiyotik Doz Ayarlaması

İlaç	Normal (CrCl >80)	Hafif (CrCl 50-80)	Orta (CrCl 30-50)	Ağır (CrCl 10-30)	Diyaliz
Meropenem	1g/8 saat	1g/8 saat	1g/12 saat	500mg/12 saat	500mg/24 saat

Piperasilin-Tazo	4.5g/6 saat	4.5g/6 saat	4.5g/8 saat	2.25g/8 saat	2.25g/12 saat
Vankomisin	TDM Zorunlu	TDM Zorunlu	TDM Zorunlu	TDM Zorunlu	Dializ Sonrası
Linezolid	600mg/12 saat	Ayar Gerekmez	Ayar Gerekmez	Ayar Gerekmez	Ayar Gerekmez
Gentamisin	TDM Zorunlu	Aralık ↑	Aralık ↑↑	Kontrendike	Dializ Sonrası

Not: CrCl (Creatinine Clearance) = Kreatinin Klirensi (mL/dk). TDM = Terapötik İlaç İzlemi şart. Kaynak: Sanford Guide (2023) ve Heil & ark. (2021).

ENFEKSİYON BÖLGESİNE ÖZGÜ FARMAKODİNAMİK

İlacın doku penetrasyonu hayati önem taşır.

1. Pnömoni (ELF Penetrasyonu)

- Makrolidler ve Kinolonlar: Lipofiliktir, ELF içinde konsantre olurlar (Oran > 1).
- Beta-Laktamlar: Hidrofiliktir, ELF geçişleri sınırlıdır (Oran < 0.5). Pnömonide yüksek doz şarttır (Felton & ark., 2014).

2. Santral Sinir Sistemi (BOS)

- Lipofilik Ajanlar: Linezolid, Rifampisin, Metronidazol iltihap olmasa bile BOS'a geçer.
- Beta-Laktamlar: Sadece menenjit (enflamasyon) varlığında geçerler (Nau & ark., 2010).

Tablo 5: Seçilmiş Antibiyotiklerin Doku Penetrasyon Oranları

İlaç Grubu	Akciğer (ELF/Plazma)	BOS/Plazma	Klinik Yorum
Florokinolonlar	1.0 - 2.0	0.3 - 0.9	Mükemmel doku geçişi.
Makrolidler	> 10.0	< 0.1	Atipik pnömonide etkili.
Beta-Laktamlar	0.3 - 0.5	0.1 - 0.3	Maksimal doz gerekir.
Linezolid	~ 4.0	~ 0.7	VRE/MRSA için ideal.

Kaynak: Felton & ark. (2014) ve Nau & ark. (2010).

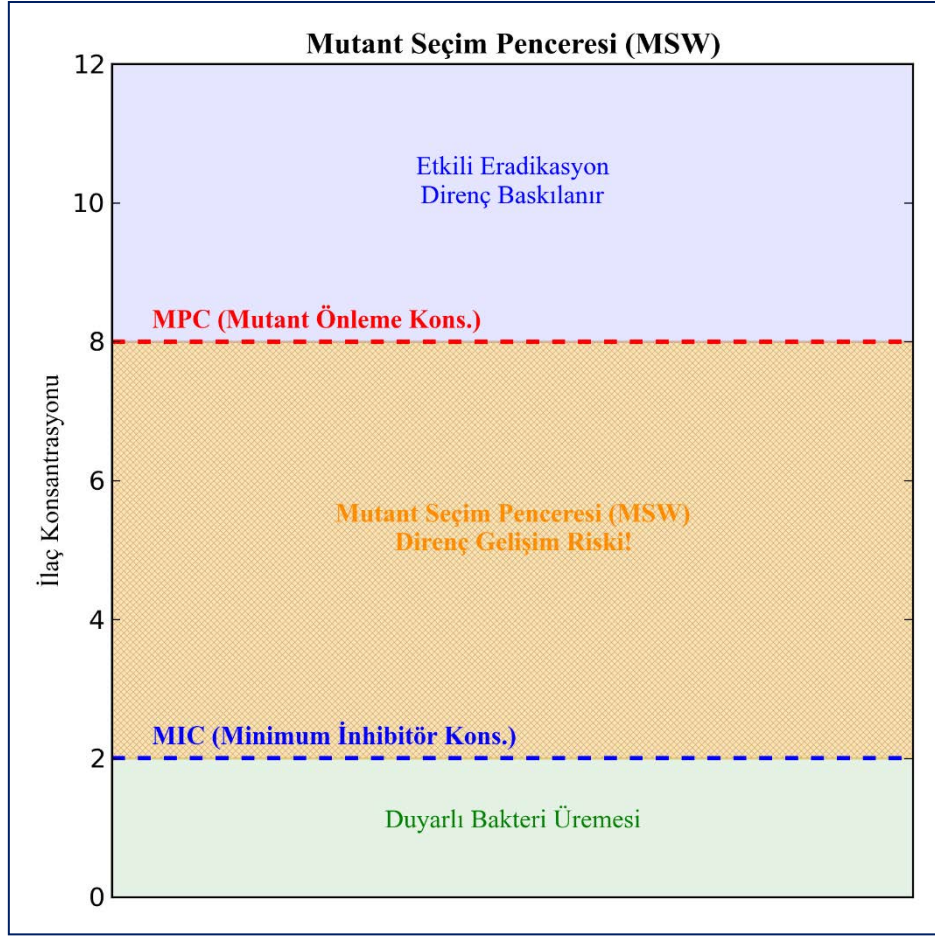
BİYOFİLM VE ENFEKSİYON

Kronik enfeksiyonların (kateter, protez) %80'i biyofilm kaynaklıdır.

- MBEC Kavramı: Biyofilmdeki bakteriyi öldürmek için gereken doz (MBEC), normal MIC'in 1000 katı olabilir.
- Tedavi: Rifampisin (Stafilokok biyofilmi) ve Kinolonlar (Gram-negatif biyofilmi) penetrasyonu yüksek ajanlardır (Costerton & ark., 1999).

DİRENÇ BARIYERLERİ

Şekil 2 Mutant Seçim Penceresi



Kaynak: Drusano (2004)

Heterodirenç

"Duyarlı" görünen bir popülasyonun içinde gizli dirençli klonların (10^{-6}) bulunmasıdır. Kolistin/Karbapenem kullanımında başarısızlığın ana nedenidir (El-Halfawy & Valvano, 2015).

KANITA DAYALI KLİNİK ANALİZLER

1. Sepsis ve ARC

Sepsisli, genç hastalarda böbrekler "süper çalışır" (Hiperfiltrasyon). Beta-laktamlar hızla atılır. Doz artırılmalıdır (DALI Çalışması: Roberts & ark., 2014).

2. Obezite

Vankomisin gibi hidrofilik ilaçların dozu Total Vücut Ağırlığına göre, beta-laktamlarınki ise Düzeltilmiş Ağırlığa göre hesaplanmalıdır (Rybak & ark., 2020).

3. Monte Carlo Simülasyonları ve Klinik Kırılma Noktası (Breakpoint) Belirleme

EUCAST ve CLSI gibi kuruluşlar, MIC kırılma noktalarını belirlerken popülasyon farmakokineti (Pop-PK) ve Monte Carlo simülasyonlarını kullanır. Bu yöntem, binlerce sanal hastada PK/PD hedefine ulaşma olasılığını hesaplar.

- Örnek: Piperasilin-Tazobaktam için hedef $\%T > MIC \geq 50\%$ olsun. Simülasyon, popülasyonun $\%90$ 'ında bu hedefe ulaşmak için MIC breakpoint'inin ≤ 8 mg/L olması gerektiğini gösterir.

- Klinik Önemi: Eğer bir bakterinin MIC değeri 16 mg/L ise, bu "dirençli" kategorisine girer çünkü standart dozla hedef PD indeksine ulaşamaz.

Şekil Not: Bu akış şeması, klinisyenlerin moleküler test sonuçlarına göre antibiyotik seçimine yönelik bir karar ağacıdır. ESBL pozitif hastalarda karbapenem, KPC pozitif hastalarda Seftazidim-Avibaktam, AmpC indüksiyon şüphesinde karbapenem veya Sefepim tercih edilmelidir.

ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN MOLEKÜLER TEMELLERİ: AMBLER SINIFLAMASI

Beta-laktam antibiyotiklere dirençte en yaygın mekanizma, bakterinin ürettiği beta-laktamaz enzimleridir. Bu enzimler, Ambler sınıflandırma sistemine göre dört ana moleküler sınıfa ayrılır. Klinisyenin hangi enzimin hangi ilacı hidrolize ettiğini bilmesi, ampirik tedavide "kör atış" yapmasını engeller.

Tablo Ek-1: Ambler Beta-Laktamaz Sınıflaması ve İnhibitör Profili

Sınıf	Mekanizma	Temsili Enzimler	Hidrolize Ettikleri	İnhibitör Duyarlılığı	Tedavi Seçeneği
A	Serin proteaz	TEM, SHV, CTX-M (ESBL), KPC	Penisilinler, Sefalosporinler, (KPC: Karbapenemler)	Klavulanat, Tazobaktam, Avibaktam, Vaborbactam	ESBL: Karbapenem

KPC: Seftazidim-Avibaktam

B	Çinko (Metallo)	NDM, VIM, IMP	TÜM Beta-Laktamlar (Karbapenem dahil, Aztreonam hariç)	EDTA (Klinikte yok). Avibaktam ETKİSİZDİR.	Sefiderokol, Aztreonam + Avibaktam
C	Serin proteaz	AmpC (Kromozomal/Plazmid)	3. Kuşak Sefalosporinler (Seftriakson)	Avibaktam, (Klavulanat ETKİSİZDİR)	Karbapenem, Sefepim (Yüksek Doz)
D	Serin proteaz	OXA-48, OXA-23	Penisilinler, Karbapenemler (Zayıf)	Avibaktam (Kısmi etkili)	Seftazidim-Avibaktam, Kolistin

Not: Tablo, Bush & Jacoby (2010) verileri temel alınarak hazırlanmıştır.

ESKAPE PATOJENLERİNDE ÖZELLEŞTİRİLMİŞ PK/PD STRATEJİLERİ

Dirençli bakteriyel enfeksiyonların büyük çoğunluğundan sorumlu olan "ESKAPE" grubu (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.), her biri kendine özgü direnç mekanizmalarına sahip olduğu için, tedavide spesifik ve kişiye özel PK/PD yaklaşımları gerektirir.

1. Enterococcus faecium (Vankomisin Dirençli Enterokok - VRE)

Epidemioloji ve Sorun:

Enterokoklar, gastrointestinal floranın doğal üyeleridir ancak hastane ortamında, özellikle sefalosporin kullanım baskısı altında hızla çoğalarak baskın hale gelebilirler (Seçici Baskı). VRE, özellikle yoğun bakım ünitelerinde bakteriyemi, endokardit ve üriner sistem enfeksiyonlarının majör nedenidir. vanA ve vanB gen kümeleri aracılığıyla peptidoglikan prekürsörlerini (D-Ala-D-Ala yerine D-Ala-D-Lac) değiştirerek vankomisine tam direnç kazanırlar.

Tedavi Algoritması ve PK/PD:

- Linezolid: Oksazolidinon sınıfı bu ajan, bakteriyostatik etkilidir. Protein sentezini 50S alt biriminden inhibe eder. Etkinliği $\$AUC/MIC\$$ oranına bağlıdır. Terapötik aralığı dardır; >14 gün kullanımda mitokondriyal toksisiteye bağlı trombositopeni ve laktik asidoz riski artar. Özellikle kemik iliği baskılanmış hastalarda TDM (Terapötik İlaç İzlemi) önerilir (Trough düzeyi < 8 mg/L tutulmalıdır).
- Daptomisin: Siklik lipopeptid yapılıdır ve kalsiyum bağımlı olarak bakteri hücre zarını depolarize eder (Bakterisidal). Konsantrasyon-bağımlı etkinlik gösterir (C_{max}/MIC). FDA onaylı standart doz (4-6 mg/kg) VRE enfeksiyonlarında genellikle yetersiz kalır ve tedavi sırasında direnç gelişimine yol açabilir. Bu nedenle güncel kılavuzlar, yüksek doz (8-10 mg/kg) daptomisin kullanımını önermektedir.
- Tigesiklin: Geniş spektrumlu bir glisilsiklidir. Ancak kan düzeyleri düşüktür. Bu nedenle VRE bakteriyemisinde tek başına (monoterapi) kullanılması önerilmez; ancak intra-abdominal enfeksiyonlarda doku geçişi iyi olduğu için tercih edilebilir.

2. Staphylococcus aureus (Metisilin Dirençli - MRSA)

Epidemiyoloji ve Sorun:

MRSA, hem hastane hem de toplum kaynaklı enfeksiyonların lideridir. mecA geni tarafından kodlanan ve afinitesi düşük bir Penisilin Bağlayan Protein olan PBP2a üretimi, tüm beta-laktamları (seftarolin hariç) etkisiz kılar. Son yıllarda vankomisin MIC değerlerinde sinsi bir artış ("MIC Creep") gözlenmektedir; MIC değeri 1.0 mg/L olan suşlar zamanla 2.0 mg/L seviyesine kaymaktadır.

Tedavi Algoritması ve PK/PD:

- Vankomisin: "Altın standart" kabul edilse de, bakterisidal etkisi yavaştır. MIC değeri $\geq 1.5 - 2.0$ mg/L olan izolatlar için kullanımı tartışmalıdır. $AUC_{24}/MIC \geq 400$ hedefine ulaşmak için dozun artırılması gerekir, ancak bu durum nefrotoksite riskini ($AUC > 600$ mg.h/L) artırır. Bu dar terapötik pencere, klinisyeni alternatiflere yöneltmektedir.
- Daptomisin: MRSA bakteriyemisi ve sağ kalp endokarditinde vankomisine eşdeğer veya üstün bulunmuştur. Pulmoner sürfaktan tarafından inaktive edildiği için pnömonide asla kullanılmaz.
- Seftarolin: 5. kuşak sefalosporindir ve PBP2a'ya yüksek afinite ile bağlanarak MRSA'ya etki eden tek beta-laktamdır. Özellikle "kurtarma tedavisi" (salvage therapy) olarak, vankomisin veya daptomisin ile kombine edildiğinde, inatçı MRSA bakteriyemilerinde (persistent bacteremia) hızlı klerens sağlar.

KLİNİK VAKA ANALİZİ 1: İnatçı MRSA Bakteriyemisi

Olgu: 58 yaşında erkek hasta, hemodiyaliz hastası. Kateter enfeksiyonuna bağlı yüksek ateş ile başvuruyor. Kan kültüründe MRSA üriyor.

Tedavi Süreci: Vankomisin başlanıyor. 4. günde ateş devam ediyor, kontrol kültürleri halen pozitif. Vankomisin trough düzeyi 18 mg/L (Hedef: 15-20) olmasına rağmen yanıt yok. E-test ile Vankomisin MIC değeri 2.0 mg/L (Sınırdan duyarlı) saptanıyor.

Farmakodinamik Yorum: MIC değerinin 2.0 olması, AUC/MIC hedefi olan 400'e ulaşmayı imkansız kılar (Gerekli $AUC = 800$, bu da toksik dozdur). Bu duruma "MIC Sürünmesi" (MIC Creep) denir.

Karar: Vankomisin kesilir. Daptomisin (10 mg/kg, yüksek doz) başlanır. Sinerji yaratmak ve bakterisidal etkiyi hızlandırmak için Seftarolin eklenir (Daptomisin yüzey yükünü değiştirir, Seftarolin bağlanmayı artırır). 48 saat sonra kültür negatifleşir.

3. Klebsiella pneumoniae (Karbapenem Dirençli - KPC/OXA-48)

Epidemioloji ve Sorun:

Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae (CRE), DSÖ'nün "Kritik Öncelik" listesindedir. Klebsiella, plazmidler aracılığıyla KPC (Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase), OXA-48 ve NDM-1 (Metallo-beta-laktamaz) gibi enzimleri hızla yayar. Bu bakteriler genellikle tüm beta-laktamlara dirençlidir.

Tedavi Algoritması ve PK/PD:

- Seftazidim-Avibaktam: KPC ve OXA-48 üreten suşlara karşı "oyun değiştirici" bir ajandır. Avibaktam, karbapenemazı inhibe ederken Seftazidim bakteriyi öldürür. Zaman-bağımlı etkinlik gösterir. Metallo-beta-laktamazlara (NDM) etkisizdir. Ancak Aztreonam ile kombine edilirse NDM'ye karşı da etkili olur.
- Kolistin (Polimiksin E): Yıllarca "raf ömrü dolmuş" eski bir ilaçken, CRE kriziyle yeniden "son çare" (last resort) olarak sahneye çıkmıştır. Terapötik penceresi son derece dardır. Yükleme dozu (9 milyon IU) hayati önem taşır. Tek başına kullanımında heteroresistance gelişimi hızlıdır; bu nedenle genellikle bir karbapenem veya tigesiklin ile (ikili veya üçlü) kombine edilir (Tängdén, 2014).

KLİNİK VAKA ANALİZİ 2: KPC Pozitif Klebsiella Sepsisi

Olgu: 72 yaşında kadın hasta, post-op yoğun bakımda septik şok tablosunda. Batın direnden alınan kültürde K. pneumoniae üüyor. Otomatize sistem "Tüm beta-laktamlara dirençli" sonucu veriyor. Moleküler testte blaKPC pozitif saptanıyor.

Tedavi Süreci: Hasta anurik (idrar yok). Kolistin başlanması tartışılıyor ancak nefrotoksisite riski çok yüksek.

Farmakodinamik Yorum: KPC enzimi, karbapenemleri hidrolize eder ancak Avibaktam inhibitörüne duyarlıdır.

Karar: Kolistin yerine, Seftazidim-Avibaktam (2.5g, 8 saatte bir, doz ayarlı) başlanır. Bu ajan, nefrotoksik değildir ve KPC üreten suşlarda mortaliteyi kolistine göre anlamlı ölçüde düşürür. Ek olarak yüksek doz (uzamış infüzyon) Meropenem eklenerek sinerji hedeflenir (Avibaktam'ın karbapenemi koruyucu etkisinden faydalanmak için).

4. Acinetobacter baumannii (MDR/XDR: Pan-Rezistan Kabusu)

Epidemioloji ve Sorun:

"Irakibacter" olarak da bilinen bu patojen, hastane ortamında yüzeylerde haftalarca canlı kalabilme yeteneği ve genomik plastisitesi (direnç genlerini toplama kapasitesi) ile yoğun bakımların korkulu rüyasıdır. Karbapenemlere direnç oranı bazı merkezlerde %90'ın üzerindedir. OXA-23, OXA-24/40 ve OXA-58 gibi karbapenemazlar yaygındır.

Tedavi Algoritması ve PK/PD:

- Sefiderokol: "Truva Atı" mekanizmasını kullanan yeni bir siderofor sefalosporindir. Bakterinin demir taşıyıcı kanallarını kullanarak periplazmik boşluğa aktif transportla girer ve PBP3'ü inhibe eder. Eflüks pompalarından ve porin kaybından etkilenmez. Metallo-beta-laktamazlar dahil tüm enzimlere stabildir. Ancak klinik çalışmalarda

("CREDIBLE-CR"), mikrobiyolojik başarısı yüksek olsa da mortalite avantajı tartışmalı bulunmuştur (Sato & Yamawaki, 2019).

Yüksek Doz Sulbaktam: Beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktam, *Acinetobacter* türlerine karşı kendine özgü (intrinsic) bakterisidal aktiviteye sahiptir (PBP1 ve PBP3 affinitesi). Standart 1-2 gram dozlar yetersizdir. Günde 6-9 gram, hatta 12 gram (Ampisilin-Sulbaktam formunda veya mümkünse tekli formda) yüksek doz rejimleri, 4 saatlik infüzyonla uygulandığında bakterisidal kill sağlar.

5. *Pseudomonas aeruginosa* (Zorlu Fırsatçı)

Epidemiyoloji ve Sorun:

Biyofilm oluşturma uzmanıdır. Birincil (intrinsic) direnç mekanizmaları (düşük dış membran geçirgenliği) ve kazanılmış dirençleri (Karbapenemazlar, Eflüks Pompaları) ile tedavisi en zor bakterilerden biridir. Kistik fibrozis hastalarında kronik kolonizasyon ve akut alevlenmelerin baş aktörüdür.

Tedavi Algoritması ve PK/PD:

Seftolozan-Tazobaktam: "Anti-Psödomonal Sefalosporin" olarak tasarlanmıştır. Diğer beta-laktamlardan farklı olarak, *P. aeruginosa*'nın eflüks pompalarından etkilenmez ve AmpC beta-laktamazlarına stabildir. MDR *Pseudomonas* suşlarında en güçlü silahtır.

- Kombinasyon Tedavisi (Sinerji):
- Beta-Laktam + Aminoglikozid: Klasik sinerjidir. Beta-laktam hücre duvarını zayıflatır, aminoglikozid içeri girer.
- Beta-Laktam + Kinolon: Her iki ilaç da DNA ve duvar sentezini farklı noktalardan vurur.
- İnfüzyon Rejimi: Meropenem, Piperasilin-Tazobaktam veya Seftazidim kullanıldığında, "uzamış infüzyon" (3-4 saat) bir tercih değil, bir zorunluluktur. Standart 30 dakikalık infüzyonla, dirençli suşlarda hedef T>MIC süresini yakalamak imkansızdır (Lodise & ark., 2007).

Tablo Ek-2: Kombinasyon Tedavisinde Sinerji Mekanizmaları ve Kanıt Düzeyleri

Kombinasyon	Mekanizma	Hedef Patojen	Kanıt Düzeyi	Referans Çalışma
Beta-Laktam + Aminoglikozid	Hücre duvarı hasarı → Aminoglikozid penetrasyonu ↑	<i>P. aeruginosa</i> , Enterococcus	Level I (Yüksek)	Kumar & ark. (2006)
Karbapenem + Kolistin	Dış membran bozulma + DNA hasarı	CRE, XDR <i>Acinetobacter</i>	Level I (Yüksek)	Paul & ark. (2014)
Vankomisin + Beta-Laktam	PBP affinite ↑ (Seftarolin sinerjisi)	MRSA (hVISA)	Level II (Orta)	Barber & ark. (2015)
Aztreonam + Avibaktam	Metallo-beta-laktamaz bypass	NDM-pozitif CRE	Level III (Düşük)	Büyük klinik çalışma yok (in-vitro)

Not: Kanıt düzeyi, randomize kontrollü çalışma (RCT) varlığına ve klinik sonuçları (mortalite) verilerine göre belirlenmiştir.

KRİTİK HASTADA FARMAKOKİNETİK DEĞİŞİKLİKLER: "MOVING TARGET" FENOMENİ

Yoğun bakım hastalarında farmakokinetik parametreler sabit değil, dinamik ve öngörülemez bir seyir izler. Bu duruma "Moving Target" (Hareketli Hedef) denir.

1. Augmented Renal Clearance (ARC) - Hiperfiltrasyon

Tanım: Genç, travma veya sepsis hastalarında kreatinin klirensi $>130 \text{ mL/dk/1.73m}^2$ olmasıdır. Bu hastalarda böbrekler "süper çalışır" modundadır (Udy & ark., 2014).

Klinik Sonuç: Beta-laktamların yarı ömrü %50-70 azalır. Standart Meropenem 1g dozunun 8 saatte bir verilmesi bile hedef $T > \text{MIC}$ süresine ulaşmak için yetersiz kalır.

Çözüm:

- Doz artırımını (Meropenem 2g, 8 saatte bir)
- Uzamış infüzyon (3-4 saat)
- Sürekli infüzyon (4-6 gram/gün, yükleme dozundan sonra)

2. Hipoalbuminemi ve Serbest İlaç Fraksiyonu

Yoğun bakımda albumin düzeyleri sıklıkla $<2.5 \text{ g/dL}$ seviyelerine düşer. Bu durumda:

- Serbest fraksiyon artar (ilk bakışta iyi)
- AMA klirens de artar (hızla atılır)
- Net sonuç: AUC azalır, etkinlik düşer

Kanıt: Uldemolins & ark. (2011) çalışmasında, hipoalbuminemik hastalarda Ertapenem'in serbest fraksiyonu %85'e çıkmış ancak AUC %40 azalmıştır.

3. "Kapiller Kaçış Sendromu" ve Vd Artışı

Sepsis ve ARDS'de endotel bariyer bozulur, sıvı interstisyel alana kaçar. Hidrofilik ilaçların (Beta-laktamlar, Aminoglikozidler) Vd 2-3 katına çıkar.

Örnek: Normal Vd (Gentamisin) = 0.25 L/kg → Sepsis'te Vd = $0.6-0.8 \text{ L/kg}$. Bu durumda standart 5 mg/kg loading dozu yetersizdir, 7-8 mg/kg gerekir (McKenzie C & ark., 2011).

ANTİBİYOTİK ROTASYONU vs MİXİNG: DİRENCİ ÖNLEME STRATEJİLERİ

1. Antibiotic Cycling (Rotasyon)

Konsept: Belirli antibiyotik sınıflarının 3-6 aylık periyotlarla sırayla kullanılması (örn. Ocak-Mart: Karbapenem, Nisan-Haziran: Piperasilin-Tazo).

Teori: Bir antibiyotiğe direnç gelişirken, o sınıf kullanılmadığında "fitness cost" nedeniyle dirençli mutantlar kaybolur.

Gerçek: Çoğu çalışmada etkisiz bulunmuştur (Brown & Nathwani, 2005). Çünkü:

- Direnç plazmidleri kalıcıdır (kaybolmaz)
- 3 ay çok kısa bir süre

2. Antibiotic Mixing (Karıştırma)

Konsept: Aynı anda birden fazla antibiyotik sınıfının tüm hastalarda rastgele kullanılması (heterojenlik).

Teori: Bakteriyel popülasyonun aynı anda birden fazla direnç genine ihtiyacı olur, bu istatistiksel olarak daha zordur.

Kanıt: Bergstrom & ark. (2004) matematiksel modelleme çalışmasında "mixing" stratejisi "cycling"dan daha üstün bulunmuştur.

Pratik Öneri: YBÜ'de sabit bir protokol yerine, kültür sonuçlarına göre kişiselleştirilmiş tedavi en etkili stratejidir.

YENİ BETA-LAKTAM/İNİHİTÖR KOMBİNASYONLARI: 2020 SONRASI GELİŞMELER

1. Meropenem-Vaborbactam

Mekanizma: Vaborbactam, serin-beta-laktamazları (KPC, AmpC) inhibe eder.

Avantaj: NDM gibi metallo-enzimlere etkisiz ANCAK KPC'ye Avibaktam'dan daha stabil bağlanır.

TANGO I Çalışması (Kaye & ark., 2018): KPC-pozitif enfeksiyonlarda Piperasilin-Tazo'ya üstünlük göstermiştir (Klinik iyileşme: %65 vs %46).

2. İmipenem-Relebactam

Mekanizma: Relebactam, Avibaktam'a benzer ancak Pseudomonas'a karşı daha güçlü.

RESTORE-IMI 1 Çalışması (Motsch & ark., 2020): Hastane pnömonisinde kolistin + imipenem kombinasyonuna non-inferior bulunmuştur.

3. Cefiderocol (Siderofor Sefalosporin)

Truva Atı Mekanizması: Bakterinin demir alım sistemini kullanarak içeri girer.

Spektrum: Metallo-beta-laktamaz dahil TÜM enzimlere stabil.

CREDIBLE-CR Çalışması (Bassetti & ark., 2021): Karbapenem-dirençli enfeksiyonlarda mikrobiyolojik eradikasyon %53 (iyi) ancak mortalite farkı yoktu. Neden? Muhtemelen hasta popülasyonu çok ağırdı (APACHE II >15).

1. Tanısal Yönetim (Diagnostic Stewardship)

Hızlı tanı testleri (PCR, MALDI-TOF), etkenin ve direnç geninin (örn. mecA, vanA, blaKPC) saatler içinde belirlenmesini sağlar. Bu, ampirik (körlmesine) geniş spektrumlu tedaviden, hedefe yönelik dar spektrumlu tedaviye (de-eskalasyon) hızlı geçişi mümkün kılar. Örneğin, kan kültüründe Gram-pozitif kok ürettiğinde, mecA saptanmazsa vankomisin hemen kesilip Sefazolin veya Naftisilin'e geçilebilir; bu hem daha etkilidir hem de nefrotoksisteyi azaltır.

2. De-Eskalasyon ve Kısa Süreli Tedavi

Geleneksel "14 gün tedavi" dogması, yerini semptom ve biyobelirteç (Prokalsitonin) rehberliğinde "kısa tedavi"ye bırakmaktadır.

- Pnömoni: 5-7 gün tedavi yeterlidir.
- İdrar Yolu Enfeksiyonu: Komplike değilse 3-5 gün yeterlidir.

PK/PD optimizasyonu ile (yüksek doz, hızlı öldürme), bakteriyel yük daha hızlı düşürüldüğü için tedavi süreleri güvenle kısaltılabilir.

TERAPÖTİK İLAÇ İZLEMİ (TDM) VE DOZ OPTİMİZASYONU

Antimikrobiyal yönetimde "kişiyeye özgü tedavi"nin en somut uygulaması Terapötik İlaç İzlemidir (TDM). Sadece "toksik mi?" sorusuna yanıt aramak için değil, "etkili mi?" sorusunu yanıtlamak için de kullanılır.

TDM Nasıl Uygulanır?

1. Zamanlama: İlaç kararlı duruma (Steady State) ulaştıktan sonra (genellikle 3-4. dozdan sonra) kan örneği alınır.

- Trough (Trough) Düzeyi: Bir sonraki dozdan hemen önce (toksisite ve $T > MIC$ takibi için).
- Tepe (Peak) Düzeyi: İnfüzyon bitiminden 30 dk sonra (Aminoglikozid etkinliği için).

2. Yorumlama: Ölçülen düzey, hedeflenen farmakodinamik indeksle karşılaştırılır.

- Vankomisin için sadece trough düzeyi (15-20 mg/L) artık yeterli görülmemekte, Bayesian yazılımlar kullanılarak 24 saatlik AUC hesaplanmaktadır.

3. Adaptif Kontrol: Doz, hastanın değişen böbrek fonksiyonlarına ve klirensine göre günlük olarak revize edilir.

Tablo 7: Kritik İlaçlar İçin TDM Hedefleri

İlaç	Örnekleme Zamanı	Terapötik Hedef	Toksik Sınır
Vankomisin	Trough (Doz öncesi)	AUC ₂₄ 400-600 mg.h/L	AUC > 600 veya Trough > 20
Gentamisin	Trough ve Tepe	C _{max} /MIC > 10	Trough > 2 mg/L (Nefrotoksik)
Linezolid	Trough	2 - 7 mg/L	> 8 mg/L (Miyelotoksik)
Vorikonazol	Trough	2 - 5.5 mg/L	> 6 mg/L (Nörotoksik)

Not: Abdul-Aziz & ark. (2020) uzlaşa raporuna göre hazırlanmıştır.

GELECEK TEDAVİLER VE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

Antibiyotik sonrası çağda, bakterilerle savaşta sadece kimyasal ajanlar değil, biyolojik silahlar da devreye girmektedir.

1. Bakteriyofaj Terapisi

Bakteriyofajlar, bakterileri enfekte eden ve parçalayan virüslerdir. Yüzyıllık bir fikir olmasına rağmen, direnç krizinde yeniden popüler olmuştur.

- Avantajı: Türe özgüdür (Spesifik), insan hücresine zarar vermez, biyofilmi parçalayabilir.
- Sinerji: Fajlar ve antibiyotikler birlikte kullanıldığında "evrimsel bir açmaz" (evolutionary trade-off) yaratılabilir. Örneğin, bakterinin faja direnç kazanmak için eflüks pompasını değiştirmesi, onu tekrar antibiyotiğe duyarlı hale getirebilir (Kortright & ark., 2019).

2. Monoklonal Antikorlar

Bakteriyi öldürmek yerine, toksinlerini nötralize eden ajanlardır.

Bezlotoxumab: Clostridioides difficile toksin B'ye bağlanır ve rekürrensi (nüksü) önler.

Anti-Virölans Tedaviler: S. aureus alfa-toksinine veya P. aeruginosa tip III sekresyon sistemine karşı geliştirilen antikorlar, bakteriyi "silahsızlandırarak" immün sistemin onu yok etmesini kolaylaştırır.

3. Mikrobiyota Koruyucu Yaklaşımlar (Microbiome-Sparing)

Geniş spektrumlu antibiyotikler, bağırsak florasını (mikrobiyota) tahrip ederek C. difficile enfeksiyonuna ve dirençli bakterilerin kolonizasyonuna zemin hazırlar.

- Gaita Nakli (FMT): Sağlıklı donörden alınan floranın hastaya nakli, dirençli bakterilerin (VRE, KPC) bağırsaktan atılmasında (dekolonizasyon) umut vericidir.
- Oral Beta-Laktamazlar: Antibiyotik ile birlikte verilen oral beta-laktamaz enzimleri (sistemik emilmez), bağırsakta kalan antibiyotik kalıntılarını yıkarak florayı korur.

TOKSİKODİNAMİK

Etkinlik kadar toksisite sınırları da önemlidir.

Tablo 6: Toksisite Eşikleri

İlaç	Toksisite	Eşik Değer
Sefepim	Nörotoksisite	Trough > 20 mg/L
Meropenem	Nöbet	Trough > 45 mg/L
Linezolid	Trombositopeni	Trough > 8 mg/L
Vankomisin	Nefrotoksisite	AUC > 600

Kaynak: Imani & ark. (2017).

FARMAKODİNAMİK PARADOKSLAR

1. Eagle Etkisi

Çok yüksek penisilin dozlarında bakterinin ölmemesi (büyümenin durması) fenomenidir. Optimal doz, maksimal dozdan iyidir (Eagle, 1948).

2. İnokülüm Etkisi

Yüksek bakteri yükünde (Apse, Endokardit) enzim miktarının artması nedeniyle ilacın yetersiz kalmasıdır. Bu durumda Sefazolin yerine inokülüm etkisi olmayan ilaçlar (Vankomisin gibi) seçilmelidir (Nannini & ark., 2009).

SONUÇ VE KLİNİK KARAR NOKTALARI (ÖZET)

Antimikrobiyal tedavi yönetimi, ajan seçmenin ötesinde, seçilen ajanın "nasıl" uygulanacağını (doz, aralık, süre) bilimsel tasarımı gerektiren dinamik bir süreçtir. Bu bölümde ele alınan farmakodinamik prensipler ve yenilikçi yaklaşımlar ışığında, klinisyenler için temel karar noktaları şunlardır:

1. Hasta Profiline Göre Dozlama: "Standart hasta" kavramı yanıltıcıdır. Sepsis, geniş yanık, obezite veya kistik fibrozis gibi durumlarda artmış dağılım hacmi (Vd) ve renal klerens (ARC), hidrofilik ilaçların (beta-laktamlar) plazma düzeylerini subterapötik seviyelere düşürür. Bu hastalarda "maksimal doz" ve "uzamış infüzyon" stratejileri standart olmalıdır.

2. Enfeksiyon Bölgesine Özgü Yaklaşım: İlacın plazma konsantrasyonu, doku konsantrasyonunu garanti etmez. Menenjit, pnömoni (ELF) ve osteomyelit gibi bariyerli

enfeksiyonlarda, doku penetrasyon oranı yüksek ajanlar (Linezolid, Kinolonlar) veya yüksek doz beta-laktamlar tercih edilmelidir.

3. Direnç Baskılama Stratejisi: Tedavi başarısızlığı sadece "yanlış ilaç" seçimiyle değil, "yetersiz maruziyet" ile de ilişkilidir. İlaç konsantrasyonunun Mutant Seçim Penceresi (MSW) içinde kalması, dirençli mutantların seçilmesine yol açar. Doz rejimleri, MSW'yi hızla aşacak ve MPC (Mutant Önleme Konsantrasyonu) üzerinde kalacak şekilde (yeterli C_{max}/MIC veya AUC/MIC) agresif planlanmalıdır.

4. Biyofilm ve Heterodirenç: Yüksek bakteriyel yük (apse, endokardit) ve biyofilm varlığı (kateter, protez), standart MIC değerlerini anlamsız kılar. Bu durumlarda statik parametrelere güvenmek yerine, biyofilm aktif kombinasyonlar (Örn: Rifampisin eklenmesi), sinerjistik rejimler ve cerrahi kaynak kontrolü tedavinin ayrılmaz parçasıdır.

5. Geleceğin Entegrasyonu: Antibiyotiklerin etkinliğini korumak için Faj terapisi, monoklonal antikorlar ve hızlı tanısal testlerin (Diagnostic Stewardship) klinik algoritmalarla birleştirilmesi şarttır.

Sonuç olarak, farmakodinamik temelli antimikrobiyal yönetim; mikrobiyolojik verinin, hastanın fizyopatolojisinin ve ilacın kimyasal özelliklerinin entegre edildiği çok disiplinli bir süreçtir. Geleceğin tedavisi, "ilacı ver ve bekle" değil, "hedefi belirle, dozu optimize et ve ölç" algoritması üzerine kurulacaktır.

Kaynakça/References

- Abdul-Aziz, M. H., & ark. (2020). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Medicine*, 46(6), 1127-1153.
- Ambrose, P. G., & ark. (2007). Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 44(1), 79-86.
- Costerton, J. W., & ark. (1999). Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 284, 1318-1322.
- Craig, W. A. (1998). Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clinical Infectious Diseases*, 26(1), 1-12.
- Drusano, G. L. (2004). Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nature Reviews Microbiology*, 2(4), 289-300.
- Eagle, H. (1948). A paradoxical zone phenomenon in the bactericidal action of penicillin in vitro. *Science*, 107(2767), 44-45.
- Eagle, H., Fleischman, R., & Levy, M. (1953). "Continuous" vs. "discontinuous" therapy with penicillin: The effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *New England Journal of Medicine*, 248(12), 481-488.
- Felton, T. W., & ark. (2014). How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill patients? *Chest*, 146(4), 1134-1144.
- Imani, S., & ark. (2017). Too much of a good thing: a retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(10), 2891-2897.
- Levison, M. E., & Levison, J. H. (2009). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infectious Disease Clinics of North America*, 23(4), 791-815.
- Lodise, T. P., & ark. (2007). Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clinical Infectious Diseases*, 44(3), 357-363.
- Nannini, E. C., & ark. (2009). Inoculum effect with cefazolin among clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: frequency and possible cause of cefazolin treatment failure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(8), 3437-3441.
- Nau, R., Sörgel, F., & Eiffert, H. (2010). Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(4), 858-883.
- O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. London: Wellcome Trust.
- Roberts, J. A., Paul, S. K., Akova, M., Bassetti, M., De Waele, J. J., Dimopoulos, G., ... & Lipman, J. (2014). DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clinical Infectious Diseases*, 58(8), 1072-1083.
- Rybak, M. J., Le, J., Lodise, T. P., Levine, D. P., Bradley, J. S., Liu, C., ... & Lomaestro, B. M. (2020). Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 77(11), 835-864.
- Sato, T., & Yamawaki, K. (2019). Cefiderocol: Discovery, chemistry, and in vivo profiles of a novel siderophore cephalosporin. *Clinical Infectious Diseases*, 69(Suppl 7), S538-S543.
- Bergstrom, C. T., Lo, M., & Lipsitch, M. (2004). Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(36), 13285-13290.

- Brown, E. M., & Nathwani, D. (2005). Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(1), 6-9.
- Heil, E. L., Bork, J. T., Abbo, L. M., Bauer, K. A., Bland, C. M., Claeyes, K. C., ... & Trivedi, K. K. (2021). Optimizing the management of uncomplicated gram-negative bloodstream infections: consensus guidance using a modified Delphi process. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(10), ofab434.
- Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., ... & Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*, 34(6), 1589-1596.
- Motsch, J., Murta de Oliveira, C., Stus, V., Köksal, I., Lyulko, O., Boucher, H. W., ... & Paschke, A. (2020). RESTORE-IMI 1: A multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clinical Infectious Diseases*, 70(9), 1799-1808.
- McKenzie, C. (2011). Antibiotic dosing in critical illness. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(Suppl 2), ii25-ii31.
- Paul, M., Carmeli, Y., Durante-Mangoni, E., Mouton, J. W., Tacconelli, E., Theuretzbacher, U., ... & Leibovici, L. (2014). Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(9), 2305-2309.
- Udy, A. A., Baptista, J. P., Lim, N. L., Joynt, G. M., Jarrett, P., Wockner, L., ... & Lipman, J. (2014). Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Critical Care Medicine*, 42(3), 520-527.
- Ulldemolins, M., Roberts, J. A., Rello, J., Paterson, D. L., & Lipman, J. (2011). The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clinical Pharmacokinetics*, 50(2), 99-110.
- Barber, K. E., Rybak, M. J., & Sakoulas, G. (2015). Vancomycin plus ceftaroline shows potent in vitro synergy and was successfully utilized to clear persistent daptomycin-non-susceptible MRSA bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(1), 311-313.
- Kaye, K. S., Bhowmick, T., Metallidis, S., Bleasdale, S. C., Sagan, O. S., Stus, V., ... & Dudley, M. N. (2018). Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: The TANGO I randomized clinical trial. *JAMA*, 319(8), 788-799.
- Bassetti, M., Echols, R., Matsunaga, Y., Ariyasu, M., Doi, Y., Ferrer, R., ... & Nagata, T. D. (2021). Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): A randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(2), 226-240.
- Tängdén, T. (2014). Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 119(2), 149-153.
- Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 969-976.
- El-Halfawy, O. M., & Valvano, M. A. (2015). Antimicrobial heteroresistance: an emerging field in need of clarity. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(1), 191-207.
- Kortright, K. E., Chan, B. K., Koff, J. L., & Turner, P. E. (2019). Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host & Microbe*, 25(2), 219-232.

- Onufrak, N. J., Forrest, A., & Gonzalez, D. (2016). Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. *Clinical Therapeutics*, 38(9), 1930-1947.
- Gilbert, D. N., Chambers, H. F., Saag, M. S., Pavia, A. T., Boucher, H. W., Black, D., ... & Schwartz, B. S. (Eds.). (2023). *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* (53rd ed.). Antimicrobial Therapy, Inc.

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİN OFF-TARGET KARDİYOTOKSİSİTESİ: BÖLÜM 2 MEKANİZMALAR, İZLEME VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Azad MAMMADOV¹

¹Dr.Öğr.Üyesi., Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kars/Türkiye, Orcid: 0000-0002-2416-5745

Giriş

Onkoloji alanında son yirmi yılda gerçekleştirilen en önemli atılımlardan biri, şüphesiz hedefe yönelik tedavi modalitelerinin klinik pratiğe girmiş olmasıdır. Bu dönemde tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), kanser tedavisinin temel taşlarından biri haline gelmiş ve birçok solid tümör ile hematolojik malignitelerin yönetiminde çığır açıcı sonuçlar ortaya koymuştur (Moslehi, 2016: 1457). Geleneksel sitotoksik kemoterapötiklerin aksine, TKİ'ler tümör hücrelerinin proliferasyonu ve sağkalımında kritik rol oynayan spesifik sinyal iletim yollarını hedef almaktadır.

Klinik deneyim arttıkça, TKİ'lerin 'hedefe yönelik' nitelendirmesinin pratikte tam olarak karşılık bulmadığı anlaşılmıştır. Bu ilaçların büyük çoğunluğu, birden fazla kinazı inhibe edebilen çoklu hedef profili sergilemektedir (Force ve ark., 2007: 332). İnsan genomunda beş yüzü aşkın kinaz kodlandığı ve bu enzimlerin pek çoğunun yapısal homoloji taşıdığı göz önüne alındığında, TKİ'lerin istemeden diğer kinazları da baskılaması kaçınılmaz hale gelmektedir. Kardiyovasküler toksisite, büyük ölçüde bu off-target etkilerden kaynaklanmaktadır.

¹ Dr.Öğr.Üyesi., Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kars/Türkiye, Orcid: 0000-0002-2416-5745,

Kalp, metabolik olarak son derece aktif bir organ olup, yoğun enerji ihtiyacının karşılanması ve kontraktıl fonksiyonların sürdürülmesi için çok sayıda sinyal iletim yolağına bağımlıdır. TKİ'ler tarafından hedeflenen kinazların birçoğı, kalp dokusunda da eksprese edilmekte ve kardiyomiyosit homeostazisinde önemli roller üstlenmektedir (Chen ve ark., 2008: 84). Bu nedenle TKİ kullanımı sırasında ortaya çıkan kardiyotoksisite, onkologlar ve kardiyologlar için giderek artan bir endişe kaynağı haline gelmiştir. Günümüzde 'kardiyoonkoloji' veya 'onkokardiyoloji' olarak adlandırılan yeni bir disiplin, bu klinik ihtiyaca yanıt vermek üzere doğmuştur.

Tirozin Kinazların Moleküler Biyolojisi ve Hücresel Fonksiyonları

Tirozin kinazlar, ATP'den hedef proteinlerin tirozin rezidülerine fosfat grubunun transferini katalizleyen enzimlerdir. Bu fosforilasyon olayları, hücre içi sinyal iletiminin temel mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Tirozin kinazlar yapısal özelliklerine göre iki ana kategoride sınıflandırılmaktadır: reseptör tirozin kinazlar ve non-reseptör tirozin kinazlar (Orphanos ve ark., 2009: 964).

Reseptör tirozin kinazlar, hücre zarına yerleşik transmembran proteinlerdir. Bu reseptörler ekstraselüler ligand bağlama bölgesi, tek geçişli transmembran segmenti ve intraselüler kinaz domeni içermektedir. Büyüme faktörlerinin veya sitokinlerin ekstraselüler bölgeye bağlanması, reseptör dimerizasyonunu ve ardından intraselüler kinaz domenlerinin çapraz fosforilasyonunu tetiklemektedir (Force ve ark., 2007: 334).

Tablo 1. Kardiyovasküler Toksisite ile İlişkili Başlıca Tirozin Kinaz İnhibitörleri

İlaç Adı	Hedef Kinazlar	Kardiyotoksisite	İnsidans (%)
----------	----------------	------------------	--------------

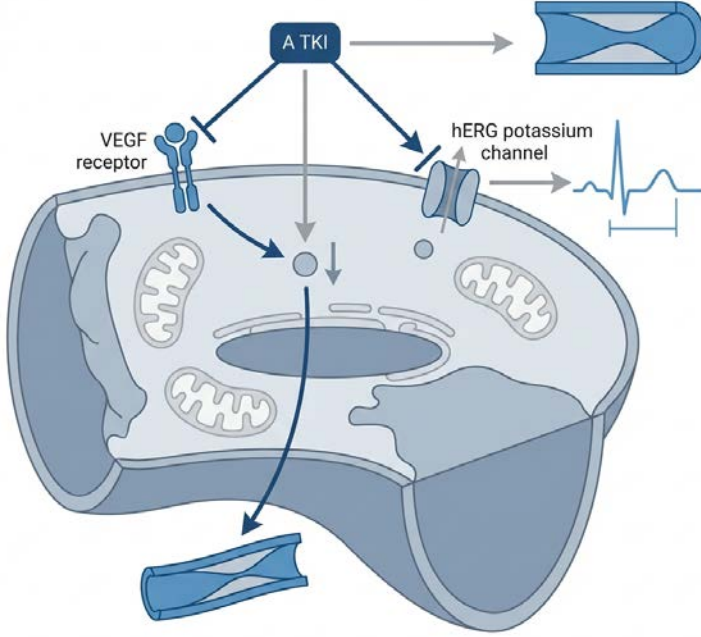
		Tipi	
Sunitinib	VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3	Hipertansiyon, KY, QT uzaması	15-47
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, RAF	Hipertansiyon, iskemi	17-43
İmatinib	BCR-ABL, KIT, PDGFR	Kalp yetmezliği	0.5-1.7
Dasatinib	BCR-ABL, SRC	PAH, perikardiyal efüzyon	2-5
Ponatinib	BCR-ABL, VEGFR, FGFR	Arteriyel oklüzyon, KY	6-31
Lapatinib	HER2, EGFR	LVEF düşüşü	1.6-3.8
İbrutinib	BTK	AF, ventriküler aritmi	6-16

Kaynak: Moslehi ve Deininger, 2015; Orphanos ve ark., 2009

Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Kardiyotoksisite Mekanizmaları

TKİ'lerin kardiyotoksitesi, birden fazla patofizyolojik mekanizmayı kapsamaktadır. Bu mekanizmalar, ilacın hedeflediği kinaz profiline, uygulanan doza, tedavi süresine ve hastanın bireysel risk faktörlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Chen ve ark., 2008: 85).

Şekil 1. Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Kardiyotoksisite Mekanizmaları



Kaynak: Force ve ark., 2007

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Yolağının İnhibisyonu

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) sinyal yolağı, anjiyogenezin primer düzenleyicisi olarak bilinmektedir. VEGF, endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz aktivasyonunu uyararak vazodilatasyon sağlamakta ve vasküler bütünlüğün korunmasına katkıda bulunmaktadır (Touyz ve ark., 2018: 409). VEGF reseptörlerini hedefleyen TKİ'ler, bu kritik hücresel süreçleri bozarak hipertansiyon gelişimine zemin hazırlamaktadır.

Sunitinib, sorafenib, pazopanib ve aksitinib gibi anti-anjiyojenik TKİ'lerin klinik kullanımında hipertansiyon insidansı %17 ile %47 arasında değişmektedir (Zhu ve ark., 2009: 9; Wu ve

ark., 2008: 117). Bu hipertansiyon genellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkmakta ve ilacın kesilmesiyle geriler; ancak bazı hastalarda kalıcı vasküler hasar oluşabilmektedir.

Mitokondriyal Disfonksiyon ve Enerji Metabolizması Bozuklukları

Kardiyomiyositler, sürekli kontraktıl aktivitelerini sürdürebilmek için muazzam miktarda ATP'ye gereksinim duymaktadır. Bu enerji ihtiyacının yaklaşık %95'i mitokondriyal oksidatif fosforilasyon yoluyla karşılanmaktadır. Bazı TKİ'ler, mitokondriyal fonksiyonu doğrudan etkileyerek enerji üretimini bozabilmektedir (Kerkela ve ark., 2006: 908).

İmatinib kaynaklı kardiyotoksistide mitokondriyal hasar mekanizması özellikle dikkat çekicidir. ABL kinaz, endoplazmik retikulum stres yanıtında ve mitokondriyal bütünlüğün korunmasında görev almaktadır. ABL inhibisyonu, endoplazmik retikulum stresini artırmakta ve mitokondriyal membran potansiyelinin bozulmasına yol açmaktadır (Kerkela ve ark., 2006: 912). Bununla birlikte, imatinibin klinik kardiyotoksistite insidansının düşük olduğu (%0.5-1.7) belirtilmelidir (Atallah ve ark., 2007: 1233).

Tablo 2. TKİ Kardiyotoksistesinin Patofizyolojik Mekanizmaları

Mekanizma	Etkilenen Yolaklar	Klinik Sonuç
VEGF inhibisyonu	NO sentezi, endotel fonksiyonu	Hipertansiyon, iskemi
Mitokondriyal hasar	Oksidatif fosforilasyon	Kalp yetmezliği
PI3K/AKT baskılanması	Hücre sağkalım yolakları	Kardiyomiyosit apoptozu
RAF/MEK inhibisyonu	MAPK sinyal iletimi	Ventriküler disfonksiyon
İyon kanalı etkileşimi	hERG, Na ⁺ /Ca ²⁺ kanalları	QT uzaması, aritmiler

Kaynak: Force ve ark., 2007; Chen ve ark., 2008

İyon Kanalı Etkileşimleri ve Aritmojenik Mekanizmalar

Kardiyak aritmiler, TKİ tedavisinin potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonları arasında yer almaktadır. Özellikle hERG potasyum kanalının inhibisyonu, QT aralığının uzamasına ve torsades de pointes tipi ventriküler taşikardi riskine yol açmaktadır (Shah ve ark., 2013: 295).

Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörü olan ibrutinib ise farklı bir aritmi profili sergilemektedir. Klinik çalışmalarda ibrutinib kullanan hastaların yaklaşık %6-16'sında yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon bildirilmiştir (Brown ve ark., 2017: 1796; Ganatra ve ark., 2018: 1491). Ayrıca ventriküler aritmiler ve ani ölüm riski de bildirilmiştir (Lampson ve ark., 2017: 2581). İbrutinib tedavisi sırasında gelişen hipertansiyon ve kardiyovasküler olaylar üzerine yapılan çalışmalar, bu ilacın kardiyovasküler risk profilinin dikkatli izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (Dickerson ve ark., 2019: 1919).

Klinik Kardiyotoksisite Formları ve Epidemiyoloji

TKİ kaynaklı kardiyotoksisite, geniş bir klinik spektrumda kendini göstermektedir. Bu komplikasyonlar asemptomatik biyobelirteç yüksekliklerinden yaşamı tehdit eden kalp yetmezliğine kadar uzanabilmektedir (Herrmann ve ark., 2016: 1272; Ewer ve Ewer, 2015: 547).

Hipertansiyon

Anti-anjiyojenik TKİ'lerle ilişkili en yaygın kardiyovasküler advers etki hipertansiyondur. Nitrik oksit biyoyararlanımının azalması, endotelin-1 üretiminin artması, kapiller rarefaksiyona bağlı periferik vasküler direncin yükselmesi ve renal sodyum tutulumunun artması başlıca mekanizmalar arasında yer almaktadır (Touyz ve ark., 2018: 412).

Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu ve Kalp Yetmezliği

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) azalma ve klinik kalp yetmezliği, TKİ kardiyotoksisitesinin en ciddi formlarından birini temsil etmektedir. Sunitinib tedavisi altındaki hastalarda LVEF düşüşü %10-28 oranında bildirilirken, klinik kalp yetmezliği insidansı %2-11 arasında değişmektedir (Chu ve ark., 2007; 2011; Richards ve ark., 2011: 3450). Sunitinib ve sorafenib ile tedavi edilen hastalarda kardiyak yan etkilerin sistematik monitörizasyonu önemlidir (Schmidinger ve ark., 2008: 5204).

Tablo 3. TKİ Kardiyotoksisitesi İçin Risk Faktörleri

Kategori	Risk Faktörleri
Hasta ile ilgili	İleri yaş, önceden var olan KV hastalık, hipertansiyon, diyabet
Tedavi ile ilgili	Önceki antrasiklin kullanımı, mediastinal RT, eşzamanlı kardiyotoksik ilaçlar
Genetik faktörler	CYP3A4/3A5 polimorfizmleri, VEGF gen varyantları
Yaşam tarzı	Sigara, sedanter yaşam, obezite

Kaynak: Armenian ve ark., 2017; Lyon ve ark., 2022

Arteriyel ve Venöz Tromboembolik Olaylar

Bazı TKİ'ler, arteriyel trombotik olay riskini anlamlı düzeyde artırmaktadır. Ponatinib, bu açıdan en yüksek riske sahip ajanlardan biridir. PACE çalışmasında ponatinib kullanan hastaların yaklaşık %17-25'inde arteriyel vasküler olaylar raporlanmıştır (Cortes ve ark., 2018: 393). Ponatinib doz yoğunluğunun advers olaylar üzerindeki etkisi, tedavi stratejilerinin optimize edilmesinde önemli rol oynamaktadır (Dorer ve ark., 2016: 84).

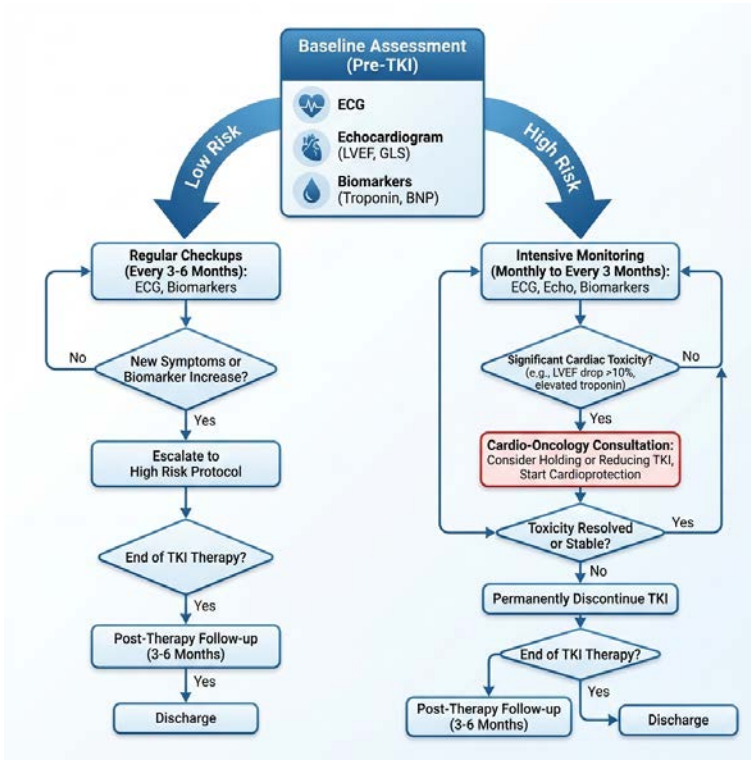
Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Dasatinib, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiş nadir TKİ'lerden biridir. Dasatinib kaynaklı PAH insidansı düşük olmasına karşın (%0.4-2), potansiyel olarak fatal seyredebilmektedir (Montani ve ark., 2012: 2128). TKİ'lerin indüklediği PAH üzerine yapılan sistematik çalışmalar, bu komplikasyonun erken tanı ve tedavisinin önemini vurgulamaktadır (Weatherald ve ark., 2017: 392).

Kardiyovasküler Monitörizasyon Stratejileri

TKİ tedavisi alan kanser hastalarında kardiyovasküler toksisite riski göz önüne alındığında, sistematik bir monitörizasyon protokolünün uygulanması kritik bir rol oynamaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), 2022 yılında kanser tedavisi alan hastalarda kardiyotoksisite takibi için kapsamlı kılavuzlar yayınlamıştır (Lyon ve ark., 2022: 4229).

Şekil 2. TKİ Tedavisinde Kardiyovasküler Monitörizasyon Algoritması



Kaynak: Lyon ve ark., 2022

Tedavi Öncesi Değerlendirme

Tedavi öncesi değerlendirme, kapsamlı bir anamnez ve fizik muayene ile başlamalıdır. Bazal kardiyovasküler değerlendirme; kan basıncı ölçümü, on iki derivasyonlu elektrokardiyografi, ekokardiyografi ile LVEF tayini ve kardiyak biyobelirteçlerin ölçümünü kapsamalıdır (Zamorano ve ark., 2016: 2768; Plana ve ark., 2014: 1063). Multimodalite görüntüleme yöntemlerinin kardiyak komplikasyonların değerlendirilmesinde önemli yeri bulunmaktadır (Lancellotti ve ark., 2013: 721).

Tablo 4. TKİ Tedavisi Sırasında Önerilen Kardiyovasküler Monitörizasyon Protokolü

Değerlendirme Yöntemi	Sıklık	Endikasyon
Kan basıncı ölçümü	Her vizitte, gerekirse evde	Tüm anti-VEGF TKİ'ler
EKG	Bazal, 2-4 haftada, sonra 3 ayda bir	QT uzatan TKİ'ler
Ekokardiyografi	Bazal, 3 ayda, ardından 6-12 ayda bir	LVEF'i etkileyen TKİ'ler
Troponin/BNP	Bazal, ayda bir (ilk 3 ay)	Yüksek riskli hastalar
Lipid profili	Bazal, 3-6 ayda bir	Metabolik etkileri olan TKİ'ler

Kaynak: Lyon ve ark., 2022; Curigliano ve ark., 2020

Tedavi Sırasında İzlem

Aktif TKİ tedavisi döneminde izlem stratejisi, kullanılan ajanın kardiyotoksosite profiline ve hastanın bireysel risk durumuna göre kişiselleştirilmelidir. Anti-VEGF TKİ kullanan tüm hastalarda düzenli kan basıncı monitörizasyonu zorunludur (Izzedine ve ark., 2009: 810).

Sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyen TKİ'lerle tedavi edilen hastalarda periyodik ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır. LVEF'de bazale göre %10'dan fazla azalma ve/veya %50'nin altına düşme durumunda kardiyoloji konsültasyonu önerilmektedir (Cardinale ve ark., 2015: 1981; Ky ve ark., 2014: 809).

Kardiyotoksosite Önleme Stratejileri

TKİ kaynaklı kardiyotoksisitenin önlenmesi, multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Onkologlar ve kardiyologların işbirliği içinde çalıştığı kardiyoonkoloji klinikleri, bu hasta popülasyonunun optimal yönetiminde giderek daha büyük bir rol üstlenmektedir (Curigliano ve ark., 2020: 171).

Tablo 5. Kardiyoprotektif Farmakolojik Yaklaşımlar

İlaç Sınıfı	Mekanizma	Endikasyon
ACE inhibitörleri/ARB'lar	RAAS blokajı, kardiyak remodeling önleme	TKİ ile ilişkili HT, LVEF düşüşü profilaksisi
Beta-blokerler	Katekolamin etkilerinin antagonizması	Taşikardi, aritmi, KY profilaksisi
Statinler	Antiinflamatuvar, endotel koruyucu	Yüksek KV riskli hastalar
Antikoagülanlar	Tromboz profilaksisi	Yüksek tromboembolik riskli hastalar

Kaynak: Curigliano ve ark., 2020; Lyon ve ark., 2022

Risk Değerlendirmesi ve Hasta Seçimi

Tedaviye başlamadan önce her hastanın kardiyovasküler risk profili dikkatle değerlendirilmelidir. Önceden var olan kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon veya ciddi aritmi öyküsü olan hastalarda TKİ kullanımının risk-yarar oranı özenle irdelenmelidir (Armenian ve ark., 2017: 893).

Farmakolojik Kardiyoproteksiyon

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri ve beta-blokerler, TKİ tedavisi alan yüksek riskli hastalarda profilaktik olarak kullanılabilir. ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanan hastaların TKİ kaynaklı kalp yetmezliğine karşı daha iyi korunduğu düşünülmektedir (Lenihan ve Cardinale, 2012: 3657).

Gelişen Kardiyotoksisitenin Yönetimi

TKİ tedavisi sırasında kardiyotoksisite geliştiğinde, yönetim stratejisi toksisitenin tipine, şiddetine ve hastanın onkolojik durumuna göre kişiselleştirilmelidir. Temel hedef, mümkün olduğunca kanser tedavisinin sürdürülmesi ve eş zamanlı olarak kardiyovasküler komplikasyonların etkin yönetimidir (Lyon ve ark., 2022: 4235).

Hipertansiyonun Yönetimi

TKİ ile ilişkili hipertansiyon geliştiğinde, tedavinin kesilmesi nadiren gereklidir. ACE inhibitörleri, ARB'lar ve dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri, bu endikasyonda birinci basamak ajanlar olarak önerilmektedir. Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerlerinden CYP3A4 inhibisyonu nedeniyle kaçınılmalıdır (Izzedine ve ark., 2009: 812).

Sol Ventrikül Disfonksiyonunun Yönetimi

TKİ tedavisi sırasında anlamlı LVEF düşüşü saptandığında, klinik duruma göre doz azaltılması veya geçici ilaç kesilmesi düşünülmelidir. Kalp yetmezliği semptomları gelişen hastalarda kılavuz yönelimli medikal tedavi başlatılmalıdır (Curigliano ve ark., 2020: 180).

Gelecek Perspektifleri ve Araştırma Alanları

TKİ kardiyotoksitesite alanında araştırmalar hızla devam etmektedir. Yeni nesil TKİ'lerin daha selektif kinaz inhibisyon profilleri hedefleyerek off-target etkilerin azaltılması amaçlanmaktadır. Örneğin, ikinci nesil BTK inhibitörleri olan acalabrutinib ve zanubrutinib, ibrutinibe kıyasla daha düşük AF insidansı göstermektedir (Awan ve ark., 2019: 1553).

Farmakogenomik çalışmalar, kardiyotoksitesite gelişimine yatkınlık yaratan genetik varyantların tanımlanmasına odaklanmaktadır. CYP enzim polimorfizmleri, ilaç taşıyıcı gen varyantları ve VEGF sinyal yolağı ile ilişkili genetik değişiklikler, potansiyel yatkınlık faktörleri olarak araştırılmaktadır (Groarke ve ark., 2013: 1779).

Sonuç

Tirozin kinaz inhibitörleri, modern onkolojinin temel tedavi araçları arasında yerini sağlamlaştırmıştır. Bu ajanların kardiyovasküler güvenlik profili, hem onkolojik hem de kardiyolojik perspektiften hayati öneme sahiptir. Off-target kinaz inhibisyonundan kaynaklanan kardiyotoksosite, tedavi sürecinde dikkatli monitörizasyon ve proaktif yönetim gerektirmektedir (Moslehi, 2016: 1465).

TKİ kardiyotoksitesinin önlenmesi ve yönetiminde multidisipliner yaklaşım esastır. Tedavi öncesi kapsamlı kardiyovasküler değerlendirme, aktif tedavi döneminde düzenli monitörizasyon ve kardiyovasküler risk faktörlerinin agresif kontrolü, bu hasta popülasyonunun optimal bakımının temel unsurlarıdır. Kardiyo-onkoloji alanındaki gelişmeler, kanser hastalarının hem onkolojik prognozlarının hem de kardiyovasküler sağlıklarının korunmasına önemli katkılar sağlamaktadır (Lyon ve ark., 2022: 4360).

Önümüzdeki yıllarda, daha selektif TKİ'lerin geliştirilmesi, prediktif biyobelirteçlerin klinik kullanıma girmesi ve kişiselleştirilmiş kardiyo-proteksiyon stratejilerinin olgunlaşmasıyla bu alandaki bilgi birikiminin daha da artması beklenmektedir. Klinisyenlerin TKİ kardiyotoksitesi konusundaki farkındalığının artırılması ve güncel kanıta dayalı yaklaşımların benimsenmesi, kanser hastalarının yaşam kalitesinin ve sağkalımının iyileştirilmesinde belirleyici bir faktördür.

Kaynakça/References

- Armenian, S. H., Lacchetti, C., Barac, A., Carver, J., Constine, L. S., Denduluri, N., ... & Lenihan, D. (2017). Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 35(8), 893-911.
- Atallah, E., Durand, J. B., Kantarjian, H., & Cortes, J. (2007). Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood*, 110(4), 1233-1237.
- Awan, F. T., Schuh, A., Brown, J. R., Furman, R. R., Pagel, J. M., Hillmen, P., ... & O'Brien, S. M. (2019). Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Advances*, 3(9), 1553-1562.
- Brown, J. R., Moslehi, J., O'Brien, S., Ghia, P., Hillmen, P., Cymbalista, F., ... & Byrd, J. C. (2017). Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*, 102(10), 1796-1805.
- Cardinale, D., Colombo, A., Bacchiani, G., Tedeschi, I., Meroni, C. A., Veglia, F., ... & Cipolla, C. M. (2015). Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 131(22), 1981-1988.
- Chen, M. H., Kerkela, R., & Force, T. (2008). Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation*, 118(1), 84-95.

- Chu, T. F., Rupnick, M. A., Kerkela, R., Bhattacharya, S. M., Kataoka, T., Mendelson, S., ... & Force, T. (2007). Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *The Lancet*, 370(9604), 2011-2019.
- Cortes, J. E., Kim, D. W., Pinilla-Ibarz, J., le Coutre, P. D., Paquette, R., Chuah, C., ... & Kantarjian, H. M. (2018). Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*, 132(4), 393-404.
- Curigliano, G., Lenihan, D., Fradley, M., Ganatra, S., Barac, A., Blaes, A., ... & Herrmann, J. (2020). Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*, 31(2), 171-190.
- Dickerson, T., Wiczer, T., Waller, A., Philipps, J., Porter, K., Haddad, D., ... & Byrd, J. C. (2019). Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*, 134(22), 1919-1928.
- Dorer, D. J., Knickerbocker, R. K., Baccarani, M., Cortes, J. E., Hochhaus, A., Talpaz, M., & Haluska, F. G. (2016). Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events. *Leukemia Research*, 48, 84-91.
- Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2015). Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature Reviews Cardiology*, 12(9), 547-558.
- Force, T., Krause, D. S., & Van Etten, R. A. (2007). Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nature Reviews Cancer*, 7(5), 332-344.

- Ganatra, S., Sharma, A., Shah, S., Chaudhry, G. M., Martin, D. T., Neilan, T. G., ... & Munshi, N. C. (2018). Ibrutinib-associated atrial fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 4(12), 1491-1500.
- Groarke, J. D., Cheng, S., & Moslehi, J. (2013). Cancer-drug discovery and cardiovascular surveillance. *New England Journal of Medicine*, 369(19), 1779-1781.
- Herrmann, J., Yang, E. H., Iliescu, C. A., Cilingiroglu, M., Charitakis, K., Hakeem, A., ... & Marmagkiolis, K. (2016). Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new--an evolving avenue. *Circulation*, 133(13), 1272-1289.
- Izzedine, H., Ederhy, S., Goldwasser, F., Soria, J. C., Milano, G., Cohen, A., ... & Spano, J. P. (2009). Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Annals of Oncology*, 20(5), 807-815.
- Kerkela, R., Grazette, L., Yacobi, R., Iliescu, C., Patten, R., Beahm, C., ... & Force, T. (2006). Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature Medicine*, 12(8), 908-916.
- Ky, B., Putt, M., Sawaya, H., French, B., Januzzi, J. L., Sebag, I. A., ... & Scherrer-Crosbie, M. (2014). Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(8), 809-816.
- Lampson, B. L., Yu, L., Glynn, R. J., Barrientos, J. C., Jacobsen, E. D., Baez-Vallecillo, L., ... & Brown, J. R. (2017). Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood*, 129(18), 2581-2584.

- Lancellotti, P., Nkomo, V. T., Badano, L. P., Bergler-Klein, J., Bogaert, J., Davin, L., ... & Zamorano, J. L. (2013). Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 14(8), 721-740.
- Lenihan, D. J., & Cardinale, D. M. (2012). Late cardiac effects of cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 30(30), 3657-3664.
- Lyon, A. R., Lopez-Fernandez, T., Couch, L. S., Asteggiano, R., Aznar, M. C., Bergler-Klein, J., ... & Zamorano, J. L. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. *European Heart Journal*, 43(41), 4229-4361.
- Montani, D., Bergot, E., Gunther, S., Savale, L., Bergeron, A., Bourdin, A., ... & Simonneau, G. (2012). Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*, 125(17), 2128-2137.
- Moslehi, J. J. (2016). Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *New England Journal of Medicine*, 375(15), 1457-1467.
- Moslehi, J. J., & Deininger, M. (2015). Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 33(35), 4210-4218.
- Orphanos, G. S., Ioannidis, G. N., & Ardavanis, A. G. (2009). Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncologica*, 48(7), 964-970.
- Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M., ... & Lancellotti, P. (2014). Expert

- consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 15(10), 1063-1093.
- Richards, C. J., Je, Y., Schutz, F. A., Heng, D. Y., Dallabrida, S. M., Moslehi, J. J., & Choueiri, T. K. (2011). Incidence and risk of congestive heart failure in patients treated with sunitinib. *Journal of Clinical Oncology*, 29(25), 3450-3456.
- Schmidinger, M., Zielinski, C. C., Vogl, U. M., Bojic, A., Bojic, M., Schukro, C., ... & Zielinski, C. C. (2008). Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 26(32), 5204-5212.
- Shah, R. R., Morganroth, J., & Shah, D. R. (2013). Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Safety*, 36(5), 295-316.
- Touyz, R. M., Herrmann, S. M. S., & Bhardwaj, S. M. R. (2018). Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies. *Journal of the American Society of Hypertension*, 12(6), 409-425.
- Weatherald, J., Chaumais, M. C., & Montani, D. (2017). Pulmonary arterial hypertension induced by tyrosine kinase inhibitors. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 23(5), 392-397.
- Wu, S., Chen, J. J., Kudelka, A., Lu, J., & Zhu, X. (2008). Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 9(2), 117-123.
- Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Munoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., ... & Suter, T. M. (2016).

2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity. *European Heart Journal*, 37(36), 2768-2801.

Zhu, X., Stergiopoulos, K., & Wu, S. (2009). Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib. *Acta Oncologica*, 48(1), 9-17.

BÖLÜM 3

MENOPOZ VE MENOPOZAL HORMON TEDAVİSİ: FİZYOLOJİ, SEMPTOMLAR VE KLİNİK YÖNETİM

ELİF AKSÖZ¹

Giriş

Menopoz, kadınların yaşam döngüsünde genellikle 40'lı yaşların sonlarına doğru başlayan, yıllar içinde gerçekleşen bir değişim sürecidir. Overlerin folikül rezervinin ve fonksiyonunun, dolayısıyla menstruasyonun kademeli olarak azalması ile başlar ve bitmesi ile sonuçlanır (Gatenby & Simpson, 2024: 10). Ayrıca, fizyolojik süreçlerden bağımsız, bilateral ooferektomi gibi cerrahi işlemler nedeniyle de ortaya çıkabilir (C. Pillay & Manyonda, 2022: 111).

Menopozun ortalama görülme yaşı 45-55 yaşları arasında değişmekle birlikte genellikle ortalama 51 yaş civarındır. Aralıksız bir yıl boyunca adet görmeme durumunda menopoz tanısı kesinleşir (Hickey & ark., 2024: 947). Temelde menopoz süreci, Perimenopozal evre, Menopoz evresi ve Postmenopozal dönem

¹ Doç.Dr, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-4827-804X

olmak üzere 3 evrede gerçekleşir. Menopoz semptomları, genellikle son adet döneminden birkaç yıl önce perimenopozal dönemde başlar. Bu dönemde folikül sayı ve fonksiyonunda, dolayısıyla östrojen, progesteron ve testosteron hormonlarında büyük dalgalanmalar olabilir ve bu da birçok organ ve sistemde yaşam kalitesini olumsuz etkileyen çeşitli semptomlara yol açar (Gatenby & Simpson, 2024: 10).

Dünyada kadınların ortalama yaşam beklentisi yaklaşık 81 yıl civarındır ve kadınlar yaşamlarının üçte birinden fazlasını menopozda geçirmektedir. Bu dönemde semptomların yönetimi, yaşam kalitesini artırmak ve kronik hastalık risklerini azaltmak için kritik öneme sahiptir. Bu yazının amacı, menopoz fizyolojisini ve semptomların tedavisinde kullanılan Menopozal hormon tedavilerini (MHT) gözden geçirmek, böylece genellikle önyargılar ve korkularla şekillenen bu konuyu bilimsel bir bakış açısıyla aydınlatmaktır.

Menopoz Fizyolojisi

Menopozu anlamak için adet döngüsünü anlamak gereklidir. Adet döngüleri, hipotalamus, hipofiz ve overler (HPO eksen) arasındaki etkileşimler sonucu ortaya çıkar. Hipotalamustan salgılanan Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH), ön hipofiz bezinden Foliküler Stimülen Hormon (FSH) ve Luteinizen Hormon (LH) salgılanmasını uyarır. FSH, öncelikle overlerde foliküler büyümeyi indükler. Ardından granüloza hücrelerini etkileyerek androjenleri östrojenlere dönüştürür ve inhibin salgılanmasını sağlar. İnhibin, negatif geri bildirimle hipofiz bezinde FSH üretimini azaltır. Öte yandan LH, teka hücrelerini etkiler ve granüloza hücrelerinin östrojen üretimi için gereken androjenlerin üretimini sağlar (Gatenby & Simpson, 2024: 10).

Adet döngüsü genellikle iki fazda oluşur. İlk faza foliküler faz denir ve burada gelişmekte olan foliküllerinden östradiol salgılanarak endometriyumda proliferasyona neden olur. Adet döngüsünün ortasında LH seviyesinde ani bir artış ile ovulasyon meydana gelir. Ardından, folikülün yırtılması ile oluşan korpus luteumdan östradiol ve progesteron salgılanır. Bu hormonlar, endometriyumu muhtemel bir döllenme için implantasyona hazırlar. Bu faza da luteal faz denir. Döllenme ve implantasyon oluşmazsa korpus luteuma ihtiyaç kalmaz ve hormon salgısını bırakır. Hormonal desteğini kaybeden endometriyum, proliferate ettiği dokuyu adet kanaması ile dışarı atar. Hormonlardaki bu azalma, HPO eksenindeki negatif geri bildirimi kaldırır ve adet döngüsü baştan itibaren tekrarlanır.

Perimenopoz döneminde kadınlarda hipotalamik yaşlanma başlar. Ayrıca, toplam oosit sayısındaki kademeli düşüşün ardından foliküler sayı ve fonksiyonlarda azalma oluşur. Foliküler aktiviteyi uyarmak için daha yüksek FSH düzeylerine ihtiyaç duyulur. Hem östradiol düzeyleri hem inhibin B salgılanması azalır. LH seviyelerinde artış olur fakat eş zamanlı artması gerektiği kadar artmayan GnRH salınımı, ovulasyona neden olan LH artışını sağlayamaz. Sonuçta anovulatuvar adet döngüleri ortaya çıkar. Perimenopoz döneminde hormonlar büyük dalgalanmalar gösterebilir. Menopoz geçişinin son dönemlerine kadar gonadotropin seviyeleri artırılarak serum östradiol seviyeleri normal seviyelerinde korunmaya çalışılır. Giderek döngü uzunlukları kısalır ve zamanla aralıklar açılarak düzensiz adet döngüleri ortaya çıkar. Kişi bir sene boyunca adet görmediyse overlerde foliküler aktivite durmuş, ovulasyon bitmiş ve menopoz artık oturmuştur (Gatenby & Simpson, 2024: 10).

Menopoz Semptomları

Menopozal geçiş dönemi ve sonrasında görülen belirtiler, büyük ölçüde yumurtalık fonksiyonunun azalması ve buna bağlı olarak gonadal steroidlerin (strojen, progesteron ve androjenler) seviyelerindeki düşüşle ilişkilidir (Genazzani & ark., 2024:1115).

1. Östrojen (stradiol) eksikliğinden kaynaklanan belirtiler

Östrojen seviyesindeki düşüş, menopozal semptomların büyük çoėunluėunun temel nedenidir (Vigneswaran & Hamoda, 2022: 8).

a. Vazomotor semptomlar: Ateş basması ve gece terlemeleri en sık görülen semptomlar arasında yer alır ve östrojen replasman tedavisi için ana endikasyondur (Gartlehner & ark., 2022: 1747; Genazzani & ark., 2024:1115; Hickey & ark., 2024: 947).

b. Genitoüriner sendrom: Östrojen eksikliği nedeniyle vajina, alt üriner sistem ve pelvik taban dokularında ilerleyici kolajen kaybı ve atrofi meydana gelir. Vajinal kuruluk, vulvovajinal kaşıntı, dispareni, dizüri, üriner sıkışma, sık idrara çıkma ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları görülebilir (Gartlehner & ark., 2022: 1747; Gatenby & Simpson, 2024: 10; Vigneswaran & Hamoda, 2022: 8).

c. Psikolojik ve Bilişsel Semptomlar: Merkezi ve periferik sinir sisteminde bulunan östrojen reseptörleri ve östrojenin otonom ve bilişsel işlevlerin düzenlemesindeki rolü nedeniyle, eksiklik bu alanları etkileyebilir. Unutkanlık ve konsantrasyon güçlüğü, beyin sisi, uyku bozukluğu, düşük ruh hali yanı sıra artan anksiyete de gözlenebilir (Gatenby & Simpson, 2024: 10; Genazzani & ark., 2024:1115; Vigneswaran & Hamoda, 2022: 8).

d. Uzun vadeli sonuçlar: Eklem ve kas ağrıları, cilt değişiklikleri, osteoporoz ve kemik kaybı oluşabilir. Ayrıca,

östrojenin vazodilatör ve anti-aterojenik etkilerinin kaybı, hipertansiyon ve ateroskleroz riskini artırır (Gatenby & Simpson, 2024: 10; Genazzani & ark., 2024:1115; Vigneswaran & Hamoda, 2022: 8)

2. Progesteron eksikliğinden kaynaklanan belirtiler

Progesteronun eksikliğine atfedilen semptomlar genellikle dolaylıdır. Progesteron, menopozaal dönemde östrojen tedavisi alan ve uterusu olan kadınlarda endometrial hiperplazi ve kanser riskini önlemek için tedaviye eklenir (Gatenby & Simpson, 2024: 10; Genazzani & ark., 2021: 516).

3. Testosteron (androjen) eksikliğinden kaynaklanan belirtiler

Menopozal geçiş sırasında dolaşımdaki testosteron seviyeleri genellikle anlamlı ölçüde değişmez, ancak ooforektomi yapıldıysa testosteron seviyelerinde ani bir düşüş olur. Düşük libido ile birlikte yorgunluk ve depresyon gibi semptomları olan kadınlarda androjen öncüsü Dehidroepiandrosteron (DHEA) veya testosteron takviyesi sistemik MHT'ye ek olarak düşünülebilir (Gatenby & Simpson, 2024: 10; Genazzani & ark., 2024:1115; 2021: 516).

Menopozun semptomları hastalar ve ırklar arasında büyük farklılıklar gösterir. Kadınların %80-90'ı menopozun semptomlarını yaşamakta ve bu kadınların yaklaşık üçte biri semptomların şiddetinin günlük yaşam kalitelerini etkilediğini bildirmektedir. Kafkasyalı kadınlar, en yaygın ve yaşam kalitelerini en çok bozan semptomlar olarak vazomotor semptomlar olan "ateş basması" ve "gece terlemeleri"ni tanımlamaktadır. Asyalı kadınların genellikle vazomotor semptomlardan daha az etkilendiği bildirilirken, bu durum tüm hastalar için geçerli değildir. Cerrahi menopoza giren kadınlarda, normalde yıllar içinde azalması beklenen hormonlar bir anda kaybedildiği için semptomlar daha ani ve daha şiddetli yaşanmaktadır (C. Pillay & Manyonda, 2022: 111). Bu durum, her

hastanın deneyiminin kendisine özgü olduğunu ve menopoz söz konusu olduğunda bireyselleştirilmiş tedavinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (Gatenby & Simpson, 2024: 10).

Menopozal Hormon Tedavisi Endikasyonları

MHT'nin birincil endikasyonu, yaşam kalitesini etkileyen orta ya da şiddetli vazomotor semptomların (ateş basması, gece terlemeleri) tedavisidir. Bununla birlikte, her hastanın semptomları ve bunların şiddeti kendisine özgü olduğundan tedavide asıl endikasyon semptomların hastanın yaşam kalitesini bozması olmalıdır. Hastaların günlük yaşam kalitelerini etkileyen uyku ve duygu durum bozuklukları, eklem ağrıları ve vajinal kuruluk, kaşıntı, dispareni gibi genitoüriner semptomlar varlığında MHT kullanılabilir. (Gatenby & Simpson, 2024: 10 Harper-Harrison, Carlson & Shanahan, 2025: 1; Kim & ark., 2025: 53; NICE, 2025: 106).

Menopoz yaşı gelmeden önce bilateral ooforektomi ameliyatı geçiren kadınlarda, menopoz yaşına kadar hormon replasmanı verilmesi de ciddi şekilde değerlendirilmelidir (C. Pillay & Manyonda, 2022: 111).

Menopozal Hormon Tedavisi Kontrendikasyonları

MHT, kişiye özel bir tedavidir ve kontrendikasyonların varlığında tedavi kesinlikle önerilmemektedir.

1. Tanısı konmamış anormal vajinal kanama.
2. Bilinen, şüphelenilen veya öyküsü olan meme kanseri
3. Bilinen veya şüphelenilen östrojene duyarlı diğer kanserler
4. Aktif veya geçmişte geçirilmiş venöz tromboembolizm
5. Aktif veya yakın zamanda geçirilmiş arteriyel tromboembolik hastalık

6. Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya aktif karaciğer hastalığı.

7. Bilinen protein C, protein S veya antitrombin eksikliği gibi pıhtılaşma bozuklukları olduğunda MHT kullanımı önerilmemektedir (Harper-Harrison, Carlson & Shanahan, 2025: 1; Smith, Sahni & Thacker, 2020: 574).

Menopozal Hormon Tedavisinde Kullanılan Formülasyonlar

MHT, menopoz döneminde azalan östrojen ve progesteron hormonlarını yerine koyarak semptomları hafifletmeyi amaçlar. Temel olarak östrojenler, progestojenler ve bunların kombinasyonlarından oluşmakla birlikte Seçici östrojen reseptör modülatörü (SERM) gibi daha yeni sınıflar da mevcuttur. Ayrıca, semptomlara bağlı olarak testosteron gibi androjenler de tedavide kullanılabilir.

1. Östrojenler

Östrojenler, vazomotor semptomlar ve genitoüriner sendrom için en etkili tedavidirler. Östrojen farmakokinetiği bireyler arasında farklılık gösterebilir. Semptomların hafiflemesi genellikle birkaç hafta içinde fark edilir, ancak MHT'nin tam etkilerinin ortaya çıkması birkaç hafta ila birkaç ay sürebilir.

• Uygulama yolları

Sistemik östrojen tedavisi oral yoldan, vajinal yoldan halka şeklinde veya transdermal yama, jel veya sprey olarak uygulanabilir. Uygulama yolları östrojenlerin sistemik etkilerini de değiştirmektedir (Tablo 1).

Oral uygulama: Oral yolla uygulanan östrojenler, karaciğerde metabolize edilerek "ilk geçiş etkisine" uğrarlar. Bu

durum portal ven östrojen konsantrasyonlarını artırarak, tiroksin bağlayıcı globulin, kortikosteroid bağlayıcı globulin, seks hormonu bağlayıcı globulin, trigliseritler, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve pıhtılaşma faktörleri dahil olmak üzere karaciğer tarafından üretilen birçok proteinin üretimini artırır (UpToDate, 2025). Ayrıca, aktif protein-C direncini artırarak trombüs ve venöz tromboembolizm (VTE) riskini artırır. Safra taşı oluşumunu da artırabilir.

Transdermal uygulama: Transdermal östrojenler de oral östrojenler kadar etkilidir. Transdermal östrojenler, sindirim sistemi ve karaciğer metabolizmasından etkilenmezler. Bu nedenle, oral uygulanan östrojenlerden kaynaklanan karaciğer proteinlerindeki değişikliğe neden olmazlar. VTE riskini minimum düzeyde etkilerler. Ayrıca, kan lipidlerini değiştirmezler. Kemik yoğunluğunu oral östrojen kadar korurlar (UpToDate, 2025). Özellikle sigara içen veya migreni olan hastalar için transdermal östrojen, oral östrojenden daha iyi bir seçenektir. Ayrıca, Vücut Kitle İndeksi $> 30 \text{ kg/m}^2$ olan veya diğer VTE risk faktörlerine sahip kadınlar için transdermal yol tercih edilmelidir (Cho & ark., 2023: 597). Bununla birlikte, transdermal formülasyonların iletimi ve etkinliği için yeterli cilt geçirgenliği gereklidir. Transdermal preparatlar tipik olarak kasıklara, alt karına, kalçaya veya alt sırt bölgesine uygulanır. Bazı kadınlarda yetersiz emilim yaşanabilir.

Vajinal uygulama: Düşük doz östrojen içeren preparatlar (vajinal halka, tablet ya da krem) genitoüriner menopoz sendromunda (vajinal kuruluk, yanma, kaşıntı ve dispareni) kullanılırlar. Sadece vajinal semptomları olan kadınlar için sistemik tedavi yerine ya da MHT'nin yetersiz kaldığı durumlarda beraberinde düşük doz vajinal östrojen (krem, tablet, halka) önerilebilir. Sistemik emilimleri çok düşüktür, bu nedenle endometriyal koruma için progestojen gerektirmezler ve sistemik riskleri (VTE, meme kanseri) yoktur. Bununla beraber, yüksek doz

içeren vajinal halkalar sistemik etki için kullanılırlar ve üç ay süreyle östrojen salıverirler (Gatenby & Simpson, 2024: 10; Harper-Harrison, Carlson & Shanahan, 2025: 1; Kim & ark., 2025: 53; NICE, 2025: 106).

- **Östrojen preperatları**

En yaygın menopozal östrojen formülasyonları konjuge at östrojeni, mikronize 17 β -östradiol, sentetik konjuge östrojen, esterleştirilmiş östrojen, estradiol asetat ve etinil estradioldür (Tablo 1).

Konjuge at östrojeni (CEE): At idrarından elde edilir. Birkaç farklı östrojenin karışımını içerir. Sadece oral yoldan alınır ve karaciğerde metabolize edilir. Bu durum pıhtılaşma faktörlerini, trigliseritleri ve C-reaktif proteini artırır (Gartlehner & ark., 2022: 1747; Cho & ark., 2023: 597; Harper-Harrison, Carlson & Shanahan, 2025: 1) (Tablo 1).

Estradiol (17 β -estradiol): Yumurtalıktan salgılanan hormona biyolojik olarak eşdeğerdir. Hem sistemik olarak (oral, transdermal) hem lokal (vajinal) olarak uygulanabilir. Oral yoldan alındığında karaciğerde metabolize edilir (Gartlehner & ark., 2022: 1747; Harper-Harrison, Carlson & Shanahan, 2025: 1; Smith, Sahni & Thacker, 2020: 574). Transdermal uygulamada (yamalar, jeller) karaciğer ilk geçiş etkisine uğramaz. (Arnautu & ark., 2025: 17; Church & Biagi, 2025: 19; Smith, Sahni & Thacker, 2020: 574) (Tablo 1).

Östrojen tedavisinin yaygın yan etkileri arasında göğüslerde hassasiyet, baş ağrısı, vajinal akıntı, mide bulantısı, düzensiz kanama ve transdermal uygulamada lokal cilt reaksiyonları bulunur (Smith, Sahni & Thacker, 2020: 574).

Tablo 1: Östrojen İçeren MHT İlaçları

Etken Madde	Farmasötik Şekil	Yaygın Ticari İsimler (ABD/Global)*	Dozaj ve Kullanım
Estradiol (17β-estradiol)	Oral Tablet	Estrace	0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg (Günlük)
Estradiol	Transdermal Yama (Haftada iki kez)	Vivelle-Dot, Alora, Minivelle	0.025, 0.0375, 0.05, 0.075, 0.1 mg/gün
Estradiol	Transdermal Yama (Haftada bir kez)	Climara, Menostar (ultra düşük doz)	0.025 - 0.1mg/gün, 0.014 mg
Estradiol	Transdermal Jel	Divigel, EstroGel, Elestrin	0.25–1.25 mg, 0.75 mg, 0.87 g
Estradiol	Transdermal Sprey	Evamist	1.53 mg/sprey (cilt üzerine)
Estradiol Asetat	Vajinal Halka (Sistemik)	Femring	0.05 mg/gün veya 0.10 mg/gün (3 ayda bir)
Estradiol	Vajinal Halka (Lokal)	Estring	7.5 µg/24 saat (90 gün boyunca lokal salınım)
Estradiol	Vajinal Tablet/Softjel	Vagifem, Imvexxy (softjel)	10 µg, 25 µg, 4 µg, 10 µg
Konjuge At Östrojeni (CEE)	Oral Tablet	Premarin	0.3 mg, 0.45 mg, 0.625 mg, 0.9 mg, 1.25 mg
Konjuge At Östrojeni	Enjeksiyon (IM/IV)	Premarin Injection	25 mg (Tek doz enjeksiyon)
Konjuge At Östrojeni	Vajinal Krem	Premarin Vaginal Cream	0.625 mg/g (Döngüsel)
Esterifiye Östrojenler	Oral Tablet	Menest	0.3 mg - 1.25 mg
Estradiol Valerat	Enjeksiyon (IM)	Delestrogen	10, 20 veya 40 mg/mL (Aylık)

*Bu tablolardaki ilaçların ticari isimleri ülkelere göre değişiklik gösterebilir.

Kaynak: ACOG, 2023: 1266; Cameron & ark., 2024: 736; Cho & ark., 2023: 597; Gartlehner & ark., 2022: 1747; NASEM, 2020: 337

2. Progesteronlar

Uterusu alınmamış kadınlarda, östrojenin endometriyum üzerindeki kalınlaştırıcı etkisi progesteronla dengelemese, altı ay gibi kısa bir süre sonra bile endometrial hiperplazi ve kanser ortaya çıkabilir (UpToDate, 2025). Bu nedenle, histerektomi geçirmemiş kadınlarda tedaviye progestin eklenmelidir. Histerektomi geçirmiş kadınlar için bu durum geçerli değildir (Gartlehner & ark., 2022: 1747; Harper-Harrison, Carlson & Shanahan, 2025: 1).

En yaygın menopozal progesteron formülasyonları arasında mikronize progesteron (tek biyolojik özdeş progesteron), medroksiprogesteron asetat (MPA), noretindron asetat, levonorgestrel ve drospirenolone bulunur. Progesteron tedavisi östrojenle birlikte oral olarak, yalnızca oral progesteron olarak, östrojenle birlikte transdermal yama yoluyla, rahim içi araç içinde, vajinal jel olarak, vajinal tablet olarak veya enjeksiyon olarak reçete edilebilir. Oral östrojenler gibi, oral progesteron da hepatik ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Bu nedenle vajinal yoldan uygulanan progesteron, oral progesterona kıyasla dolaşımda daha yüksek progesteron konsantrasyonu yaratır (Smith, Sahni & Thacker, 2020: 574).

• Progesteron preparatları

Sentetik progestinler: Endometriyumu korumak için östrojen tedavisine eklenirler. En yaygın kullanılan sentetik progestin olan MPA, bazı çalışmalarda meme kanseri ve VTE riskini artırma potansiyeline sahip bulunmuştur (Arnautu & ark., 2025: 17; Smith, Sahni & Thacker, 2020: 574; Vigneswaran & Hamoda, 2022: 8) (Tablo 2).

Mikronize progesteron: Yumurtalıktan salgılanan hormona biyolojik olarak eşdeğerdir. Sentetik progesteronlara göre daha düşük meme kanseri ve VTE riskiyle ilişkilidir. Uyku hali yapabilir, bu nedenle gece alınması önerilir (Arnautu & ark., 2025: 17; Smith,

Sahni & Thacker, 2020: 574; Vigneswaran & Hamoda, 2022: 8; Cho & ark., 2023: 597) (Tablo 2).

Yaygın görülen yan etkiler arasında sıvı tutulumu, şişkinlik, meme hassasiyeti, baş ağrısı, ruh hali değişiklikleri ve mide bulantısı bulunur. Bu durumda farklı bir preparat denenebilir ya da doz azaltılabilir. Fakat progesteron dozajı, verilen östrojen miktarı için yeterli endometrial koruma sağlayan dozun altına indirilmemelidir (Smith, Sahni & Thacker, 2020: 574).

Tablo 2: Progesteron İçeren MHT İlaçları

Etkin Madde	Farmasötik Şekil	Yaygın Ticari İsimler (ABD/Global)*	Dozaj ve Kullanım
Mikronize Progesteron	Oral Kapsül	Prometrium	100 mg, 200 mg (Yer fıstığı yağı içerebilir; gece alınır)
Mikronize Progesteron	Vajinal Jel/İnsert	Crinone, Prochieve, Endometrin	Jel: %4, %8; İnsert: 100 mg (Menopozda off-label kullanılır)
Medroksiprogesteron Asetat (MPA)	Oral Tablet	Provera	2.5 mg, 5 mg, 10 mg
Didrogesteron (Dydrogesterone)	Oral Tablet	Duphaston	5 mg, 10 mg (Döngüsel veya sürekli rejimlerde)
Noretindron Asetat	Oral Tablet	Aygestin	0.5 mg - 1.0 mg (Sürekli kombine rejimler için)
Drospirenon	Oral Tablet	(Kombine formlarda bulunur)	2 mg (Anti-mineralokortikoid etkili)
Levonorgestrel (LNG)	Rahim İçi Sistem (IUS)	Mirena, Liletta	20 µg/gün salınım (Endometrial koruma sağlar)

*Bu tablolardaki ilaçların ticari isimleri ülkelere göre değişiklik gösterebilir.

Kaynak: Genazzani & ark., 2024:1115; Smith, Sahni & Thacker, 2020: 574; Vigneswaran & Hamoda, 2022: 8

3. Kombine hormon replasman tedavileri

Östrojen ve progestojenin tek bir tablette veya yamada birleştirildiği formlardır (Gartlehner & ark., 2022: 1747) (Tablo 3).

Tablo 3: Kombine Hormon Replasman Tedavileri

Etkin Maddeler	Farmasötik Şekil	Yaygın Ticari İsimler*	Dozaj ve Kullanım
Estradiol + Mikronize Progesteron	Oral Kapsül (Biyoözdeş)	Bijuva	1 mg Estradiol + 100 mg Progesteron (Tek kapsül, sürekli)
Estradiol + Noretindron Asetat	Transdermal Yama	Combipatch	0.05 mg E2 + 0.14 mg veya 0.25 mg Noretindron (Haftada iki kez)
Estradiol + Levonorgestrel	Transdermal Yama	Climara Pro	0.045 mg E2 + 0.015 mg Levonorgestrel (Haftada bir kez)
Estradiol + Drospirenon	Oral Tablet	Angeliq	0.5-1 mg E2 + 0.25-0.5 mg Drospirenon
Estradiol + Noretindron Asetat	Oral Tablet	Activella, Mimvey	1 mg E2 + 0.5 mg Noretindron, 0.5 mg E2 + 0.1 mg Noretindron
Estradiol + Norgestimat	Oral Tablet	Prefest	1 mg E2, ardından 1 mg E2 + 0.09 mg Norgestimat (Döngüsel)
CEE + Medroksiprogesteron (MPA)	Oral Tablet	Prempro (Sürekli) Premphase (Döngüsel)	0.3/1.5, 0.45/1.5, 0.625/2.5, 0.625/5 mg CEE/MPA; 0.625 mg CEE (14 gün) + 0.625/5 mg CEE/MPA (14 gün)
Etinil Estradiol + Noretindron	Oral Tablet	Femhrt	2.5 µg veya 5 µg Etinil Estradiol + 0.5 mg veya 1 mg Noretindron
Estradiol Valerat + Dienogest	Oral Tablet	Natazia (Qlaira)	Çok fazlı dozaj

*Bu tablolardaki ilaçların ticari isimleri ülkelere göre değişiklik gösterebilir.

Kaynak: ACOG, 2023: 1266; Cameron & ark., 2024: 736; Cho & ark., 2023: 597; Gartlehner & ark., 2022: 1747; Genazzani & ark., 2024:1115

4. Doku seçici östrojen kompleksi (TSEC)

Bu ilaç konjuge östrojen ile bir seçici östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan bazedoksifenin kombinasyonudur. Bazedoksifen, kemiklerde ve vajinada östrojen agonisti olarak etki gösterir, ancak meme ve uterus düzeyinde östrojeni antagonize eder. Progesteron ihtiyacını ortadan kaldırarak endometriyumu korur. Meme dokusunda nötr etkiye sahiptir, meme hassasiyetini artırmaz ve meme yoğunluğunu değiştirmez. Meme hassasiyeti olan kadınlar veya yan etkiler nedeniyle herhangi bir progesteron tedavisine tahammül edemeyen kadınlarda kullanılabilir (Harper-Harrison, Carlson & Shanahan, 2025: 1; Kim & ark., 2025: 53; Smith, Sahni & Thacker, 2020: 574) (Tablo 4).

Tablo 4: Doku Seçici Östrojen Kompleksi İçeren MHT İlacı

Etken Maddeler	Farmasötik Şekil	Yaygın Ticari İsimler*	Dozaj ve Kullanım
CEE + Bazedoksifen	Oral Tablet	Duavee	0.45 mg CEE + 20 mg Bazedoksifen (Uterusu olanlarda progesteronsuz alternatif)

*Bu tablolardaki ilaçların ticari isimleri ülkelere göre değişiklik gösterebilir.

Kaynak: ACOG, 2023: 1266; Smith, Sahni & Thacker, 2020: 574

5. Testosteron

Diğer olası nedenler dışlandıktan sonra Hipoaktif cinsel istek bozukluğu (HSDD) tanısı konan postmenopozal kadınlar için testosteron tedavisi bir seçenek olarak düşünülebilir. Ancak, çoğu ülkede kadınlar için özel olarak lisanslanmış bir testosteron ürünü bulunmamaktadır. Bu nedenle, pratikte erkekler için formüle edilmiş ürünler, kadınlarda premenopozal fizyolojik aralığı hedefleyen çok daha düşük dozlarda etiket dışı olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi bir

uzman gözetiminde yapılmalı, testosteron seviyeleri düzenli olarak izlenmelidir. Seviyelerin menopoz öncesi fizyolojik kadın aralığında tutulması önemlidir. İki yıldan uzun süreli güvenlik verileri bulunmadığı bilinmeli ve eğer altı ay içinde cinsel istekte düzelme olmazsa tedavi kesilmelidir (Genazzani & ark., 2024:1115; Harper-Harrison, Carlson & Shanahan, 2025: 1) (Tablo 5).

Tablo 5: MHT İçin Androjenler ve Diğer Seçenekler

Etkin Madde	Farmasötik Şekil	Yaygın Ticari İsimler*	Dozaj ve Kullanım
Testosteron	Transdermal Jel/Krem	AndroGel, Testim (Erkek formları)	Kadınlar için FDA onayı yok. Erkek ürünleri off-label kullanılır (Örn: %1 jelden 0.5 mL veya 5 mg/gün). Fizyolojik kadın aralığı hedeflenmeli.
Testosteron	İmplant (Pellet)	Testopel	75-100 mg (Deri altına yerleştirilir, 3-6 ayda bir). Doz ayarlaması zordur.
Prasteron (Vajinal DHEA)	Vajinal İnsert (Ovül)	Intrarosa	6.5 mg (Günlük, vajinal atrofi ve dispareni için FDA onaylı)
Ospemifen	Oral Tablet	Osphena	60 mg (Günlük, orta-şiddetli dispareni için SERM sınıfı ilaç)
Tibolon	Oral Tablet	Livial	1.25 mg veya 2.5 mg (Östrojenik, progestojenik ve androjenik etkili; libido üzerine olumlu etkili)

*Bu tablolardaki ilaçların ticari isimleri ülkelere göre değişiklik gösterebilir.

Kaynak: ACOG, 2023: 1266; Genazzani & ark., 2021: 516; NASEM, 2020: 337; Smith, Sahni & Thacker, 2020: 574; Vigneswaran & Hamoda, 2022: 8

6. Vajinal dehidroepiandrosteron (Prasteron)

DHEA, böbrek üstü bezinin öncül hormonudur ve dönüştürücü enzimlere sahip periferik dokularda östrojen ve androjenlere dönüştürülür. Menopozun genitoüriner sendromu ve disparoni tedavisinde FDA onaylıdır. Sistemik emilimi minimaldir; serum östrojen veya testosteron seviyelerini normal menopoz sonrası aralığın üzerine çıkarmaz. Endometriyumu uyardığına dair kanıt bulunmamıştır. Lokal etkili olduğu için sistemik yan etki riski (VTE, meme kanseri gibi) düşük kabul edilir ve sistemik tedavi istemeyen veya kontrendike olan kadınlar için bir seçenek olabilir (Smith, Sahni & Thacker, 2020: 574) (Tablo 5).

7. Tibolon

Sentetik steroiddir; östrojenik, progestojenik ve androjenik etkileri vardır. Tibolon, vazomotor semptomları azaltır, ancak östrojen tedavisine göre daha az etkilidir. Ayrıca, kemik mineral yoğunluğu üzerinde faydalı etkileri vardır. Libidoyu artırabilir. Meme kanseri geçmişi olanlarda nüks riskini artırdığı için kontrendikedir (Kim & ark., 2025: 53) (Tablo 5).

8. Bileşik (compounded) biyoözdeş hormon tedavileri

Bileşik biyoözdeş hormon tedavileri (cBHT) genellikle vücutta doğal olarak bulunan steroid hormonlarla aynı kimyasal yapıya sahip hormonları içerir. Bu preparatlar, tek bir hormon içerebileceği gibi birden fazla hormonun kombinasyonunu da barındırabilir. cBHT preparatlarında en çok bulunan hormonlar, estradiol, estron, estradiol sipiyonat, östriol, DHEA, pregnenolon, progesteron, testosteron, testosteron sipiyonat ve testosteron propiyonattır (NASEM, 2020: 337) (Tablo 6).

Tablo 6: Bileşik Biyoözdeş Hormon Formülasyonları

Etken Madde	Yaygın Karışım İsimleri	Mevcut Farmasötik Şekiller	İçerik Detayları / Riskler
Östrojen Karışımları	Bi-est	Krem, Jel, Kapsül, Troche (Dil altı), Pellet	Genellikle %80 Estriol + %20 Estradiol içerir. Doz ve emilim standart değildir.
Östrojen Karışımları	Tri-est	Krem, Jel, Kapsül	%80 Estriol + %10 Estradiol + %10 Estron.
Testosteron	--	Pellet, Krem, Troche	Kadınlar için dozajlama zordur. Pelletlerde "hormon boşalması" (dumping) riski ve çıkarılamama sorunu vardır.
Progesteron	--	Krem, Jel, Kapsül, Fitol, Troche	Topikal (krem) formların rahmi korumak için yeterli kan seviyesine ulaşmadığı gösterilmiştir.
DHEA	--	Kapsül, Troche, Vajinal Krem	Libido ve enerji düşüklüğü için sistemik veya lokal kullanılır.
Pregnenolon	--	Kapsül, Krem	Diğer steroidlerin öncüsüdür, bilişsel fonksiyonlar için pazarlanır ancak kanıtlar sınırlıdır.

*Bu tablolardaki ilaçların ticari isimleri ülkelere göre değişiklik gösterebilir.

Kaynak: ACOG, 2023: 1266; Gatenby & Simpson, 2024: 10; NASEM, 2020: 337; Stanczyk, Matharu & Winer, 2021: 38; Thompson, Ritenbaugh, & Nichter, 2017: 19; Wender & ark., 2025: 8

Eczanelerde kişiye özel hazırlanan bu karışımlar, maalesef FDA onayı olmayan ve standart dozu bulunmayan ürünlerdir. Literatür, bu formülasyonların rutin olarak reçetelenmemesi konusunda uyarılarda bulunmaktadır. Bununla beraber, Türkiye’de FDA onaylı östrojen preparatı bulunmadığı için bu ilaçlar ya yurtdışından getirilmekte ya da biyoözdeş 17-beta estradiol içermekle birlikte ruhsatsız olan cBHT ürünler kullanılmaktadır. Yine de bilinmesi gereken önemli faktörler vardır. cBHT ürünlerinin

çoğu, FDA onaylı ürünlerde olduğu gibi güvenlik, etkililik ve biyoyararlanım açısından titiz bir değerlendirmeye tabi tutulmamıştır. Ayrıca, yapılan testler, bu tür preparatlarda (kapsül, krem, jel) eczaneler arasında ve hatta partiler arasında yüksek oranda dozaj değişkenliği olabileceğini göstermiştir (ACOG, 2023: 1266; NASEM, 2020: 337; Thompson, Ritenbaugh, & Nichter, 2017: 19)

9. Hormonal olmayan seçenekler

Hormon kullanamayan veya tercih etmeyen kadınlar için FDA onaylı hormonal olmayan seçenekler de mevcuttur. Düşük doz Paroksetin Sıcak basmaları için onaylanmış SSRI türevi bir antidepressandır Ayrıca, Fezolinetant (Nörokinin B reseptör antagonisti), Gabapentin (antikonvülzan) ve Oksibutinin (antikolinerjik) de vazomotor semptomlar için kullanılabilir (Cameron & ark., 2024: 736; Hickey & ark., 2024: 947) (Tablo 7).

Tablo 7: Menopoz Semptomları İçin Hormonal Olmayan Seçenekler

Etken Madde	Sınıf	Kullanım Amacı	Dozaj ve Kullanım
Paroksetin	SSRI	Vazomotor semptomlar	7.5 mg (Düşük doz, FDA onaylı)
Fezolinetant	Nörokinin B Antagonisti	Vazomotor semptomlar	45 mg (Oral, günlük)
Gabapentin	Antikonvülzan	Vazomotor semptomlar (Off-label)	300 mg - 900 mg/gün (Gece)
Oksibutinin	Antikolinerjik	Vazomotor semptomlar (Off-label)	2.5 mg veya 5 mg

*Bu tablolardaki ilaçların ticari isimleri ülkelere göre değişiklik gösterebilir.

Kaynak: Cameron & ark., 2024: 736; Gatenby & Simpson, 2024: 10; Hickey & ark., 2024: 947

MHT Uygulama Rejimleri

Östrojen ve progesteronun birlikte ya da yalnız kullanımı ihtiyaca göre farklı şekillerde düzenlenebilir.

a. Sürekli birlikte uygulama: Bu yöntem genellikle menopozdan sonra adet kanamasının tamamen kesilmesini hedefler. Her gün hem östrojen hem de progesteron alınır (Gartlehner & ark., 2022: 1747; Harper-Harrison, Carlson & Shanahan, 2025: 1).

b. Döngüsel uygulama: Bu yöntem, taklit edilen bir adet döngüsü oluşturarak çekilme kanamasına neden olur ve genellikle perimenopozal dönemdeki kadınlar için tercih edilir. Östrojen her gün alınırken, progesteron ayın sadece belirli günlerinde (örneğin 10-14 gün) eklenir (Gartlehner & ark., 2022: 1747; Harper-Harrison, Carlson & Shanahan, 2025: 1).

c. Vajinal sadece östrojen uygulaması: Bu uygulama genitoüriner şikayetleri hafifletmek için kullanılır. Genellikle başlangıçta (ilk 2 hafta) her gece, sonrasında ise idame doz olarak haftada 2-3 kez uygulanır. Estradiol salgılayan vajinal halkalar ise 3 ay boyunca vajinada kalabilir. (Harper-Harrison, Carlson & Shanahan, 2025: 1).

FDA Onaylı Hormon Terapilerinin Fayda ve Risk Profili

FDA onaylı hormon terapileri, etkinlik ve güvenlik profilleri, büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlandığı için menopoz yönetiminde "altın standart" olarak kabul edilmişlerdir. MHT'ye 60 yaşından önce ve menopoz başlangıcından sonraki ilk 10 yıl içinde başladığında, tedavi daha olumlu bir risk-fayda profili sergilemektedir. Bu dönemde başlatılan MHT, plaseboya kıyasla tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında ve koroner kalp hastalığı riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, tedaviye 60 yaşından sonra veya menopoz başlangıcından 10 yıldan fazla bir süre sonra

başlanması, aynı kardiyovasküler faydaları sağlamaz ve artmış koroner olay, inme ve venöz tromboemboli riskleriyle ilişkili olabilir (Cho & ark., 2023: 597; Gartlehner & ark., 2022: 1747; Genazzani & ark., 2021: 516).

a. Kanıtlanmış faydalar

FDA onaylı HRT'nin, menopozla ilişkili semptomları hafifletme ve bazı kronik durumları önlemedeki etkinliği güçlü kanıtlarla desteklenmektedir (Gartlehner & ark., 2022: 1747; Vigneswaran & Hamoda, 2022: 8). HRT, sıcak basmaları ve gece terlemelerini azaltmada en etkili tedavi yöntemidir. Genitoüriner Sendromun tedavisinde, vajinal kuruluk, ağrılı cinsel ilişki ve idrar yolu semptomları gibi ürogenital şikayetlerde belirgin iyileşme sağlar.

Östrojen, kemik mineral yoğunluğunu koruyarak ve kemik yıkımını yavaşlatarak osteoporoza bağlı kırık riskini önemli ölçüde azaltır. Sadece östrojen kullanımında, diyabet ve kırık riski önemli ölçüde daha düşük bulunurken; östrojen artı progestin kullanımında kolorektal kanser, diyabet ve kırık riskinde önemli oranda azalmalar tespit edilmiştir.

Gözlemsel veriler ve bazı randomize çalışmalar, HRT'nin özellikle perimenopozal dönemdeki kadınlarda ruh halini iyileştirebileceğini ve depresif semptomları azaltabileceğini göstermektedir (Gartlehner & ark., 2022: 1747; Vigneswaran & Hamoda, 2022: 8)..

b. Belirlenmiş riskler

HRT kullanımının yararlılıkları yanında belirli riskleri artırabileceği yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur. Gartlehner ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada 10.000 kadının yaklaşık 5-7 yıllık takibi başına ek vaka olarak derledikleri verilerle HRT kullanımının uzun dönemde plaseboya göre artan risklerini

bildirmişlerdir. Meme kanseri riski sadece östrojen kullanımı ile değişmemiştir. Buna karşı östrojen artı progestin kullanımında hem meme kanseri hem demans riski artmaktadır. Venöz tromboemboli (VTE), inme ve safra kesesi hastalığı riski ise her iki protokolde de uzun kullanımlarda artış göstermiştir (Gartlehner & ark., 2022: 1747). VTE riski, oral östrojen kullanımında daha belirgindir. Transdermal östrojen formülasyonlarının VTE riskini artırmadığı veya çok daha az artırdığı yönünde güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Vigneswaran & Hamoda, 2022: 8; ACOG, 2023: 1266).

Ayrıca, oral östrojen kullanımı safra taşı riskini ve özellikle 60 yaş üstü kadınlarda iskemik inme riskini artırabilir (Cho & ark., 2023: 597; Gartlehner & ark., 2022: 1747; Harper-Harrison, Carlson & Shanahan, 2025: 1)

Sonuç

Menopoz, kadınların ömürlerinin üçte birinden fazlasını kapsayan ve fizyolojik değişimlerin uzun vadeli sağlık sonuçlarını derinden etkilediği bir süreçtir. Vazomotor semptomların ve genitoüriner şikayetlerin yönetiminde "altın standart" olarak kabul edilen MHT, osteoporoz gibi kronik hastalık risklerini azaltmada ve yaşam kalitesini yükseltmede kanıtlanmış faydalar sağlamaktadır. Ancak tedavinin güvenliği açısından "zamanlama hipotezi" kritik bir faktördür; MHT'ye 60 yaşından önce veya menopoz başlangıcından sonraki ilk 10 yıl içinde başlanması, kardiyovasküler riskleri minimize ederek en olumlu risk-fayda profilini sunmaktadır. Ayrıca, riskli gruplarda oral yerine transdermal formları tercih etmek daha güvenli bir yaklaşım olacaktır. Sonuç olarak; MHT her kadına verilecek standart bir tedavi değildir, olmamalıdır. Her kadın için semptomların türüne, şiddetine ve kişisel risk faktörlerine göre bireyselleştirilmiş, kişiye özel planlanmış bir süreç olarak yönetilmelidir.

Kaynakça

- ACOG. (2023). Compounded Bioidentical Menopausal Hormone Therapy. *Obstet Gynecol.*, 142(5), 1266–1273. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005395>.
- Arnautu, A. M., Nimigean, V. R., Nacea-Radu, C. A., Tilici, D. M., & Paun, D. L. (2025). Menopausal Hormone Therapy—Risks, Benefits and Emerging Options: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(22), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms262211098>
- C. Pillay, O., & Manyonda, I. (2022). The surgical menopause. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 81, 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.03.001>
- Cameron, C. R., Cohen, S., Sewell, K., & Lee, M. (2024). The Art of Hormone Replacement Therapy (HRT) in Menopause Management. *Journal of Pharmacy Practice*, 37(3), 736–740. <https://doi.org/10.1177/08971900231167925>
- Cho, L., Kaunitz, A. M., Faubion, S. S., Hayes, S. N., Lau, E. S., Pristera, N., Scott, N., Shifren, J. L., Shufelt, C. L., Stuenkel, C. A., & Lindley, K. J. (2023). Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*, 147(7), 597–610. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559>
- Church, A., & Biagi, M. (2025). Menopausal hormone therapy: Making sense of current guidelines. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 38(7), 19–25. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000000000000226>
- Gartlehner, G., Patel, S. V., Reddy, S., Rains, C., Schwimmer, M., & Kahwati, L. (2022). Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, 328(17), 1747–1765. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18324>

- Gatenby, C., & Simpson, P. (2024). Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 38(1). <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101855>
- Genazzani, A. R., Divakar, H., Khadilkar, S. S., Monteleone, P., Evangelisti, B., Galal, A. F., Priego, P. I. R., Simoncini, T., Giannini, A., Goba, G., & Benedetto, C. (2024). Counseling in menopausal women: How to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. A FIGO position paper. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 164(2), 516–530. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15278>
- Genazzani, A. R., Monteleone, P., Giannini, A., & Simoncini, T. (2021). Hormone therapy in the postmenopausal years: Considering benefits and risks in clinical practice. *Human Reproduction Update*, 27(6), 1115–1150. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab026>
- Harper-Harrison, G., Carlson, K., & Shanahan, M. M. (2025). Hormone Replacement Therapy. In *StatPearls* (Vol. 104, Issue 3). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493191/>
- Hickey, M., LaCroix, A. Z., Doust, J., Mishra, G. D., Sivakami, M., Garlick, D., & Hunter, M. S. (2024). An empowerment model for managing menopause. *The Lancet*, 403(10430), 947–957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02799-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02799-X)
- Kim, Y., Cho, M. K., Chung, Y.-J., Hong, S.-H., Hwang, K. R., Jeon, G.-H., Joo, J. K., Kim, S. K., Lee, D. O., Lee, D.-Y., Lee, E. S., Lee, S. R., Seo, S. K., Song, J. Y., Yi, K. W., Yun, B. H., Han, J. Y., Kim, D. H., Kim, S. E., ... Kim, M.-R. (2025). The 2025 Menopausal Hormone Therapy Guidelines - Korean Society of Menopause. *Journal of Menopausal Medicine*, 31(2), 53. <https://doi.org/10.6118/jmm.25103>
- NASEM, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2020). The Clinical Utility of Compounded

- Bioidentical Hormone Therapy. In D. R. Mattison, R. M. Parker, & L. M. Jackson (Eds.), *The Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy*. National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/25791>
- NICE, National Institute For Health And Care Excellence. (2025). *Menopause : identification and management* (Issue November 2024). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
- Smith, T., Sahni, S., & Thacker, H. L. (2020). *Postmenopausal Hormone Therapy — Local and Systemic : A Pharmacologic Perspective*. 60(March), 74–85. <https://doi.org/10.1002/jcph.1740>
- Stanczyk, F. Z., Matharu, H., & Winer, S. A. (2021). Bioidentical hormones. *Climacteric*, 24(1), 38–45. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1862079>
- Thompson, J. J., Ritenbaugh, C., & Nichter, M. (2017). Why women choose compounded bioidentical hormone therapy: Lessons from a qualitative study of menopausal decision-making. *BMC Women's Health*, 17(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0449-0>
- UpToDate (2025). Preparations for menopausal hormone therapy. (15/12/2025) tarihinde [https://www.uptodate.com/contents/preparations-for-menopausal-hormone-therapy?search=Estradiol%20\(17%CE%B2-estradiol\)&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H4](https://www.uptodate.com/contents/preparations-for-menopausal-hormone-therapy?search=Estradiol%20(17%CE%B2-estradiol)&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H4) adresinden ulaşılmıştır).
- Vigneswaran, K., & Hamoda, H. (2022). Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Hormone replacement therapy e Current recommendations. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 81, 8–21. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.12.001>

Wender, M. C. O., Steiner, M. L., Fernandes, C. E., Damásio, L. C. V. da C., Júnior, J. M. S., Paiva, L. H. S. da C., Monteiro, I. M. U., Quintairos, R. de A., Macedo, C. L. D., & da Silva Filho, A. L. (2025). Compounded hormonal pellets: a critical review of current evidence and risks. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 71(7), 1–8. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20250121>

