

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Cumhuriyetimizin Yüzüncü Yılında Tıp Alanında Gelişmeler



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

Cumhuriyetimizin 100. Yılına Kutluyoruz



Künye
Cumhuriyetimizin Yüzüncü Yılında
Tıp Alanında Gelişmeler,
2024

Rektör
Prof. Dr. Canan Aykut Bingöl

Editör
Prof. Dr. Sina Ercan

Yardımcı Editörler
Prof. Dr. Bayram Yılmaz,
Prof. Dr. Güldal İzbirak

Yayına Hazırlayan ve Redaksiyon
Mert Uzbay

Tasarım
Yeditepe Üniversitesi Tasarım Ofisi

Türkiye Cumhuriyeti'nin yüzüncü yılında Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından yayınlanan bu kitaba katkı vermekten onur duyduğumuzu özellikle belirtmek isteriz. Başta Mustafa Kemal Atatürk olmak üzere bize Cumhuriyeti hediye eden tüm şehit, gazi, askerler ve sivillere sonsuz minnet ve teşekkürlerimizle...

İÇİNDEKİLER

04

Cumhuriyetimizin Yüzüncü Yılında Tıp Alanında Gelişmeler: İç Hastalıkları

11

Cumhuriyetimizin Yüzüncü Yılında Göz Hastalıklarında Yapılan Yenilikler

15

Anatominin Son Yüzyıldaki Gelişimi

19

Geçmişten Günümüze Pediatri

25

Türkiye Psikiyatri Tarihi

30

Son Yüzyılda Göğüs Cerrahisindeki Gelişmeler

33

Son Yüzyılda Tıp Tarihi ve Etik Alanında Çarpıcı Gelişmeler

37

Dünyada ve Türkiye’de Çocuk Psikiyatrisi Tarihi

40

Kalp Cerrahisinde Son Yüzyılda Gerçekleşen Gelişmeler ve Yeni Ufuklar

46

Radyolojide Son Yüzyılda Yaşanan Gelişmeler ve Yenilikler

51

Cumhuriyetin Yüzüncü Yılında Biyokimya

57

Türkiye Cumhuriyeti’nin Yüzüncü Yılında Bağışıklık Bilimi

60

Son Yüzyılda Kadın Hastalıkları ve Doğum Alanındaki Gelişmeler

66

Çocuk Cerrahisinde Yenilikler ve Gelişmeler

69

Nöroşirürjinin Son Yüzyıllık Gelişimi

75

Tıbbi Farmakolojide Son Dönemdeki Gelişmelere Örnek: Preklinik Hayvan Çalışmalarında Alternatif In-Silico ve Mikroakışkan Yöntemler

80

Tıbbi Genetiğin Son Yüzyılı

96

Cumhuriyet Türkiye’sinde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Biliminin İlk Yüzyılı

92

Cumhuriyetimizin 100. Yılında Dünyada ve Türkiye’de Tıp Eğitimi Uzmanlık Alanında Yaşanan Gelişmeler

96

Tıbbi Biyolojinin Son Yüzyıldaki Gelişimi

Cumhuriyetimizin Yüzüncü Yılında Tıp Alanında Gelişmeler: İç Hastalıkları

ÖZET

Cumhuriyetimizin yüzüncü yılında tıp alanında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hızlı bir değişim ve dönüşüm yaşanmıştır. Çocuk felci, kızamık ve tetanoz gibi hastalıklara yönelik aşılar uygulanmaya başlanmıştır. İlk böbrek nakilleri 1968'de İstanbul Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilmiştir. Glukokortikoidler 1948'de romatoid artrit tedavisinde, metotreksat ise 1968'de dermatomyozit tedavisinde ilk defa kullanılmıştır. Özellikle teknolojinin ilerlemesi ile beraber hastaların endoskopik olarak tanı ve tedavileri daha etkin ve sonuç odaklı yürütülmektedir. Diyabet hastalarının tedavisinde rekombinan DNA teknolojisiyle üretilen insan insülinine geçiş yapılmış, sonrasında ise analog insülinler kullanılmaya başlanmıştır. Onkoloji alanında immunoterapi gibi yeni tedavi yöntemlerinin son on yılda kullanılmasıyla beraber kanser tedavisinde çığır açılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Tıp, iç hastalıkları, yüzyıl, gelişme

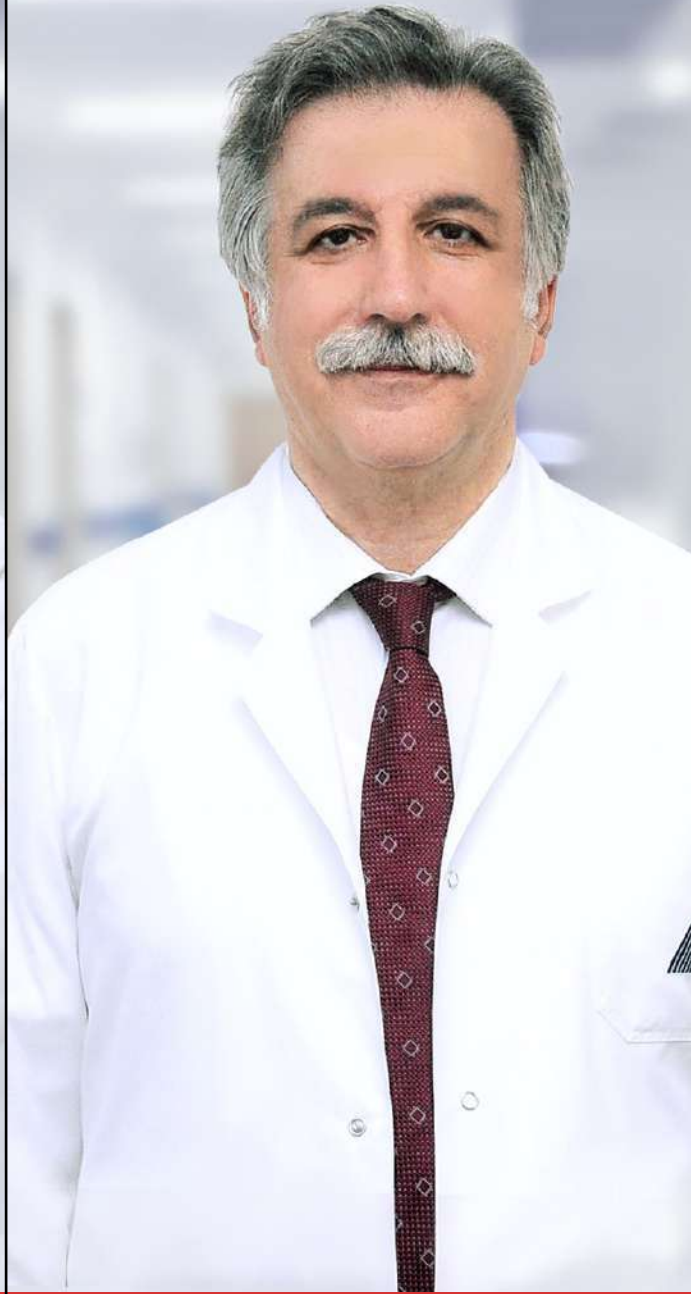


PROF. DR.

Yaşar
Küçükardalı



yasar.kucukardali@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Hasan Fahrettin
Keleştemur



fahrettin.kelestemur@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Gülçin
Kantarcı



gkantarci@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Müge
Bıçakçığıl
Kalaycı



mbicakcigil@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Cengiz
Pata



cengiz.pata@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Meltem
Ergün



meltem.ergun@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Bala Başak
Öven



basak.oven@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Serkan
Çelik



celik.serkan@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Abdullah
Özkök



abdullah.ozkok@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Figen
Atalay



figen.atalay@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Elif
Birtaş
Ateşoğlu



elif.atesoglu@yeditepe.edu.tr



DOÇ. DR.

Özlem
Haliloğlu



ozlem.haliloglu@yeditepe.edu.tr



DOÇ. DR.

Mehmet Akif
Öztürk



mehmet.ozturk@yeditepe.edu.tr

GİRİŞ

Tüm dünyada her alanda olduğu gibi son yüzyılda tıp alanında da oldukça hızlı bir değişim ve dönüşüm yaşanmıştır. İç Hastalıkları özelinde bu değişim birçok köşe taşı sayılabilecek keşiflerle birlikte olmuştur. Geçtiğimiz yüzyılın başlarına kadar büyük bir Halk sağlığı problemi olan çocuk felci, kızamık ve tetanoz gibi hastalıklara yönelik aşıların geliştirilmesi, bu hastalıkların görülme sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır. 1953 yılında James Watson ve Francis Crick, DNA'nın yapısını keşfederek genetik ve kişiselleştirilmiş tıpta ilerlemelerin yolunu açmışlardır. Bunun yanı sıra teknolojik gelişmeler de tıp bilim dünyasındaki gelişmelerin kuvvetlendirici bir parçası olmuştur.

Elektronik tıbbi kayıtların uygulanması gelişen teknoloji sayesinde, hasta bakımının etkinliğini ve doğruluğunu büyük ölçüde geliştirmiştir. Bu derlememizde iç hastalıkları alanında bilim dallarında son yüzyılda kaydedilen gelişmelere yer verilmiştir.

NEFROLOJİ



PROF. DR.
Abdullah Özkök



DOÇ DR.
Ali Bakan



PROF. DR.
Gülçin Kantarcı

Nefroloji, böbrek hastalıklarının tanı ve tedavilerinde görev alan iç hastalıkları yan dal uzmanlık alanıdır. Nefrolojide bu yüzyılda birçok önemli gelişme gerçekleşmiştir. Bu gelişmeler şu şekilde özetlenebilir:

- 1- Asit-baz ve sıvı-elektrolit hastalıklarının fizyopatolojilerinin tanımlanması ve tedavilerinin geliştirilmesi,
- 2- Diyaliz tedavilerinin icadı ve geliştirilmesi,
- 3- Böbrek naklinin yapılmaya başlanması ve yaygınlaştırılması,
- 4- Böbrek naklini mümkün kılan bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların bulunması ve geliştirilmesi,
- 5- Glomerulonefrit gibi oto-immün hastalıkların tanımlanması ve bu hastalıkların tedavisine yönelik yeni bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların geliştirilmesi,
- 6- Diyabet sıklığının hızla artması sonucu diyabetik nefropatinin, kronik böbrek hastalığının en önemli nedeni haline gelmesi,

7- Angiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü / angiotensin reseptör blokerlerinin kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmada ve proteinüriyi azaltmada etkin olduğunun bulunması ve bu ilaçların nefrolojinin en önemli ilaç gruplarından biri haline gelmesi,

8- Atipik hemolitik üremik sendrom gibi kompleman yolağı hastalıklarının tedavisinde kullanılan kompleman inhibitörü ekulizumab isimli ilacın bulunması,¹

9- Fabry hastalığı isimli lizozomal bir depo hastalığının enzim tedavisinin bulunması,

10- Kronik böbrek hastalarında sık görülen aneminin tedavisinde eritropoetin tedavilerinin bulunması ve bu ilaçların kan transfüzyon ihtiyaçlarını ve transfüzyona bağlı hepatit B ve C gibi bulaşıcı viral hastalık sıklıklarını azaltması,

11- Anti-diyabetik bir ilaç olarak geliştirilen sodyum-glukoz taşıma proteini-2 (SGLT-2) inhibitörü tedavisinin, özellikle diyabetik nefropati tedavisinde çok etkili olduğunun bulunması sonucu diyabetik nefropati tedavisinin en önemli basamağını oluşturması.

Son dönem böbrek yetersizliğinin şüphesiz en önemli tedavisi böbrek naklidir. Türkiye'de ilk böbrek nakilleri 1968 İstanbul Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilmiştir. Daha sonra 1975 yılında Prof Dr Mehmet Haberal'ın öncülüğünde başarılı ve sistemli bir şekilde böbrek nakli programı başlatılmıştır. Türkiye'de şu zamana kadar 50.000'e yakın hastaya başarılı bir şekilde böbrek nakli uygulanmıştır.²



PROF. DR.
Müge Bıçakcıgil Kalaycı

gelişmelerin de çoğu son 40-50 yıl içinde gerçekleşmiştir.

ROMATOLOJİ

Romatizmal hastalıkların tarihi antik çağlara dayanmasına rağmen romatizmal hastalıklar ile uğraşan romatoloji bilim dalı tıbbın en yeni bilim dallarından biridir. Modern romatoloji biliminin kuruluşu yüzyıldan daha kısadır ve romatizmal hastalıklar ile ilgili önemli

Modern romatolojide tedavideki kilometre taşları, 1948'de glukokortikoidlerin romatoid artrit tedavisinde, 1968'de metotreksatin dermatomyozit tedavisinde kullanılmasıdır. 1970'lerde aspirinin prostaglandin E'yi bloke ettiği gösterilmiştir. Hastalık modifiye edici ilaçlar ile romatizmal hastalıklarda hasarın önlenmesi sağlanmış, siklofosfamid ve mikofenolat mofetil gibi ilaçların hayati tehdit eden durumlarda kullanılması ile mortalitede azalma sağlanmıştır.

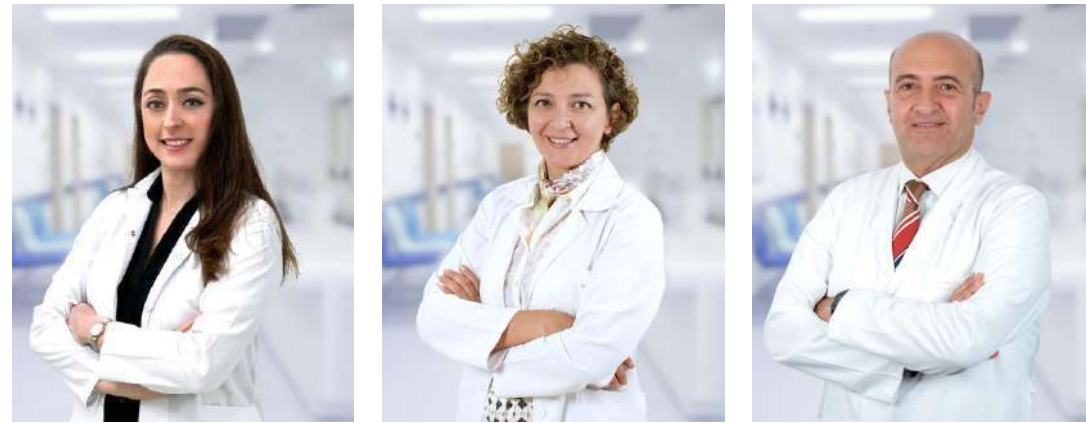
Tümör nekrozis faktör (TNF) temel olarak monosit-makrofajlar ve T-lenfositlerce üretilen romatoid artrit, spondiloartritler, psöriyazis, inflamatuvar barsak hastalıkları başta olmak üzere birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde önemli rolü olan bir sitokindir. Anti-TNF biyolojik ajanların geliştirilmesi ve klinik kullanıma girmesi birçok romatizmal hastalığın tedavi algoritmasında dramatik değişikliklere neden olmuş ve hastalık baskılanmasının ulaşılabilir bir hedef olmasını sağlamıştır. Bu ilaçların keşfi, glukokortikoidlerin bulunuşundan sonra romatoloji alanındaki en büyük gelişmedir. Anti-TNF tedavinin yararı ilk kez 1993'de gösterilmiş ve bu ilaçlar 1999'da pazara girmiştir. Anti-THF ajanlar sonrasında inflamasyon yolağında yer alan IL-6, IL-1, JAK- kinaz inhibitörleri ve B hücreleri hedef alan tedaviler romatolojinin farklı hastalık tablolarında kullanıma girmiştir. Hastalık modifiye edici biyolojik ajanlar romatolojide tedavide yeni bir dönemi başlatmıştır.

Romatoloji bilim dallarının kurulması ve uluslararası araştırma derneklerinin kuruluşu ile birlikte sadece tedavi konusunda değil romatizmal hastalıkların patogenezinin aydınlatılması konusunda bir çok çalışma yapılmıştır. Farklı

romatolojik hastalıklarda yapılan tüm genom çalışmaları hastalık mekanizmalarının daha iyi anlamamıza ve yeni tedaviler geliştirilmesinde katkıda bulunmuştur. Aynı zamanda Still hastalığı, IGG⁴ hastalığı gibi yeni hastalıklar tanımlanmıştır. Romatolojik hastalıklarının sınıflama kriterleri son 20 yılda yeniden tanımlanmıştır

2000-2010 yılı Dünya Sağlık Örgütü tarafından tüm dünyada 'kemik ve eklem dekadı' olarak tanımlanmıştır. Hedefi kas iskelet sistemi hastalığı olan insanların sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini iyileştirmek olan bu organizasyon, romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi konusunda farkındalığı oldukça artırmıştır.

GASTROENTEROLOJİ



UZ. DR.
Esra Bayar

PROF. DR.
Meltem Ergün

PROF. DR.
Cengiz Pata

Gastroenterolojideki esas gelişmeler 1868 yılında Alman doktor Adolf Kussmaul "rijit gastroskobu" geliştirmesi ve bu cihazı ilk kez kılıç yutan bir sihirbazda test etmesiyle başlamıştır. 1900'lü yılların başlarında "gastroskopinin babası" olarak tasvir edilen Rudolf Schindler ve Georg Wolf, 1932'de yarı esnek bir gastroskop geliştirmiştir 1970'lerin ortalarına gelindiğinde enteroskopi geliştirilmiş; duodenum, jejunum, ileum, push enteroskop ve sonrasında çift balonlu enteroskopi ile incelenmeye başlamıştır. 1980'lerin ortalarına gelindiğinde "video endoskopi" geliştirilmiş ve 1994 yılından sonra tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır, böylece endoskopi eğitimine önemli bir katkı sağlanmıştır.

1972'de uluslararası sempozyumlarda endoskopik pankreatokolanjiografi hakkında önemli raporların sunulması sonrası, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) işlemi tanı/tedavi açısından 1980 yılından itibaren rutin kullanıma girmiştir.

Endoskopik ultrasonografi (EUS) ile ilgili ilk klinik deneyimler ise 1980'lerin başında sadece görüntüleme amacı taşımaktaysa da 1990'larda endoskopik ultrasonografi

pankreas gibi solid organlardan biyopsi alınması, pankreas kist direnaji ve tıkalı safra pankreas kanallarının açılması gibi endikasyonlarda da kullanılmaya başlamıştır.

2000 yılından bu yana "kapsül endoskopi", ince bağırsak kanaması, malign tümörler, Crohn hastalığı gibi ince bağırsak hastalıklarının tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır.⁸ Çağın önemli hastalıklarından olan gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) tedavisinde endoskopik tedaviler uygulanmaya başlamıştır. Bu amaçla endoskopik ablasyon (Stretta) ve endoskopik tam kat plikasyonu uygulanmaktadır.⁹

TIBBİ ONKOLOJİ



PROF. DR.
Bala Başak Öven

PROF. DR.
Serkan Çelik

Yine 2000'li yıllardan itibaren endoskopik mukozal rezeksiyon ve endoskopik submukozal diseksiyon teknikleriyle gastrointestinal kanal içinde gelişmiş erken tümörler endoskopik olarak temizlenmektedir.¹⁰

Endoskopik incelemelerdeki bu gelişmelerle hiç semptomu olmayan hastalarda bile 45 yaşından başlanarak kolonoskopi yapılması ve saptanan poliplerin çıkarılması önerilmektedir.¹¹ Böylelikle dünyada en sık görülen 3. kanser tipi olan kolon kanserinin engellenmesi/azaltılması mümkün olabilir.

Modern gastroenteroloji yüzyılı aşkın bir geçmişe sahiptir ve dinamikliğini hala sürdürmektedir. Özellikle teknolojinin ilerlemesi ile beraber hastaların endoskopik olarak tanı ve tedavileri daha etkin ve sonuç odaklı yürütülmektedir.

Kansere bağlı ölümler 30 yılda yüzde 30 kadar azalmıştır. Bu sonuç tarama yöntemlerinin gelişmesinin yanında, hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapilerin yaygın kullanılmasına bağlıdır. Tüm dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biri olan kanserdeki bu önemli ilerlemenin başında akciğer kanseri gibi oldukça mortal seyreden bir kanserde bile tarama yöntemleriyle erken evrede tanı ve

yeni tedavilerle hastaların yaşam sürelerinin artmasına bağlı olduğunu söyleyebiliriz.

Son yıllarda likit biyopsi yöntemiyle basit kan tetkikinde kanser DNA'sını saptayarak kansere erken evrede tanı koymanın mümkün "Dolaşan bu kanser hücrelerinin genetiğindeki bozukluğu belirleyip direk hedefe yönelik tedaviler verebilmek başta akciğer kanseri olmak üzere pek çok kanser türünde sağ kalımı uzatmıştır. Bu gelişmelere rağmen akciğer kanserinin tüm dünyada günde 350'den

ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI



DOÇ. DR.
Özlem Haliloğlu

PROF. DR.
Fahrettin Keleştemur

fazla yaşamın bitmesine neden olarak halen kansere bağlı yaşam kayıplarının başında gelir.

Akıllı ilaçlar dışında, immunoterapi gibi yeni tedavi yöntemlerinin son 10 yılda kullanılmasıyla beraber kanser tedavisinde çığır açılmıştır. "İmmunoterapi ile vücudun bağışıklık sisteminin uyarılarak kanserli hücreler ile savaşması sağlanırken, normal hücrelere zarar verilmez. Dolayısıyla kemoterapiye bağlı yan etkiler görülmez. Yine yeni tedavi yöntemlerinden CART cell terapisi ile kişinin kanından bağışıklık sistemi hücreleri olan T hücreleri ayırıp, laboratuvar ortamında işleminden geçirilip kişiye tekrar verilerek kanser hücreleri ile savaşması sağlanabilmektedir. Bu yöntem günümüzde daha çok lösemi hastalarında kullanılır. Ayrıca MRNA aşılarının kanserde kullanımıyla ilgili çalışmalar ülkemizde ve merkezimizde de devam etmektedir.

Cumhuriyetimizin ilk yüzyılında endokrinoloji dalında birçok yenilik ve gelişmeler yaşanmıştır. Yıllar içerisinde hormonların biyokimyasal analizlerindeki gelişmeler sonucu, klinik pratikte çok daha hassas hormon ölçüm yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır. 1980'li yılların başlarında, 1920'li yıllardan itibaren kullanılan domuz-sığır insülininden rekombinan DNA teknolojisiyle üretilen insan

insülinine geçiş yapılmış, sonrasında ise analog insülinler kullanılmaya başlanmıştır. Diyabet tedavisindeki en önemli gelişmelerden biri de 1966 yılında ilk kez yapılan pankreas transplantasyonudur. Hipofiz ile ilgili; 1963 yılında ilk kez endoskopik yöntemle transsfenoidal cerrahi yapılmış ve sonraki yıllarda, avantajları sebebiyle giderek artan sıklıkta kullanılmaya devam edilmiştir. Ayrıca 1980'li yılların ortalarında rekombinan insan büyüme hormonu tedavileri uygulanmaya başlanmıştır. Tüm bu gelişmelerin yanı sıra, bu yüzyıllık dönem içinde, otoimmunitenin endokrin hastalıklardaki rolü daha iyi anlaşılmış, otoimmün endokrin hastalıklarda tanı kriterleri geliştirilmiştir. Ayrıca, özellikle son yıllarda hormonları etkileyen çeşitli kimyasalların yarattığı hormonal bozukluklar anlaşılmış ve "endokrin bozucular" kavramı ortaya çıkmış olup bu konuyla ilgili birçok süregelen çalışmalar yapılmaya devam edilmektedir.

Sonuç olarak, Cumhuriyetimizin son yüzyılında artan teknolojik imkanlar sayesinde hastalıkların tanılarının kolaylaştığı aşikar bir gerçektir. Bu gelişmelerin sadece tanı alanında değil, aynı zamanda tedavi alanında da tıp dünyasına yeni seçenekleri sunduğu, bu sayede daha sağlıklı bir toplum olma yolunda ciddi yararlar sağladığı söylenebilir.

1. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2169-81. doi: 10.1056/NEJMoa1208981. PMID: 23738544.
2. Sever MŞ. Türkiye’de böbrek nakli: Dünden bugüne. Yıldız A, editör. Böbrek Nakli. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.1-6.
3. Walk L. The History of Gastroscopy. *Clio Medica* 1996; 1:209-22.
4. Shindler R. Gastroscopy: The Endoscopic Study of Gastric Pathology. 2nd Ed. Chicago: University Of Chicago Press, 1950.
5. Ogoshi K, Hara Y, Ashizama S. New Tecniqe for Small İntestinal Fiberoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1973; 20: 64-5.
6. Kasugai T, Kuno N, Hattori K. Endoscopic Pancreatocholangiography, parts 1 and 2: The Normal and Pathological Endoscopic Pancreatocholangiogram. *Gastroenterology* 1972; 63:217-34.
7. Ergun M, Aouattah T, Gillain C, Gigot JF, Hubert C, Deprez PH. Endoscopic ultrasound-guided transluminal drainage of pancreatic duct obstruction: long-term outcome. *Endoscopy*. 2011 Jun;43(6):518-25.
8. Yaoping Zhang, Yanning Zhang, Xiaojun Huang. Development and Application of Magnetically Controlled Capsule Endoscopy in Detecting Gastric Lesions. *Gastroenterol Res Prat*. 2021; 2716559.
9. David P. Lee, Kenneth J. Chang. Endoscopic Management of GERD. *Digestive Diseases and Sciences*. Volume 67, Pages: 1455–1468 (2022).
10. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Sep;47(9):829-54. doi: 10.1055/s-0034-1392882. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26317585.
11. Gupta S. Screening for Colorectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022 Jun;36(3):393-414. 2- Sever MŞ. Türkiye’de böbrek nakli: Dünden bugüne. Yıldız A, editör. Böbrek Nakli. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.1-6.

Cumhuriyetimizin Yüzüncü Yılında Göz Hastalıklarında Yapılan Yenilikler

ÖZET

Cumhuriyetimizin yüzüncü yılında tıbbın bütün alanlarında olduğu gibi oftalmolojide de devrim niteliğinde gelişmeler olmuştur. Bu yazıda göz hastalıklarının tanı ve tedavisinde çığır açan ve paradigmaları değiştiren bu gelişmelerin en önemlilerini gözden geçirmeye çalışacağız.

ANAHTAR KELİMELER:



PROF. DR.

Sinan
Tatlıpınar



statlipinar@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Raciha Beril
Küçümen



bkucumen@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

İlke
Bahçeci Şimşek



ilke.simsek@yeditepe.edu.tr



DOÇ. DR.

Özge
Yabaş Kızıloğlu



ozge.kiziloglu@yeditepe.edu.tr

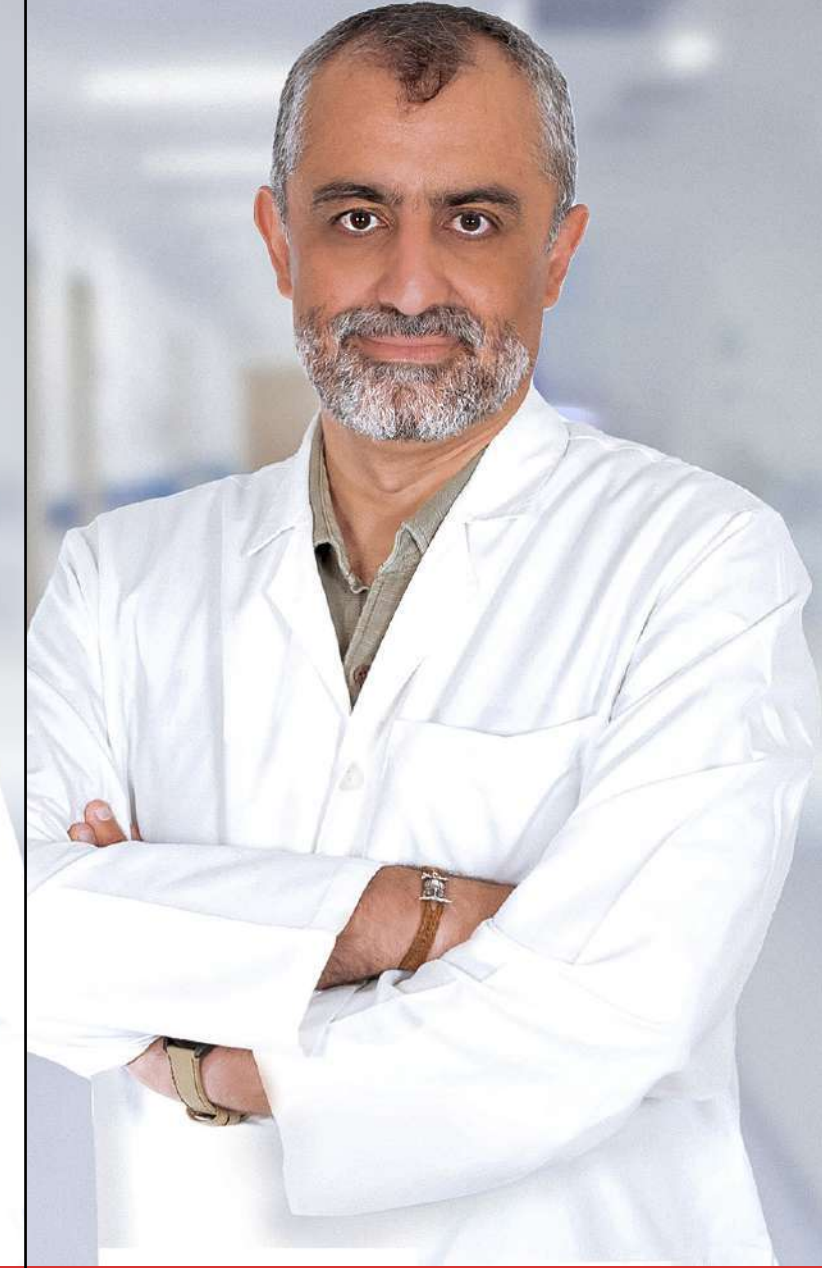


DR. ÖGR. ÜYESİ

Vildan
Öztürk



vozturk@yeditepe.edu.tr



DR. ÖGR. ÜYESİ

Alp
Kayıran



alp.kayiran@yeditepe.edu.tr

Tüm dünyada önlenabilir körlük nedenleri arasında ilk sırada yer alan katarakt, gözün içindeki doğal lensin en çok da yaşlılığa bağlı olarak saydamlığını yitirmesi nedeniyle oluşur. Kataraktın cerrahi tedavisindeki en büyük gelişme, güncel cerrahi teknik olan fakoemülsifikasyon yöntemi sayesinde olmuştur. Charles D. Kelman tarafından 1967 yılında tanımlanan bu yöntem, günümüzde 2,2 mm'ye kadar küçültülmüş bir insizyonla katarakt cerrahisinin güvenli bir şekilde yapılabilmesine imkan vermektedir. Fakoemülsifikasyon döneminden önce yaklaşık 11 mm'lik bir insizyonla yapılan ekstrakapsüler katarakt cerrahisi hem iyileşme döneminin uzun olması hem de yüksek astigmatik kusurları ile iyileşmesi nedeniyle optimal sonuçları sağlamaktan uzaktı. Diş hekiminin ultrasonik detartraj makinesinden esinlenen Kelman, önce hayvan gözleri, daha sonra da görmeyen insan gözleri üzerinde çalışarak fakoemülsifikasyon cihazını ve cerrahi yöntemini tanımladı. Modern fakoemülsifikasyon cihazları 2,2 mm büyüklüğündeki bir insizyondan göz içine girilerek opak lens materyalinin göz içinde emülsifiye edilerek kataraktın tedavisini mümkün kılmaktadır. Bu şekilde, kullanılan çok küçük insizyon sayesinde iyileşme dönemi çok hızlı olmakta, ameliyat sonrası dönemde en az astigmatizma ile hastaların düzeltilmemiş görme seviyelerinin tam ya da tama yakın olması sağlanabilmektedir.

Fakoemülsifikasyon cihazlarına paralel olarak göz içi lenslerinde sağlanan gelişmeler de katarakt cerrahisinin tedavisinin optimal hale gelmesine imkan vermiştir. Gelişmeler, ilk olarak İngiliz oftalmolog Sir Harold Ridley

tarafından 1950 yılında göz içine yerleştirilen akrilik bir göz içi lensle başlamıştır. O dönemlerde uygulanan cerrahi teknik nedeniyle ön kamaraya yerleştirilen rijit göz içi lensleri ilk başlarda oftalmoloji camiasında çok kabul görmese de 1970'lerde katarakt cerrahisinin standart bir işlemi haline gelmiştir. 1989'da ilk olarak silikon materyallerle başlayıp daha sonra akrilik materyallere geçilen katlanabilir göz içi lensleri fakoemülsifikasyon yönteminin sağladığı küçük cerrahi insizyonlarla birleşince günümüzün mükemmel yakın sonuçlarını elde etmek mümkün olmuştur. Bu sayede günümüzde katarakt cerrahisi hastaların sadece katarakta ilişkin görme kayıplarını değil, mevcut kırma kusurlarını da düzelterek aynı zamanda bir tür refraktif cerrahi haline de gelmiştir.

Kırma kusurlarının cerrahi tedavisini sağlamayı hedefleyen refraktif cerrahideki en büyük gelişmelerden ilki doku ablasyonu yoluyla korneaya yeni şekil vermeyi sağlayan excimer lazer ile olmuştur. İlk kez Stephen Trokel tarafından 1987'de uygulaması yapılan bu lazer ile günümüzde kırma kusurlarının büyük bir kısmı cerrahi olarak düzeltilenmektedir. Excimer lazer uygulamalarının en yaygın olan LASIK (Laser in situ keratomileusis) cerrahisi ise 1992'de Ioannis Pallikaris tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntem sayesinde hem daha yüksek derecedeki kırma kusurlarının düzeltilmesi mümkün olmuş, hem de hastaların iyileşme ve rehabilitasyon süreleri kısalmıştır. 2000'li yılların başında kornea cerrahisine eklenen femtosaniye lazer sayesinde korneaya uygulanan refraktif cerrahilerin etkinliği, güvenliği ve sonuçlarının kestirilebilirliği çok artmıştır.

Göz dokularının anatomik yapıları ve işlevleri hakkında gerçek zamanlı bilgi sağlayan optik koherens tomografi (OCT) oftalmolojide başta retina ve optik sinir hastalıkları olmak üzere birçok konuda hastalıkların tanısı, ilerlemesinin tespiti, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve yeni tedavilerin geliştirilmesini mümkün kılmıştır. Düşük koherensli lazer ışığının saydam dokulardan olan yansımalarının Doppler prensibi ile değerlendirilmesi ile saydam dokulardan 2 mikron çözünürlükte in vivo kesit görüntüleri elde edilebilmektedir.

Time domain olarak tanımlanan ilk kuşak OCT cihazları 10 mikron olan aksiyel çözünürlük daha sonra gelen spectral domain cihazlarda 2 mikrona kadar artırılmış, swept source OCT'lerde ise 5 mikron civarında bir çözünürlükte daha derin penetrasyonu olan görüntülerin alınması mümkün olmuştur. OCT'deki en son gelişme olan OCT anjiyografi herhangi bir boya kullanılmayan invaziv olmayan bir anjiyografi yöntemidir.

Retina katmanlarının OCT ile gerçek zamanlı in vivo kesit görüntülenmesi sayesinde yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, diyabetik retinopati, maküla deliği, epiretinal membran, vitreomaküler traksiyon, maküla ödemi, nörosensöriyel retina dekolmanı, retina pigment epiteli dekolmanı, retinoskizis, pakikoroid spektrumu ve koroidal tümörlerin tanı ve takibi etkili bir şekilde yapılmaktadır.

Glokomlu hastaların tanı ve takibinde farklı OCT incelemeleri yapılmaktadır. Bunlar arasında en önemlileri optik sinir çevresinde retina sinir lifi tabakasının (RNFL) kalınlığı, optik sinir başında yapılan analizle disk alanı, çukurluk alanı, disk çapı, çukurluk çapı ve rim alanının

tekrarlanabilir şekilde ölçülmesi, maküla alanında yapılan analizlerle de retina gangliyon hücre kompleksinin değerlendirilmesidir. Bu sayede hem tanı hem de takip sırasında tekrarlanabilir veriler elde edilmektedir.

Ön segmentin değerlendirilmesi için kullanılan OCT'lerde daha uzun dalga boyunda ışık kullanılmaktadır. Bu yöntemle korneanın katmanlarının, iris ve iridokorneal açının değerlendirilmesi mümkün olmaktadır.

Retina hastalıklarının tedavisinde çığır açan bir gelişme de vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) bloke eden monoklonal antikorların göz tedavisi alanında kullanımı olmuştur. Bu alanda, Bevacizumab'ın endikasyon dışı olarak intravitreal enjeksiyonu (endikasyon dışı kullanım) ile başlayan anti-VEGF uygulamaları sayesinde yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, diyabetik retinopati ve retina ven tıkanıklıklarına bağlı komplikasyonlar etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Bevacizumab'ın yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun tedavisindeki etkinliği MARINA, CATT ve IVAN çalışmalarında, diyabetik maküla ödeminin tedavisindeki etkinliği PACORES çalışmasında, retina ven dal tıkanıklıklarına bağlı maküla ödeminin tedavisindeki etkinliği ise CVOS çalışmasında ortaya konmuştur. Günümüzde sadece göz kullanımı için geliştirilen Ranibizumab ve Aflibersept'in intravitreal enjeksiyonları sayılan retina hastalıklarının tedavisinde altın standart haline gelmiş ve hastalıkların seyrini dramatik şekilde değiştirmiştir.


1. Kelman CD. Phaco-emulsification and aspiration: a new technique of cataract removal. Am J Ophthalmol 1967; 64: 23-35.
2. Ashwin PT, Shah S, Wolffsohn JS. Advances in cataract surgery. Clin Exp Optom. 2009
3. Linebarger EJ, Hardten DR, Shah GK, Lindstrom RL. Phacoemulsification and modern cataract surgery. Surv Ophthalmol. 1999 Sep-Oct;44(2):123-47. doi: 10.1016/s0039-6257(99)00085-5. PMID:10541151.
4. Carr JD, Stulting RD, Thompson KP, Waring GO 3rd. Laser in situ keratomileusis: surgical technique. Ophthalmol Clin North Am. 2001 Jun;14(2):285-94, vii. PMID: 11406424.
5. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, Schuman JS. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Apr 14;52(5):2425-36. doi: 10.1167/iovs.10-6312. PMID: 21493951; PMCID: PMC3088542.
6. Agarwal A, Aggarwal K, Gupta V. Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Review on Landmark Randomized Controlled Trials. Middle East Afr J Ophthalmol. 2016 Jan-Mar;23(1):27-37. doi: 10.4103/0974-9233.173133. PMID: 26957836; PMCID: PMC4759900.

Anatominin Son Yüzyıldaki Gelişimi



ÖZET

Anatomi, insan vücudunun ve organların yapısını inceleyen bilim dalıdır. Yüzyıl önce anatomi eğitimi ve araştırmaları neredeyse tamamen kadavra üzerinde yapılıyordu. Cerrahi teknikler ve görüntüleme yöntemleri ile anatomik bilgimiz hızla çoğaldı. Kadavranın korunması için geliştirilen teknikler sayesinde farklı eğitim ve araştırmalara uygun diseksiyon yöntemleri de gelişti. Teknolojik ilerlemeler sayesinde hem kadavra hem de hastaların gerçek zamanlı ve 3 boyutlu anatomisini inceleyebiliyoruz. Hatta bu 3 boyutlu görüntüler üzerinde sanal diseksiyon yapabiliyor, sanal gerçeklik ve artırılmış gerçeklik uygulamaları ile anatomik yapıların içinde yol alabiliyoruz.

 ANAHTAR KELİMELELER: Anatomi, Tarihçe, Kadavra.

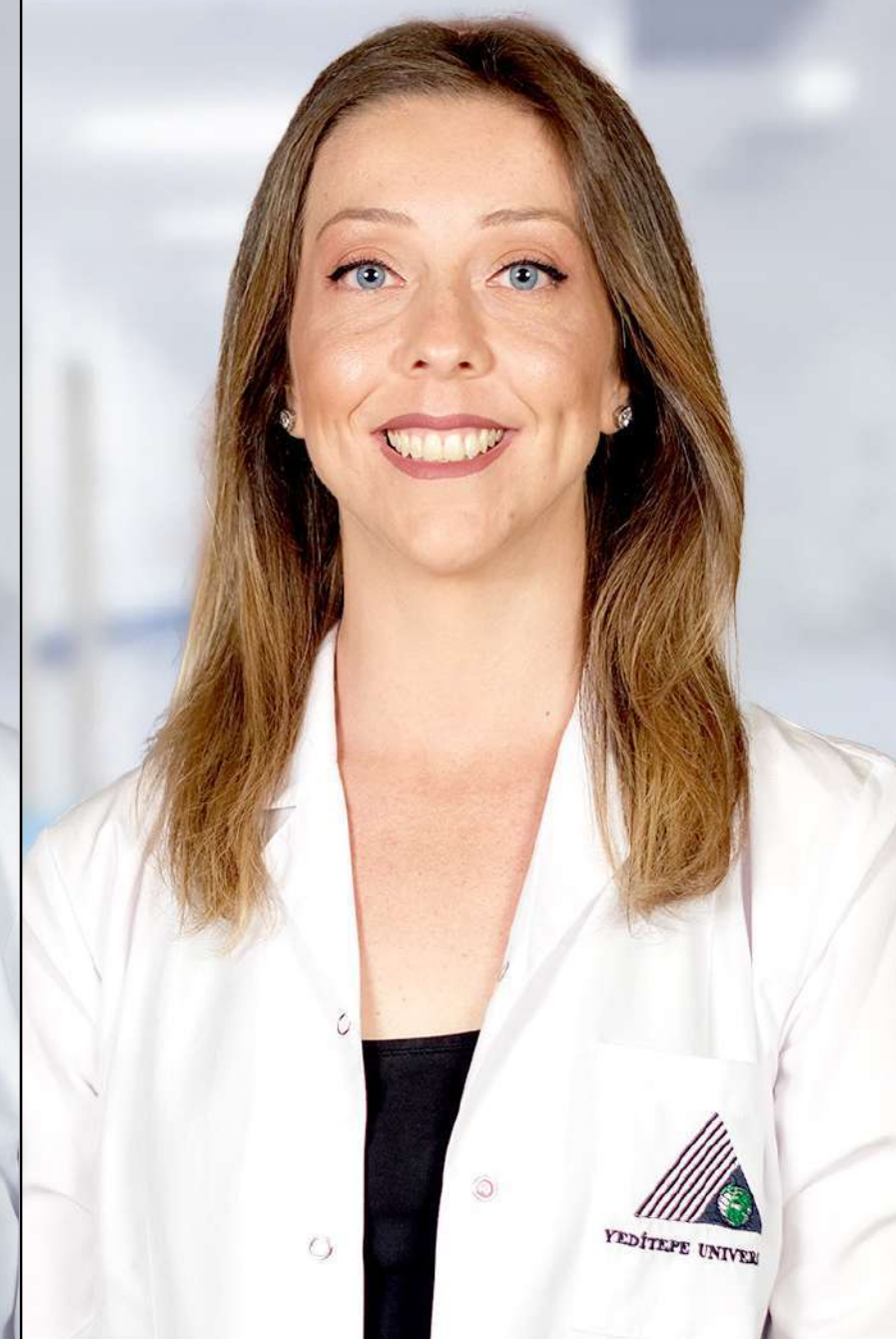


DR. ÖGR. ÜYESİ

**Erdem
Söztutar**



erdem.soztutar@yeditepe.edu.tr



ÖGR. GÖREVLİSİ

**Edibe
Bilişli Kara**



edibe.bilisli@yeditepe.edu.tr



ÖGR. GÖREVLİSİ

**Ahmet
Saç**



ahmet.sac@yeditepe.edu.tr

GİRİŞ

Anatomi insan vücudunu, organları ve dokuları yapısal olarak inceleyen, sağlıkla ilgili tüm eğitim ve uygulamaların temellerinden birini oluşturan, gelişime açık bir disiplindir. Anatomi, ilerleyen teknolojiler sayesinde hızla gelişerek insan vücudunu daha derinlemesine inceleyebilmemizi ve öğrenebilmemizi sağlayan, oldukça fazla görsel öğeler barındıran bir alandır.

1920'LERDE ANATOMİ

Bugünden yüzyıl öncesinde anatomi çok farklıydı ve anlaşılması çok daha zordu. Anatomi eğitiminin ve araştırmalarının esas kaynağı olan kadavrayı temin etmek büyük bir uğraş gerektiriyordu. Ancak kadavranın tahnitinde formaldehit solüsyonu kullanıldığı için kadavralar nispeten uzun süre dayanabiliyordu¹. Bu yıllarda anatomi terimlerinin standart olarak kullanılmasını sağlayan Nomina Anatomica yaygın olarak kullanılmaktaydı². Anatomi, esas olarak Henry Gray'ın yazdığı kitap üzerinden öğreniliyordu³. Anatomi öğrenmek için Johannes Sobotta'nın illüstrasyonlarından oluşan bir atlas en iyi görsel kaynaklardandı. Bu atlada da kadavra çizimleri yer alıyordu⁴. Bugün detaylarını bildiğimiz doku ve organların çoğu mikroskobik ve makroskopik olarak bilinmesine rağmen, yapı ile işlevleri arasındaki köprüler yeterli değildi.

Bu yıllarda X-ışını kullanan röntgen makineleri yaygınlaşıyordu. Bu sayede kemikler ve çok kısıtlı oranda yumuşak dokular hakkında görüntülerden gelen bilgiye ulaşılabilirdi. Bu sayede ilk kez doktorlar ve bilim insanları invazif olmayan yöntemlerle iç organları görüntüleyebiliyordu.⁵

YİRMİNCİ YÜZYILIN İLK YARISI

1900'lerin ilk yarısında geliştirilen elektron mikroskop ile ışık mikroskoplarının çözünürlüklerini arttıran optik gelişmeler ile hücre ve doku düzeyinde çok hızlı bir gelişim gerçekleşti. 1950'lere yaklaşınca geliştirilen floresan boyama ve floresan mikroskop teknikleri ile yapıların fonksiyonları anlaşılmasına başlandı.⁶

1900'lerde kadavraya ulaşmak zorlaşıyor ve tıp fakültesi öğrencilerinin sayısının artması sonucu öğrencilerin kadavraya erişimi gittikçe azalıyordu. 1930'larda

anatolistlerin kadavrayı önceden hazırlayıp, derslerde öğrenciye disekt edilmiş kadavrayı anlattıkları 'proseksiyon' yaygınlaşmaktaydı. Aynı zamanda anatomi eğitimi öğrencilerin canlı mankenler ve bazen sınıf arkadaşlarının üzerinde çalışıp öğrendikleri daha etkileşimli bir bilim olarak ilerliyordu.⁷

Anatomi salonlarında bulunan mermer heykeller ve ahşaptan anatomi modelleri zamanla yerini kağıt hamuru, plaster ve balmumu modellere bırakmaya başladı. Bu malzemeler ile daha hızlı ve ucuzca anatomik model üretilebiliyordu.^{8,9}

1876 yılında Marcus Sommer tarafından kurulan bir model atölyesi, 1920'lere yaklaşırken Anatomi Enstitüleri ile ortak çalışmalarına başladı. İlk başlarda kağıt hamurundan yapılan insan anatomisi modelleri zamanla yerini plastik modellere bıraktı. Bu devrim, üretimi daha kolay, üniversitelerce daha kolay ulaşılabilen ve standart plastik modeller oluşturulmasını sağladı. Bu modeller kadavra erişimi olmayan ya da kısıtlı olan kurumlarda büyük bir avantaj sağladı. Hatta kadavra eğitimi öncesi veya sonrasında da interaktif olan bu modeller kullanılmaya devam edildi. Günümüzde de tıp ve anatomi eğitimi için en sık kullanılan yöntemlerden biri bu plastik modellerdir.^{8,9}

YİRMİNCİ YÜZYILIN İKİNCİ YARISI

1970 yıllarında bilgisayarlı tomografi (BT) ve 1980'lerde manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kullanıma girmesi sonucunda insan vücudunun yüksek çözünürlüklü ve detaylı görüntüleri elde edilmeye başlandı. Bu görüntüler sayesinde anatomiye derinlemesine anlama fırsatı oluştu. Bu görüntülerden üç boyutlu bilgisayar modelleri üretilebilmesi bireysel farklılıklar ile klinik anatominin hızla ilerlemesine katkıda bulundu. Kesitlerin incelenmesi sayesinde topografik anatomi ve organların birbirleri ile ilişkisi daha iyi görselleştirilebildi.⁵

Fonksiyonel MR ve pozitron emisyon tomografi (PET) teknolojilerinin gelişmesi ile özellikle beynin anatomik kısımları ile bunların işlevleri anlaşılmaya devam ediyordu. Fonksiyonel haritalar ile beyaz cevher haritaları oluşturulmaya başlanmıştı.⁵

Tarih boyunca cerrahi branşlar ile anatomi birlikte çalışıp, birlikte ilerlemiştir ancak 1921 yılında Carl-Olof Nylen'in operasyon mikroskobu ile kulak ameliyatlarını yapması ile hem cerrahi hem de anatomide yeni bir dal olan mikroskobik anatomi çağı başlamıştır. Bu gelişmenin ardından mikrocerrahi, dünya çapında hızla gelişmiş ve organlara operasyon mikroskobu altından bakan yeni bir anatomi disiplini oluşmuştur. Mikrocerrahinin güvenli ve hedef odaklı ilerleyebilmesi için cerrahin anatomiye çok iyi bilmesi gerekmektedir. Bu yüzden cerrahi eğitimler sırasında kadavra mikrocerrahisi çok önemli bir yere taşınmıştır.¹⁰

Frank Henry Netter alanında uzman ve oldukça tanınmış, çok sayıda ödül almış bir tıbbi illüstratördür. 1989 yılında Netter kendi illüstrasyonlarından oluşan anatomi atlasını yayınlamıştır. Bu atlas kısa sürede dünyada en çok kullanılan anatomi atlası haline gelmiştir.¹¹

1992 yılında duyurulan Thiel embalming yöntemi esnek kadavraların yapılabilmesini sağladı. Bu kadavralarda kötü koku yoktu ve dokular esnekti. Bu sayede hem anatomi eğitiminde hem de cerrahi eğitimlerde gerçek dokuya yakın görüntü ve esneklik sağlayan kadavralar kullanılabilirdi.^{9,12}

1994 yılında tamamlanan 'Visible Human Project' anatomi eğitimi, anatominin dijitalleştirilmesi ve tıbbi görüntüleme açısından oldukça önemlidir. Bu projede bir kadın ve bir erkek kadavrası dondurulmuş, dondurulan kadavralardan milimetrede üç kesit alınarak, tüm kesitler yüksek çözünürlüklü olarak fotoğraflanmıştır. Bu kadavralardan işlem öncesi BT ve MRG görüntüleri de elde edilmiştir. Tüm bu veriler ücretsiz veri tabanı olarak sunulmuştur.

Bu veri tabanı kullanılarak çok sayıda üç boyutlu anatomi programı geliştirilmiştir. Bu şekilde artık sanal kadavra üzerinde diseksiyon yapmak, yapıları tek tek ya da birbirleri ile ilişkili olarak incelemek mümkün olmuştur.¹³

Anatomi ve Tıp alanında gerçekleşen hızlı keşifler nedeniyle anatomik isimlendirme konusunda yoğun tartışmalar ve fikir ayrılıkları yaşanmaktaydı. Dünya çapında katılımı anatomistlerin kurduğu 'Federative Committee on Anatomical Terminology' 1998 yılında 'Terminologia Anatomica'yı yayınladı. Bu kaynakta tüm anatomik yapıların indekslenmiş bir Latin ve İngilizce adı yer almaktaydı. Terminologia Anatomica, halen, nöroanatomi başta olmak üzere yeni keşifleri kapsayacak şekilde güncellenmekte ve anatomi terminolojisinin tek dayanağı olmayı sürdürmektedir.²

YİRMİ BİRİNCİ YÜZYILIN BAŞI

20. yüzyılın sonu ve 21. yüzyılın ortalarında gelişmiş ülkeler başta olmak üzere geliştirilen 'Anatomi yasaları' ve 'İnsan dokusu hakkındaki yasalar' nedeniyle kadavra temin etmek daha da zorlaşmıştı. Artık pek çok ülkede tıp fakültelerinin esas kadavra kaynağı 'beden bağışı kampanyaları' ile elde edilen kadavra bağışlarıydı. Beden bağışı kampanyaları sayesinde kadavra ve bağış yapanlara karşı gösterilen özen ve saygı belirgin oranda artmıştı. Beden bağışı kabul toplantıları ya da kadavra saygı ve cenaze töreni gibi seremoniler yaygınlaşmıştı. Günümüzde de bazı anatomi bölümlerinde ve tıp fakültelerinde eğitimin geleneksel etkinliklerini sürdürmektedir.¹⁴

Plastinasyon, uzun süre dayanan, kokusuz, zararsız insan kadavraları hazırlamak için 1978 yılında von Hagens tarafından geliştirilen bir yöntemdir. İnsan kadavraları amacına uygun olarak silikon ve epoksi gibi maddeler ile korunurken, damarlar renkli silikonlar ile ön plana

çıkarılmaktadır. Von Hagens'ın 'Body World' sergileri 2000'li yıllarda dünyayı gezmiş, insanlarda anatomi merakını arttırmış ancak çok sayıda tartışmaya da neden olmuştur.¹⁵

Son 10 yıl içerisinde bilgisayarların ve akıllı mobil cihazların görüntü işleme kapasitesi gerçek zamanlı üç boyutlu modelleme yapabilmek için yeterli hale gelmiştir. Önceden kadavra kesitleri ile oluşturulan üç boyutlu anatomi modelleri, artık BT ve MR kesitleri ile oluşturulmaya başlamış, yazılımlar ile düzenleme ve renklendirmeleri yapılabilir hale gelmiştir. Öğrencilerin kolaylıkla erişebileceği, sanal diseksiyon yapabileceği, her türlü kesit alabileceği ve bu kesitleri görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırabileceği programlar yaygınlaşmıştır. Öğrencilerin ve doktorların arttırılmış gerçeklik veya sanal gerçeklik cihazları ile bu anatomik modellerle etkileşime girmeleri daha da kolaylaşmıştır. Hatta hem eğitim hem de klinik amaçlarla üç boyutlu yazıcı kullanarak, plastik modelleri oluşturmak yaygınlaşmıştır.⁹ Üç boyutlu yazıcılarda farklı materyalleri kullanarak gerçeğine uygun yumuşaklıkta modeller dahi üretilebilmektedir.⁸ Hatta günümüzde gerçek dokular bile üç boyutlu yazıcılardan üretilebilmektedir. Dahası, hücrelerin tutunabileceği bir iskelet yapısı varlığında, anatomiye uygun organları üç boyutlu bioprinter'lar ile yazdırabilmekteyiz. İnsan vücudunun makro ve mikroanatomisini öğrendikçe, gelişen teknolojinin desteği ile doğala uygun organ kopyasını yapmaya süratle yaklaşıyoruz.^{13,16}

1. Brenna CTA. Bygone theatres of events: A history of human anatomy and dissection. *Anat Rec.* 2022;305:788-802.
2. Whitmore I. Terminologia Anatomica: New terminology for the new anatomist. *The Anatomical Record (New. Anat.)*. 1999;257:50-53.
3. Richardson R. Historical introduction. In: Standring S, eds. *Gray's Anatomy: The anatomical basis of clinical practice*. 40th Ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2008. p.xvii-xxi.
4. Paulsen F, Waschke J. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. 15th Ed. Munich: Elsevier Urban & Fischer; 2011.p.1-3.
5. Standring S. A brief history of topographical anatomy. *J. Anat.* 2016;229:32-62.
6. Persaud TVN, Loukas M, Tubbs RS. The twentieth century. In: *A history of human anatomy*, 2nd Ed. Illinois: Springfield; 2014. P.329-351.
7. McLachlan JC, Patten D. Anatomy teaching: Ghosts of the past, present and future. *Medical Education*. 2006;40:243-253.
8. Fredieu JR, Kerbo J, Herron M, Klatte R, Cooke M. Anatomical models: a digital revolution. *Med. Sci. Educ.* 2015;25:183-194.
9. Papa V, Varotto E, Vaccarezza M, Ballestriero R, Tafuri D, Galassi FM. The teaching of anatomy throughout the centuries: from Herophilus to plastination and beyond. *Medicina Historica*. 2019; 3(2):69-77.
10. Kobayashi S, Matsushima T, Sakai T, Matsushima K, Bertalanffy H, Rutka JT. Evolution of microneurosurgical anatomy with special reference to the history of anatomy, surgical anatomy, and microsurgery: historical overview. *Neurosurgical Review*. 2022;45:253-261.
11. Reveron RR. Frank Netter's legacy. *Anatomy*. 2014;8:32-35.
12. Liao P, Wang Z. Thiel-embalming technique: investigation of possible modification in embalming tissue as evaluation model for radiofrequency ablation. *J Biomed Res*. 2019;33(4):280-288.
13. Bisht B, Hope A, Paul MK. From papyrus leaves to bioprinting and virtual reality: history and innovation in anatomy. *Anat Cell Biol*. 2019;52:226-235.
14. Ghosh SK. Human cadaveric dissection: a historical account from ancient Greece to the modern era. *Anat Cell Biol*. 2015;48:153-169.
15. Kamath VG, Avadhani R. Archives of anatomy from the 17th to 21st century. *Archives of Medicine and Health Sciences*. 2016;4(1):135-143.
16. Gu Z, Fu J, Lin H, He Y. Development of 3D bioprinting: from printing methods to biomedical applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;15:529-557.


Geçmişten Günümüze Pediatri

ÖZET

Tıp bilimi Antik Yunan zamanlarına kadar uzanan tarih boyunca çocuklar da dahil olmak üzere her yaşta insana sağlık hizmeti sağlamıştır. Pediatri tıp bilimi içinde 200 yaşından küçük nispeten genç bir uzmanlık alanıdır.

Tıbbi ilerleme ve keşfin merkezi olan Paris'te, dünyanın ilk çocuk hastanesi 1802'de kurulmuştur. 1900'lerin ilk yirmi beş yılı pediatri için ayrı bir disiplin olup kademeli olarak kabul edilmesine tanık olacaktır. Bu yüzyılın başına kadar çoğu doktor sadece hastalık sırasında çocuğa odaklanırken bugün pediatri pratiğinin ayrılmaz bir parçası olan "sağlıklı çocuğa odaklanmak" pediatriyi, tıbbi bir uzmanlık alanına çevirmiştir.

Yirminci yüzyılın sonlarında aşılar, antibiyotik ajanlar, antibakteriyel dezenfektanların kullanımı sayesinde bulaşıcı hastalıkların kontrolünün iyileştirilmesiyle (Batı yarım kürede çocuk felcinin ortadan kaldırılması dahil) sanayileşmiş ülkelerdeki pediatrik tıp giderek geniş bir yelpazeye yönelmiştir.

 ANAHTAR KELİMELEER: **Pediatri, infant, mortalite**



PROF. DR.

**Hülya
Ercan Sarıçoban**



hulya.saricoban@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

**Filiz
Bakar**



fbakar@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

**Haluk Aydın
Topaloğlu**



haluk.topaloglu@yeditepe.edu.tr



DOÇ. DR.

**Elif
Sağsak**



elif.sagsak@yeditepe.edu.tr



DR. ÖGR. ÜYESİ

**Mustafa
Berber**



mustafa.berber@yeditepe.edu.tr



DR. ÖGR. ÜYESİ

**Seyhan Perihan
Çobanoğlu Saf**



perihan.saf@yeditepe.edu.tr

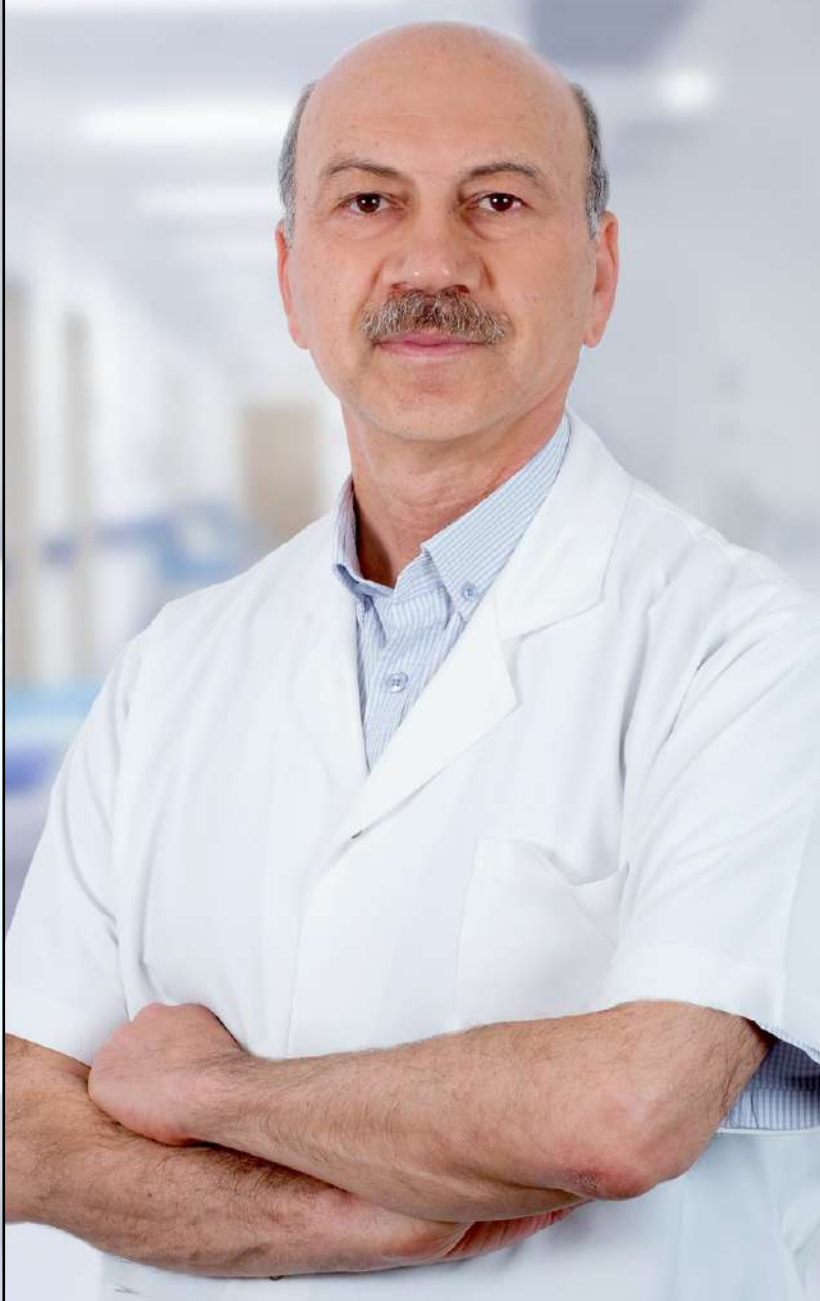


DR. ÖGR. ÜYESİ

Coşkun
Saf



coskun.saf@yeditepe.edu.tr



DR. ÖGR. ÜYESİ

Çetin
Timur



cetin.timur@yeditepe.edu.tr



DR. ÖGR. ÜYESİ

Burçin
Yorgancı Kale



burcin.yorganci@yeditepe.edu.tr

Tıp bilimi Antik Yunan zamanlarına kadar uzanan tarih boyunca çocuklar da dahil olmak üzere her yaşta insana sağlık hizmeti sağlamıştır. Pediatri tıp bilimi içinde iki yüz yaşından küçük nispeten genç bir uzmanlık alanıdır. "Pediatri" terimi çocuk anlamına gelen "pais", doktor ve şifacı anlamına gelen "iatros" olmak üzere iki Yunanca kelime tarafından türetilmiş olup "çocukların şifacısı" anlamındadır. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünün mesleki olarak gelişmesi geçmişten günümüze çocuğa verilen değerle değişmesiyle bugünkü halini almıştır. Tarih öncesi dönemde çocuk bakımı ve hastalıklarının tedavisi din ve büyü'nün etkisi altında kalmıştır. Orta çağda salgınlar, savaşlar ve yoksulluk nedeniyle kötü yaşam koşulları çocuk sağlığını ve bakımını olumsuz etkilemiştir. Rönesans döneminde hümanizmin etkisiyle insana ve çocuğa verilen değerle olumlu gelişmeler yaşanmıştır.¹ 17 ve 18. yüzyıllarda çocuklarda görülen hastalıklar hakkında yazan ve sayıları giderek artan yazarlardan iki tanesi bu alanda öncü olmaları nedeniyle çok önemlidir.

İNGİLİZ HİPOKRAT THOMAS SYDENHAM (1624-1689)

Kızıl, kızamık, çiçek hastalığı, sara, raşitizm, diş çıkarma ateşi, iskorbüt ve St. Vitus Dansı olarak bildiğimiz rahatsızlıklar üzerine yazılar kaleme almıştır.

EDWARD JENNER (1749-1823)

8 yaşında bir erkek çocuğun bir koluna sığır çiçeği maddesi aşılanmış, 6 hafta sonra diğer koluna çiçek hastalığı maddesi aşılanmış. Çocuk çiçek hastalığına yakalanmamış, bu da tüm zamanların en büyük tıbbi faydalardan birini müjdelemiştir: bağışıklama yoluyla hastalığın önlenmesi.²

Ayrı bir uzmanlık alanı olarak Pediatri 19. yy'ın ikinci yarısında başlamıştır. Avrupa'da dönemin tıbbi ilerleme ve keşfin merkezi olan Paris'te, dünyanın ilk çocuk hastanesi 1802'de kurulmuştur. Amerika kıtasında ise 19. yy'ın ilk yarısında (1800-1850), başlıca ölüm nedeni özellikle bebek ve çocukları etkileyen bulaşıcı hastalıklarmış. Bilimsel altyapıdan yoksun, tıbbi ilaçların kötüye kullanıldığı bu dönemde halen doktorlar bedeni kötü huylardan arındırmak ve kanı arıtmak için şiddetli tedaviler öneriyormuş. Afyon, diş çıkarmadan paraziter ishale neredeyse her çocuk hastalığı için kullanılıyormuş, kanatmak o kadar kabul görmekteymiş ki, hekimler çoğu kez muayene etmeden neşterini çıkartırlarmış. Krup tedavisinde çocuğu bayıltana kadar kanatıp ardından trakeaya sülük uygulaması yapılmış.³ 1840'tan 1845'e kadar Boston'daki ölümlerin %45'i 5 yaşından küçüklerde meydana gelmiş ve neredeyse tüm çocukların dörtte biri 2 yaşından önce hayatını kaybediyormuş. Dönemin birçok yetimhanesinde terk edilmiş bebek için ölüm oranı %97'ye

ulaşmış. Bu ürkütücü rakamlar politik sosyal ve tıbbi liderleri alarma geçirerek, bebek ölümlerini azaltmaya amaçlayan bir dizi önlemlere yol açmış; Tıp eğitimi çıraklık modelinden tıp okullarına dönmeye başlamış.⁴ On dokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında (1850-1900) ABD nüfusu 3 katına çıkmış ve 1900'e gelindiğinde nüfusun üçte birinden fazlası 15 yaşın altındaymış. İlk kalıcı çocuk hastanesi 23 Kasım 1855'te Philadelphia'da açılmış.⁵ 1900'e gelindiğinde tıp fakültelerinin yarısından fazlasının pediatri bölüm başkanları olmaya başlamış.

Uluslararası alanda ise Almanya, dünyanın tıp merkezi olarak Fransa'nın yerini almış. Schonlein modern kliniği geliştirmiş. Henoch Alman pediatriğine öncülük etmiş ve Virchow'un hücreli yaşam teorisi gelişmiş. Termometre; ateşi bir hastalık olarak bulan ve semptom olarak bırakan Wunderlich tarafından tanıtılmış. Koch ve Pasteur'un mikrop teorisi 1870'lerde kabul görmeye başlamış. Difteri antitoksini ve röntgenin keşfi ayrıca biyokimya ve fizyoloji alanında da önemli gelişmeler sağlanmış.

Tüm bu gelişmelere rağmen bu 50 yıl sürecinde Amerika'da infant ölüm oranları artmaya devam etmiş, bu yüksek ölüm oranları esas olarak kötü hijyen ve yapay beslenmeden kaynaklanıyormuş.³ Ulus sağlığının iyileştirilmesi daha iyi kanalizasyon, saf su, temiz süt, gıda denetimi, kişisel hijyen eğitimi ile gelişecekti. Bu önlemler çocuk sağlığının ilerlemesinde doktorun hasta çocuğa hizmetlerinden daha etkiliydi. 19. yy'ın korkutucu bebek ölüm oranları özellikle yapay bebek beslenmesi ile ilişkilendiriliyordu. Bu durum pediatri alanının özelleşmesinde büyük rol oynamıştı. O dönemde pediatristler "bebek besleyicileri"

olarak adlandırılmaktaymış.⁶ Temiz bir ürün sunmak için iki yöntem geliştirilmiş; Pastörizasyon ve sertifikalandırma. Bakteriyolojik ilkelerin uygulanması, bebek ölüm oranlarında ilk yıl içinde %51'den %18'e belirgin düşüş sağlamış.

Yirminci yüzyıla geldiğimizde pediatri henüz başlangıç aşamasındaydı, 1900'lerin ilk 25 yılı pediatri'nin ayrı bir disiplin olup kademeli olarak kabul edilmesine tanık olacaktı. Çocukların benzersiz fizyolojisi, biyokimyası ve patolojisinin pediatrik araştırmacılar tarafından kabul görmesi ile bebekler ve çocuklar, sadece küçük yetişkinler değil, özel tıbbi ihtiyaçları olan bir grup olarak kabul edildi. Bu yüzyılın başına kadar çoğu doktor sadece hastalık sırasında çocuğa odaklanırken, bugün pediatri pratiğinin ayrılmaz bir parçası olan sağlıklı çocuğa odaklanmak pediatriyi, tıbbi bir uzmanlık alanına çevirmiştir. Bebek ve çocuk refahı hareketi Fransa'da başlamış. Fransızlar emzirmeyi teşvik eden, ev ziyaretleri sağlayan ve doğum öncesi bakımlar sağlayan bir toplum yaratmış. Güney Fransa'daki bir köy 1893-1903 yılları arasında bebek ölüm oranlarını sıfırlamış. Bu dikkate değer başarı, çocuklara yönelik tüm sütleri sterilize ederek, ücretsiz bakım sağlanarak başarılmış. Bu ilkeler Avrupa'ya ve sonunda Amerika Birleşik Devletleri'ne yayılmış.³ Bununla birlikte 23-24 Haziran 1930'da Detroit's Harper Hastanesi'nde, 35 çocuk doktoru Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) anayasasını ve tüzüklerini hazırlamış. Üç yıl sonra American Board of Pediatrics (ABP) oluşturularak, pediatri uzmanları için sertifika alınmaya başlanmış. AAP ve ABP'nin kuruluşundan bu yana pediatri, çocuk bakımında büyük ilerleme kaydetmeye devam etmiştir.

Günümüzde bulaşıcı hastalıklardan ve yapay bebek beslenmesinden ölüm nadir görülen bir durumdur. Aşılama artık 11 çocukluk çağı hastalığı için rutin olarak önerilmekte olup birçok genç pediatri pratisyenlerinin hiç karşılaşmadığı çiçek hastalığının yok oluşuna tanık olsak da bu yıl yeniden geri gelmiştir.

Türkiye'nin tarihine bakacak olursak; 29 Ekim 1923, Türk tarihinde en büyük dönüm noktasıdır. Bu tarih, Türk tıbbının da en verimli devresinin başlangıcıdır. Beşinci defa Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekili olarak 1925'te İnönü Kabinesi'nde 4 Mart 1925'te işe başladığında Dr. Refik Saydam'ın çizdiği çalışma programının esaslarını şunlar teşkil ediyordu: Devletin Sağlık Teşkilatını islah etmek, fazla sayıda doktor yetiştirmek, numune hastaneleri açmak, ebe ve köy sağlık memurları yetiştirmek, doğum ve çocuk bakımevleri ile verem sanatoryumları açmak, sıtma, trahom, frengi ve diğer hastalıklarla mücadele, sağlık teşkilatını köylere kadar götürmek ve sağlık ve sosyal yardımla ilgili kanunlar yapmak. Hem Türk tababeti ile ilminin gelişmesini sağlamak, hem de ülkenin bilim adamı ve kaliteli hekim açığını kapayabilmek için Büyük Atatürk'ün 1933'te gerçekleştirdiği reformların en önemlilerinden biri de Üniversite Reformu olmuştur. Üniversite Reformunda İstanbul Tıp Fakültesi'nin yeniden Avrupa'dakiler seviyesinde modernleşmesinde ise Dr. Refik Saydam'ın oynadığı rol büyüktür.⁷

Pediatri alanında ise, 1954 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çocuk kliniği küçük olmasının yanı sıra çok da kapalı bir bölümmüş, hocalar hep Almanya'da eğitim aldığından sıkı bir Alman ekolü hakimmiş. 20. yy'ın başlarında tıp alanında birçok yeniliğe öncü olsa da savaş

sırasında verilen tıp eğitiminde hep bulaşıcı hastalıklar ön planda kalmış, sosyal tıp anlayışı gelişmemiş. Daha sonra, yukarıda da belirtildiği gibi ABD'deki çalışmalarda sosyal tıp alanına öncelik verilmiş ve oradan dünyaya yayılmıştır. O dönemde enfeksiyon hastalıklarının dışında en çok uğraşılan konulardan biri de çocuklarda beslenme bozukluğuymuş, anne sütü alamayan çocuklar uygun şekilde beslenemeyince, çocuklar ishal ve su kaybından çok düşkün bir şekilde hastaneye başvururlarmış. Dönemin koşullarında damardan sıvı tedavisi henüz gelişmemiş olduğu için sırt bölgesine deri altına 50cc enjektör ile yavaş yavaş su verilirken, 1962-63 yıllarına gelindiğinde bu uygulama yerini damardan sıvı tedavi uygulamalarına bırakmıştır. Atatürk döneminde Sağlık Bakanı Refik Saydam diğer birçok doktor gibi Almanya'da eğitim görmüştür. O dönemde Hitler'den kaçıp Türkiye'ye gelen Dr. Albert Eckstein'i Sağlık Bakanlığı'na bağlı Çocuk Hastane'nin başına getirmiştir. Dr. Eckstein, en ücra köylere kadar gezmiş ve çocuk sağlığı konusunda ne durumda olduğumuzu ortaya koymuş, ilaç, aşı ve bilgi noksanlığından çocuk ölümleri çok fazla olduğunu tespit etmiştir. Eckstein'in bu çalışmalarını takiben her köyde ebeler aşı konusunda görevlendirilmiş, köylere kadar inen yukarıdan aşağıya bir sağlık sistemi kurulmuştur. Dr. Albert Eckstein aynı zamanda Prof. Dr. İhsan Doğramacı'nın da hocalığını yapmıştır.

1980'lere gelindiğinde İhsan Doğramacı'nın devreye girmesiyle; Üniversite binaları yükselmeden evvel, Hacettepe Çocuk Hastanesi'ni kurmuş, sonra Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Hacettepe Tıp Fakültesi ve sonunda da Hacettepe Üniversitesi'ni kurmuştur. Türkiye'deki 2. Çocuk Sağlığı Enstitüsü ise İhsan Doğramacı sayesinde Prof. Dr. Olcay Neyzi tarafından İstanbul'da kurulmuş. Enstitüde önce üç anabilim dalı varken ilerleyen yıllarda Pediatrik Temel Bilimler Anabilim Dalı'na bağlı Ana-Çocuk Sağlığı, Gelişim Nörolojisi, Çocuk beslenmesi, Çocuk Metabolizması, Tıbbi Genetik, Oksoloji, Neanotoloji, Çocuk Nefrolojisi, Enfeksiyon Hastalıkları, Acil Pediatri ve Pediatrik Hematoloji-Onkoloji bilim dalları kurulmuştur.

Bugüne bakılınca sayılan isimler sayesinde Çocuk Sağlığı bambaşka bir yere gelmiştir. 1960'lı yıllarda Türkiye'de neredeyse dünyaya gelen altı çocukta biri ölürken, sonrasında kadın ve çocuk sağlığı konuları ele alındıkça bu oranlar ciddi anlamda düşmüştür. Bugüne bakıldığında ise ölüm oranları Avrupa ile neredeyse aynı seviyededir.⁸ Yirminci yüzyılın sonlarında, aşılardan, antibiyotik ajanlar,

antibakteriyel dezenfektanların kullanımı sayesinde bulaşıcı hastalıkların kontrolünün iyileştirilmesiyle (Batı yarımkürede çocuk felcinin ortadan kaldırılması dahil) sanayileşmiş ülkelerdeki pediatrik tıp giderek geniş bir yelpazeye yönelmiştir. Bunlar arasında hem potansiyel olarak ölümcül koşullar, hem de geçici veya kalıcı olarak sakatlık yaratan koşullar; lösemi, kistik fibroz, yeni doğan bebek hastalıkları, doğuştan kalp hastalığı, zeka geriliği, genetik bozukluklar, romatizmal, böbrek hastalıkları, metabolik ve endokrin bozukluklar yer almıştır. 20. yüzyılın sonlarında kıtalar genelinde pediatri profesyonelliğinin evrensel olarak kabul görmesiyle normal gelişime, çocuk yetiştirme ve psikososyal bozukluklara gösterilen ilgi de artmıştır. Son on yılda, sanayileşme düzeyine bakılmaksızın uluslar, yalnızca ölüm ve fiziksel hastalık nedenlerini (bulaşıcı hastalıklar ve protein-kalori yetersiz beslenmesi gibi) değil, aynı zamanda bilişin azalmasına ve psikososyal gelişimin engellenmesine yol açan faktörleri; cezalandırıcı çocuk yetiştirme uygulamaları (ister evde ister okulda) ve eş istismarını, çocuk işçiliği, yetersiz beslenme, savaş ve düşük kaliteli eğitimi ele alan programlar geliştirmiştir.⁹ Günümüzde özellikle Ulusal yenidoğan tarama programı ile yenidoğan döneminde klinik bulgu vermeyen ancak tanıda gecikildiğinde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan hastalıkların erken tanınması, tedavisine başlanabilmesi de çok kıymetlidir.

21. yüzyılın başında ise insan genomunun çözülmesindeki ilerleme, genetik tarama, bu alandaki hızlı gelişmeler bireyselleştirilmiş farmakoterapi ve genetik manipülasyonun günümüzde ve gelecekteki tedavi ve önleme uygulamalarının rutin pediatriğin bir parçası olacağına farkına varılmasını sağlamıştır.

Samual.X.Radbill.The History of pediatrics:The Progress of The Study of Diseasesof Children Up to The End of the XVIIIth Century,by George Frederic Still,M.D.Pediatrics ;June 1966,Volume 37,Issue 6.

Percy E. Leucke,Jr. The History of pediatrics at Baylor University Medical Center.2004 Jan; 17(1): 56-60.

C.Becket Mahnke , The Growth and Development of a Specialty: The History of Pediatrics .Clin Pediatr. 2000;39;705-714.

Garrison FH. History of pediatrics. In: AbtIA,ed.Pediatrics,vol. I Philadelphia:Saunders:1926.

Radbill SX.A history of children's hospitals. Am J Dis Child. 1955;90:411-416.

Cone TF.History of American Pediatrics .Boston: Little, Brown and Company;1979.

A. Terzioğlu. Cumhuriyet Dönemi Türk Tıbbına ve Tıp Eğitimine Kısa Bir Bakış. 269-307.

O.Neyzi. Bir Çocuk Doktorunun Not Defterinden ;Durmayalım Düşeriz 107,150-154

R. M.Kliegman Nelson Textbook of Pediatrics ; 1-5

1. Samuel.X.Radbill.The History of pediatrics:The Progress of The Study of Diseasesof Children Up to The End of the XVIIIth Century,by George Frederic Still,M.D.Pediatrics ;June 1966,Volume 37,Issue 6.
2. Percy E. Leucke,Jr. The History of pediatrics at Baylor University Medical Center.2004 Jan; 17(1): 56-60.
3. C.Becket Mahnke , The Growth and Development of a Specialty: The History of Pediatrics .Clin Pediatr. 2000;39;705-714.
4. Garrison FH. History of pediatrics. In: AbtIA,ed.Pediatrics,vol. I Philadelphia:Saunders:1926.
5. Radbill SX.A history of children's hospitals. Am J Dis Child. 1955;90:411-416.
6. Cone TF.History of American Pediatrics .Boston: Little, Brown and Company;1979.
7. A. Terzioğlu. Cumhuriyet Dönemi Türk Tıbbına ve Tıp Eğitime Kısa Bir Bakış. 269-307.
8. O.Neyzi. Bir Çocuk Doktorunun Not Defterinden ;Durmayalım Düşeriz 107,150-154
9. R. M.Kliegman Nelson Textbook of Pediatrics ; 1-5

Türkiye Psikiyatri Tarihi

ÖZET

Psikiyatri biyo-psiko-sosyo-kültürel bir tıp anabilim dalı olup, bir psikiyatri hastasının tedavisi sadece o kişiyi değil en başta ailesi olmak üzere tüm toplumumuzu olumlu etkilemektedir. Cumhuriyetimizin kuruluşu olan 1923 yılından beri geçen yüzyılda Türk Psikiyatrisinde gerek tanı, tedavi, eğitim ve araştırma olanaklarında büyük ilerleme kaydedilmiş ve çok iyi psikiyatri uzmanları yetişmiştir. Ulu Önderimiz Mustafa Kemal Atatürk'ün dediği üzere Cumhuriyetimiz ilelebet payidar olacaktır. Bu bağlamda Türk Psikiyatrisi dünya bilimine katkı sunmaya devam edecektir.

ANAHTAR KELİMELEER: Psikiyatri, Tarih, Türkiye



PROF. DR.

**Okan
Taycan**

okan.taycan@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

**Hakan
Atalay**

hakan.atalay@yeditepe.edu.tr



DOÇ. DR.

**Naz Berfu
Akbaş**

nbakbas@yeditepe.edu.tr



DOÇ. DR.

**Serhat
Tunç**

serhat.tunc@yeditepe.edu.tr

SÜLEYMANİYE BİMARHANESİ

yapılışı 16. yüzyıl

İlk kurumsal hastane diyebileceğimiz Darüşşifa ya da Bimarhaneler, Selçuklu zamanında şehirlerin merkezinde, ekonomik ve sosyo-kültürel yaşamın en canlı olduğu yerlerde cami-medrese-hastane üçlüsü olarak kurulmuştur. Anadolu Selçuklu ve Osmanlı döneminde ise devam etmiştir. Farsça bir sözcük olan Bimar hasta, hane ise ev anlamına gelmektedir. Diğer verilen adlar ise Bimaristan, Maristan ve Darüşşifa'dır. Darüşşifa ise şifa yurdu anlamına gelmektedir. Resmi olarak tımarhane kelimesinin kullanıldığı bir kayıt bildirilmemiştir. Bu hastanelerde ortada daire şeklinde yuvarlak bir avlu ve çevresinde odalar bulunmaktadır. Böylece hastalar tecrit edilmemiş ve birbirleriyle etkileşim içinde olmuşlardır. Buralar genel hastane gibi ama sonradan zamanla akıl hastalıklarına hizmet veren yerlere dönüşmüştür. İlk defa genel bir hastanede mecnun (mecnun'un çoğulu) denilen akıl hastalıkları servisi 16. yüzyılda 1520'de Kanuni Sultan Süleyman zamanında Mimar Sinan'ın inşa ettiği Süleymaniye Bimarhanesi'nde açılmıştır. Dr. Luigi (Louis) Mongeri'nin, 1860'lı yıllarda Gazette Medicale D'Orient isimli tıp dergisindeki yazılarından edinilen bilgilere göre 20 kişilik bir servis içeren Süleymaniye Bimarhanesi'nin tabip, imam, güllabi (hasta bakıcı), hamamcıbaşı (hamama götüren), tellakbaşı (masaj yapan), tomrukbaşı (hareketli hastaların tomrukla tespit edilmesi) ve falakacıbaşı'dan oluşan yaklaşık 70 kişilik geniş bir kadrosu vardır. Şifalı bitkilerle, nefes alma, hacamat, müshil verilerek ve imam tarafından verilen spiritüel telkin gibi tedavi girişimleri yapılmıştır.¹

Toptaşı Bimarhanesi, 19. yüzyıl sonu ve 20. yüzyıl başında psikiyatrik hastaların muhafaza edildiği en önemli kurumdur.

Modern psikiyatri 1839'da Türkiye'ye mülteci olmuş ve Süleymaniye'ye 1856'da başhekim olan İtalyan asıllı Dr. Luigi (Louis) Mongeri ile başlamıştır. 1873 yılında servis sayısının yetmemesi üzerine Süleymaniye Camii içindeki külliyyede yer alan Süleymaniye Bimarhanesi'nden, Üsküdar ilçesi Valide-i Atik Camii içerisindeki 450 yıllık etkileyici mimarisıyla tarihi bir mekân olan Toptaşı Bimarhanesi'ne taşınmıştır. O dönem tedaviler hidro erapi (banyo, duş), bitkisel tedaviler ve tespite almadır. Üsküdar'daki Toptaşı

Bimarhanesi Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi (BRSHH) 1927 yılında açılana kadar hizmet vermiştir.^{1,2}

Türkiye'de ilk olarak 1898 yılında Raşit Tahsin şimdiki Gülhane Parkı'nın içinde Askeri Tıbbiye'de Asabiye (nöroloji) ve Akliye (psikiyatri) servisini kurmuştur. Böylece psikiyatri ilk kez tıp eğitimine girmiştir. Raşit Tahsin deskriptif-organik (tanımlayıcı) psikiyatrinin kurucularından Emil Kraepelin'in yanında ihtisas yapmıştır. Batıda da psikiyatri tıp müfredatına 19. yüzyılın son çeyreği olan 1870'li yıllarda girmiştir. Ondan önce psikiyatri adli tıp, nöroloji ve dahiliyenin içinde bahsedilen konular olarak geçmiştir. Raşit Tahsin Kraepelin'in ders kitabını esas alarak 1920 yılında Emraz-ı Akliye kitabını yayınlamıştır. Modern Türk psikiyatrisini kuran ve kurumsallaştıran Mazhar Osman da Raşit Tahsin'in yanında uzmanlığını yapmıştır. 1909 yılında Tababeti Ruhiye isimli yaklaşık 1000 sayfalık iki ciltlik kitabını yayınlamıştır. Mazhar Osman'ın o dönemde söylemiş olduğu 'Mecnun (deli) bir hastadır, cinnet (delilik) bir hastalıktır' cümlesi paradigmayı değiştirmiştir. Akıl hastalığının, psikozun diğer hastalıklar gibi tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu diğer hekimlere ve topluma kabul ettirmiştir.¹

Mazhar Osman, Fransız Lape Hastanesi'ne başhekim olduktan sonra dönemin gazetecilerinin, entelektüellerinin de katılımıyla Şişli Emraz-ı Akliye ve Asabiye Müsamereleri (sunumları) düzenlemiştir. Bu sunumlarla Mazhar Osman'ın ünü artmış, psikiyatri toplumda popüler olmuş ve birçok hekim de uzmanlık olarak psikiyatrisi seçmeye başlamıştır. Buradaki konferans ve vaka sunumları 1916-1918 yıllarında 11 sayı olarak yayınlanmıştır. **Bu aynı zamanda Türkçe yayınlanan ilk psikiyatri dergisi olmuştur.³**

İSTANBUL EMRAZ-I AKLIYE VE ASABIYE HASTANESİ

şimdiki adıyla Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi'nin (BRSHH) Kurulması

Cumhuriyet dönemi psikiyatrinin tarihidir. Mazhar Osman 1920 yılında Toptaşı Bimarhanesi'nin başhekimliğine getirilmiştir. 1924 yılında Mazhar Osman'ın teklifiyle bakanlar kurulu kararının Cumhurbaşkanı Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ün onayıyla Bakırköy'de olan Reşadiye Kışlası arazisinin İstanbul Emraz-ı Akliye ve Asabiye Hastanesi

ismiyle akıl hastanesi olmasına karar verilmiştir. Mazhar Osman ve İhsan Şükrü Aksel, Fahrettin Kerim Gökay, Ahmet Şükrü Emed, Şükrü Hazım Tiner, Talha Münir gibi zamanın genç hekimleriyle hastaneyi inşa etmişlerdir.⁴ Hastalar yeni hastaneye kademeli olarak taşınmış ve 15 Haziran 1927 tarihinde Toptaşı Bimarhânesi'ndeki hastaların tamamı Bakırköy'e geçirilmiştir.^{1,4}

ELAZIĞ RUH VE SİNİR HASTALIKLARI HASTANESİ

1925 yılında Sağlık Bakanı Dr. Refik Saydam'ın istemi ve Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ün onayı ile Elazığ Emraz-ı Akliye ve Asabiye Hastanesi adıyla kurulmuştur.⁵

MANİSA RUH VE SİNİR HASTALIKLARI HASTANESİ

Dört yüz elli yıllık geçmişi olan Sultan Camii yanındaki Manisa Bimarhanesi Cumhuriyetin ilanından sonra şu anda halen aktif olarak hizmet verdiği yere taşınmıştır.⁶

1933 yılında üniversite reformuyla Mazhar Osman aynı zamanda İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri kürsüsünde ordinaryüs profesör olarak çalışmaya başlamıştır. 1940 yılına kadar Mazhar Osman'ın BRSHH'deki başhekimliği devam etmiştir. Başhekimlik sonrası da vefat edinceye kadar psikiyatri kliniği başkanı olarak görev yapmıştır. Böylece BRSHH İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği olarak 1956'ya kadar hizmet vermiştir. Bu dönemde özellikle verem ve dizanteri gibi enfeksiyon hastalıkları yüksek ölüm oranına sebep olmuştur. 1945'ten itibaren antibiyotiklerin keşfedilmesiyle can kayıpları azalmıştır.⁴

O dönemde elektrokonvulzif tedavi (EKT), insülin koma tedavisi gibi çok kısıtlı tedavi imkanları olmuştur. Bu kısıtlı tedaviler nedeniyle günümüzün aksine bireyi korumaktan daha çok toplumu bireyden korumaya odaklanılmıştır. Mazhar Osman da açık kapı sistemi olarak adlandırdığı tedavi yöntemini kullanmıştır. Hastalar önce serviste bir odada tutulmuş, sonra kademeli olarak koridora, servis ve hastane bahçesine çıkarılarak taburcu edilmeye çalışılmıştır. Ancak hastaların çoğu iyileşmemiş ve hastanede kalmaya devam etmiştir. Hastaneler daha çok hastaları muhafaza etmeye

yönelik olmuştur. Ancak 1950'li yıllardan sonra psikotrop ilaçlar çıkmış ve bu sayede hastalara etkili tedaviler verilmeye başlanmıştır.^{1,4} 1951 yılında Mazhar Osman'ın vefatına kadar uzmanlık eğitimi verilen tek kurum BRSHH olmuştur. Psikiyatri uzmanlarının tamamı BRSHH'den yetişmiştir.¹ Yirminci yüzyılın ilk yarısında Mazhar Osman'ı izleyen Gülhane'de Nazım Şakir, üniversitede İhsan Şükrü Aksel ve Fahrettin Kerim Gökay (nöroloji uzmanı olarak) Türkiye'de Kraepelin (tanımlayıcı-deskriptif) okuluna göre eğitimler vermiş ve hastaları tedavi etmişlerdir. 1941'de kurulan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nin kurucularından olan Rasim Adasal, Türk psikiyatrisinin en üretken kitap yazarı ve Mazhar Osman'dan sonra en popüler hekimi olmuştur. Rasim Adasal, psikiyatri hekimliğinin toplumsal yönlerini vurgulamış, psikolog ve sosyal hizmet uzmanından oluşan tedavi ekibini oluşturmuş, koruyucu hekimlik kavramını ilk kez işlemiş ve psikanalizden temel alan dinamik psikiyatrisi ülkemizde tanıtmıştır.⁷ 1960'lı yıllarda Kraepelin geleneğine bağlı tanımlayıcı (deskriptif) psikiyatrinin yanı sıra dinamik psikiyatri, biyolojik psikiyatri ve psikofarmakoloji alanında da çağdaş araştırma ve eğitim yapılabilecek bir seviyeye varılmıştır.⁷

1960-1977 yıllarında BRSHH'de başhekimlik yapan Faruk Bayülkem rehabilitasyon, toplum hekimliği, semt poliklinikleri gibi çalışmalar yapmıştır. 1980'li yıllarda Yıldırım Aktuna döneminde ise hastanenin fiziksel şartları ve bakım koşulları çok iyileştirilmiştir.⁴ 1980 yılında Amerikan Psikiyatri Birliği'nin ruhsal bozuklukların tanıs ve sayımsal el kitabı-3 (DSM-3) çevrilerek dünya psikiyatrisiyle uyumlu olarak klinik tanı sisteminde kullanılmıştır.² BRSHH 1980'den sonra büyük gelişmeler göstermiş, çağdaş anlamda bir tedavi, rehabilitasyon, araştırma ve eğitim kurumu olmuştur.

Tıp fakültelerinde psikiyatri ve nöroloji bilim dalları 1940'lı yılların sonundan beri eğitimlerini ayrı yapmıştır. Ancak psikiyatri ihtisası eğitiminde 1980'li yıllara dek nöroloji ve psikiyatri uzmanlığı resmi olarak birlikte alınmış ve 'Ruh ve Sinir Hastalıkları Uzmanı' olunmuştur. 1980'lerden sonra uzmanlık diplomasında bu birliktelik kaldırılmıştır ve diplomalar 'Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı' olarak verilmiştir.⁷

1956 yılında İhsan Şükrü Aksel İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde bir çocuk psikiyatrisi kliniğini kurmaya

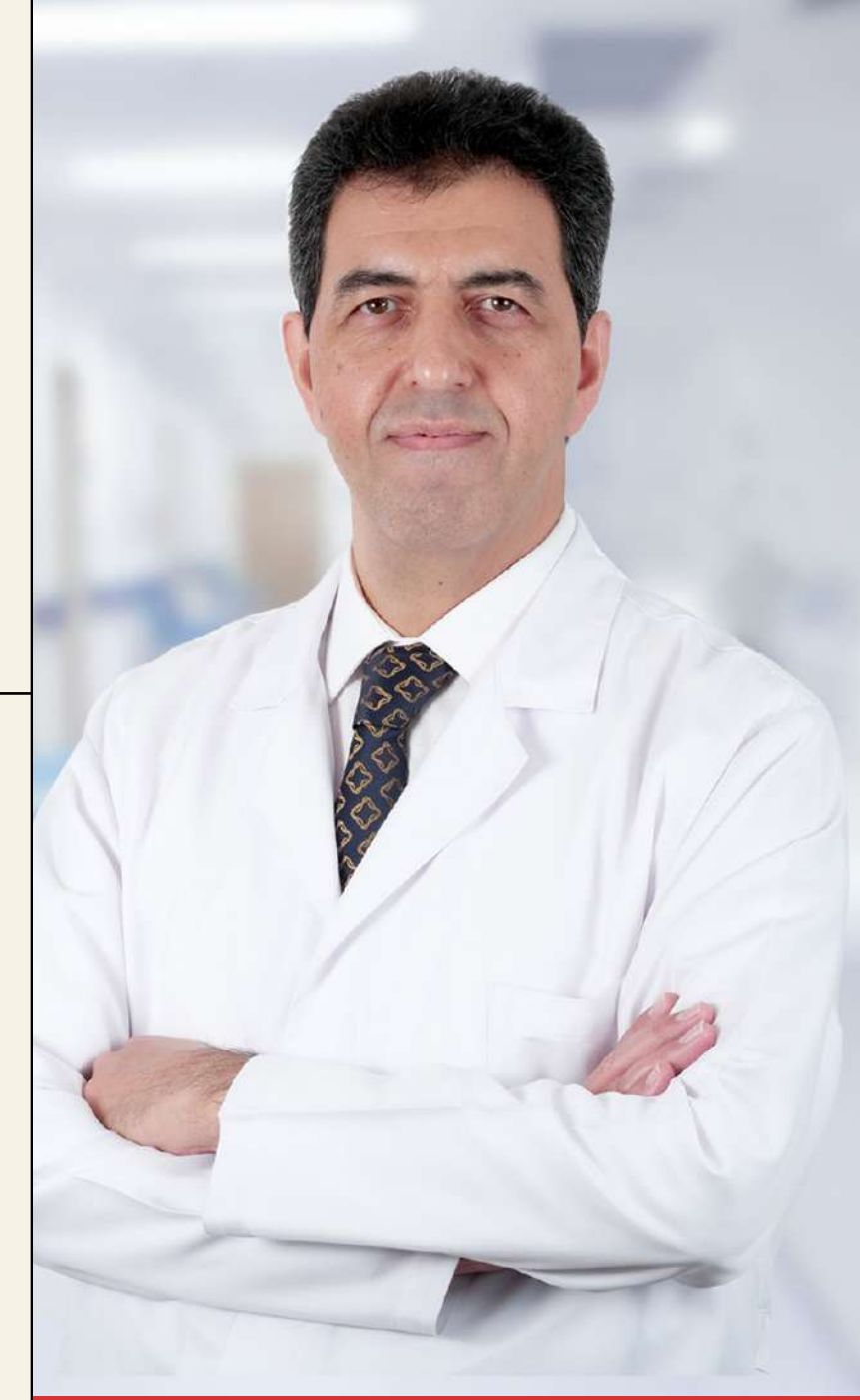
çalışmıştır. Ancak, çocuk psikiyatrisi eğitimi görmüş Dr. Mualla Öztürk (Süler) 1958'de Hacettepe Çocuk Hastanesi'nde ilk çocuk psikiyatrisi kliniğini kurmuştur. Daha sonra başta büyük şehirler olmak üzere birçok şehirde çocuk ve ergen psikiyatrisi klinikleri açılmıştır.⁷

Yayınlanan bilimsel dergilerde ise Prof. Dr. İhsan Şükrü Aksel tarafından başlatılan Akta Nöropsikiyatri Dergisi 1951-1961 yıllarında çıkmıştır. 1964 yılından beri dönem dönem aksaklıklar olsa bile Türk Nöropsikiyatri Derneğince çıkarılan Akta Nöropsikiyatri Arşivi ülkemizde yayınlanmaya devam eden en eski psikiyatri dergisidir. Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği'nin bilimsel yayını olan Türk Psikiyatri Dergisi ise 1990 yılından itibaren düzenli olarak yayımlanmaktadır. 2005 yılından itibaren Social Science Citation Index'te (SSCI) taranmaktadır. Nöropsikiyatri Arşivi, Psychiatry and Clinical Psychopharmacology (eski adıyla Klinik Psikofarmakoloji Bülteni), Alpha Psychiatry (eski adıyla Anadolu Psikiyatri Dergisi) 2008 yılından itibaren Science Citation Index-Expanded (SCI-E) dizininde indekslenmektedir.⁷

Günümüzde İstanbul Bakırköy (BRSHH), İstanbul Erenköy, Manisa, Bolu, Samsun, Adana, Elazığ, Trabzon Ataköy, Tokat Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastaneleri ile Genel Eğitim ve Araştırma Hastanelerine bağlı Bursa Dörtçelik ve Konya Beyhekim Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastaneleri olmak üzere toplam 11 Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde toplam 3952 yatak bulunmaktadır.⁸ Türkiye'de yeni üniversiteler ve psikiyatri klinikleri de açılmıştır. Tedavi olanaklarının (ilaçlar, psikoterapiler, transkranyal magnetik uyandırma-TMS, derin beyin stimülasyonu-DBS) ve toplum ruh sağlığı merkezlerinin açılmasının yanında, fiziksel şartların iyileştirilmesi, bütçenin, personel sayılarının ve eğitim olanaklarının artırılmasıyla tedavi başarıları artmıştır.

1. Erkoç Ş. MAVİŞ Mongeri'den Mazhar Osman'a Türkiye'de Psikiyatri (dvd-belgesel)
2. Artvinli F. Toptaşı Bimarhanesi 1873-1927. Delilik, Siyaset ve Toplum. 1. Baskı. İstanbul, Boğaziçi Yayınevi, 2017.
3. Erkoç, Ş. İlk Türkçe nöropsikiyatri dergisi: şişli müessesesinde emraz-i akliye ve asabiye müsamereleri. Archives of Neuropsychiatry. 2009;46(2):37-9.
4. Erkoç, Ş, Kardeş, F, Artvinli, F. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Kısa Tarihi. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi. 2010; 25:1-12.
5. <https://elazigrsh.saglik.gov.tr/TR-124872/tarihce.html#>
6. <https://manisarsh.saglik.gov.tr/TR-749062/tarihcemiz.html>
7. Öztürk MO, Uluşahin NA. Psikiyatrinin Tarihçesi. Öztürk MO, Uluşahin NA, editörler. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015. p. 6-9.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020. Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Ankara: 2022. p.116

Son Yüzyılda Göğüs Cerrahisindeki Gelişmeler



PROF. DR.

Sina
Ercan



sercan@yeditepe.edu.tr



OP. DR.

Ali Fuad
Durusoy



fuad.durusoy@yeditepe.edu.tr

Göğüs cerrahisindeki gelişmeleri kronolojik olarak takip edebilmek adına öncelikle Türkiye’de cerrah denildiğinde adını zikretmeden geçemeyeceğimiz bir isim olan Cemil Paşa akla gelmektedir. Cemil Paşa 1885’te Gülhane Askeri Tıp Akademisi’nden mezun olur ve 1887’de Paris’e cerrahi eğitimi almaya gider. Dönemin ünlü cerrahı Pean’dan eğitim alan Cemil Paşa 1890’da İstanbul’a döner ve Haydarpaşa Hastanesi Operatörlüğüne tayin edilir. Cemil Paşa sadece cerrahi alanda büyük başarılar imza atmakla kalmamış, tıp eğitiminin modernleşmesi için de çok çaba sarf etmiştir. İstanbul Haydarpaşa’da bulunan Askeri Tıbbiye ile Kadırga’daki Mülki Tıbbiye ve mezuniyet sonrası eğitimi yapan Gülhane Tababet-i Askeriye Tatbikat Okulları 1908 senesinde Cemil Paşa’nın büyük uğraşları neticesinde birleştirilerek, Darülfünun-u Osmanî’nin bir şubesi olan Mekteb-i Tıbbiye (Tıp Fakültesi) ismiyle adlandırılmış ve modern anlamda ilk tıp fakültesinin kurulması amaçlanmıştır. Cemil Paşa oy birliğiyle Tıp Fakültesi Riyasetine (Dekanlığına) seçilmiştir. Aynı süreçte Türkiye’de cerrahlar için “operatör” adının kullanılmasını da yine Cemil Paşa sağlamıştır.

Göğüs cerrahisi alanında çalışmanın zorluğu göğüs kafesi açıldığında intra-toraksik negatif basınçtan dolayı dış ortamdaki havanın toraks boşluğuna dolması ile mediasteninin sallanması (mediastinal flutter) ve havanın akciğer içinde salınması (pendelluft) şeklinde mekanik bozukluklar geliyordu. Hastanın fizyolojisi bu durumu tolere edemiyor ve kısa sürede siyanoze olup ölüyordu. Bu sebeple ampiyem drenajları sırasında bile hayati sorunlar ortaya çıkabiliyordu.

Sauerbruch 1903’te unterduruk apparatusu (alçak basınç aleti) yaptı. Alçak basınç aletinde hastanın vücudu içeride kalacak şekilde bir alçak basınç odası planlanmıştır, cerrah ve hastanın gövdesi alçak basınç odasında bulunurken hastanın başı ve anestezi odasının dışında normal basınçta bulunuyorlardı. Negatif basınçlı oda sayesinde hastanın ağzından gelen hava akciğerlere doğru ilerliyor ve akciğerlerin sönmesini engelliyordu.

Kısa zaman sonra Engelken, uberduruk apparatusunu (yüksek basınç aleti) yaptı. Burada mantık hastanın başı ve anestezi yüksek basınçlı bir odada bulunuyor. Gövdesi dışarıda kalan hastanın akciğerleri bulunduğu pozitif basınçlı kabinden dolayı ağzına gelen pozitif basınçlı hava sayesinde havalandırılıyordu. Bu sayede cerrah ameliyat sırasında

normal basınç altında çalışabiliyordu. Bu gelişmelerin akabinde Brauer bu cihazı daha da basitleştirerek hastanın sadece başını içine alacak biçimde cihazı yeniden tasarladı. Bu cihaz günümüzdeki CPAP cihazlarının atasıdır. Ayrıca yardımcı kol delikleri sayesinde anestezi hastaya müdahalelerde bulunabiliyor ve cerrah rahatça ameliyatı yapabiliyordu.

Ancak pozitif basınç veren cihazlar hastayı soluturken özefagus (yemek borusu) izole edilemediğinden, mideye hava doluyor daha sonra mide içeriği özefagus boyunca hareket edip hastanın akciğerlerine mide içeriğini kaçırmasına (aspirasyona) sebebiyet veriyor ve komplikasyonlar geliyordu. Ortaya çıkan bu olumsuzlukların önlenmesi için Chevalier Jackson laringoskopu ya da Killian bronkoskopu ile doğrudan trakea içi havalandırma anestezi 1910’da Elsberg tarafından ilk kez göğüs cerrahisi ameliyatı için uygulandı. Dr. Lilienthal ampiyemli bir hastaya torakotomi ile direnaj yapmış ve bu süreçte pozitif basınçlı ventilasyonun akciğer üzerindeki etkilerini gözleme fırsatı bulmuştur.

1922’de Lilienthal ayrıca tek aşamada yapılan akciğer ameliyatları için sürenin elli beş dakikanın üzerine çıkmasının hasta açısından ölümcül sonuçlar doğuracağını belirttiği makalesinde lobektomi için iki aşamalı ameliyat yöntemini tanımlamıştır. İlk aşamada plevral yüzeylerin birbirine yapışması için kimyasal ve fiziksel ajanlarla abrazyon yapılması ve hilumun bağlanması ardından işlemin hızlıca sonlandırılması; bir sonraki seansta nekroze olmuş akciğerin alınması ve diğer akciğer bölgelerinden akciğerin göğüs duvarına fikse olmasından dolayı hava kaçağı ve direnaj sorununun da ortadan kalkacağını savunmuştur.

1929’da Dr. Brunn altı vakalık tek aşamalı lobektomi serisini yayınladı. Mortalite oranının Lilienthal’ın 1922’de yayınladığı seriye göre oldukça düşüktü (%42; %15). Çalışmasında kendini şanslı atfederken, Lilienthal’ın tekniğinden ilham aldığını da açıkça belirtmiştir.

1931’de Rudolf Nissen 12 yaşındaki kız çocuğuna kronik süpüratif enfeksiyon nedeniyle iki aşamalı pnömonetomi ameliyatı uyguladı.

Mustafa Kemal Atatürk’ün hayalini kurduğu üniversite reformunu, 1929’da genç yaşta Marif Vekili olan Dr. Reşit Galip 1931’de başlattığı çalışmalarını 31 Mayıs 1933’de tamamlayarak gerçekleştirdi ve nihayet İstanbul Üniversitesi kurulmuş oldu. Bu süreç içerisinde Avrupalı birçok bilim

insanı ile öngörüşmeler yapıldı. Özellikle Alman kökenli bilim insanları, Hitler’in iktidarda olmasıyla oluşan olumsuz tablodan etkilenip İstanbul’a geldiler.

1933’te gerçekleşen üniversite reformu ile İstanbul’a gelen Rudolf Nissen ve ekibi İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi 1. Cerrahi Kliniğinde Burhanettin Tokar ve Fahri Arel ile birlikte uzun yıllar çalıştı. Özefagus ameliyatları (nissen fundoplikasyonu), torakoplastiler, akciğer rezeksiyonları ve hatta kalp yaralanması ameliyatları dahi yaptılar.

1935’de Archibald bronşiyal bloker’i (bronş içerisinde şişen kauçuk balon) x-ray yardımıyla uygulandı. 1936’da Magill bu uygulamayı geliştirdi ve rijit bronkoskopi ile yerleştirilen ve içerisinden aspirasyon da uygulanabilen bloker tekniğini uyguladı. 1949’da Carlens çift lümenli endobronşiyal tüpü uygulamaya koydu. Anesteziye bu gelişmeler akciğerlerin selektif olarak havalandırılması neticesinde hiler diseksiyon tekniğinin gelişmesini sağlamış ve tek aşamalı akciğer lobektomisi veya pnömonektomisini uygulanabilir kılmıştır.

1913’de torakal özefagus rezeksiyonu ile gastrotomi ve boyunda özefagostomi açılması prosedürü ilk kez başarılı bir şekilde Mark Thorek tarafından uygulandı. Boyun ile mide arasına dışardan plastik tüp yerleştirilerek gastrointestinal sistemin devamlılığı sağlanmış oldu. 1938’de alt özefagus tümörü için Phemeister ve Adams alt özefagusu rezeke ettikten sonra mideyi toraks içine çekerek özefagusa anostomoz yaptılar. 1946’da McKeown torasik özefagus rezeksiyonu sonrası midenin boyuna getirilerek anostomoz yapılmasını içeren üç boşlukta özefajektomi ameliyatını tanımladı.

1951’de Orringer üç boşluk açılmasına gerek kalmadan laparotomi ve sol boyun açılarak yapılan Trans-Hiatal Özefajektomi tekniğini tanımladı.

1951’de Orhan Bumin Türkiye’de ilk başarılı özefagus tümör ameliyatını uyguladı. Hasta distal özefagus rezeksiyonu ve intratorasik anostomoz uygulandıktan sonra iki sene kadar yaşadı. 1910’da Hans Christian Jacobaeus’un sistoskopu modifiye ederek toraks boşluğunda gözlemler ve direnaj yapması onun torakoskopinin babası olarak anılmasını sağlamıştır. Uzun yıllar tek akciğer ventilasyonu sağlanamadığı için torakoskopi tanıl bir teknik olarak bir kenarda bekledi. Ancak izole akciğer ventilasyonu sonrası cerrahlar bu tekniği öncelikle terleme ameliyatı (torakal sempatektomi), plevrayı yapıştırma ameliyatı (plöredezis),

plevral ve mediastinal biyopsi ameliyatlarında kullanmaya başlamışlardır.

1990’lı yıllarda videotorakoskopinin yaygınlaşmasıyla neredeyse tüm akciğer ameliyatlarının kapalı cerrahi ile yapılabilmesinin önü açıldı.

1992’de Iwor Lewis ve McKeown özefajektomisinin farklı aşamalarının laporoskopik veya torakoskopik olarak tamamlanabildiği vakalar yayınlanmıştır. 1999’da Watson ve arkadaşları Minimal İnvazif Ivor Lewis özefajektomisini tanımlamışlardır. Ülkemizde ilk minimal invazif özefajektomi ameliyatları 2003 yılı ve sonrasında bildirilmeye başlanmıştır.

Torakoskopik lobektomi ameliyatı Lewis tarafından 1992 yılında yüz vakalık bir seri ile bildirilmiştir. Türkiye’de ise videotorakoskopik lobektomi ameliyatları 2001 yılından sonra yavaş yavaş yaygınlaşmaya başlamıştır.

Dünyada 2002 yılından itibaren bildirilmeye başlanan robotik lobektomi ameliyatları ise Türkiye’de 2010 yılından itibaren uygulanmaya ve yaygınlaşmaya başlamıştır.

İlk akciğer transplantasyonu denemesi James Hardy tarafından 1963 senesinde yapıldı. Bu ameliyat sırasında donör kalp krizi geçirerek öldü, alıcı ise 18 gün sonra böbrek yetmezliğinden yaşamını yitirdi. Takip eden yıllarda yapılan akciğer nakil sayılarında artış olsa da istenilen başarı bir türlü elde edilemiyordu. Organ nakillerinde önemli bir başarıyı sağlayan ajan olan Siklosporinin geliştirilerek kullanıma girmesini takiben akciğer naklinde ivme yukarı yönlü olarak devam etti. Ülkemizde bu yöndeki çalışmalar 1998 senesinde başlamakla beraber ilk başarılı akciğer nakli Asım Kutlu tarafından 2009 yılında yapıldı. Daha sonra farklı merkezlerde başarılı akciğer nakli programları başlatıldı.

Bugün gelişen teknolojilerin de yardımı ile dünya ile benzer şekilde ülkemizde de birçok göğüs cerrahisi merkezinde minimal invazif ve tek portlu akciğer cerrahisi uygulamaları ile en kompleks akciğer ameliyatları yapılabilir hale gelmiştir. Aynı şekilde bir zamanları üç ayrı vücut boşluğu açılarak yapılan özefagus cerrahisi vakaları da sınırlı cerrahi girişimlerle başarı ile uygulanabilmektedir.

Son Yüzyılda Tıp Tarihi ve Etik Alanında Çarpıcı Gelişmeler

ÖZET

20. yüzyıl başından itibaren, hem tıp tarihi hem de tıp etiği alanında çarpıcı gelişmeler göze çarpmaktadır. İleri düzeyde araştırma merkezleri, genellikle büyük hastaneler ile ilişkilendirilerek 20. yüzyılın başlarında kurulmuştur. 20. yüzyılın ortalarında antibiyotik gibi yeni tedavi yöntemlerinin bulunması, dönemin en önemli gelişmeleri arasına girmiştir. Bu yükseliş, kimya, genetik ve laboratuvar teknolojisinde ciddi gelişmelere yol açmış ve modern tıbbı ışık tutmuştur. Tıp, temel olarak 20. yüzyılda profesyonelleşmiş, kadınlara tıp alanında ağırlıklı roller verilmeye başlanmıştır. 21. yüzyıl ise birçok bilim dalında ileri düzey araştırmaların yapılması ile ön plana çıkmıştır. Bu yazıda bu gelişmelerin tıp etiğine olan etkisi de vurgulanacaktır.

ANAHTAR KELİMELEER: tıp tarihi, etik, 20.yüzyıl, 21.yüzyıl, buluşlar



PROF. DR.

**Elif Vatanoglu
Lutz**



elif.vatanoglu@yeditepe.edu.tr

GİRİŞ

Tıp etiği alanındaki çarpıcı gelişmelere odaklanırken, 20. ve 21. yüzyıllara damgasını vuran çok önemli tıp tarihi gelişmeleri olduğunu vurgulamak önemlidir. Burada öncelikle ülkemizden bazı örnekler yer verilmek istenmektedir. Dr. Akil Muhtar (Özden) (1877-1949) İsviçre’de tıp eğitimi almıştır. 1909’da ülkesine dönerek, Tıbbiye’de önce halk sağlığı, daha sonra da asıl uzmanlık dalı olan farmakoloji derslerini verdi.¹ Dünyaca ünlü farmakolog Prof. Dr. Akil Muhtar Özden, geliştirdiği santonin karaciğer testi ile ve kobay deri refleksi, dijital glukozoidlerin kardiyak etkisi tanımlarıyla da uluslararası bilim literatürüne girmiştir. Kardeşi Celâl (Muhtar) Bey (1865-1947) tricophytonun patojen ajanlarını ortaya koymuştur.²

Dr. Mazhar Osman (Uzman) Bey (1884-1951), Türkiye’de psikiyatrinin temelini atan hekimdir. Merkezi sinir sistemi sifilisi ve şizofreni üzerine birçok araştırması yayınlanmıştır. Uzun yıllar bugünkü Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi’nin (o dönemde bilinen ismiyle Reşadiye Kışlası) başhekimliğini de yapmış ve modern psikiyatrik tedavi yöntemlerini uygulamış olan Dr. Mazhar Osman halk tarafından da çok sevilen bir hekimdir.¹

Çok çalışkan ve kendini mesleğine vakfetmiş bir diğer hekim, Dr. Hulusi Behçet (1889-1948), 1947’de “Behçet Sendromu”nu bularak (morbus Behçet), dünya tıp literatüründe çok önemli bir yer kazanmıştır. Ancak, tüm bu önemli gelişmelerle birlikte modern sağlık hizmetleri, karmaşık ve çok boyutlu etik ikilemlerin doğmasına yol açmıştır.²

TEMEL ETİK KONULAR VE GELİŞMELER

Hekimler olarak, 20. yüzyılın başından itibaren hasta-hekim ilişkisinin ayrıcalığının ne anlama geldiğini biliyoruz. Tıp hem bir bilim hem de bir sanattır. Bilim, gözlemlenebilen ve ölçülebilenle uğraşır; ancak, yetkin bir hekim, tüm bu bilimsel veriler ışığında hastalığın belirtilerini ve onu nasıl iyileştirebileceğini bilir. Ancak, özellikle insanın bireyselliği, kültürü, dini inançları, özgürlükleri, hakları ve sorumlulukları göze alındığında, bilimsel tıp sınırlılıklar içerir.³ Tıp sanatı ise, her biri birbirinden farklı olan hastalar, aileler ve toplumlar üzerinde tıp bilimleri ve teknolojisinin uygulanmasını içerir. Bireyler, aileler ve toplumlar arası farklılıkların büyük kısmı fizyolojik değildir ve etikle birlikte

sanat ve toplum bilimleri bu farklılıkların tanınması ve dikkate alınması için önemli bir rol oynarlar.⁴ Gerçekten de etik, diğer disiplinlerin sağladığı veriler, içgörü ve deneyim ile zenginleşir.

Yazılı tarihin hemen hemen tümünde ve dünyanın her yerinde, hekim olmanın özel bir yeri ve anlamı vardır. İnsanlar en önemli gereksinimleri için, ağrıdan ve acıdan kurtulmak ve sağlıklarına yeniden kavuşmak için hekimlere başvururlar. Hekimlerin, bedenlerinin en özel yerlerini görmelerine ve dokunmalarına izin verirler. Bunu yapmayı seçerler, çünkü hekimlerinin kendileri için en iyisini yapacağına güvenirlir.³

20. yüzyılda insanların eşitliği kavramı, insan hakları bağlamında oldukça ayrıntılı biçimde tanımlandı. Yeni kurulmuş Birleşmiş Milletler’in ilk etkinliklerinden biri, İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi’ni (1948) geliştirmekti ki bu bildirme ilk maddesinde ‘Tüm insanlar özgür doğar; onurları eşit, hakları eşittir’ ifadesine yer vermektedir. Ayrıca, diğer birçok uluslararası ve ulusal örgüt de hem insanların tümünü hem de belli grupları (çocuk hakları, hasta hakları, tüketici hakları gibi) ilgilendiren haklara ilişkin düzenlemeler geliştirmiştir. Bu düzenlemelerde yer verilen hakları savunmak için birçok örgütün kurulduğunu görüyoruz.⁵

20.yüzyılda hekimin yaklaşımı hastanın onuru ve değerleri üzerine kurulmuştur; ayrıca hastaları bilgilendirerek ve hastalık ve/veya engellilik karşısındaki savunmasız konumunu destekleyerek daha da derin bir boyut ve anlam kazanır. Eğer hasta, hekimin sevecenliğini hissedebilirse, hekimin kendisi için en iyisini yapacağına ilişkin güveni artacaktır ve bu güven iyileşme sürecine katkıda bulunacaktır.⁶

Saygılı davranma ve eşit hizmet sunma ilkesini korumanın güçleştiği olgulardan biri, bulaşıcı hastalık taşıyan hastalardır. Bu durumda, hastalığın sadece yaşamı tehdit edici olması değil, aynı zamanda toplumsal önyargılarla bağlantılı olması sebebiyle genellikle 20. yüzyılda, 1980’li yıllardan itibaren, HIV/AIDS’in gündeme geldiğini görüyoruz. Ancak sağlık çalışanları için HIV/AIDS’den daha kolay bulaşabilen birçok bulaşıcı hastalık vardır. Bazı hekimler, bulaş olasılığını düşünerek bu tür hastalara girişimsel işlemler uygulamaktan çekinirler. Ancak meslek ahlakı düzenlemeleri, hekimin tüm hastalara eşit davranma görevi bağlamında bulaşıcı hastalığı olan hastalar için bir ayrıcalık tanımaz.³ Nitekim, yakın zamanda geçtiğimiz Covid-19 pandemisi sırasında da benzer etik değerlere ilişkin hasta-hekim karşılaşmalarını deneyimledik.

Aydınlatılmış onam, günümüzde tıp etiğinin merkezi kavramlarından biridir. Dünyadaki yasal ve meslek ahlakı düzenlemelerinin çoğu, hastaların kendilerine sunulacak sağlık hizmeti hakkında karar verme hakkına çok önemli bir yer vermiştir.⁵ Hasta kendi kaderini belirlemek için kendisine ilişkin özgür karar alma hakkına sahiptir. Hekim hastayı kararının sonuçları hakkında bilgilendirecektir. Yeterli ve yetişkin bir hasta herhangi bir tanı veya tedavi işlemine onam verme ya da reddetme hakkına sahiptir. Hasta karar verebilmek için gerekli bilgiyi edinme hakkına sahiptir. Hasta herhangi bir test ya da işlemin amacını, olası sonuçlarını ve onam vermemesi durumunda neler olabileceğini açık biçimde anlamalıdır.

Aydınlatılmış onam için gerekli bir koşul, hekim ve hasta arasında iyi bir iletişim kurulmasıdır. 1948’den önce, babacıl

yaklaşımın normal kabul edildiği zamanlarda iletişim görece daha basit gerçekleşirdi; hekimin yapılacakları hastaya iletmesi, hastanın da buna uymasından ibaretti. Ancak günümüzde iletişim, hekimlerin çok daha fazla zaman ve çaba göstermesini gerektirmektedir.⁴ Hekimler, hastalarına kendi kararlarını verebilmeleri için gerekli tüm bilgileri sağlamak durumundadırlar. Karmaşık tanı yöntemleri, prognoz ve tedavi biçimleri, yalın bir dille, hastanın tedavi seçeneklerini anlaması sağlanarak, her seçeneğin üstünlükleri ve olumsuz yönlerini de içerecek biçimde açıklanmalı, hastaların sorabilecekleri her soru yanıtlanmalı, hastanın verdiği karar, olası ise gerekçeleriyle birlikte anlaşılmalıdır. İyi iletişim becerileri çoğu insanda doğal olarak bulunmaz; bilinçli bir çaba ile geliştirilmeli ve sürdürülmelidir.³ Aydınlatılmış onam, 1923’ten bu yana hayatımızdaki en çarpıcı gelişmelerden biri olarak kabul edilebilir.

SONUÇ

Tüm bu yukarıdaki tıp tarihi ve etik ile ilgili sayılanlar son yüzyılda hayatımıza giren gelişmelerden örnekler olarak söylenebilir. Bilimsel gelişmelerin yanı sıra toplumsal, politik ve ekonomik etmenlerin sonucu olarak tıpta hangi değişim oluşursa oluşsun, her zaman tedavi ve bakıma gereksinim duyan hasta insanlar olacaktır. Hekimler, geleneksel olarak bu sağlık hizmetlerini, sağlığın geliştirilmesi, hastalıklardan korunma ve sağlık hizmetlerinin yönetimi gibi diğerleriyle birlikte sunmaktadırlar. Bu etkinlikler arasındaki denge gelecekte değişse bile, hekimler tümünde önemli bir rol oynayacaklardır. Bu etkinliklerin her biri birçok etik sorunu barındırdığı için, hekimler gelecekte de tıbbın diğer boyutlarında olduğu gibi tıp etiği alanındaki gelişmelerden de düzenli olarak haberdar olmalıdırlar.

1. Erdem A. Dünya ve Türk Tıp Tarihi. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri ,2016, p: 26-35
2. Bayat AH. Tıp Tarihi. İstanbul: Merkezefendi Geleneksel Tıp Derneği, 2016, p: 46-52
3. Civaner M. Dünya Tabipler Birliği Tıp Etiği El Kitabı, Gözden geçirilmiş 3.baskı, İstanbul: Türk Tabipleri Birliği Yayınevi, 2015 p :18-36 (ISBN-978-605-9665-17-9)
4. Kushner H, "Medical Historians and the History of Medicine," The Lancet. 2008; 9640 (2008): 711.
5. Brandt AM. "Emerging Themes in the History of Medicine." The Milbank Quarterly. 1991. 69 (1991): 199-214, 200.
6. Schlich T. Contemporary history of medicine: issues and approaches. Medizinhist J. 2007;42(3-4):269-98.

Dünyada ve Türkiye’de Çocuk Psikiyatrisi Tarihi

ÖZET

Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, en yeni tıp branşlarından biridir. Sadece Türkiye’de değil, dünyada da ilk adımları son yüzyılda atılmıştır. Çocuk ve genç bireylerin zihinsel ve duygusal sağlığına odaklanılan bir alandır. Branşın uzmanları, çocukların ve ergenlerin ruh sağlığına etki edebilecek faktörleri anlamaya, teşhis etmeye ve tedavi etmeye çalışırlar.

ANAHTAR KELİMELEER: Türkiye, çocuk, ergen, tarih, psikiyatri



DOÇ. DR.

Oğuzhan
Zahmacioğlu



ozahmacioglu@yeditepe.edu.tr

TARİHÇE

“Çocuk psikiyatrisi” kavramı, modern anlamda dünyada ilk kez 1920’lerde, çocuklara büyürken rehberlik edilmesi gerekliliği kamuoyunda yoğunlukla tartışılırken kullanıldı. Uluslararası ilk dernekleşme çabasının 1937’de başladığını görüyoruz. Bu tarihte, günümüzde de branşın en üst yapılanması sayılan “The International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP)” kurulmuştur. Buna rağmen, birçok ülkede çocuk psikiyatrisi henüz resmi olarak bir alt uzmanlık dalı olarak tanınmamıştır.

1900’lü yılların başında, çocukların ve ergenlerin ruhsal sağlığına yönelik bir ilgi yoktu ve ruh sağlığı sorunları, sıklıkla çocukların düzensiz davranışları olarak kabul edilirdi. Bu alandaki ilk çalışmalar, 1900’lerin başlarında, psikanaliz teorisiyle bağlantılı olarak yapılmıştır. 1940’larda, çocuk psikiyatrisi, II. Dünya Savaşı sonrasında artan sayıda savaş yetimi ve zorla yerinden edilmiş çocuklarla ilgili sorunlarla karşı karşıya kaldı. Bu dönemde, çocukların fiziksel, zihinsel ve duygusal sağlığına yönelik daha fazla ilgi duyulmaya başlandı ve çocuk psikiyatrisi alanı büyüdü. 1950 ve 1960’larda, çocukların ve ergenlerin davranış sorunlarına daha fazla odaklanıldı. Bu dönemde, çocuklar için psikoterapi teknikleri geliştirildi ve psikofarmakoloji, çocuk psikiyatrisi tedavisinde daha yaygın hale geldi. 1980’lerde özellikle dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu ve yeme bozuklukları gibi hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler kaydedildi. Aynı yıllarda, multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeye başladı. Bu

dönemde, psikoterapi, aile terapisi, eğitim, sosyal hizmetler ve diğer sağlık hizmetleri arasında daha iyi bir iş birliği sağlanmaya başlandı. Son 20 yılda, teknolojik ilerlemelerin yanı sıra genetik ve nörolojik araştırmalardan elde edilen bulguların da yardımıyla, daha bireyselleştirilmiş ve etkili tedavi yöntemleri geliştirdi. Ayrıca, toplumun zihinsel sağlık konusuna daha fazla ilgi göstermesi ile birlikte, çocuk psikiyatrisi de daha fazla destek ve finansman almaya başladı.

Türkiye’de çocuk ve ergen psikiyatrisi, 1950’lerde pediatriinin veya psikiyatrinin alt birimleri olarak ilk kez görünür olmuştur. Öncesinde bakanlık bünyesindeki çocuk esirgeme kurumunda, çocuklara yönelik hazırlanmış projelerde çalışan gönüllü doktorlar (psikiyatristler, pediatriistler) vardı. Bu doktorlar, Türkiye’deki öncüler sayılabilir. 1950’lerin sonları itibarıyla Amerika’da ve Avrupa’da eğitim görüp gelmiş çok küçük bir grup uzman, psikiyatri ve pediatri klinikleri içinde çocuk ve ergen psikiyatrisi birimlerini kurdular. Bu ilk yapılanmalara, kısa bir süre içinde psikologlar ve sosyal hizmet uzmanları da dahil olmuştu. Fakat, yaklaşık 30 sene boyunca, 90’lı yılların başına kadar, İstanbul, Ankara ve İzmir dışında, herhangi bir başlık altında çocuk ve ergen psikiyatrisi hizmeti verilmedi.

1970’lerin sonlarında, ilk resmi statüsünü, psikiyatri uzmanlığı üzerine dört yıl eğitimle bir alt uzmanlık olarak tanımlanmayla aldığı söylenebilir. 1990’lı yılların başına gelindiğinde Atalay Yörükoğlu, Mualla Öztürk, Rıdvan Cebiroğlu gibilerin öncülüğünde, bahsettiğimiz formatta eğitimden geçmiş kişi sayısı yaklaşık 25 idi. Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği, 1991 yılında kurulmuştur.

Dernek, her yıl farklı üniversitelerin Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalları ile iş birliği yaparak Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongrelerini düzenlemektedir. Dernek Ergen Komisyonu tarafından ilki 1996’da yapılan Ergen Sempozyumlarında da her yıl ergenlik dönemi sorunlarının farklı bir alanı ele alınmaktadır. Dernek; Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi ve İlişkili Meslekler Birliği (IACAPAP), Avrupa Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Topluluğu (ESCAP) ve Avrupa Tıp Uzmanları Birliği (UEMS) Çocuk Psikiyatrisi Birimi’ne üyedir. İlk başkanı Atalay Yörükoğlu’dur. Derneğin kurulması ve gelişimi için büyük çaba sarfetmiştir. Derneğin faaliyete geçmesiyle, kamuoyunda çocuk ve genç ruh sağlığını ilgilendiren haberlerde, toplantılarda, etkinliklerde adeta bir patlama yaşanmıştır. Bakanlıkla çalışmalar yapılmış ve ulusal ruh sağlığı programı yanında, çocuk ruh sağlığı yasası çıkartılmasına gayret gösterilmiştir. 1996 itibarıyla ayrı bir tıp branşı olarak tanımlanmıştır. Bu sayede, tıp fakültesi eğitim planlarına klinikte staj, klinik öncesi de ders olarak girmiştir. Dernek bünyesinde, çeşitli konularda çalışan komiteler bulunmaktadır; bebek ve ergen ruh sağlığı, konsültasyon-liyezon, DEHB ve öğrenme bozuklukları, yaygın gelişimsel bozukluklar, duygudurum bozuklukları, yatan hasta psikiyatrisi, engellilik, etik, travma, psikofarmakoloji, psikoterapi, çocuk hakları, uluslararası ilişkiler, halk eğitimi ve adli psikiyatri. Gelişim araştırma projelerinin geliştirilmesi, toplumsal farkındalığın artırılması ve çocuk ve ergen ruh sağlığı, profesyoneller için kitap ve kitapçıklar yayınlamak ve toplantılar ve eğitim kursları düzenlemek

ve etik kurallar oluşturmak bu komitelerin yürüttüğü faaliyetlerden bazılarıdır.

Atalay Yörükoğlu için ayrı bir paragraf açılmalıdır. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni 1953 yılında bitirip Amerika’ya gitti. Döndüğünde, 1964’te, tam zamanlı olarak Hacettepe Tıp Fakültesi’nde çalışmaya başladı. Mesleğini seven, tutkulu bir doktoru ve yılmaz bir çocuk hakları savunucusuydu.

Dernek, 2003’te hazırlanan Ulusal Ruh Sağlığı Yasası’nda ayrı bir çocuk ruh sağlığı bölümü açılması için yoğun faaliyet yürütmüş ve başarıyla ulaşılmıştır.

2023 itibarıyla, Türkiye çapında devlet hastaneleri, üniversiteler ve özel hastanelerde yaygın ve yeterli sayıda çocuk ve ergen psikiyatrisi kliniği mevcuttur. Uzman sayısı da yeterlidir. Fakat, branşın özelliği gereği seans saatlerinin belli bir limitin altına inmemesi gerekliliği vardır. Bu önemli ve güncel mesele, verilen hizmetin kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir.

- 1.** Önder A, "Dünyada ve Türkiye'de Çocuk Psikiyatrisinin Tarihsel Gelişimi". Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, Güncel Yaklaşımlar ve Temel Kavramlar, Ankara: Akademisyen Kitapevi; 2020. pp.1-6.
- 2.** Rey JM, Assumpção FB, Bernad CA, Çuhadaroğlu FC, Evans B, Fung D et al. History of child and adolescent psychiatry. In Rey JM (ed), IACAPAP (e-Textbook) of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2015.

Kalp Cerrahisinde Son Yüzyılda Gerçekleşen Gelişmeler ve Yeni Ufuklar

ÖZET

Kalp cerrahisi, çoğu doğuştan olan kalp içi defektler ve kapak patolojileri (onarım ve replasman teknikleri) ile kalbi besleyen koroner damarlar için koroner bypass prosedürleri (kalp-akciğer makinası kullanılarak ya da kullanılmadan “off-pump” teknik ile), aort ve pulmoner arterler (anevrizma ve diseksiyonlar) ve bunlara ilişkin patolojiler, aritmi cerrahisi (modifiye Maze prosedürleri ile cerrahi ablasyon) ile kalp krizi sonrası gelişebilen kalp içi mekanik komplikasyonlar ve bunların müdahale edilmezse ölümcül olabilen sonuçları ile vasküler patolojiler (arter, ven ve lenfatik sistem hastalıkları) ve ileri kalp yetersizliğinde kalp nakli gibi ileri cerrahi tedavi modalitelerini içeren cerrahi metodlar, karotis arter hastalıkları ile nadir görülen kalp tümörlerine müdahaleleri de içine alan geçen yüzyılda çok hızla gelişmiş ve uzay çağı teknolojileri ile paralel sürekli gelişmekte olan bir branş olup diğer tıp dallarına göre oldukça genç bir branştır. Kalp cerrahisinin multidisipliner yaklaşımı, invaziv kardiyoloji ile hibrid yaklaşımlar, ileri kardiyak görüntüleme teknikleri (kardiyak MRI, 3D ekokardiyografi ve perooperatif transözofageal (TEE) ekokardiyografi), kardiyak anestezi, nefroloji, ileri biyokimyasal tetkiler ve kardiyak belirteçler ile ileri klinik analiz ve prediksyon yöntemlerini içermektedir. Ayrıca, akışkanlar mekaniğinin kalp-akciğer makine ve patolojilerine uyarlanmasıyla birlikte her hastaya özel ameliyat planlaması ve mükemmele yaklaşan ameliyat sonuçları sağlanmaktadır.

Covid-19 pandemisi ile birlikte klinik endikasyon spektrumu genişletilen ECMO (ekstrakorporeal dolaşımın) venovenoz uygulamaları ve ileri CPR (yeniden canlandırma) yöntemleri gibi, klinik endikasyon spektrumu genişletilen kalp damar cerrahisi, artık sadece ameliyathanede değil yaşamın her alanında aktif olarak kullanılan bir teknik donanıma sahip olmuştur. Genç ve dinamik şekilde uzay çağı endüstrisiyle paralel gelişme gösteren kalp cerrahisi geçen yüzyılın çığır açmış en önemli tıp dallarından biri olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Kalp Cerrahisi, Kalp-akciğer makinası, Robotik kalp cerrahisi, Minimal İnvaziv Kalp Cerrahisi, ECMO (Ekstrakorporeal membran oksijenaratör), Atan kalpte koroner bypass



PROF. DR.

**Tijen Alkan
Bozkaya**



tijen.bozkaya@yeditepe.edu.tr

Kalp cerrahisi, geçen yüzyılda çok hızla gelişmiş ve uzay çağı teknolojileri ile birlikte sürekli gelişmekte olan bir cerrahi dal olup, diğer tıp dallarına göre oldukça genç bir branştır.

Kapalı kalp ameliyatları, Dr. Gross tarafından 1938'de ilk başarılı PDA (patent duktus arteriosus) kapatılması ve Dr. Crafoord tarafından 1944'te ilk başarılı aort koarktasyonu ameliyatları ile başladı. 1945'te, Dr. Alfred Blalock, meslektaşı Pediatrik Kardiyolog Dr. Helen Taussig, ileri siyanotik Fallot Tetralojili olgularda PDA'lı Fallot olgularının daha iyi klinik seyri olduğunu tespit ederek, PDA'sı kapalı olan vakalarda aort ve pulmoner arter arası şant ameliyatını (günümüzde halen pulmonik vasküler sistemin yeterli olmadığı olgularda modifiye Blalock/Taussig şant kullanılmaktadır) yaparak büyük atılım yapmışlardır. 1953'te, John Gibbon tarafından genç bir hanım hastada kalbin iki atriyumu arasında doğumsal bir kalp defekti olan atrial septal defektin onarımı ile açık kalp cerrahisi başlamıştır. Daha sonra, tüm dünyada Mayo Klinik'ten (A.B.D.) John Kirklin ve ekibi ile seri kalp ameliyatları başlamıştır. Bu yıl açık kalp cerrahisinin başlangıcının 70. yılını kutlamaktayız.¹⁻⁷

Fallot Tetralojili olgularda daha önce yapılan palyatif şantlar klinikte kısmen bir düzeltme sağlasa da, Dr. Kirklin 1955'te kalp akciğer makinası kullanılarak ilk ventriküler septal defekt ve sonrasında Fallot Tetralojili (TOF) olguda tam düzeltme ameliyatını başarılı şekilde gerçekleştirerek konjenital kalp cerrahisinde çığır açtı. Ülkemizde de ilk kez 1963'te Dr. Aytaç ve ekibi, ardından Dr. Ersek ve ekibi tarafından TOF olgusunda total korreksiyon yapıldı.⁸⁻¹¹

1950'lere dek kapalı mitral kommissurotomi teknikleri denenmiş olsa da asıl başarılı kapak girişimleri 1960 yılında tam düzeltme sağlayan mitral ve aort kapak replasmanları sırasıyla Dr. Starr, Dr. Dwight ve Dr. Harken tarafından gerçekleştirildi. Ancak, yapılan kapalı girişimler daha sonraları günümüzde ileri seviyeye ulaşan başarılı transkateter

balon valvüloplasti işlemlerine öncülük etti. Ülkemizde de başarılı kapak ve aynı seansta çoklu kapak replasmanları başlatıldı.¹²⁻¹⁶

Günümüzde özellikle son 10 yılda, en iyi kapak seçeneğinin hastanın kendi "nativ" kapağı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, cerrahi olarak mümkünse öncelikle kapak onarımı yapılması/planlanması tercih edilmektedir. Ameliyat öncesi ve sonrasında kapak onarımına yönelik Carpentier sınıflamasına göre uygun olan her vakada onarımın denenmesi ya da en azından kapağın kısmen korunarak ventrikül fonksiyonlarının olumsuz etkilenmemesi amaçlanmaktadır.^{17,18}

Kalp kapak ameliyatlarında, replase edilecek kalp kapak türü tercihi, hastanın yaşı, kadın hastalarda gebelik beklentisi olup olmaması ve hastanın kapak ya da aortik kapakta yeterli aortik kök genişliği olup olmaması gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir. Bu doğrultuda, hastanın ameliyat sonrası mekanik kapaklarda ömür boyu warfarin (oral antikoagülan) kullanması gerekebilir. Diğer durumlarda ise onarım veya biyoprotez seçimi yapılabilir ve genellikle 3-6 ay warfarin kullanımı yapılır. Zaman içinde, genelde 8-10 yıl içinde kapak dejenerasyonu ve disfonksiyonu gelişirse transkateter yöntemlerle tekrar cerrahi olarak kapak değişimi mümkün hale gelmiştir. Bu şekilde, yaşı küçük olan çocuklarda transkateter yaklaşımlar veya Ross prosedürü gibi yöntemler kullanılarak hastanın kendi pulmonik kapağını, aortik pozisyonda kullanılabilir ve homogreft ile pulmonik rekonstrüksiyon yapılması ya da aort kökü genişletilmesi gibi yaklaşımlar ile neredeyse "her hastaya özel" değişik cerrahi modaliteler yapılabilir hale gelmektedir.¹⁹⁻²¹

Büyük arterlerin transpozisyonunda, 1959'da Dr. Senning ve 1964'de Dr. Mustard tarafından atriyum içi oluşturulan tüneller ile fizyolojik olarak sistemik venöz kanın mitralize edilerek atrial düzeyde switch ameliyatını geliştirirken yaklaşık 10 yıl sonra 1975'de Dr. Jaten transpozisyonlu bebeklerde tam düzeltme sağlayan ve bu çocukların ileride normal bir yaşam sürmesinin kapısını açan arteriyel switch ameliyatını geliştirdi.²²

1966'da Dr. Christian Bernard ilk başarılı kalp transplantasyonunu gerçekleştirdikten 1 yıl sonra, Dr.Shumway'in başarılı çalışmaları ve 1980'de Dr.Kahan tarafından geliştirilen immunosupresif ajanların tedavi protokolüne girmesiyle başarılı seriler bildirildi.^{23,24}

Kalp cerrahisinin gelişimi dünya ile eşzamanlı olarak ülkemizde de başlatılmış ve gerek pediatrik gerekse erişkin kalp cerrahisinde çok önemli ameliyat ve teknikler geliştirilmiştir. Türkiye'de, dünyadaki ilk transplantasyondan sadece 6 ay sonra Dr. Kemal Bayazıt tarafından ilk başarılı kalp nakli yapıldı. Ardından, gerek dünyada gerekse ülkemizde pek çok merkezde başarılı kalp transplantasyonları, özellikle yeni kalbin vücuda adaptasyon sürecinin patofizyolojik ve histobiyokimyasal ayrıntılı analizleri sonucu yeni tedavi metodlarının ve multidisipliner tedavi yaklaşımının eklenmesiyle başarı ile yapılmaya başlandı.^{25,26}

Koroner bypass cerrahisine olanak veren işlem, ilk kez raslantısal şekilde aslında ventrikülografi planlanan bir vakada Dr. Sones tarafından 1958'de yanlışlıkla sağ koroner artere kontrast madde verilmesiyle koroner arterin görüntülenmesi ve daha sonra selektif koroner anjiyografilerin yapılması şeklinde gelişerek bugünkü ileri halini aldı.²⁷ Bununla birlikte tüm dünyada artan sayıda koroner bypass ameliyatları yapılmaya başlandı, çünkü koroner arterdeki kritik tıkanıklığın yeri ve yüzdesi koroner bypass cerrahisi için kritik öneme sahiptir. Dünyada koroner arter bypass cerrahisi ilk kez 1967 yılında Dr. Rene Favoloro ve Dr. Effler tarafından safen ven kullanılarak gerçekleştirip başarılı vaka serileri bildirildi.²⁸

1968'de ilk kez Dr. Green tarafından sol internal torasik arter, koroner bypass grefti olarak kullanıldı ve uzun dönem sonuçlarına göre 20 yıllık açık kalma oranları %99 a yakın olduğu için günümüzde halen tüm dünyada LIMA-LAD anastomozu "altın standart" kabul edilmektedir.²⁹

İstanbul'da Dr. Siyami Ersek, Ankara'da Dr. Aydın Aytaç ve sonrasında pek çok merkezde koroner arter bypass cerrahisi aktif yapılan ameliyatlar arasına girmiştir.^{11,30,31}

Dünyada ilk kez Dr. Gruentzig tarafından geliştirilen PTCA (perkutan transluminal koroner anjiyoplasti) girişimleri, günümüzde İnvaziv Kardiyoloji tarafından pek çok kompleks koroner lezyonuna ameliyatsız çözüm sunsa da, sol ana koroner ve kritik çoklu damar hastalıkları ile sol ventrikül disfonksiyonu olan vakalarda cerrahi ön plandadır. Ayrıca uzayan insan ömrü ve estetik kaygıların etkisiyle giderek küçülen kalp ameliyatı kesi yeri ve minimal invaziv yaklaşımlar ile kalp-akciğer makinası kullanılmaksızın yapılan "off-pump" koroner bypassla pek çok olguda ameliyat daha seçilebilir bir yöntem olmaktadır.^{32,33}

Çocuk kalp cerrahisi, Amerika'da yaptığı başarılı çalışmaların ardından önce Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, daha sonra İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü'nde Pediatrik Kalp Cerrahisi'ni kuran ve geliştiren Prof. Dr. Aydın Ayaç, tüm Türkiye'de birçok Pediatrik Kalp Cerrahisi Merkezinin kurulmasına öncülük etmiştir. 1990'da İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü'nde Dr. Sarioğlu ve ekibi ilk Jatene ameliyatı ve ardından kompleks konjenital vaka serilerini başarıyla gerçekleştirmiştir.^{8,34}

Robotik kalp cerrahisi yöntemleri ile küçük ve estetik insizyonlardan kalp içi defekt ve kalp kapaklarına başarılı ve estetik güzel sonuçların alındığı ameliyatlar geliştirilmiş ve ülkemizde de başarılı sonuçlar alınmıştır.³⁵⁻³⁸

Günümüzde İnvaziv Kardiyoloji alanında yapılan gelişmeler, pek çok kalp içi defekt ve kalp kapak patolojilerine gerek transkateter gerekse cerrahi ile ortak "hibrid girişimler" ile müdahale şansı vererek, var olan patolojinin hem morbidite hem de mortalite riskleri, uzayan kalp-akciğer makinası ve buna bağlı inflamatuvar ve trombotik riskleri azaltılarak olumlu etkiler sağlamıştır. Kalp-akciğer makinası ve tüm komponentlerindeki (oksijeneratör, heparin kaplı tubing setler, filtreler, pompa modaliteleri, yüksek profilli aortik ve venöz kanüller) gelişmeler ile ameliyatlarda daha başarılı sonuçlar alınmaktadır.³⁹

İlk yapay kalp, Dr. Cooley⁴⁰ tarafından 1969'da kullanılmış olsa da, başarılı ilk uzun dönem yapay kalp, 1982'de Dr. Devries tarafından takılarak hasta yaşatıldı. 2023 yılı itibarıyla yapay kalp teknolojisi, uzay çağı ile paralel ilerlemekte olup, daha minyatür, daha uzun ömürlü, daha kompleks yapay kalpler, kalp nakli bekleyen hastalara yaşam şansı sunmaktadır. Yapay zeka modeli, kablosuz, kendi kendini şarj edebilen ileri yapay kalp modelleri ile hasta, kısa süreliğine aletten ayrılarak (1-2 saat) duş bile alabilmekte, daha konforlu bir yaşam kalitesi sağlanabilmektedir.⁴¹

Anevrizma cerrahisi, yapay, dayanıklı damar greftlerinin bulunmasıyla 1950'lerin ikinci yarısından sonra gelişti. Transkateter yaklaşımlar her ne kadar günümüzde bu alanda hızla yükseliş trendinde olsa da aort içine yerleştirilecek düzeneğin damara tutunmasının yoğun kalsifikasyon ya da açılanma nedeniyle imkansız olduğu olgularda açık anevrizma cerrahisi yine önemini korumaktadır. Aort kapak ve anevrizmalarına cerrahi yaklaşımda stentsiz kapak ve

aort kökü replasman tedavileri de komplike hastalarda riski azaltmıştır.⁴²⁻⁴⁴

Kısa etkili anestezi maddeleri ve bunların erken postoperatif döneme “fast track” yaklaşımıyla, daha az yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri sağlanarak, ameliyat sonrası erken iyileşme ve daha hızlı eve gönderim sayesinde hastanın hızla daha sağlıklı olarak normal hayatına dönmesi sağlanmıştır. Gerek peroperatif, gerekse erken ameliyat izlemi sırasında yoğun bakım ve servislerde etkin monitorizasyon, beyin ve akciğer fonksiyonlarının yakın ve hassas aletler ile yakın takibi sayesinde olası mikro/makro embolik olayların frekansı büyük ölçüde azaltılmıştır. Ameliyathanelerin fiziki şartları gelişmiş, laminar akım ve hepafiltre gibi modaliteler ile artık ameliyatlar daha sağlıklı yapılabilir olmuştur.⁴⁵⁻⁴⁷

Kalp ameliyatlarının başarısı, multidisipliner çalışma gerektirir. Kardiyak Anestezinin gelişimi ve peroperatif altın standart olarak ekokardiyografinin kullanılması, her hasta için anestezi indüksiyonu sonrası, ameliyat başlamadan ve ameliyat bitiminde kontrol ekokardiyografisi ile olası hata riski sıfıra indirilmiştir. Gerektiğinde tekrar kalp-akciğer pompasına geçilip ek müdahaleler ile hastanın daha ameliyathaneden çıkmadan tüm kontrolleri yapıp ek problem yaşanmaması sağlanmaktadır.⁴⁸

Ameliyat sonrası dönemde hemodinamik açıdan riskli hastalarda kalp-destek cihazları (intraaortik balon pompası ve ECMO: ekstrakorporeal membran oksijenatör) ve bu cihazlardaki gelişmeler; kalp nakli sırasında bekleyen ileri kalp yetersizliği olan olguların yanı sıra kalp ameliyatı için ileri risk taşıyan hastalarda (sol ventrikül ileri disfonksiyonu ile birlikte çoklu koroner bypass ve çoklu kalp kapak patolojileri ya da akut kalp krizinin kalp içi yoğun destrüksiyonu sonucu gelişen

komplikasyonlar ile çoklu end-organ hasarı (dializ gerektiren olgular ya da ileri hepatik disfonksiyon ve karaciğer nakli gerektiren olgular gibi) olan olgularda bu tür ventrikül destek cihazları büyük fark sağlamıştır. 2019’daki Covid-19 pandemisinde bu cihazlardan ECMO –VV (venovenoz formu) ile daha önce pek çoğu kaybedilen hastalara doğru zamanlama ve uygulama ile yaşam şansı verilmiştir. Böylece bu tür destek cihazlarının kalp-akciğer ya da sadece akciğer desteği sağlaması endikasyon spektrumunu genişleterek ileri CPR’da (kardiyopulmoner canlandırmada) önemli atılım yapmıştır.⁴⁹

Kalp-akciğer pompası kullanılmaksızın yapılan off-pump koroner bypass ameliyatları atan kalpte, cerrahi stabilizatörler ya da ülkemizde geliştirilen özel dikiş asma teknikleri ile yapılan atan kalpte koroner bypass cerrahisi, özellikle uzun kalp-akciğer pompasının olası etkilerine maruz kalacak ileri riskli hastalarda (EF %20 ve daha az olan, ya da ileri renal ve hepatik disfonksiyonlu olguların) yaşam şansını arttırmaktadır.⁵⁰

Pediyatrik kalp cerrahisi vakalarında özellikle kompleks olanlarda, ameliyat öncesi kardiyak MR ile patoloji kompleksinin daha iyi tanımlanması ve 3 boyutlu damar ya da tüm kalp-damar ilişkisinin alınarak her kompleks konjenital kalp vakasına özel ameliyat yaklaşım ve planmasının yapılması sağlanarak “sıfır hata” ve tüm olgulara en az komplikasyon ve tam şifa ile başarılı ameliyatların yapılabilmesi hedeflenmektedir.⁵¹

1. Cooley DA, Frazier O.H. The Past 50 Years of Cardiovascular Surgery. Circulation Volume 102, Issue suppl_4, 14 November 2000; Pages Iv-87-Iv-93
2. https://doi.org/10.1161/circ.102.suppl_4.IV-87. Special anniversary issue.
3. Blalock A, Taussig HB. The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. JAMA. 1945;128:189-202.
4. Gibbon JH Jr: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery, in Recent Advances in Cardiovascular Physiology and Surgery. Minneapolis: University of Minnesota, 1953, pp 107:113.
5. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, Wood EH: Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pumpoxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. Proc Staff Meet Mayo Clin 1955, 30:201.
6. Cooley DA, Castro-Villagrana B, DeBakey ME, et al. Use of temporary cardiopulmonary bypass in cardiac and aortic surgery: report of 134 cases. Postgrad Med. 1957;22:479-484
7. Starr A, Edwards ML: Mitral replacement: Clinical experience with a ball valve prosthesis. Ann Surg 1961,154:726.
8. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S: Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. J Thorac Cardiovasc Surg 1960,40:744.
9. Aytaç A, Tekdoğan M, Erbil D: Hacettepe Tıp Merkezinde Ameliyat Edilen 100 Konjenital Kalp Anomalisi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Dergisi. 1963, 6:37.
10. Ersek S, Bayazit K, Güran Y, Kopman E, Barlas C, Tulpar S. Fallot tetralojisinde tam tamir [Complete repair of Fallot's tetralogy]. Turk Tip Cemiy Mecm. 1967 Sep;33(9):518-23. Turkish. PMID: 5600529.
11. Aytaç A.: Total Correction for Fallot's Tetralogy, Operative and Late results of 156 Cases. Pahlavi Medical Journal, 1975,6:383.
12. Ersek S, Aker U, Güran Y, Bayazit K, Kopman E. Istanbul göğüs cerrahisi merkezinde kalp--akciğer makinesi ile yapılan ilk 100 açık kalp ameliyatı [On the first 100 open-heart interventions performed by means of the heart-lung machine in the Istanbul Center for Thoracic Surgery]. Turk Tip Cemiy Mecm. 1965 Sep;31(9):547-53. Turkish. PMID: 5880643.
13. Bailey CP. Surgical treatment of mitral stenosis (mitral commissurotomy). Dis Chest. 1949;15:377-97.
14. Harken DE, Ellis LB, Ware PF, et al. The surgical treatment of mitral stenosis, I: valvuloplasty. N Engl J Med. 1948;239:801-809.
15. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, et al. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. J Thorac Cardiovasc Surg. 1960;40:744-762.
16. Starr A. Total mitral replacement: fixation and thrombosis. Surg Forum. 1960;11:258-260.
17. Ersek S, Bayazit K, Güran Y, Kopman E. Multipl kapak lezyonlarında cerrahi tedavi [Surgery in multiple valvular lesions]. Turk Tip Cemiy Mecm. 1966 Oct;32(10):601-5. Turkish. PMID: 5977316.
18. A Carpentier. Cardiac Valve Surgery-The "French Correction". J Thorac Cardiovasc Surg. 1983 Sep;86(3):323-37.
19. de Groot-de Laat LE, McGhie J, Ren B, Frowijn R, Oei FB, Geleijnse ML. A Modified Echocardiographic Classification of Mitral Valve Regurgitation Mechanism: The Role of Three-dimensional Echocardiography. J Cardiovasc Imaging. 2019 Jul;27(3):187-199. doi: 10.4250/jcvi.2019.27.e29. Epub 2019 May 13. PMID: 31161753; PMCID: PMC6669177.

- 20.** Ross D. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet*. 1962;2:487-488.
- 21.** Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with pulmonary autograft. *Lancet*. 1967;2:956-958.
- 22.** Durmaz I., Buket S., Özbaran M., Alayunt A., Süzer K., Hamulu A., Okur F., Atay Y., Tokbaş A., Karali H.: Aortik homogreft kapak replasmanı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 1991,19:394.
- 23.** Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Souza LCB, Neger F, Galantier M, Sousa JE: Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. *Arg Braz Cardiol* 1975, 28:461.
- 24.** Barnard CN. The operation: a human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*. 1967;41:1271-1274.
- 25.** Kahan BD, Kerman RH, Wideman CA, et al. Impact of cyclosporine on renal transplant practice at the University of Texas Medical School at Houston. *Am J Kidney Dis*. 1985;5:288-295.
- 26.** Sareyyüpoğlu B, Kirali K, Göksedef D, Rabuş MB, Tuncer A, Erentuğ V, Mansuroğlu D, Yakut C. Factors associated with long-term survival following cardiac transplantation. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008 Oct;8(5):360-6. PMID: 18849228.
- 27.** Küçükaksu DS, Tarcan O, Küçüker S, Ozatik MA, Sakaogullari Z, Sener E, Taşdemir O. Dynamic cardiomyoplasty as a biomechanic bridge to heart transplantation. *Heart Lung*. 2003 Nov-Dec;32(6):407-11. doi: 10.1016/s0147-9563(03)00102-X. PMID: 14652533.
- 28.** Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1962;31:735-738.
- 29.** Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, et al. Severe segmental obstruction of the left main coronary artery and its divisions: surgical treatment by the saphenous vein graft technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1970;60:469-482.
- 30.** Green GE, Stertzer SH, Reppert EH: Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1968,5:443.
- 31.** Aytaç A. M.D., Uğurlu Ş. M.D., Karamehmet A. M.D., İkizler C. M.D., Olga R. M.D., Arslan G.: Aorta-koroner safen bypass. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 1974, 1:5.
- 32.** Bakay C. Akçevin A, Süzer K, Paker T, Türkoğlu H, Akpınar B, Aytaç A, Demiroğlu C.: Combined Internal Mammary artery graft for coronary artery revascularization. *Ann Thorac Surg* 1990, 50(4): 553.
- 33.** Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301:61-68.
- 34.** Karagoz HY, Bayazit K, Battaloglu B, Kurtoglu M, Ozerdem G, Bakkaloglu B, Sönmez B. Minimally invasive mitral valve surgery: the subxiphoid approach. *Ann Thorac Surg*. 1999 May;67(5):1328-32; discussion 1333. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00059-4. PMID: 10355406.
- 35.** Sarıoğlu T, Arnaz A. Double switch operations: Should we perform physiologic or anatomic repair in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg*. 2018 Jul 3;26(3):511-518. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15240. PMID: 32082791; PMCID: PMC7018259.
- 36.** Woo YJ. Robotic cardiac surgery. *Int J Med Robot*. 2006 Sep;2(3):225-32. doi: 10.1002/rcs.98. PMID: 17520636.

- 37.** Salihi S, Güden M. Durability of mitral valve repair: A single center experience. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2019 Oct 23;27(4):459-468. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2019.18165. PMID: 32082910; PMCID: PMC7018146.
- 38.** Sagbas E, Akpınar B, Sanisoglu I, Caynak B, Guden M, Ozbek U, Bayramoglu Z, Bayindir O. Robotics in cardiac surgery: the Istanbul experience. *Int J Med Robot.* 2006 Jun;2(2):179-87. doi: 10.1002/racs.64. PMID: 17520629.
- 39.** Onan B. Minimal access in cardiac surgery. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2020 Oct 21;28(4):708-724. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2020.19614. PMID: 33403151; PMCID: PMC7759047.
- 40.** Wenaweser P, Buellfeld L, Gerckens U, Grube E. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic regurgitation in degenerated bioprosthesis: the first valve in valve procedure using the Corevalve Revalving system. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Nov 1;70(5):760-4. doi: 10.1002/ccd.21300. PMID: 17932876.
- 41.** Cooley DA, Bloodwell RD, Hallman GL, et al. Organ transplantation for advanced cardiopulmonary disease. *Ann Thorac Surg.* 1969;8:30-46.
- 42.** Chung JS, Emerson D, Megna D, Arabia FA. Total artificial heart: surgical technique in the patient with normal cardiac anatomy. *Ann Cardiothorac Surg.* 2020 Mar;9(2):81-88. doi: 10.21037/acs.2020.02.09. PMID: 32309155; PMCID: PMC7160624.
- 43.** De Bakey, M.E. and Cooley D.A.: Successful resection of aneurysm of the Thoracic Aorta and replacement by graft *JAMA* 1953,152:673.
- 44.** Akpınar B, Güden M, AYTEKİN S, Sanisoglu I, Sagbas E, Ozbek U, Caynak B, Bayramoglu Z. The use of stentless valves for root replacement during repair of ascending aortic aneurysms with aortic valve regurgitation. *Heart Surg Forum.* 2002;5(1):52-5; discussion 56. PMID: 11944629.
- 45.** Coselli JS, Büket S, Djukanovic B. Aortic arch operation: current treatment and results. *Ann Thorac Surg.* 1995 Jan;59(1):19-26; discussion 26-7. doi: 10.1016/0003-4975(94)00812-L. PMID: 7818321.
- 46.** Akçevin A, Alkan-Bozkaya T, Qiu F, Ündar Evaluation of perfusion modes on vital organ recovery and thyroid hormone homeostasis in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *A.Artif Organs.* 2010 Nov;34(11):879-84. doi: 10.1111/j.1525-1594.2010.01159.X.PMID: 21092030 Clinical Trial.
- 47.** Örmeci T, Alkan-Bozkaya T, Özyüksel A, Ersoy C, Ündar A, Akçevin A, Türkoğlu H. Correlation between cerebral-renal near-infrared spectroscopy and ipsilateral renal perfusion parameters as clinical outcome predictors after open heart surgery in neonates and infants. *Artif Organs.* 2015 Jan;39(1):53-8. doi: 10.1111/aor.12455.PMID: 25626580
- 48.** Ündar A, Wang S, Palanzo DA, Wise RK, Woitas K, Baer LD, Kunselman AR, Song J, Alkan-Bozkaya T, Akcevin A, Spencer S, Agirbasli M, Clark JB, Myers JL.Impact of Pulsatile Flow on Vital Organ Recovery During Cardiopulmonary Bypass in Neonates and Infants. *Artif Organs.* 2016 Jan;40(1):14-8. doi: 10.1111/aor.12632.PMID: 26777147 No abstract available.
- 49.** Arora G, Nanda NC. Perioperative transesophageal echocardiography: State of the art 2016. *Ann Card Anaesth.* 2016 Oct-Dec;19(4):576-579. doi: 10.4103/0971-9784.191555. PMID: 27716683; PMCID: PMC5070312.
- 50.** Urner M, Barnett A.G., Bassi G.L., Brodie D., Dalton H.J., Ferguson N.D. et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute covid-19 associated respiratory failure: comparative effectiveness study. *BMJ* 2022;377:e068723 doi: 10.1136/bmj-2021-068723.
- 51.** Karagoz HY, Kurtoglu M, Bakkaloglu B, Sonmez B, Cetintas T, Bayazit K. Coronary artery bypass grafting in the awake patient: three years' experience in 137 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Jun;125(6):1401-4. doi: 10.1016/s0022-5223(02)73268-6. PMID: 12830060.
- 52.** Patient-Specific Hemodynamics of New Coronary Artery Bypass Configurations.Rezaeimoghaddam M, Oguz GN, Ates MS, Bozkaya TA, Piskin S, Samaneh Lashkarinia S, Tenekecioglu E, Karagoz H, Pekkan K.*Cardiovasc Eng Technol.* 2020 Dec;11(6):663-678. doi: 10.1007/s13239-020-00493-9. Epub 2020 Oct 13.PMID: 33051831

Radyolojide Son Yüzyılda Yaşanan Gelişmeler ve Yenilikler

ÖZET

Cumhuriyetimizin yüzüncü yılına girdiğimiz bu dönemde radyoloji alanında, teknolojideki gelişmelere paralel olarak olağanüstü gelişmeler ve yenilikler söz konusudur. Yüz yıl önce ülkemizde yalnızca birkaç adet röntgen cihazı ve az sayıda radyoloji ile uğraşan doktorun varlığı ile başlayan radyoloji bilimi bugün geldiğimiz noktada, 4000'i aşkın radyoloji uzmanı ile dokulardaki proteinleri ve genetik durumu radyolojik yöntemlerle belirlemeye ve yapay zeka ile tanı ve tedavi etkinliğini öngörmeye çalışan, girişimsel radyoloji ile hemen tüm vasküler ve kanser hastalıklarına ameliyatsız tedaviler sunan bir ana bilim dalı haline gelmiştir. Bu bölümde; Türk radyolojisindeki yüzyıllık gelişmeler ayrıntıları ile birlikte sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, röntgen, ultrason, yapay zeka



PROF. DR.

Neslihan
Taşdelen

ntasdelen@yeditepe.edu.tr

PROF. DR.

Gazanfer
Ekinci

gazanfer.ekinci@yeditepe.edu.tr

DOÇ. DR.

Osman Melih
Topçuoğlu

orhan.unal@yeditepe.edu.tr

DOÇ. DR.

Filiz
Çelebi

filiz.celebi@yeditepe.edu.tr

DR. ÖĞR. ÜYESİ

Ayşegül
Görmez

aysegul.gormez@yeditepe.edu.tr

TÜRKİYE'DE X IŞINLARI

Wilhelm Conrad Röntgen'in 5 Kasım 1895 tarihinde fizik laboratuvarında deneylerine başladığı ve 23 Ocak 1896'da ilk el radyogramının elde olunması ile sonuçlanan X ışınlarının bulunuşu ve "Medicine" dergisinde yayınlanmasının ardından ülkemizde X ışınlarını ilk olarak üretmeyi başaran Galatasaray Lisesi fizik ve matematik öğretmeni Mösyö Izuar'dır. Mösyö Izuar, para cüzdanının röntgenini çekerek içindeki metal parayı göstermiştir. Tıbbi olarak ilk X ışını kullanımı ise Askeri Tıp Mektebi kimya laboratuvarında asistan olarak çalışan 24 yaşındaki Yüzbaşı Esat Feyzi tarafından yapılmış olup 1897'de bir savaş yaralısının sağ ön kolundaki kurşunun yerini röntgen ile tespit etmiştir. Esat Feyzi o dönemde Osmanlı-Yunan savaşında da görevlendirilmiş ve savaş sonrasında X ışınları ile ilgili çalışmalarını "Röntgen Şu'atı ve Tatbikat-ı Tıbbiye ve Cerrahiyesi" adıyla bir kitapta toplamıştır.^{1,2} 1900 yılına gelindiğinde ülkemize 4. röntgen cihazı alınmıştır.

1933 ÜNİVERSİTE REFORMU ÖNCESİ VE SONRASI DÖNEMDE RADYOLOJİ BİLİMİ

Cumhuriyet sonrası dönemde de Anadolu'nun değişik şehirlerinde küçük çaplı röntgen cihazları alınmaya başlanmıştır. Ancak bu yeni bilim dalında röntgen cihazlarının kullanımı ve elde edilen görüntülerin yorumlanması eğitimi 1920'li yılların ikinci yarısını bulmuştur. Ülkemizde radyoloji bilimi adına verilen ilk düzenli eğitim kursları Viyana'da eğitim görmüş ve ilk radyoloji profesörü olan Dr. Selahattin Mehmet Erk tarafından 1926 yılında İstanbul Haydarpaşa Tıbbiye Okulu'nda düzenlenmiştir. Dr. Erk 1927 yılında "Röntgen Tedavisi Rehberi" adında bir çeviri kitabı da yayınlamıştır.³

1933 üniversite reformu sonrasında Darülfünun kaldırıldı ve eğitim tümüyle yenilendi. İlk radyoloji kürsüsü ve Radyoloji Enstitüsü bu dönemde kuruldu. İlk çalışmalar Şişli'deki Etfal Hastanesi'nde başlar ve kürsünün başına da Doç. Dr. Tefvik Berkman getirilir. Bu atılan ilk adımlardan sonra eğitim-öğretim faaliyetleri 1934 yılında Almanya'daki nazizizmden kaçarak Türkiye'ye sığınan ünlü fizikçi Prof. Friedrich Dessauer'in gelişi ile hızlanır.⁴ Prof. Dessauer, yanında 100 mg radyum ile birlikte İstanbul'a gelmiştir. Ünlü fizikçi ile Dr. Tefvik Berkman ve Dr. Muhterem Gökmen bugün Çapa

Onkoloji Enstitüsü olarak bilinen binada yoğun çalışmalar yaparlar ve 1935'de Çapa Radyoloji ve Biyofizik Enstitüsü'nü kurarlar.⁵ Türkiye'ye ilk döner anodlu X ışını tüpü de Çapa Radyoloji Enstitüsü'ne getirilmiştir. Tanı ve tedavi amaçlı X ışını uygulamaları üzerine çalışmalar dönemin eğilimleri gereği daha çok tedavi alanında yapılmıştır ve ilk olarak "hipertermi" ve "rotasyon tedavisi" uygulamaları uluslararası kongrelerde sunulup büyük övgüler almıştır. Bu dönemde mecliste kanuni düzenlemelere de önem verilmiş ve 1937 yılında ilk radyoloji yasası çıkarılmıştır. 3153 numaralı yasa ile (tam adı: Radyoloji, Radyom ve Elektrikle Tedavi ve Diğer Fizyoterapi Müesseseleri Hakkında Kanun), radyasyon ile ilgili işyerlerinin belirli izinler doğrultusunda çalışabileceği ve konuyla ilgili tüzüklerin çıkartılması gereği belirtilip, cezai yaptırımlar sıralanır. Bu yasaya atfen 1939, 1957 ve 1985 yıllarında üç ayrı tüzük çıkarılmıştır.

Dessauer sonrasında bir başka ünlü Alman fizikçi Max Slazitger Çapa Radyoloji Kürsü'nün başına geçer ve 1945 yılında savaşın bitmesiyle ülkesine geri döner. Slazitger zamanında tanısall radyoloji radyoterapiden kısmen ayrılır. 1945'te kürsünün başına profesör ünvanı alan Dr. Muhterem Gökmen geçer. 1939'da akademik anlamda ilk radyoloji kitabı sayılan "Tıbbi Radyoloji: Teşhis ve Tedavi Esasları" Prof. Tefvik Berkman tarafından yayınlanır. Çapa Radyoloji Enstitüsü'nde 1955 yılına dek yetişen değerli radyologlar arasında Dr. Ahmet Atakan, Dr. Adnan Budaras, Dr. Reha Uzel ve Dr. İsmail Cebesoy bulunmaktadır. 1948'de ilk radyoizotop tedavi endikasyonları broşürünü Prof. Tefvik Berkman hazırlar ve 1950 yılında ABD elçiliği aracılığıyla getirilen P32 maddesi dört hastada kullanılır. 1955'te yapılan tüzük değişikliği ile radyodiagnostik ve radyoterapi ihtisasları birbirinden ayrılmıştır. 1950'li yıllarda ihtisas seçenekleri ve kadroları oldukça sınırlı idi ve ihtisasa başlamak isteyenler öncelikle birkaç ay gönüllü çalışma dönemi yaşıyorlar ve daha sonra kadro temini ile asaleten asistanlığa geçiyorlardı. O yıllarda enstitüde yabancı teknisyenler de çalışmakta idi. Daha sonra uzun yıllar Ege Üniversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalı Başkanlığında görev yapacak olan Dr. Hadi Özer de Çapa Radyoloji Enstitüsü'nde asistanlık yapmıştı. O yıllardaki yeniliklerden biri de enstitüye modern röntgen teknolojisinin öncülerinden olan "imaj intensifier" getirilmesi idi. Dr. Hadi Özer de ihtisas tezi olarak anjiyokardiyografiyi seçmiş ve ülkemizdeki ilk anjiyografi uygulamalarını da bu cihazlarda başlatmıştı. Bu dönemde anjiyografiler cut-down

yöntemiyle yapılabiliyordu. Dr. Hadi Özer 1964'te ABD'de Seldinger yöntemi ile karşılaşmıştı ve dönünce bu yöntemi Türkiye'de başlatmıştı. 1960'lı yılların başında ihtisasını yapan radyologların ortak özelliklerinden biri de hemen tümünün Amerika Birleşik Devletleri'ne giderek çeşitli çalışmalarda bulunmuş olmalarıdır. Radyoloji alanındaki diğer bir önemli gelişme 1955 yılında yayın yaşamına başlayan ve uzun yıllar boyunca yayını sürdürülen "Türk Radyoloji Dergisi'dir. Türk Radyoloji Derneği'nin bir etkinliği olarak çıkarılan derginin ilk sayısı 2 lira ederindeydi. Türkiye'nin çeşitli üniversitelerinde radyoloji kürsü kuruluşları sürerken, 1966'da ilk Ulusal Radyoloji Kongresi Çapa Radyoloji Enstitüsü bünyesinde İstanbul'da gerçekleştirildi.

YENİ TEKNOLOJİK YÖNTEMLER

70'li yılların başında radyoloji dünyasını heyecana iten yeni teknolojiler birer birer gündeme girer. Bu yöntemlerden ilki olan ultrasonografi cihazı ilk olarak 1972 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Prof.Dr. Uluhan Berk'in kliniğine geldi. Vidison 635-B marka bu cihaz, büyük bir su başlığı taşıyan az gelişmiş bir cihazdı. Cihazı ilk kullanan Dr. Canan Erzen olmuştur. Aynı fakülteye 1980 yılında Siemens Phonosonic SM Gri Skala statik ve real time görüntülemeli USG aygıtı da geldi.

Türkiye, yeni teknolojik gelişmelerin en önemlilerinden biri olan Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile 1976'da tanıştı. Ülkemizde ilk BT cihazı Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Bölümü'nde Prof.Dr. Tuğrul Pınar'ın kullanımında hizmete girmiştir. Cihazın gelişi, dönemin önemli dergilerinden biri olan "Yankı'da "Beyine giden yol" başlığı ile kapaktan haber olarak verilmiştir. "BT cihazı dünyada imal edilmişin.⁴ yılında ülkemize girmişti ve bu cihaz ile sadece kranial bölge incelenebiliyordu. İlk BT incelemesinden 1000 lira alınıyordu. Cihazın kuruluşunda görev yapan Prof. Dr. Tuğrul Pınar, cihazın çok büyük yer kapladığını ve röntgen tüpünün ise su ve yağ devreleriyle soğutulduğunu aktarıyordu. Bu soğutma devreleri olağanüstü bir gürültü ile çalıştığından ses izolasyonu için bu sistemin de yer aldığı oda duvarlarının da kurşunla kaplanması gerekiyordu. O yıllarda BT bakımı için teknik destek ve servis sağlanamadığından, bu işlerin üniversiteye bağlı iki fizik mühendisinin çabalarıyla gerçekleştirildiğini öğreniyoruz. Bu ilk BT cihazı 5 yıl süreyle ülkemizdeki tek cihaz olarak hizmet vermiştir.

Günümüzün en popüler tıbbi görüntüleme araçlarından biri haline gelen Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ise ülkemizde ilk defa 1989'da kullanıma girdi. 1 Tesla gücündeki Siemens marka sistem, Prof. Dr. Tuğrul Pınar başkanlığındaki Dokuz Eylül Üniversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalı bünyesinde kuruldu. Ancak bu kez BT'nin aksine, ikinci bir sistemin kurulması için çok fazla beklemek gerekmedi. Kısa süre sonra ülkemizde çok sayıda MRG merkezi kuruldu.

TÜRKİYE'DE RADYOLOJİ ANA BİLİM DALLARI

Radyolojinin ülkemizde bir ana bilim dalı olması uzun uğraş ve savaşımalarla mümkün olabilmıştır. Radyolojinin ülkemizdeki ilk uygulamaları daha önce de belirtildiği gibi cerrahi kliniklerde yer alan laboratuvar aracı biçiminde olmuştur. Bu uygulama biçimi uzun yıllar devam etmekle birlikte radyolojinin bağımsız bir bilim dalı olarak genel kabulü 1933'teki üniversite reformu ile kurulan Çapa Radyoloji Enstitüsü'nün açılışı ile başlar. Bu merkezden yetişen radyologlar, ileriki yıllarda ülkenin birçok bölgesine dağılarak, radyoloji pratiğini hayata geçiren ve ana bilim dalı başkanlığı yapan kişiler olmuşlardır. Çapa Radyoloji Enstitüsü yaklaşık 20 yıl boyunca ülkedeki tek radyoloji bölümü olarak varlığını sürdürmüştür. 60'lı yılların başında ise üç farklı merkezin yeni uygulamalarla radyolojinin gelişmesine katkıda bulduklarını görüyoruz. Bunlar Ankara'da Ankara ve Hacettepe Tıp Fakülteleri ile İzmir'de Ege Tıp Fakültesi bünyesinde açılmış olan radyoloji ana bilim dallarıdır. 1963 yılında kurulan Hacettepe Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'nın kurucusu Prof. Dr. Abdullah Kenanoğlu'dur. Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, Türkiye'de "Klinik Radyoloji" uygulamasını getiren ve bu anlamda klinik dallar ile radyolojinin ilişkisini en yüksek düzeyde tutarken, bilim dalının saygınlığını arttıran bir başarıya imza atmıştır. Dr. Abdullah Kenanoğlu'nun ilk asistanı Dr. Tuğrul Pınar olmuştur.

21. YÜZYIL TÜRKİYESİ'NDE RADYOLOJİ BİLİMİ

Röntgen ışınlarının keşfiyle beraber ülkemizde de başlayan radyolojik çalışmaların, cumhuriyetin ilanı ile büyük bir sıçrayış gerçekleştirdiği, cumhuriyetimizin yüzüncü yılında, teknolojiye yaşanan tüm gelişmelerin en ince ayrıntısına kadar takip edildiği ve tüm radyolojinin sürekli güncellendiği bir zaman diliminde yaşamaktayız. Bugün ülkemizde yaklaşık 4000 kadar radyoloji uzmanı görev yapmakta ve her 100.000 kişiye 5 radyolog düşmektedir. Yüzüncü yılda vardığımız noktada, ülke genelinde 2016 verilerine göre 5760 adet ultrasonografi, 1119 adet BT ve 836 adet MR cihazı hizmet vermektedir.

Ülkemizde dünya ile eş zamanlı olarak; mamografi tetkikleri tomosentez adı altında üç boyutlu olarak yapılabilmektedir.⁷ Koroner arterlere yönelik BT anjiyografiler yüksek kalp hızlarında dahi (70-100 vuru/dakika), elektrokardiyografi eşliğinde yüksek uzaysal çözünürlükte yapılabilmektedir.⁸ BT teknolojisindeki gelişmeler, çekimlerdeki kesit kalınlığını 0.625 mm'ye kadar düşürmüştür. Çift enerji kullanarak çalışan BT cihazları sayesinde elde edilen kesit görüntülerinde, madde analizi ve içerdiği moleküller saptanabilmektedir.⁹ Ülkemizde mevcut MR cihazları ile kanser hastalarının tanı ve tedaviye yanıt değerlendirmesi MR perfüzyon ve difüzyon MR gibi ileri görüntüleme teknikleri kullanılarak invaziv olmadan yapılabilir hale gelmiştir.^{10,11} Güncel dijital substraksiyon anjiyografi cihazları ile kılavuz görüntüler ve üç boyutlu damarsal haritalar çıkarılmakta ve vücudun birçok yerindeki damar hastalıkları ve kanserler tedavi edilebilmektedir.¹² Ülkemizde hali hazırda aktif olarak kullanılan tüm bu yeni gelişmelere ek olarak, son 5 yıl içerisinde tüm dünyada giderek yaygınlaşan yapay zeka uygulamalarının radyoloji alanına da entegre olması, her bir radyolojik yöntem için hızla gerçekleşmektedir.¹³ Günümüzde yapay zekâ kullanılarak otomatik tanı sistemleri oluşturulmakta ve bu sistemler gelişen teknoloji ve çeşitli algoritmalar aracılığıyla radyoloji hekimlerinin işini kolaylaştırmakta ve her geçen gün ilerleme göstermeye devam etmektedir.

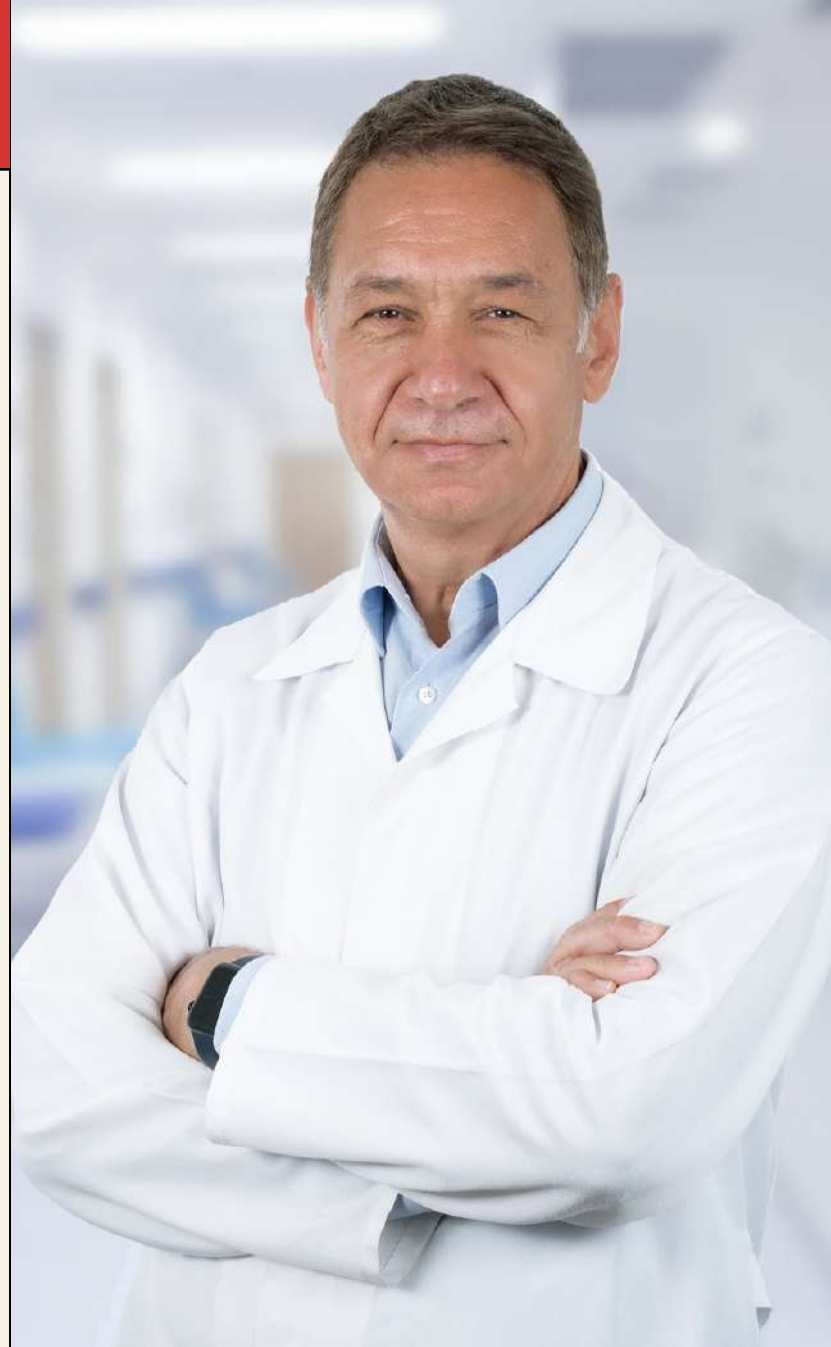
1. Ünver S. Ölümünün 45. Yıldönümünde ilk röntgencimiz Esad Feyzi. İÜ Tıp Tarihi Enstitüsü 1946;35.
2. Feyzi E. Feyzi Es'ad. Röntgen Şu'aatının süret-i istihsali, havassı,mahiyyeti. Nevsal-i Afiyet. 1899;1:223.
3. Robert L. Röntgen Tedavisi Rehberi. İstanbul: Mekteb-i Tıbbiye-i Askeriye Matbaası. 1927.
4. Berkman T. Hocam Prof. Dessauer ve Türkiye Radyoterapi tarihindeki yeri. İn II.Alman-Türk Tıbbi ilişkileri sempozyumu. 1981. İstanbul.
5. Berkman T. Türkiye'de Radyoterapi tarihine genel bakış (1933-1982). İstanbul: Yaprak Matbaacılık. 1982.
6. Hacettepe'de Bilgisayarlı Röntgen: Beyine Giden Yeni Yol. Yankı Dergisi. 1976;263:20-22.
7. Kleinknecht JH, Ciurea AI, Ciortea CA. Pros and cons for breast cancer screening with tomosynthesis - a review of the literature. Med Pharm Rep. 2020 Oct;93(4):335-41.
8. Schoepf UJ, Zwerner PL, Savino G et-al. Coronary CT angiography. Radiology. 2007;244(1):48-63.
9. McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. Radiology. 2015 Sep;276(3):637-53.
10. O'Connor JP, Tofts PS, Miles KA, Parkes LM, Thompson G, Jackson A. Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI. Br J Radiol. 2011;84 Spec No 2(Spec Iss 2):S112-20.
11. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. Radiographics. 2006;26 Suppl 1:S205-23.
12. Van Rooij WJ, Sprengers ME, de Gast AN, Peluso JP, Sluzewski M. 3D rotational angiography: the new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 2008;29(5):976-9.
13. Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology. Nat Rev Cancer. 2018;18(8):500-10.

Cumhuriyetin Yüzüncü Yılında Biyokimya

ÖZET

Biyokimyanın temel amacı canlı hücredeki kimyasal olayları moleküler düzeyde anlayabilmektir. 1929'dan beri farklı şekillerde adlandırılmış olup, 2002'den beri "Tıbbi Biyokimya" olarak geçen ana bilim dalı Türkiye'de yasal olarak tanımlanmış ilk 15 tıp uzmanlık alanından birisidir. Mustafa Kemal Atatürk, Cumhuriyet'in ilanından sonra, üniversite'nin çağdaş gelişmelerden uzak kaldığını ve bu konuda bir reforma gerek olduğunu sık sık yakın çevresiyle paylaşmıştı. Bu konuda günümüze kadar biyokimya dalının gelişmesine katkı sağlamış pek çok bilim insanı olmuştur. Bu çalışmaların da ışığında son 50 yılda ise biyokimya laboratuvarlarına giren yeni yöntemlerin sayısı o kadar artmıştır ki bu laboratuvarlarda yüzlerce farklı test parametresi, çoğunlukla otomatik yöntemlerle, çok az miktarda hasta örneği kullanarak çalışılmakta ve hasta bakımına büyük katkılar sunan sonuçlar üretmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Laboratuvar, Reform



PROF. DR.

Serdar
Öztezcan



soztezcan@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Ayşe İnci
Özden



ikuscu@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Jale
Çoban



jkarabasoglu@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Yeşim
Özarda



yesim.ozarda@yeditepe.edu.tr



DR. ÖGR.

Müge
Kopuz
Alverez
Noval



muge.kopuz@yeditepe.edu.tr

Biyokimyanın temel amacı canlı hücredeki kimyasal olayları moleküler düzeyde anlayabilmektir. İnsan sağlığıyla ilgili olarak “Temel Biyokimya” ve “Klinik Biyokimya” olmak üzere iki bölüme ayırabilmekle birlikte, şu anda ülkemizde ihtisas uygulaması “Tıbbi Biyokimya Uzmanlığı” şeklindedir. Klinik Biyokimya Uzmanlığı 1929 yılında Türkiye’de yasal olarak tanımlanmış ilk 15 tıp uzmanlık alanından birisidir. 1929’da “Kimyayı Tıbbi”, 1947’de “Hayati Kimya”; 1949’da “Hayati ve Tıbbi ve Gıda Kimya”, 1955’de “Hayati ve Tıbbi Kimya”, 1961’de “Tıbbi Biyokimya”, 1962’de Biyokimya, 1983’de “Biyokimya ve Klinik Biyokimya”, 2002’de de “Tıbbi Biyokimya” olarak adlandırılmıştır.¹

Biyokimya disiplini içine sokulabilecek ilk çalışmalar çok eskilere dayansa da 1828’de Alman kimyacı Friedrich Wöhler’in ilk defa inorganik maddelerden organik bir bileşik olan “üre” molekülünü sentezlemesi biyokimyaya ve dolayısıyla moleküler düzeyde yaşama bakışa yepyeni bir anlayış getirmiştir. Çünkü bu tarihe kadar yaşayan varlıkların bir “canlılık çekirdeğine” sahip olduklarına ve canlılarda üretilen maddelerin deneysel olarak sentezlenemeyeceğine inanılıyordu. Bu anlayış değişimi ile biyolojik sorunları kimya ile çözmeye çalışan bilim insanlarının sayısı hızla arttı. Bu araştırmacılara hekimler de katıldı, araştırmalarında hastalıkların nedenini anlamaya, tanı ve tedavisine yardımcı olabilmeye ağırlık vermeye başladılar.²

Ülkemizde ise II. Meşrutiyet’le (1908) başlayan yeniden yapılanma sürecinde Haydarpaşa’da bulunan Askeri Tıbbiye ile Kadırga’daki Sivil Tıbbiye birleştirilerek Darülfünun Tıp Fakültesi adını aldı ve Reis (Dekan) olarak Opr. Dr. Cemil (Topuzlu) Paşa atandı. Bu dönemde okulda pek çok yenilik yapıldı. Avrupa’dan birçok alet, cihaz ve mikroskoplar getirildi, teşrihhane (anatomî salonu) ve laboratuvarlar açıldı. Kurulan modern laboratuvarlar arasında “Kimyahane” de bulunuyordu. Burada organik kimya muallimi olarak görev yapan Dr. Hadi Faik Bey (Saçlı), biyokimyayı hazırlayıcı ilk adımları atarak derslerine tıbbi kimya özelliğini kazandırsa da programlı bir eğitimden söz edilemezdi.³ Ancak okulun güzel günleri Balkan ve I. Dünya Savaşları nedeniyle kısa sürdü. Savaşlar sırasında okul kapatılarak hastane olarak kullanıldı. Birinci Dünya Savaşı başlarında öğretim üyeleri ve öğrenciler birliklere dağıtıldı ve cephelere gönderildi. Kasım 1915’te sağ kalanlar okula döndü ve eğitim tekrar başladı. 1915-1918 yılları Prof. Dr. Fritz Arndt organik kimya derslerini verdi. Tıbbiyenin zor süreçlerinden bir

diğeri de mütareke yılları oldu (1918-1922). Bu dönemde İstanbul’un işgalinin ardından, Ocak 1919’da okul İngiliz işgal kuvvetlerinin denetimine girdi. Öğrenci ve hocalar dersleri büyük bir baskı altında sürdürmeye çalıştılar. Bu esaret ve baskı ortamında öğrencilerin çoğu, gizlice Anadolu’ya geçip Kuvayı Milliye saflarına ve Kurtuluş Savaşı’na katıldılar. Mütareke yıllarında (1918-1922) Fransız ordusu subaylarından Dr. Botonnet, Tıbbi ve Hayati Kimya derslerini önceleri konferans sonradan da ders olarak verdi.⁴

Cumhuriyetimizin kuruluşundan sonra 1924-1925 ders yılında yapılan önemli bir değişiklik, fizik-kimya-biyoloji (FKB/PCN) dersleri müfredattan çıkarıldı. Öğrenciler bu dersleri Fen Fakültesi’nde görmeye başladılar. 1924 yılında Şam Türk Tıbbiyesi’nin kapanması üzerine İstanbul’a gelen Muallim Mustafa Hakkı (Nalçacı), PCN’de kimya derslerini vermekle görevlendirildi ve 1933 yılına kadar bu görevi yerine getirdi.⁵ Bu dönemde Fakültenin Tıbbi ve Hayati Kimya Kürsüsünün başında Müderris Dr. Hadi Faik Saçlı bulunuyordu. Dr. Kimyager Hadi Müştak Bey de hocasına yardımcı oldu. Kendisinin Kimya-yı Hayati isimli kitabı bulunmaktadır. 1924 ile 1933 yılları arasında Dr. Rasim Ali Bey Muallim (Profesör) olarak çalıştı ve “Kimya-yı Fizyoloji ve Marazi” adlı bir kitap yazdı. Dr. Osman Nuri ve Ömer Beyler de Muallim Muavini (Doçent) olarak bu dalda görev aldılar.⁶

Mustafa Kemal Atatürk Cumhuriyet’in ilanından sonra, Üniversite’nin çağdaş gelişmelerden uzak kaldığını ve bu konuda bir reforma gerek olduğunu sık sık yakın çevresiyle paylaşmıştı. Bu yıllarda yetenekli öğrenciler yurtdışına gönderilerek reformun ön hazırlığı yapıldı. 1931 yılında İsviçre’den Prof. Dr. Albert Malche’nin Türkiye’ye davet edilerek Darülfünunla ilgili bir rapor hazırlaması istendi. Daha sonra Malche’nin de içinde bulunduğu “Darülfünun Islahat Komitesi” çalışmaları sonucunda bir yasa ile kapatılan Darülfünun’un yerine, 1 Ağustos 1933 tarihi itibarıyla İstanbul Üniversitesi kuruldu.⁷ Bu sırada daha yasa ilan edilmeden (Mayıs 1933) Tıp Fakültesi’nin İstanbul (Avrupa) tarafına nakline karar verildi. Biyokimyanın da içinde bulunduğu kliniği olmayan kürsüler ve enstitüler Bayezid’deki merkez bina (eski Harbiye Nezareti) ve arkasındaki Bekir Ağa Bölüğü denilen kışlaya taşındılar. 1915-1918 yılları arasında Türkiye’de görev yapan ve reform sonrası tekrar Türkiye’ye davet edilen Prof. Dr. Fritz Arndt 1934-1955 yılları arasında Anorganik ve Organik Kimya

kürsülerinin aynı çatı altında toplandığı Umumi Kimya Enstitüsü’nün direktörü olarak görev yaptı. Özellikle Türkçe ile de ilgilenerek belli başlı kavramlar ve terimler sisteminin yaratılmasına önem verdi.⁸

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Enstitüsü, 1945 yılına kadar, ülkemizin tek Biyokimya Enstitüsü olduğundan biyokimyanın gelişiminde bir öncü model niteliği taşımaktadır. Bu kürsü, ülkemizde biyokimyanın bağımsız bir bilim dalı olarak gerçek anlamda bilimsel temeller üzerinde geliştiği, bilimsel araştırmaların yürütülmeye başlandığı ilk yer olmuştur. Bu nedenle Enstitüdeki değişim ve gelişmeler de bu dönem biyokimya tarihinin aydınlatılması açısından büyük önem taşımaktadır. 1933 Üniversite Reformu sürecinde Almanya’nın II. Dünya Savaşı öncesindeki kargaşa ortamından kaçarak Türkiye’ye gelen bilim insanları arasında üç biyokimya hocası birbiri ardı sıra Enstitüsü Başkanı sıfatıyla görevlendirildiler. Bu bilim adamları, Werner Lipschitz (1933-1938), Felix Haurowitz (1939-1948) ve Zdenko Sary (1949-1958) idi. Her üç biyokimya hocası da ülkemize gelirken bilimsel kariyerlerinin zirvesindeydiler ve en verimli çağlarını Biyokimya Enstitüsü’nde geçirdiler. Reformla birlikte gelen ilk biyokimyacı olan Ord. Prof. Dr. Werner Lipschitz kendi gayreti ve devletin desteğiyle, bir buçuk yılda, zamanına göre mükemmel denilebilecek laboratuvarlar oluşturdu.⁹ Böylece Biyokimya Enstitüsü sağlam bir temel üzerine oturmuş oldu. Burada bulunduğu süre içinde birçok makale ve bir biyokimya kitabı yazdı. Ancak Lipschitz Türkçe öğrenme ve Türk vatandaşı asistan bulma konularında sıkıntı yaşadı.¹⁰ Ord. Prof. Dr. Felix Haurowitz ve Zdenko Sary ise, çok kısa zamanda Türkçe öğrendiler ve derslerini Türkçe olarak verdiler. Onlarca bilimsel çalışma yaptılar, bu çalışmaların çoğuna Türk vatandaşı olan asistanlarını da ortak ettiler ve onları mükemmel şekilde yetiştirdiler. Farklı yerlerde biyokimya ile ilgili konferanslar verdiler, kurslar düzenlediler ve biyokimya bilimine dikkatleri çektiler. Türkçe biyokimya kitapları yazdılar. Böylece ülkemizde biyokimya alanında gerçek bilim ve bilimsel çalışma zihniyetinin yerleştirilmesine katkı sağladılar.¹¹ Özellikle Ord. Prof. Dr. Felix Haurowitz hocanın kürsüye gelmesiyle, ilk olarak çok sistemli ve tıpla iç içe bir biyokimya eğitimi ortaya çıktı. Bunun dışında bir konuyu geniş ekiplerle inceleme, beraber çalışma ve birbirine yardımcı olma fikirleri de kürsüde önem kazandı. İmmünolojik kimyanın kurucularından ve önderlerinden

olan Haurowitz, 2. Dünya Savaşı ve sonrası pek de iyi olmayan koşullar altında çoğu immünoloji ile ilgili 49 orijinal araştırma yaptı ve yaptırdı, dört tane biyokimya kitabı yayımlandı. Bu dönemde Biyokimya Enstitüsü, Üniversitenin en önemli araştırma merkezlerinden biri haline geldi.¹² Haurowitz, yurtiçinde kendisine ulaşan istekleri değerlendirerek Haseki ve Cerrahpaşa Hastanelerinde, Türk Tıp ve Fiziki İlimler Kurumu’nda, Türk Tıp Cemiyeti’nde ve Tıp Fakültesi’nde çeşitli biyokimyasal konularda konferanslar vererek biyokimyanın önemini vurguladı ve tanınmasını sağladı. Yurtdışında katıldığı kongreler ve sunduğu bildiriler ve sahip olduğu entelektüel durumdan kaynaklanan ilişkilerini de kürsünün gelişmesine katkı olarak kullandı. 1948 senesinde ülkemizden ayrıldıktan sonra da kürsüsü ile olan ilişkisini asla kesmedi, bilimsel yardım ve teşviklerini devam ettirdi. İstanbul, Ankara ve İzmir Üniversitelerinin yanına gönderdiği asistan ve doçent adaylarını yanında çalıştırdı ve destek oldu. Her imkân bulduğunda eski kürsüsüne geldi ve çeşitli konferanslar, seminerler ve tebliğler verdi. Bununla da yetinmeyen F. Haurowitz, yurdumuzu ve bilim seviyemizi Amerika’da ve Avrupa’da tanıtabilmek için konferanslar verdi. Bilimsel çalışmalarımızı canlı yorumlarla her yerde anlattı. Türkiye’nin Amerika’daki bilimsel bir temsilcisi ve tanıtıcısı olmayı hayatının en büyük zevki saydı.¹² Ord. Prof. Dr. Haurowitz’in ayrılmasından sonra yerine, Prof. Dr. Zdenko Sary (1899-1968) Ordinaryüs payesiyle davet edildi. Sary ülkemize gelmeden önce Prag Alman Üniversitesi Biyokimya Enstitüsü’nde görev yapmaktaydı. Ülkemizde ilk olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Enstitüsü’nde 1947 yılında göreve başladı ve 1949 yılından sonra görevine İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Enstitüsü’nde devam etti (1949-1957).¹³ Prof. Dr. Mehmet Mutahhar Yenson (1911-2003) 1957 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Kürsüsü direktörü oldu ve 1981 tarihine kadar görevine devam etti. Dr. Yenson her üç yabancı hocayla da çalışma fırsatını bulmuş ve alanında kendini çok iyi yetiştirmiş, İngilizce, Almanca ve Fransızca bilen, ülkemizin hekim kökenli ilk biyokimya uzmanlarından. Hocalarıyla, tek başına, öğretim üyesi arkadaşları ve asistanlarıyla çok değişik konular üzerinde çalışarak 74 adet orijinal bilimsel araştırma, 9 pratik uygulama (ilki Kısa Biyokimya Praktikum) ve 7 tane de kuramsal kitap yayınladı.¹⁴

Ülkemizdeki ikinci kurulan biyokimya kürsüsü olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Kürsüsü,

Tıp Fakültesi'nin kuruluşundan bir yıl sonra, 1946'da Cebeci Yerleşkesi'nde faaliyete geçti. Kuruluşundan itibaren sırasıyla; Prof. Stary, Prof. Malpress, Prof. Lukens gibi yabancı hocalar görev yaptılar. 1974 yılında Kimya Kürsüsü ile birleşerek Biyokimya ve Kimya Kürsüsü olarak, 1980 yılında ise tekrar ayrılarak Biyokimya Kürsüsü olarak çalıştı.¹⁵ 1955 yılında kurulan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kurucu başkanlığını Prof. Dr. Bedii Şakir TOKTAY'ın yaptığı Biyokimya Enstitüsü, Hacettepe Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalının temelini oluşturan ve Prof. Dr. Pınar T. Özand'ın başkanı olduğu Hacettepe Çocuk Hastanesi'ndeki "Biyokimya Araştırma Laboratuvarı" ve Tıp Fakültesi 1966 yılında faaliyete geçen Erzurum Atatürk Üniversitesi biyokimya kürsüleri ülkemizdeki ilk biyokimya çalışmaları yapılan kurumları olmuştur.¹⁶ Genel olarak Biyokimya Anabilim Dallarında araştırma alanında ülkemizde bilimsel çalışmaların gelişmesinde öncü ve örnek olmuşlardır. Biyokimya, görece daha yeni bilim dallarının da (Moleküler Biyoloji gibi) kaynağını oluşturmaktadır. Bilim alanında tek Nobel ödülü sahibi Prof. Dr. Aziz Sancar'da İstanbul Tıp Fakültesi mezunu bir biyokimyacı olarak ülkemizdeki bilim insanlarına ilham veren bir kişidir.

Bugün iki yüzden fazla tıp fakültesinde Tıbbi Biyokimya Anabilim dalları bulunmakta "tıp eğitimi, araştırma ve hasta hizmeti" olarak sağlık sistemi için son derece merkezi ve önemli görevler üstlenmektedir. 20. yüzyıldaki baş döndürücü bilimsel ve teknolojik gelişmeler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de laboratuvarların iş akışında büyük değişimlere neden olmuştur. Önceleri klinik bilimlere (dâhiliye vb.) bağlı olarak, emek yoğun kimyasal yöntemlerle sınırlı sayıda test çalışan küçük laboratuvarların yerini günümüzde Tıbbi Biyokimya Anabilim Dallarından yönetilen çok kapsamlı

laboratuvarlar almıştır. Bu laboratuvarlarda yüzlerce farklı test parametresi, çoğunlukla otomatik yöntemlerle, çok az miktarda hasta örneği kullanarak çalışılmakta ve hasta bakımına büyük katkılar sunan sonuçlar üretmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda alınan tüm klinik kararların yaklaşık %70'inin laboratuvar sonuçlarına dayandığı ve hasta dosyalarındaki objektif bulguların %90'dan fazlasını laboratuvar verileri olduğu gösterilmiştir.

Son elli yılda biyokimya laboratuvarlarına giren yeni yöntemlerin sayısı o kadar artmıştır ki, bir kronoloji yapılmak istenirse, ancak büyük fark yaratan bazılarından söz edilebilir. Bunlardan fotometre vücut sıvılarında çeşitli maddelerin miktar tayini için ilk kullanılan yöntemlerden biridir. Ancak bugün bu teknik, bilgisayar ve robotik sistemleri kullanan cihazlar (otoanalizörler) aracılığıyla çok daha doğru ve tekrarlanabilir sonuçları dakikalar içinde vermektedir. İlk otoanalizörlerin ülkemize gelişi 1970'lerin başlarında olmuştur.

Yine 1960'lara kadar kan hücrelerinin incelenmesi, kanın özel yapılmış mikroskop lamalarına koyularak gözle sayılmasına dayanırken, bugün hücrelerin sayı ve farklı yapısal özelliklerini gösteren otuza yakın parametre birkaç dakika içinde direnç ve lazer ışık dağılımı yöntemini kullanan cihazlara çalışılmaktadır. Bu teknik de 1970'lerden itibaren Türkiye'de de kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra yaklaşık sırası ile atomik absorpsiyon spektroskopisi (eser element analizleri için), elektrokimyasal teknikler (pH ve elektrolit ölçümlerinde), elektroforez, turbidimetre, nefelometre (özellikle plasma proteinleri için), kromatografik teknikler radioimmunoassay, antikör-antijen ilişkisine dayanan immunokimya teknikleri (özellikle hormon analizlerinde),

kütle spektrofotometri teknikleri (taramalarda) biyokimya laboratuvarlarında kullanılmaya başlanmıştır.

Yıllar içinde istem yapılan test sayılarının ve çeşitliliğinin hızla artışı laboratuvarların bir fabrika gibi çalışmasına, dolayısıyla hataların önlenmesine yönelik olarak 1960'lardan itibaren endüstride yaygınlaşan kalite kontrol çalışmalarının laboratuvarlarda da kullanılmasını gündeme getirmiştir. Ülkemizde de 1980'lerden sonra derişimleri bilinen örneklerin çalışılmasıyla yapılan iç kalite kontrol ve 1990'lardan sonra ise laboratuvar dışı kaynaklardan laboratuvara yollanan ve derişimleri bilinmeyen örneklerin çalışılıp sonuçların kaynak kuruluşu bildirilerek değerlendirmenin yapıldığı dış kalite kontrol çalışmaları yapılmaya başlanmıştır.¹⁷ Yine 2000'ler sonrasında özellikle analiz öncesi hata kaynaklarının önlemek ve laboratuvar içi iş akışını hızlandırmak için, hem hasta örnekleri hem ayrıçlarda barkod sistemleri yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Aynı amaçlarla yine 2000'lerden itibaren vakum gücü kullanarak farklı servislerden laboratuvara örnek taşıyan kanal sistemleri (pnömatik) kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda tıbbi biyokimya alanında önemli gelişmelerden birisi de "hasta başı testlerin" kullanıma girmesidir. Burada hem acil testlerin sonuçlarının daha hızlı elde edilmesi hem de teknik açıdan istikrarlı testlerin hasta başında çalışılarak laboratuvarların iş yükü azaltılması amaçlanmaktadır. Günümüzde her gün artan talebe karşı laboratuvar uzmanların yoğun iş yükünün azaltılması amacıyla yapay zekâ kullanan "akılcı laboratuvar onay sistemlerinin" kullanılması ile bazı test onaylarının otomatik olarak yapılması/yorumlanması ve uzmanların daha sorunlu sonuçlar üzerinde yoğunlaşması amaçlanmaktadır.

1. https://tkbd.org/k_tarih.php
2. İhde AJ. Prelude To Chemistry. İçinde İhde AJ~ editör. The Development of Modern Chemistry. New York: Dover Publications~ 1984. pp. 3-3L 57-88, 89-112, 115-24,133- 39, 160-91, 209-16, 231-5, 296-9, 317-30. 336-8,344-52,356-60,379-88.392-5,407- 15, 429-35, 440-63, 478-86, 530-74, 636-60, 695-709, 747-50 ve 755-78.
3. Ekmeleddin İhsanoğlu, Ramazan Şeşen, M.Serdar Bekar, Gülcan Gündüz, Veysel Bulut. Osmanlı Tıbbi Bilimler Literatürü Tarihi. II. Cilt. İstanbul: İrcica; 2008. s. 803-805.
4. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Bedi N. Şehsuvaroğlu Arşivi, Mustafa Hakkı Nalçacı Dosyası, no: M-53.
5. Arslan, A. Darülfü nundan Üniversite ye. İstanbul, Kitabevi; 1995
6. Şehsuvaroğlu, BN. Tıbbiyede kimya öğretimi. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi mecmuası 1973;36:4: 953-64.
7. Babadır O. 1933 üniversite reformu niçin yapıldı? İçinde Aras NK, Dölen E, Babadır O, editörler. Türkiye 'de Üniversite Anlayışının Gelişimi (1861-1961). Ankara: Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları; 2007. s. 52-85
8. İshakoğlu-Kadioğlu S. İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi tarihçesi (1900-1946). İstanbul: Bilim Tarihi Müzesi ve Dökümantasyon Merkezi Yayınları, Yayın No: 4106; 1 998. s. 1 84-186.
9. Yenson, M. Ord. Prof. Dr. Felix Haurowitz ve Ord. P~of. Dr~ Zdenko Stary'nin İstanbul Tıp Fakültesi Biokimya Kürsüsü'nün gelişmesine katkıları. İçinde Terzioğlu A, Lucius E, editörler. Türk-Avusturya Tıbbi İlişkileri Bildirileri (28-29 Nisan 1 986, İstanbul). İstanbul: 1 987. s. 25 1 -258.
10. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Personel Dairesi Arşivi. Paula Schwerin Dosyası.
11. Putnam FW. Biographical Memoir. Washington DC: National Academy of Sciences; 1994.
12. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Personel Dairesi Arşivi. Felix Haurowitz Dosyası.
13. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Personel Dairesi Arşivi. Zdenko Stary Dosyası.
14. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı Personel Dairesi Arşivi. Mutahhar Yenson Dosyası.
15. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinin Kuruluşu. 19.05.2012, <http://www.pharmacy.ankara.edu.tr/tarihce.htm>
16. https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_19182/AUTFM-50-7-En.pdf
17. <http://libratez.cu.edu.tr/tezler/7283.pdf>

Türkiye Cumhuriyeti'nin Yüzüncü Yılında Bağışıklık Bilimi



ÖZET

Çiçek aşısını bulan Edward Jenner ile ilgili tüm kaynaklarda, aşının İstanbul'da hali hazırda kullanılan bir koruyucu yöntem olduğu bildirilmektedir. Osmanlı padişahı Abdülhamit zamanında oluşturulan aşı üretimi geleneği Türkiye Cumhuriyeti'nin ilk Sağlık Bakanı Dr. Refik Saydam tarafından yürütülen özverili çalışmalarla sürdürülmüş ve geliştirilmiş, çok sayıda farklı aşının üretimi ve hatta yurt dışına gönderimi gerçekleştirilmiştir. Dünyada Bağışıklık Bilimi (İmmünoloji) alanındaki çalışmaların 1970'li yıllar sonrasında giderek artan önemine paralel olarak Türkiye'de de çalışmalar başlatılmış, Türk İmmünoloji Derneği kurulmuş, uluslararası alanda tanınırlık geliştirilmiştir. Bir süre ara verilen aşı üretimi son yıllarda ivme kazanarak hem özel hem de devlet kuruluşlarında yeniden canlanmaktadır. Günümüzde aşılar, terapötik monoklonal antikolar, bazı patojenlerin tedavide kullanımı, rekombinant proteinler (sitokinler vb.), bağışıklık noktaları baskılayıcı ya da işlev artırıcılar ve hücre sel tedavilerle kanser ve infeksiyon hastalıkları da dahil birçok hastalığın immünoterapilerle sağaltımının mümkün olması bağışıklık biliminin geleceği açısından sevindiricidir.

+ Anahtar Kelimeler: İmmünoloji, Bağışıklık Bilimi, İmmüno fenotipleme, İmmünoterapiler



PROF. DR.

**Gülderen
Yanıkkaya
Demirel**



gulderen.ydemirel@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

**Latife Arzu
Aral**



arzu.aral@yeditepe.edu.tr



DR. ÖĞR. ÜYESİ

**Başak
Aru**



basak.aru@yeditepe.edu.tr

Türkiye Cumhuriyeti'nin kuruluşundan itibaren, dünyada hızla gelişen teknoloji ve bilimsel araştırmalara paralel olarak ülkemizde bağışıklık bilimi çalışmaları yürütülmüştür. 19. yüzyılın son diliminde gelişmeye başlayan bağışıklık bilimi alanında Nobel Ödülü ilk kez 1908'de Elie Metchnikoff (fagositoz) ve Paul Ehrlich'e (nötralizan antikörler) bağışıklık bilimi çalışmalarına katkıları nedeni ile verilmiştir. Ülkemizde Cumhuriyet öncesinde var olan yapılanmanın üzerine ilk Sağlık Bakanı Dr. Refik Saydam'ın özverili çalışmaları Türkiye Cumhuriyeti'nin tıp alanında, özellikle bağışıklık bilimi açısından önemli aşamalar kaydetmesini sağlamıştır. Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü 27 Mayıs 1928 tarih ve 1267 sayılı yasa ile Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaleti'ne (Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı) bağlı olarak "Türkiye Cumhuriyeti Merkez Hıfzısıhha Müessesesi" adı ile Ankara'da kuruldu. Kuruluş yıllarında teşkilat yapısı; Kimya, Bakteriyoloji, İmmunbiyoloji ve Farmakodinami olmak üzere 4 şubeden oluşmuştu.¹ O yıllarda bile öneminin farkına varılıp ayrı bir alan olarak belirlenen bağışıklık biliminin, immünoterapilerin tüm tedavilerin büyük bir oranını kapsayacağını öngörüldüğü günümüzde bir uzmanlık dalı haline gelmemiş olması üzücüdür.

Merkez Hıfzısıhha Müessesesi'nde yıllar geçtikçe yeni birimler oluşturulmuştur ve aşı üretimi geliştirilmiştir. Bu çalışmalar kapsamında, 1931 yılında ağız yoluyla uygulanan BCG aşısı üretimine başlandı, 1932 yılında serum üretiminin ülke ihtiyacını karşılayacak düzeye gelmesi ile dışarıdan serum ithali durduruldu, 1933 yılında, Simple Metodu ile kuduz aşısı üretimi çalışmalarına başlandı, 1934 yılında, İstanbul Çiçek Aşhanesi, Enstitü bünyesine nakledildi ve çiçek aşısı üretimi ülkemizin ihtiyacını karşılayacak düzeye getirildi, 1937 yılında, kuduz serumu üretilmeye başlandı. Daha sonraki yıllarda maalesef bu genişleme yerine aşı üretimi nerede ise durma noktasına geldi. Günümüzde aşı üretimi, özellikle korona virüs pandemisi sonrasında üniversiteler ile bağlantılı olarak özel kurumlarda aktif hale getirilen çalışmalarla sürdürülmektedir.²

Bağışıklık Bilimi ile ilgili alanlarda çalışan Türk hekimler bağışıklık biliminde olan gelişmelere koşut olarak, özellikle 1960 sonrasında doku tiplerinin bulunması, kemik iliği transplantasyonlarının başlaması, en önemlisi antikör üretimi tekniklerinin gelişmesi sonrasında bir örgütlenme gereksinimi duydular, 1974 yılında Prof. Dr. Asuman Müftüoğlu liderliğinde Türk İmmünoloji Derneği'ni oluşturdu. Dünyada Türk immünologların tanınırlığı 1977 yılında "IUIS – International Union of Immunology Societies" üyeliği ile belirgin hale geldi.

1984 yılında Asuman Ü. Müftüoğlu ve Nefise Barlas tarafından İngilizce yazılmış olan "Recent Advances in Immunology" kitabı Türk hekimlerinin bağışıklık bilimine gösterdikleri ilginin bir göstergesidir. Kaya Kılıçturgay tarafından yazılan İmmünoloji kitabı, İmmünolojide Gelişmeler kitap serileri Türkçe bağışıklık bilimi yayınları açısından önemli kitaplardır. Daha sonraki yıllarda ise daha çok tercüme kitaplar yayınlanması yönüne gidilmiştir. Son on yılda Şefik Alkan tarafından Türkçe yazılan Bağışıklık kitapları dışında Türk akademisyenler tarafından yazılan bağışıklık bilimi kitapları sınırlı sayıdadır.

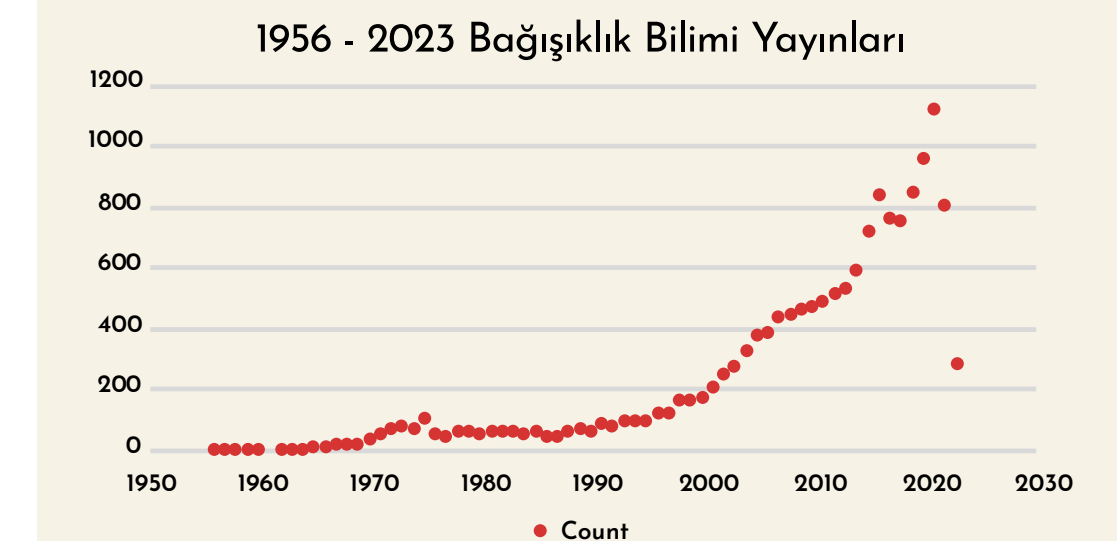
Dünyada bağışıklık biliminin gelişiminde 1970'li yıllardaki dört önemli gelişmenin daha sonraki gelişmelere etkimesi büyük önem taşımaktadır. Monoklonal antikör teknolojilerinin geliştirilmesi, membran immunoglobulinlerin varlığının gösterilmesi, "Major Histocompatibility Complex" ile ilgili detaylı bilgilere ulaşılması, antijen sunumunda dendritik hücrelerin varlığının saptanması gibi önemli bilgilere ulaşılmasının yanı sıra lökosit trafiği ile ilgili önemli veriler elde edilmiş olması bağışıklık sisteminin daha detaylı araştırılmasını sağlayan bilgiler olmuştur. Moleküler tekniklerde önemli gelişmelerin olması da bağışıklık bilimindeki ilerlemenin önemli bir unsurudur.

Karmaşık bir yapıya sahip olan bağışıklık sisteminin bütüncül incelenmesi zor ve yüksek maliyetlidir. Ancak

yeni yöntemlerin gelişmesi, teknolojik olanakların artması, genetik yaklaşımlar, yapay zeka sayesinde modellemeler yapılabilmesi ve öngörü algoritmalarının geliştirilmesi, detaylı immünotipleme konusunda her gün artan monoklonal antikörler sayesinde bağışıklık sistemini daha geniş kapsamda ve detayları ile öğrenmekteyiz. Farklı hücre tiplerini, sitokinleri ve büyüme faktörleri gibi humoral öğeleri, işlevlerini öğrendikçe hastalık, yaşlanma ve gebelik, açlık, aşırı egzersiz vb. fizyolojik durumlardaki bağışıklık yanıtını ve etkilerini öğrenmekteyiz. Bilgi düzeyimiz arttıkça hastalıkların tanı, takip ve gidişatının izlenmesinde bağışıklık sisteminin önemini arttırdığını görüyoruz. Özellikle yakın zamanda deneyimlediğimiz COVID-19 pandemisi sırasında bağışıklık bilimi ile ilgili bilgilerimizde çeşitlilik artışı ve yeni öğrenilen bilgilerin dönüştürücü nitelikte olması önemlidir. Daha da önemlisi, bağışıklık sistemindeki değişikliklerin sinir sistemi, gastrointestinal sistem (mikrobiyom) ile ilişkisini ve immünoterapi yöntemleri ile nasıl yönlendirilebileceğini (immünomodülasyon) öğrenmekteyiz. Aşılar, terapötik monoklonal antikörler, bazı patojenlerin tedavide kullanımı, rekombinant proteinler (sitokinler vb.), bağışıklık noktaları baskılayıcı ya da işlev artırıcılar ve hücre tedavileri kanser ve infeksiyon hastalıkları da dahil birçok hastalığın immünoterapilerle sağaltımının mümkün olması bağışıklık biliminin geleceği açısından sevindiricidir.³

Şu anda ülkemiz üniversitelerindeki tıp fakültelerinde toplam yirmi İmmünoloji/Temel İmmünoloji Anabilim Dalı bulunmaktadır. Bu anabilim dallarının üçü Yeditepe Üniversitesi'nin de dahil olduğu vakıf üniversitelerindedir. YÖK verilerine göre*, İmmünoloji/Temel İmmünoloji anabilim dallarında toplam 21 Profesör, 6 Doçent, 14 Dr. Öğretim Görevlisi, 2 Öğretim Görevlisi ve 7 Araştırma Görevlisi bulunmaktadır.

PubMed araştırıldığında 1956 yılından itibaren bağışıklık bilimi alanında Türkiye'den yayınlanan makale sayısının 12.000'i aşmış olduğu görülmektedir.⁵



*PubMed verileri 25.05.2023 tarihinde elde edilmiştir. Son veri 2023 yılının günümüze dek olan verileridir.

Üniversitemizde önce 2009 yılında Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Temel İmmünoloji Bilim Dalı içinde başlayan immünoloji aktiviteleri 2012 yılında kurulan Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı bünyesinde sürdürülmektedir. O günden bugüne toplam 64 makale yayınlanmış (ortalama 4,9 makale/yıl), iki Avrupa Birliği projesi ve çok sayıda ulusal proje yürütülmüştür.

Genetikle birlikte en çok gelişme gösteren bilim alanı olan bağışıklık bilimi alanında daha çok genç araştırmacının yetiştirilmesi, hekim immünologların sayılarının artması, bağışıklık biliminin ayrı bir laboratuvar birimi haline getirilerek uzmanlık eğitimi veren anabilim dalı haline gelmesi, alt yapı ile ilgili yatırımların artırılması ile bu alandaki araştırmaların ve sağlığa katkının artması, ulusal ve uluslararası alanda tanınırlığın artmasını sağlayacaktır. Genç araştırmacıların immünoloji ile daha çok ilgilenmeleri, özellikle antikör üretimi, yeni kitler geliştirilmesi konularında isteklerinin ve çalışmalarının olması ülkemizde immünoloji alanının gelişmesine katkı sağlayıcı olacaktır.

1. <https://ataturkansiklopedisi.gov.tr/bilgi/refik-saydam-hifzissihha-enstitusu/>
2. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/EN-80228/brief-history-of-vaccines-in-turkey.html>
3. Varadé, J., Magadán, S. & González-Fernández, Á. Human immunology and immunotherapy: main achievements and challenges. *Cell Mol Immunol* 2021; 18: 805–828.
4. Kaufmann Stefan H. E. Immunology's Coming of Age. *Front in Immunol* 2019; 10: 00684
5. www.ncbi.nlm.nih.gov/ adresinden PubMed verileri 25.05.2023 tarihinde alınmıştır.

Son Yüzyılda Kadın Hastalıkları ve Doğum Alanındaki Gelişmeler

ÖZET

Gebelik, doğum ve jinekoloji ile ilgili bilgiler çok eski zamanlara dayanmakla birlikte modern jinekoloji ve obstetrik ancak 19. yüzyılda gelişmeye başlamıştır. Son yüzyılda ise gerek gebelik takibi, prenatal tanı ve doğum eylemine yardımcı yöntemler ile gerekse jinekoloji ve infertilite alanlarında birçok yenilik olmuştur. Bu bölümde bu yeniliklerden bahsedeceğiz.

 ANAHTAR KELİMELEER: Jinekoloji, obstetrik, infertilite



PROF. DR.

**Necip Erkut
Attar**



erkut.attar@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

**Rukset
Attar**



rattar@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

**Orhan
Ünal**



orhan.unal@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

**Mustafa
Başbuğ**



mustafa.basbug@yeditepe.edu.tr



DR. ÖGR. ÜYESİ

**Tanju
Demirören**



tanju.demiroren@yeditepe.edu.tr



DR. ÖGR. ÜYESİ

**Melis Gökçe
Koçer Yazıcı**



melis.kocer@yeditepe.edu.tr



DR. ÖGR. ÜYESİ

**Mert
Yeşiladalı**



mert.yesiadali@yeditepe.edu.tr

GİRİŞ

Gebelik ve doğum ile ilgili bilgiler çok eski yıllara dayanır. Mısır'daki (MÖ 2200-200) Kahoun, Smith (1892) ve Ebers (1873) papirüslerinde bebek cinsiyet tayin yönteminden bahsedilmektedir. Jinekoloji ile ilgili ilk bilgiler de Mısır'daki Kahoun Jinekoloji Papirüsü'nde yer almaktadır. Bilgilerimiz çok eski zamanlara dayanmakla birlikte modern jinekoloji ve obstetrik ancak 19. yüzyılda gelişmeye başlamıştır.

Son yüzyılda ise gerek gebelik takibi, prenatal tanı ve doğum eylemine yardımcı yöntemler ile gerekse jinekoloji alanında birçok yenilik olmuştur. Bu yeniliklerin başlıcaları şunlardır:

1. ULTRASONOGRAFİ

Bu yüzyıldaki en önemli gelişmelerden birisi ultrasonografinin gelişmesi ve obstetrik ve jinekoloji alanlarında kullanılmasıdır. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Derneği'nin önceki başkanlarından birisine alanınızla ilgili 20. yüzyılın en önemli gelişmesindedir diye sorulduğunda ultrason, ultrason ve ultrason olarak cevap vermiş.¹ Ultrasonun kullanımı ilk olarak 1958 yılında Ian Donald ve ekibinin Lancet'te yayınladıkları yazı ile başlar.² Yazının başlığı 'Abdominal Kitlelerin Ultrasonografi ile İncelenmesi' olmakla birlikte yazıda fetüsün ilk ultrason resimleri de yer almaktadır. Bu resimlerin pratikte kullanılan ilk tarama cihazıyla çekilen resimler olması da yazının bir diğer önemli özelliğidir. O tarihten itibaren ultrason gerek jinekolojik kitlelerin, uterus anomalilerinin tanısında ve takibinde gerekse infertilite kliniklerinde ovulasyon takibi, yumurta toplama ve transfer işlemlerinde kullanılmıştır.

1995 yılında 3D ultrasonun geliştirilmesi ile uterus anomalilerinin, polip, adeneksiyel kitleler, tümörler, hidrosalfenks gibi kitlelerin tanısında 3D ultrasonun kullanımı gündeme gelmiştir. 1950'li yıllarda transvaginal ultrasonografi geliştirilmiş olmakla birlikte daha gelişmiş

gerçek zamanlı vaginal tarayıcıların geliştirildiği 1980'li yıllara kadar önemli ilerleme göstermemiştir. Donald ve ekibi hidatiform mol'de erken gebelik döneminde 'karyagdı manzarası' görüntüsü ismi verilen ultrason bulgusunu, erken gebelik kesesinin değerlendirmesini ve gelişimini ve erken gebelik komplikasyonlarını da tarif etmişlerdir.¹ 1966 yılında Ken Gottesfeld ve Denver grubu ve 1968 yılında Donald ve Usama Abdulla plasentanın yerleşimini ultrasonla göstermişlerdir. Birçok gebe kadının ölmesine neden olan plasenta previanın tanısı açısından bu çok önemli bir gelişme olmuştur. Daha sonra ultrasonografi fetal biyometrik parametrelerin ölçümlerinin yapılması ve fetal kalp aktivitesinin değerlendirilmesi, bebeğin gelişiminin takip edilmesi için de kullanılmaya başlanmıştır.

Prenatal tanıda ultrasonografinin kullanımı 1972 yılında Campbell ve grubunun Lancet'te yayınladıkları elektif terminasyon yapılan 17 haftalık anensefali olgu sunumu ile başlamıştır.³ Daha sonra birçok araştırmacı birçok anomalinin prenatal tanısını bildirmiştir ve ultrasonografi, konjenital anomalilerin tanısında rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1985'te Beryl Benacerraf ve grubu ilk artmış ense kalınlığı ile Down sendromu arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir.⁴ 1992 Kypros Nicolaides down sendromu tanısında tanısında ilk trimester ense saydamlığı ölçümünü tanımlamıştır.⁵

Nicolaides ve grubu daha sonra artmış ense saydamlığı, triküspit kapağı kaçağı, nazal kemik yokluğu ve artmış duktus venosus PI ile down sendromu arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Daha sonra bu ultrasonografi belirteçleri ile PAPP-A ve serbest beta HCG testi ölçümünün birlikte değerlendirildiği ikili test gündeme gelmiştir.⁶ Yine bu yüzyılda üçlü test, dördümlü test, basamaklı test, entegre ve

devamlı testler prenatal tarama testleri olarak kullanılmaya başlanmıştır.

2. PRENATAL TANIDA İNVAZİF TESTLER

Prenatal dönemde kullanılan non-invazif testler çok önemli olmakla birlikte kesin tanı invazif yöntemlerle konulmaktadır.

i. Amniosentez: Prenatal tanı yöntemlerinden ilk olarak geliştirilen yöntem amniosentezdir. Amniotik sıvının alınması yüzyıldan daha uzun süredir yapılmasına rağmen birçok vaka kayıt altına alınmamıştır. 1919 yılında Hinkel polihidramniosu olan bir hastadan amnion sıvısı alınmasını bildirmiştir. 1930 yılında da Menees ve ark. transabdominal yolla amnios mai alınmasını bildirmişlerdir.⁷ 1961 yılında Liley kan uyuşmazlığında amnios mainin spektral emilme eğrisi ile kan uyuşmazlığı arasındaki korelasyonu bildirmesi ile amniosentez standart obstetrik uygulamalar arasında yer almaya başladı.⁸

Amniosentezin prenatal tanıda kullanımı 1950'li yıllarda başlamıştır. 1956 yılında ise Fuchs ve Riis fetüsün cinsiyetinin belirlenmesi için amniosentez yöntemini kullanmıştır.⁹ Steele ve Breg 1966 yılında Lancet'te yayınladıkları yayında kültürü yapılan amnion hücrelerinin karyotip tayini için kullanılabileceğini gösterdiler. 1968 yılında ise ilk olarak Harold Nadler'in amniosentez ile down sendromu tanısını koymuştur.¹⁰ Sonrasında ise prenatal tanıda altın standart olmuş ve kromozomal mutasyonların, nöral tip defektinin, X'e bağlı hastalıkların, metabolizma bozukluklarının belirlenmesi, intrauterin enfeksiyonların tesbiti gibi birçok endikasyonla amniosentez yapılmaya başlanmıştır. Amniosentez ayrıca fetal akciğer olgunluğunu tayini,

polihidramnionda sıvının azaltılması gibi nedenlerle de kullanılmaktadır

ii. Koryonvillus Biopsisi: Koryon villus biopsisi amniosentezden daha sonra geliştirilmiş bir prenatal tanı yöntemidir. İlk olarak 1968 yılında Mohr transservikal bir iğneyle koryon villus biopsisi (KVB) yapıp elde edilen bu hücreleri prenatal tanı için kullanmayı önermiştir. İlk başarılı KVB'si 1975 yılında Çin'de bebeğin cinsiyetinin belirlenmesi için yapılmıştır. İlk uygulamalar endoskopik olarak veya transservikal yolla yapılırken 1984 yılında da Smidt-Jensen ve Hahnemann transabdominal ultrason eşliğinde KVB tekniğini tarif etmiştir.¹¹

ii. Kordosentez: Son yüzyılda geliştirilen bir diğer invazif prenatal tanı yöntemi kordosentezdir. Kordosentez ilk olarak 1964 yılında Asensio ve Adamsons tarafından histeretomi ile uterus dışından umbilikal transfüzyonla yapılmıştır.¹² Daha sonra 1972 yılında Valenti pediatrik sistoskopi kullanarak biopsi almış, 1 yıl sonra da plasentanın damarlarından alınan örneklerde hemoglobiopatilerin tanısını koymuştur.¹³ 1974 yılında Patrick ve ark. perkutan 1.7 mm'lik fetoskop kullanımını bildirmişlerdir.¹⁴ 1981 yılında Rodeck ve ark. ağır kan uyuşmazlığında fetoskop eşliğinde, 1982 yılında da Bang ve ark. ultrason eşliğinde perkutan yolla intravasküler fetal kan transfüzyonu yapmıştır.^{15,16} 1983 yılında da Fernand Daffos ve arkadaşları 2 kişi birlikte ultrason eşliğinde plasentanın giriş yerine yakın umbilikal venden kordon kanı almayı tarif etmiştir.¹⁷ Daha sonra Nicolaides tek kişinin yaptığı 2 elle kordon alma yani kordosentez yöntemini geliştirmiş ve kan uyuşmazlığında aneminin derecesinin belirlenmesinde kullanmıştır.¹⁸ Nicolaides, Giorgio Pardi ve birçok araştırmacı gelişme geriliği olan bebeklerdeki asit baz dengesini ve biyokimyasal durumunun değerlendirilmesi için kullanmıştır.¹⁹

iii. Fetoskopi: Bu yüzyılda prenatal tanı ve tedavide fetoskopi ve embriyoskopi de kullanılmaya başlanmıştır. İlk olarak Westin 1954 yılında 10 mm'lik histeroskop ile transservikal yolla 14-18 haftalık terapötik terminasyonlarda kullanmayı denemiştir.²⁰ 1967 yılında Mandelbaum transabdominal yolu denemiştir.²¹ 1972 yılında ise Valenti endoamniyoskop adını verdiği pediatrik sistoskopi fetal cilt örneği almıştır.²² Fetoskopi terimi ilk olarak 1973 yılında Scrimgeour tarafından kullanılmıştır.²³ Fetoskopi hemoglobino patiler, hemofili, kronik granülo matöz hastalıklar, galaktozemi ve Tay-Sachs hastalığı gibi birçok hastalığın tanısında kullanılmaktadır.

1959 yılında Liley'in ağır Rh uygunsuzluğu hastalığının tedavisi için intraperitoneal transfüzyon yapması intrauterin tedavilere öncülük yapmıştır.⁸ İlk olarak fetoskopi daha sonra kordosentez ile fetüsün dolaşımına ulaşılabilmesi intrauterin tedavilerin gelişmesini hızlandırmıştır. 1988 yılında De Lia ikizden ikize transfüzyon sendromunun tedavisinde fetoskop eşliğinde koryonanjio pagöz damarların lazer oklüzyonuna öncülük yapmıştır. 1991 yılında Ville ve Nicolaidis bu yöntemi İngiltere'ye ve Avrupa'ya tanıtmıştır. Bu yöntem şu anda birçok merkez tarafından kullanılmaktadır. Daha sonra birçok intrauterin tedavi yöntemi gelişmiştir.

3. İNTRAUTERİN CERRAHİ YÖNTEMLER

Bu yüzyılda intrauterin cerrahi yöntemler geliştirilmiştir. İntrauterin cerrahi fetüs anne karnındayken konjenital anomalilerin tedavisinde kullanılan cerrahi tekniklerdir. İnsanda ilk başarılı açık fetal cerrahi Dr. Michael Harrison 1981 yılında konjenital hidronefrozu olan bir fetüste yapmıştır. Günümüzde obstrüktif üropati, konjenital hava yolu tıkanıklıklarında, konjenital kistik adenoid malformasyon, konjenital diafragmatik herni, sakrokoksigeal teratom, meningomyocele, amniotik bant sendromu gibi birçok anomali prenatal veya antenatal dönemde cerrahi olarak tedavi edilebilmektedir.²⁴

SONUÇ

Gelişen teknolojiye paralel olarak gerek gebelik, gebelik takibi, prenatal tanı ve intrauterin tedaviler ve doğum, gerekse jinekoloji ve infertilite alanında son yüzyılda çok önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişmeler halen devam etmektedir.

4. NONİNVAZİF PRENATAL TEST (NIPT TESTİ)

1997 yılında cell-free DNA testi geliştirilmiş ve 2011 yılında non-invazif prenatal test (NIPT) adı verilen bu tarama testinin 10. gebelik haftasından itibaren down sendromu vakalarının %99'unu gösterdiği bildirilmiştir.²⁵

5. BEBEĞİN SAĞLIK DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN DİĞER TESTLER

Bu dönemde intrauterin dönemde bebeğin sağlık durumu değerlendirmek için kontraksiyon stres testi (CST), non-stres test (NST), biyofiziksel profil (BPP), modifiye BPP ve umbilikal arter doppler velosimetresi kullanılmaya başlanmıştır.²⁶

6. SEZERYAN TEKNİKLERİ VE ANESTEZİ YÖNTEMLERİ

Yine bu yüzyılda sezeryan teknikleri, kullanılan sütür materyalleri, anestezi teknikleri ile ilgili gelişmeler olmuştur. Epidural anestezi ilk kez 1895'te Cathelin tarafından sakral bölgede, 1921'de de Pages tarafından lumbal bölgede yapılmış bir rejonel anestezi tekniğidir.²⁷ Dogliotti epidural anesteziyi ayrıntılı bir şekilde, yazdığı kitabında anlatmış ve yöntemin yaygınlaşmasını sağlamıştır. İlk epidural kateter Curbelo tarafından 1949'da yerleştirilmiştir. Yöntem 1960'da yaygınlaşmış; gerek epidural aralığın anatomisi hakkındaki bilgilerin artması gerekse endikasyonlarının genişlemesi ile günümüzde temel bölgesel anestezi yöntemi haline gelmiştir.²⁸

7. İNFERTİLİTE ALANINDAKİ YENİLİKLER

Son yüzyılda gebelik, gebelik takibi ve doğumla ilgili bu gelişmeler olurken infertilite alanında birçok önemli ilerleme de olmuştur. 1920-1930'lu yıllarda hormonların rolleri incelenmeye başlanmış ve 1940'lı yıllarda sentetik hormonlar üretilmeye başlanmıştır.²⁹ 1943 yılında insanda infertilite tedavisinde inseminasyonla ilgili ilk çalışma yayınlanmıştır.³⁰ İlk IVF bebeği olan Louise Joy Brown ise 1978 yılında doğmuştur.³¹

1981 yılında Klomifen sitrat ve hMG, 1982 yılında ilk GnRH agonistleri, 1991 yılında da GnRH antagonistleri tüp bebek tedavilerinde kullanılmaya başlanmıştır.^{32,33,34} Daha sonraki yıllarda rekombinant hormonlar ve diğer tedaviler gündeme gelmiştir.

1950-2010 yılları arasında sperm, yumurta, over dokusu ve embryo dondurma işlemleri başarılı bir şekilde yapılmaya başlanmıştır. Dondurulmuş over dokusu, sperm, yumurta ve embryolar kullanılarak canlı doğumlar yapılmaya başlanmıştır. Ayrıca yumurta ve sperm bankaları oluşturulmuştur. Dünyada birçok ülkede sperm ve yumurta bağışı yapılmaya başlanmıştır. Tüp bebek tedavilerinde kullanılan ilaçlar, protokoller, in vitro maturasyon, in vitro fertilizasyon, intrasitoplazmik enjeksiyon, testisten biopsi alınması gibi tedavi yöntemleri ve laparoskopik, transabdominal, transvaginal yolla yumurta toplama yapılması gibi yumurta toplama yöntemleri ile ilgili birçok gelişme olmuştur.

1989 yılında Handyside ve ark.'nın insan preimplantasyon embriyosundan alınan biopsi materyalinde PCR ile cinsiyet tayini yaptıklarını bildirmesi ile X'e bağlı taşınan hastalıklarda preimplantasyon genetik tanı (PGT) gündeme gelmiştir.³⁵ İlk olarak monogenetik bozuklukların ve cinsiyete bağlı bozuklukların tanısında kullanılan PGT genetik hastalıkları olan embryoların tesbitinde başarılı bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.³⁶

1990'lı yılların ortalarında PGT, ileri yaşta kadınlar veya tekrarlayan implantasyon başarısızlıklarında in vitro fertilizasyonda kromozom anomalisi olmayan embryo seçiminde kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntem preimplantasyon genetik seçim (PGS) adı verilmiştir.³⁷ PGT ve PGS kromozom anomalilerinin erken tanısında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

8. HİSTERESKOPI VE LAPAROSKOPI

Bu yüzyılda histerescope ve laparoskopi ile ilgili de gelişmeler olmuştur. Uterus içindeki kavitenin endoskopik olarak incelenmesini sağlayan histerescope tekniği ilk olarak 1869 yılında Pantaleoni tarafından yapılmış olmakla birlikte tanınmış amaçlı histerescope tekniği 1970'li yıllarda gelişmeye başlamıştır.^{38,39} Histerescope'nin tedavi amaçlı kullanılması ise 1980'li yıllarda olmuştur.

Laparoskopi ilk olarak George Kelling tarafından 1901 yılında denenmiştir. Laparoskopi ile intraabdominal adezyonların açılması ve biyopsi alınması girişimleri için kullanılmasına dair ilk yayınlar 1930'lu yılların başlarında. 1960'lı-1970'li yıllar arasında laparoskopi jinekoloji pratiğinin bir parçası haline gelmiştir.⁴⁰ 1986 yılında laparoskopide ilk olarak robotik kol kullanarak ilk robotik laparoskopik cerrahi gerçekleştirilmiştir.⁴¹

1987 yılında Fransız doktor Mouret'in laparoskopik kolesistektomi yapmasından sonra gerek konvansiyonel gerekse robotik laparoskopik cerrahi uygulamaları yaygınlaşmıştır.

1. S. Campbell. A Short History of Sonography in Obstetrics and Gynaecology. Facts Views Vis Obyn. 2013; 5(3): 213-229.
2. Ian Donald, John McVicar, and Tom Brown "The investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound". Lancet 1958.
3. Campbell S, Johnstone FD, Holt EM, et al. Anencephaly: early ultrasonic diagnosis and active management. Lancet. 1972;2(7789):1226-7
4. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1985;151:1078-9.
5. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ. 1992;304(6831):867-9
6. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011;31:7-15.
7. Menees, T.O., Millar, J.D. and Holly, L.E. (1930). Amniography. Preliminary report. Am. J. Roentgenol., 24,353-66
8. Liley, A.W. (1961). Liquor amnii analysis in management of pregnancy complicated by rhesus sensitization. Am. J. Obstet. Gynecol., 82,1359-70
9. Fuchs, F. and Riis, P. (1956). Antenatal sex determination. Nature (London), 177,330
10. Durmaz, Asude Alpman, et al. "Evolution Of Genetic Techniques: Past, Present, And Beyond." Biomed Research International 2015.(2015): 1-7. Academic Search Premier. Web. 23 Nov. 2015.
11. Sindos M, Malams F, Antsaklis P, Antsaklis A. Invasive Prenatal Diagnosis: Chorionic Villus Sampling. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, July-September 2015;9(3):293-306
12. Asensio SH, Figueroa-Longo JG, Pelegrina IV: Intrauterine exchange transfusion. Am J Obstet Gynecol 95: 1129, 1966
13. Valenti C: Antenatal detection of hemoglobinopathies. Am J Obstet Gynecol 115: 851, 1973
14. Patrick JE, Perry TB, Kinch RAH: Fetoscopy and fetal blood sampling: A percutaneous approach. Am J Obstet Gynecol 119: 539, 1974
15. Rodeck CH, Kemp JR, Holman CA et al: Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation. Lancet 1: 625, 1981
16. Bang J, Bock JE, Trolle D: Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. Br Med J 284: 373, 198
17. Daffos F, Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases. Prenat Diagn. 1983;3:271-7.
18. Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, et al. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunization. Lancet. 1988;1(8594):1073-5
19. Pardi G, Buscaglia M, Ferrazzi E, et al. Cord sampling for the evaluation of oxygenation and acid-base balance in growth-retarded human fetuses. Am J Obstet Gynecol. 1987;157:1221-8.
20. Westin, B. (1954). Hysteroscopy in early pregnancy. Lancet, 11,872
21. Mandelbaum, B., Pontarelli, D. and Brushenko, A. (1967). Amnioscopy for prenatal transfusion. Am. J. Obstet. Gynecol., 98,1140

- 22.** Valenti, C. (1972) Endoamniocopy and fetal biopsy: a new technique. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 114,561
- 23.** Scrimgeour, J.B. (1973). Other techniques for antenatal diagnosis. In Emery, A.E.H. (ed.) *Antenatal Diagnosis of Genetic Disease*, p. 49. (Edinburgh: Churchill Livingstone)
- 24.** Wójcicki P, Drozdowski PH. In utero surgery--current state of the art--part II. *Med Sci Monit*. 2011 Dec;17(12):RA262-70. doi: 10.12659/msm.882117.PMID: 22129913
- 25.** Laura M. Carlson ve Neeta L. Vora. Prenatal Diagnosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017 Jun; 44(2):245-256 doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.004
- 26.** Babbitt NE. Antepartum fetal surveillance. Nonstress test, contraction stress test, and biophysical profile. *S D J Med*. 1996 Nov;49(11):403-8.PMID: 8973133 Review.
- 27.** Fisher B. Techniques of epidural block. *Anaesth Intensive Care* 2009;10(11):552-6.
- 28.** Morgan P. The role of vasopressors in the management of hypotension induced by spinal and epidural anaesthesia. *Can J Anaesth* 1994;41(5):404-13.
- 29.** Sharma RSi Saxena R, Sigh R. Infertility & assisted reproduction A historical & modern scientific perspective. *Indian Journal of Medical Research* 148(Suppl 1):p S10-S14, December 2018. | DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_636_18
- 30.** Guttmacher AF. The role of artificial insemination in the treatment of human sterility. *Bull N Y Acad Med*. 1943;19:573-91.
- 31.** Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2:366.
- 32.** Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J. Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science* 1981 8;212:681-2).
- 33.** Fleming R, Adam AH, Barlow DH, Black WP, MacNaughton MC, Coutts JR. A new systematic treatment for infertile women with abnormal hormone profiles. *Br J Obstet Gynaecol*. 1982 ;89:80-3).
- 34.** Frydman R, Cornel C, de Ziegler D, Taieb J, Spitz IM, Bouchard P. Prevention of premature luteinizing hormone and progesterone rise with a gonadotropin-releasing hormone antagonist, Nal-Glu, in controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 1991;56(5):923-7.
- 35.** Handyside AH, Pattinson JK, Penketh RJ, Delhanty JD, Winston RM, Tuddenham EG. Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification. *Lancet*. 1989;18;1:347-9).
- 36.** De Rycke M, Belva F, Goossens V, et al. ESHRE PGD consortium data collection XIII: cycles from January to December 2010 with pregnancy follow-up to October 2011. *Hum Reprod* 2015; 30: 1763-1789.
- 37.** Hassold T, Hunt P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew. *Curr Opin Pediatr* 2009; 6: 703-708.
- 38.** Tarneja P ve Duggal BS. Hysteroscopy: Past, Present and Future. *Med J Armed Forces India* 2002 Oct; 58(4): 293-294. Published online 2011 Jul 21.
- 39.** De Wit A. Hysteroscopy: An evolving case of minimally invasive therapy in gynaecology. *Health Policy*. Volume 23, Issues 1-2, January 1993, Pages 113-124
- 40.** Spaner SJ, Warnock GL.J *Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1997 Dec;7(6):369-73. doi: 10.1089/lap.1997.7.369.PMID: 9449087 Longmore SK, Naik G, Gargiulo GD. Laparoscopic Robotic Surgery: Current Perspective and Future Directions. *Robotics* 2020, 9(2), 42; <https://doi.org/10.3390/robotics9020042>

Çocuk Cerrahisinde Yenilikler ve Gelişmeler

ÖZET

Son yıllarda çocuk cerrahisinde önemli gelişmeler yaşanmış ve hastalar için daha umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Minimal invaziv teknikler, geleneksel açık ameliyatların yerini alarak daha hızlı iyileşme sürelerine ve daha az ağrı ile iyileşme sağlamıştır. Robotik ameliyatlar da giderek yaygınlaşarak yüksek hassasiyet ve doğrulukla tedavi sağlamıştır. 3D baskı ve sanal gerçeklik görüntüleme teknolojilerindeki gelişmeler, cerrahların karmaşık prosedürleri daha iyi planlamasını ve bunlara hazırlanmasını kolaylaştırmıştır. Ayrıca, multidisipliner bakıma odaklanması cerrahlar, anestezi uzmanları ve diğer sağlık çalışanları arasında daha iyi bir iş birliği sağlamıştır. Bu gelişmeler, pediatrik cerrahi hastalarının bakım kalitesini büyük ölçüde artırmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Çocuk Cerrahisi, Minimal İnvaziv Cerrahi, Teknolojik Gelişim



PROF. DR.

Şafak
Karacay



safak.karacay@yeditepe.edu.tr

TARİHÇE

Çocuk cerrahisi Anadolu’da oldukça eski bir geçmişe sahiptir. Sümerler, İyonlar, Bizans ve Osmanlı dönemlerinde farklı aşamalardan geçerek bugüne gelmiştir. Yazılı ilk belge, ünlü Sümer efsanesi Enki ve Nimnah ile ilgili kil tabletlere dayanmaktadır. 15. yüzyılda Şerafeddin Sabuncuoğlu’nun “Cerrahiye-i İlhaniye” adlı 3 ciltlik eserinde çocuklara ait doğumsal hastalıklar ve cerrahi işlemler, açıklayıcı resimler ile anlatılmıştır. Bu kitap, Anadolu’da çocuk cerrahisi ile ilgili en geniş kapsamlı, ilk, gerçek ve bilimsel belge olma özelliğini taşımaktadır.

Türkiye Cumhuriyeti’nde ilk çocuk cerrahisi kliniği, 1933 yılında İstanbul Tıp Fakültesine bağlı Haydarpaşa Hastanesi’nde Dr. Şakir Şakar tarafından “Çocuk Ortopedisi ve Şirurjisi” adı ile açılmıştır. O dönemde ortopedi ağırlıklı olan çocuk cerrahisi kliniklerinde yapılan ameliyatlar fıtık, apandisit, sindaktili, polidaktili, kalça çıkığı, pes ekino varus, club foot gibi hastalıklarla sınırlı kalmıştır. Modern tıbbi görüşlere uygun ilk bilimsel kitap yine Dr. Şakar tarafından 1936 yılında “Çocuk Cerrahisi ve Ortopedi Kliniği Dersleri” adıyla yayınlanmıştır. Bu kitapta; pilor stenozu ve tedavisi, meningomiyelosel, mesane ekstrofisi, Wilms tümörü ve çeşitli ortopedik hastalıklar ve ameliyatları ile ilgili resimler, diagramlar yer almaktadır. Modern anlamdaki çocuk cerrahisi uygulamaları ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne bağlı Hacettepe Çocuk Hastanesi’nde Dr. Yüksel Bozer tarafından 1957 yılında başlatılmıştır.¹

Geçtiğimiz yüzyılda çocuk cerrahisi alanında tanı, tedavi ve takip alanlarında teknolojinin yardımı ile büyük adımlar atılmış ve sepsis, yoğun bakım hasta bakımı, minimal invaziv cerrahi girişimler gibi konularda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu yazıda yakın zamanda gözlenen ve son kazanımlar ile yakın gelecekte çocuk cerrahisi alanında bizleri bekleyen gelişmeler derlenmiştir

GELİŞMELER

Dünyadaki son teknolojilerin ve araştırmaların hızlı gelişimi, teşhis koyma, tedavi ve hastalık prognozunu tahmin etme yöntemlerimiz açısından tıbbi bakımın ilerlemesine yardımcı olmuş, hastalıklara ilişkin anlayışımızı geliştirerek daha kişiselleştirilmiş tıp anlayışına yol açmıştır. Bu gelişmeler, özellikle birçok çocuk cerrahisi alanında cerrahi uygulamaları yadsınamaz bir şekilde geliştirmiştir. Bununla birlikte, dünya

genelinde, özellikle de gelişmekte olan ülkelerde, hekimler ve akademisyenler arasında bu gelişmeler hakkında daha fazla bilgi sahibi olunması gerekmektedir.

Erken tanı ve sonuçları öngörmedeki avantajları nedeniyle biyobelirteçlerin kullanımı giderek artmaktadır. Bu nedenle, birçok çalışma, çocuk cerrahisi vakaları da dahil olmak üzere hastalıklarda bazı biyobelirteçlerin kullanımını değerlendirmektedir. Çin’de yapılan bir çalışmada, biliyer atrezi (BA) için bir biyobelirteç olarak plazma amiloid-beta seviyeleri (Aβ42/Aβ40) ve bunun hepatik disfonksiyonlarla korelasyonu analiz edilmiştir. Aβ42/Aβ40’ın kolestatik için iyi bir gösterge olduğunu ancak BA ve BA olmayanları ayırt etmek için yeterli olmadığını bulmuşlardır. γ-glutamil transpeptidaz (GGT) ve bir başka karaciğer fonksiyon parametresi ile kombine edilmelidir. Bu, BA’nın doğrulanması için erken intraoperatif kolanjiyografi ve daha iyi sonuçlar için erken tedavi sağlayacaktır.²

Pediyatrik vakalarda lezyonların uygun şekilde görüntülenmesi, en uygun tedavinin değerlendirilmesi ve karar verilmesi için esastır. İngiltere’den bir çalışma, pediyatrik tiroglossal kanalda mikro-BT görüntülemenin kullanımını incelemiştir.³ Bu görüntülemenin, 3D görüntüleme özelliği nedeniyle geleneksel histopatolojik incelemeye görsel bir yardımcı olarak yardımcı olduğu bulunmuştur. Bir başka çalışmada, kolestatik sarılığın bir nedeni olarak biliyer atrezinin teşhisinde hepatik sintigrafinin doğruluğu değerlendirilmiştir. Bu yöntemin doğruluğunun hala sınırlı olduğu ve cerrahi eksplorasyonun altın standart olmaya devam ettiği sonucuna varmışlardır.⁴ Ayrıca, bir çalışmada akut pediyatrik travmada cilt korumasını değerlendirmek için indosiyanın yeşili (ICG) ile anjiyografi kullanıldığı bildirilmiştir. Bu tekniğin rekonstrüktif cerrahilerde deri flebi perfüzyonunun değerlendirilmesinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bu tekniğin postoperatif nekroz riskini azaltabileceğini ve akut pediyatrik travmada cilt koruyucu karar vermede uygulanabilir bir yardımcı teknik olabileceğini bulmuşlardır.⁵

Son yıllarda, pediyatrik vakalarda cerrahi ve cerrahi olmayan teknikler dünya çapında hızla gelişmiştir. Hollanda’da yapılan retrospektif bir çalışmada, kronik kabızlığı olan çocuklarda botulinum toksin enjeksiyonlarının kullanımı analiz edilmiştir. Botulinum toksininin, enjeksiyon öncesi basınç 70 mmHg’yi aştığında anal bazal basıncı önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır. Bununla birlikte, anal

bazal basıncın ciddi şekilde yükseldiği durumlarda rektal yıkama önerilmektedir. Total splenektomi, orta veya şiddetli herediter sferositozlu (HS) bir hastada en etkili tedavidir. Parsiyel splenik embolizasyon (PSE) dalağın işlevinin bir kısmını koruyabilen konservatif bir tedavidir. Tek bir merkezde yapılan retrospektif bir çalışmada, süper selektif PSE (SPSE) ve total splenektomi ile tedavi edilen HS vakaları gözden geçirilmiştir. SPSE’nin orta veya şiddetli pediyatrik HS’de güvenli ve etkili olduğunu bulmuşlardır; ancak daha fazla hastaya ve daha uzun takip sürelerine ihtiyaç vardır.⁶

Çocuk cerrahisi hastalarında cerrahi tekniklerle ilgili olarak, Ritz ve arkadaşları endoskopik özofageal vakum destekli kapatma (EVAC), Argyle™ Replogle Emme Kateteri (RSC) veya her ikisi ile tedavi edilen özofagus perforasyonu (EP) olan beş hasta bildirmiştir.⁷ Yaraları ve EP’lu yetişkin hastaları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan EVAC’ın pediyatrik EP için umut verici bir tedavi olduğu bulunmuştur.

Çin’deki bir başka vaka serisinde Huang ve arkadaşları, plevral ampiyemin tedavisinde uniportal video yardımcı torasik cerrahi (U-VATS) kullanılarak debridmanının pediyatrik evre II ve III ampiyem tedavisinde uygulanabilir ve etkili bir cerrahi teknik olduğunu bulmuşlardır. Bu teknik, düşük konversiyon riski ile daha kolay kullanım ve tam debridman sağlamaktadır.⁸

GELECEK

Protein düzeyindeki moleküler araştırmalar, organ nakilleri ve görüntüleme alanı klinik gelişimden sorumlu olacaktır. İnsan genomunun açıklanması artık pratik olarak tamamlanmıştır ve geçen yüzyılın sonunda 22. kromozomun tam dizilimi ve genetik haritası ortaya konulmuştur. Birçok hastalığın tedavisine ve önlenmesine yönelik yaklaşımımız, her bir genin yapısı ve işlevi hakkındaki bilgiye bağlı olacaktır. Fetal gelişim anormallikleri, DiGeorge sendromu, spinoserebellar ataksi ve kronik miyeloid lösemi de dahil olmak üzere 22. kromozomdaki genetik anormalliklerle ilişkili 27 hastalık olduğu bilinmektedir. Tümörler, kazalarla birlikte çocukluk çağındaki ölümlerin başlıca nedenleridir. Kanser hastalarının sayısının yüksek olması, tedavilerini bilimsel araştırmaların önceliklerinden biri haline getirmektedir. Gen terapisi onkoloji alanında yeni umutlar sunmaktadır.

Pediyatrik cerrahi tüm dünyada hızla gelişmektedir. Tanı ve cerrahi tedavide, minimal invaziv tekniklerin kullanımı ve robotik cerrahi gibi gelecekteki teknolojilere yönelik sonuçları tahmin etmek için biyobelirteçlerin kullanımı popülerlik kazanmaktadır. En son bilgilerle güncel kalmak, her klinisyen, araştırmacı ve akademisyen için nihayetinde hastaların refahı için en iyi yönetimi sağlayabilmek için gereklidir.

1. Büyükunal S.N.C Türkiye’de çocuk cerrahisi tarihçesi. Çocuk Cerrahisi Dergisi 24(2):55-66, 2010
2. Lyu H, Ye Y, Lui VCH, Wu W, Chung PHY, Wong KKY, Li HW, Wong MS, Tam PKH, Wang B. Plasma amyloid-beta levels correlated with impaired hepatic functions: An adjuvant biomarker for the diagnosis of biliary atresia. Front Surg. 2022 Sep 5;9:931637. doi: 10.3389/fsurg.2022.931637. PMID: 36132201; PMCID: PMC9483031.
3. Frauenfelder C, Shelmerdine SC, Simcock IC, Hall A, Hutchinson JC, Ashworth MT, Arthurs OJ, Butler CR. Micro-CT Imaging of Pediatric Thyroglossal Duct Cysts: A Prospective Case Series. Front Pediatr. 2021 Sep 7;9:746010. doi: 10.3389/fped.2021.746010. PMID: 34557462; PMCID: PMC8453197.
4. Chan WK, Chung PHY, Wong KKY. The Value of Hepatic Scintigraphy in the Diagnosis of Biliary Atresia. Front Pediatr. 2022 May 31;10:874809. doi: 10.3389/fped.2022.874809. PMID: 35712619; PMCID: PMC9194445.
5. Lyu H, Ye Y, Lui VCH, Wu W, Chung PHY, Wong KKY, Li HW, Wong MS, Tam PKH, Wang B. Plasma amyloid-beta levels correlated with impaired hepatic functions: An adjuvant biomarker for the diagnosis of biliary atresia. Front Surg. 2022 Sep 5;9:931637. doi: 10.3389/fsurg.2022.931637. PMID: 36132201; PMCID: PMC9483031.
6. Wang RJ, Xiao L, Xu XM, Zhang MM, Xiong Q. Super-Selective Partial Splenic Embolization for Hereditary Spherocytosis in Children: A Single-Center Retrospective Study. Front Surg. 2022 Feb 25;9:835430. doi: 10.3389/fsurg.2022.835430. PMID: 35284491; PMCID: PMC8913532.
7. Ritz LA, Hajji MS, Schwerd T, Koletzko S, von Schweinitz D, Lurz E, Hubertus J. Esophageal Perforation and EVAC in Pediatric Patients: A Case Series of Four Children. Front Pediatr. 2021 Aug 6;9:727472. doi: 10.3389/fped.2021.727472. PMID: 34458215; PMCID: PMC8386293.
8. Huang JX, Chen Q, Hong SM, Hong JJ, Cao H. Uniportal Thoracoscopic Debridement for Children With Refractory Pleural Empyema: Case Series of 21 Patients. Front Pediatr. 2021 Nov 24;9:777324. doi: 10.3389/fped.2021.777324. PMID: 34900876; PMCID: PMC8652197.

Nöroşirürjinin Son Yüzyıllık Gelişimi

ÖZET

Nöroşirürjinin son yüzyıllık gelişimi tam olarak Modern Nöroşirürji evresini kapsar. Burada da tüm bu gelişmelerin ilk kısmını Harvey Cushing dönemi gelişmeleri ve Yaşargil dönemi gelişmeleri olarak adlandırabiliriz. Bu iki nöroşirürjiyen lokal gelişmelerden öte, devrimsel anlamda nöroşirürjiyi ilerleterek, günümüz nöroşirürjisinin gelişmelerinin önünü açmışlardır.

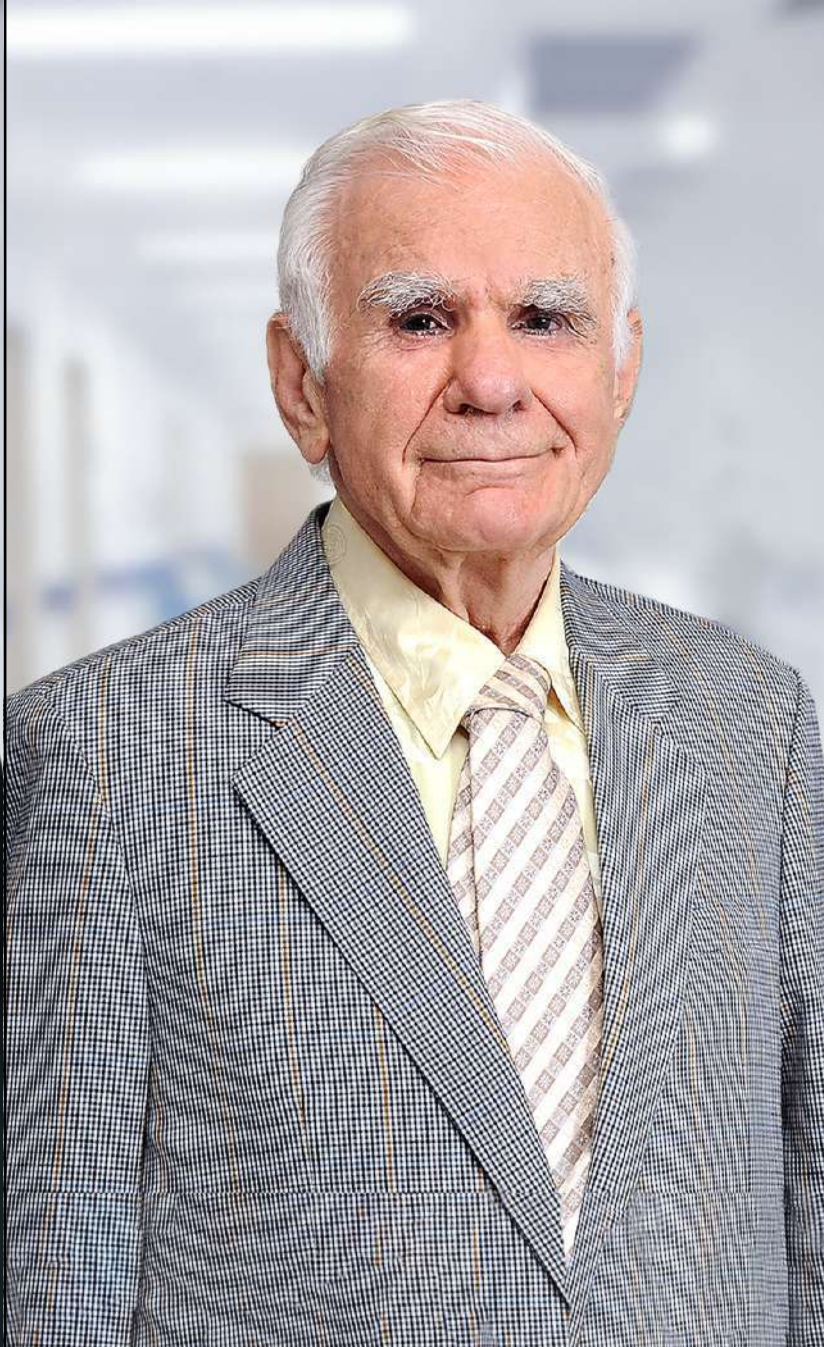
 ANAHTAR KELİMELEER: Nöroşirürji, gelişmeler, son yüzyıl, tarih



PROF. DR.

**Uğur
Türe**

uture@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

**Gazi
Yaşargil**

ahmet.kaya@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

**Ahmet Hilmi
Kaya**

aikaterini@yeditepe.edu.tr



DR. ÖĞR. ÜYESİ

**Aikaterini
Panteli**

MODERN NÖROŞİRÜRJİ ÖNCESİ DÖNEM

Özellikle 1800'lü yıllarda elde edilen verilere göre, nöroşirürjikal maksatlı girişimlerin Neolitik Çağ'a kadar dayandığını ileri sürmek mümkündür. Her ne kadar dini motivasyon gibi farklı amaçlarla da yapılmış olma ihtimali bulunmakla birlikte; o döneme ait trepinasyon (planlı şekilde kafatasına delik açıp uygulama) verileri, kuvvetle muhtemel ciddi baş ağrısı ve artmış kafa içi basıncından yakınan kişilere uygulanmıştır.^{1,2,3} Milattan önce (M.Ö.) 16. yüzyıl Eski Mısır Medeniyeti'ne ait olan ve Edwin Smith tarafından satın alınıp 1800'lü yılların ikinci yarısında yayınlanan Edwin Smith Cerrahi Papirüsü'nde net olarak kafa travması geçiren vakalar tariflenmiş ve trepinasyon yöntemi olarak bu vakalarda tedavi için önerilmiştir.^{1,4,5} M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat ve M.S. 1. yüzyılda Galen'in travma ve oluşan yara tariflemesi ve trepinasyonun hangi durumlarda kullanılacağını daha sistematik önermesi çok önemli aşamalar olmuştur.^{1,3,6} Ambroise Pare'nin 1500'lü yıllarda kafatası yaralanması ve beyin absesi ilişkisini anlayıp, doku debridmanı önermesi ve spinal deformitelerde ortezleri kullanmaya başlaması, Pervicall Pot'un 1700'lü yıllarda gerek kafatasında tüberküloza bağlı "Puffy tümör" ve gerekse omurgada yine Pott absesini tarifleyip abse drenajı uygulaması eski çağın bitip, modern nöroşirürjik çağa yaklaşımın habercisi olmuştur.^{1,7,8} Gerek Rönesans dönemi aydınlanması ve anatomistlerin eş zamanlı insan vücudunu sistematik keşfi ve gerekse 19. yüzyılın ortalarında, 1846 yılında eter ve bir sene sonrasında kloroformun gelişip cerrahide kullanılmaya başlaması nöroşirürji açısından da ateşleyici olmuş ve 1867'de Joseph Lister'in karbolik asit ile ilk antiseptiyi ortaya koyması uzun ve daha kapsamlı ameliyat yapabilmenin kapısını aralamıştır. Aynı dönemde, William MacEwen'in beyin tümörlerinde sistematik şekilde teşhis ve tedavi pratiği uygulaması, Victor Horsley'in epilepsi ve spinal tümör cerrahisini uygulaması, William Williams Keen'in sistematik şekilde yayınları ve ilk cerrahi ders kitabı olan "American Text-Book of Surgery, 1892" için editörlük yapması Modern Nöroşirürji'ye geçişin yolunu açmıştır.^{1,9,10,11,12}

MODERN NÖROŞİRÜRJİ DÖNEMİ

Aslında modern anlamda nöroşirürji pratiği, kabaca son yüzyıllık dönemi kapsamakta olup, son yüzyıllık gelişmeden

bahsettiğimizde aynı zamanda modern nöroşirürji döneminden bahsetmiş oluruz.

Bu yüz veya kabaca yüz yirmi yıllık dönemde, her ne kadar çok fazla merkezde çok farklı pratikler ve çalışmalar sonucunda sayısız yenilikler ortaya çıkmış olsa da, genel anlamda devrimsel nitelikte nöroşirürjinin bu dönemde evrilmesi iki büyük nöroşirürjiyen tarafından çığır açan uygulamaları ve verdikleri ilham sayesinde olmuştur diyebiliriz. Bu iki nöroşirürjiyen kabaca birbiri ardına bu modern nöroşirürji dönemini yarı yarıya paylaşırlar. İlk yarı dönem Harvey Cushing sayesinde ortaya çıkan atılımları kapsarken, ikinci dönem Gazi Yaşargil sayesinde ortaya çıkan atılımları kapsar.^{13,14} Dolayısı ile son yüzyıl modern dönemi, öncelikle Cushing ve Yaşargil dönemi olarak adlandırarak tariflendiği taktirde modern nöroşirürjinin evrimi bütünü ile anlaşılmış olur.

CUSHİNG DÖNEMİ

Harvey Cushing (1869-1939), Johns Hopkins Hastanesi'nde (Baltimore) çalışmış ve nöroşirürji konusunda birçok alanda yenilikler yapmıştır. Daha 1990'lü yılların başlarında pnömatik kafa etrafına oturan turnike tasarlayarak ameliyatta kan kayıplarının azaltılarak daha kapsamlı ameliyat yaklaşımlarının yapılmasını sağlamıştır. Daha sonra bu fikri geliştirerek hemostatik (kanama durdurucu) klemler tasarlamış ve rutin kullanılmasını sağlamıştır.¹ Ameliyathanede aspiratör mekanizmasının modern şekilde uygulanmasını sağlayarak cerrahi alanın daha net gözlemlenmesi ve müdahalesini mümkün kılmıştır. Ayrıca ameliyat esnasında nabız, solunum ve kan basıncı monitörizasyonu gibi hayati fonksiyonların gözlemlenmesini sağlaması da devrim niteliğinde bir buluşudur.^{1,13} Hipofiz bezi ile ilgili çalışmaları ve beyin tümörlerini kapsamlı şekilde sınıflandırması ve cerrahi birikimi modern nöroşirürjinin kapsamlı sistematik konularının başlangıcı olmuştur. Tam olarak tarif etmek gerekirse, cerrahi alanın kanama kontrolü ve daha tatmin edici görülebilmesi, hastanın monitörüze edilerek daha güvenli bir şekilde ameliyat edilmesi gibi ameliyathane şartlarını sürekli destekleyerek, kapsamlı şekilde nöroşirürjikal girişimleri sağlayarak, nöroşirürjikal girişimlerin standardını ve sistematik yapılmasını sağlamıştır.^{1,13,15,16,17,18} Sonuç olarak bütün bu çabalar çok sayıda yetiştirdiği nöroşirürjiyen üzerinden geleneksel

şekilde sistematik bir eğitim sürecini doğurmuş ve Cushing nöroşirürji için adeta bir okul olmuştur.

YAŞARGİL DÖNEMİ

Gazi Yaşargil 1924 yılında Lice'de doğmuş, Basel Üniversitesi'nde modern nöroşirürjinin kapılarını adeta geleceğe açmıştır.^{13,19,20,21} Mikronöroşirürji terimi Yaşargil'in devrim niteliğinde çığır açtığı gelişmeleri özetlemek için kullanılabilir fakat kapsamına ve etkisine bakıldığında bu özet aslında içinde sayılamayacak kadar çok ilkleri barındırır. Çünkü Yaşargil, cerrahi mikroskopu bir kullanım alanı olarak nöroşirürjiye sunarken eşine az rastlanır, büyüleyici derecede kapsamlı bir emek ve felsefe gerektiren bir sistem ortaya koymuştur. Beynin mikrocerrahi anatomisini, sisterna (sarnıç), araknoid zar, damar, kafatabanı ve yüzeyinden en derin yapısına kadar bir laboratuvar düzeni altında sistematik bir şekilde geçmiş bilgilerle sentezleyip mikrocerrahi için sağlam ve sistematik bir temel sağlarken, cerrahi mikroskopu nöroşirürji girişimi için uygun altyapı ile desteklemiş, sinir sistemine mikrocerrahi girişimi uygulamış ve aynı zamanda, sayılamayacak kadar çok mikrocerrahi aletleri geliştirmiştir. Bu eş zamanlı gelişim, merkezi sinir sistemi cerrahisinde adeta her saklı bölgeye ulaşılmayı ve ulaşırken de sinir dokunun korunmasını sağlamıştır. Bu yaklaşım, beyin tümörlerinden tutun, beyin damar yapısı patolojileri ve derin yapılarla epilepsi kaynaklı alanlara kadar ulaşıp ameliyatın gerçekleştirilebilmesini sağlamıştır. Daha önce cerrahi girişimle ulaşılabilmemesi mümkün olmayan sinir sistemi kısımları ulaşılabilir hale gelmiş, ama sadece ulaşılacakla kalmayıp, oluşması mecburi sonuç gibi kabul edilen komplikasyon ve olumsuz etkiler olmadan da gerçekleştirilebileceği ortaya çıkmıştır. Bu çığır açan, bütünü ile sistematik yaklaşım, doğal olarak birçok nöroşirürjikal tedavi edilemez kavramını, edilebilir olarak değiştirirken, cerrahi sonrasında beklenen ölüm ve sakatlık oranını adeta sihirlili bir dokunuş gibi büyüdü şekilde düşürmüştür. Yaşargil bu çok kapsamlı çabayı gerçekleştirirken, adeta bütün aşamaları gerek görsel ve gerekse kapsamlı yazı ile doküman etmiş, en ayrıntılı şekilde bütün dünya nöroşirürji camiası ile paylaşım aşamasında da gecikmemiştir. O artık sadece kendisini ziyaret edebilen nöroşirürjiyenlerin değil, kapsamlı paylaşımlarını takip eden yeryüzündeki her nöroşirürjiyen için adeta bir okul olmuştur. En eski çağlardan günümüze

kadar, nöroşirürji tarihinde sayısız, çok değerli büyüklerin çabaları ile ışık saçarak görünmeyeni aydınlatıp görünür kılabilirdiğini düşünürsek eğer, Yaşargil'in nöroşirürjiye olan etkisini gün ışığı olarak tarif edebiliriz ve artık kararlı döngüsel bir aydınlığın varlığı anlamına gelmektedir.

1910

P'Espinasse hidrosefalide endoskop kullandı.

1918

Dandy ilk ventrikülografiyi gerçekleştirdi takip eden yıllarda pnömoensefalografiyi uyguladı.

1923

Guiot endoskopik ventrikülostomi

1926

Serebral anjiyografi Moniz tarafından uygulandı.

1932

Mixter & Barr ilk lomber diskektomi

1937

Dandy ilk anevrizma obliterasyonu

1938

McKenzie ilk hemisferektomi

1944

Briggs ve Milligan posterior lomber interbody füzyon tekniğini yaptı.

1947

Spiegel ve Wycis ilk stereotaktik çerçeveyi geliştirdi.

1953

Harrington ilk spinal enstrümantasyonu gerçekleştirdi.

1959

Boucher ilk pedikül vidasını yerleştirdi.

1957

Penfield Rasmussen motor ve duyu homonkulus

1958

Cloward anterior servikal yaklaşımı tanımladı.

1960'LI YILLARDA

Bilgisayarlı Tomografi ve Ultrasonun kullanıma girmesi

1960 SONRASINDA

Yaşargil'in Mikronöroşirürji disiplini ortaya koyması ile birlikte köklü değişiklikler. Bunlar mikrocerrahi aletler, modern anevrizma klempleri gibi gelişmeleri de içerir.

1974 SONRASINDA

Manyetik Rezonans Görüntüleme'nin ortaya çıkması

1968

Leksell ve Larsson ilk Gamma Knife ile radyocerrahi uygulamayı gerçekleştirdi.

1987

Benabid ve ark. ilk derin beyin stimülasyonunu hareket bozukluğu cerrahisinde kullandı.

Sonrasında radyolojide ve dijital görüntülemelerde gelişen teknikler, endoskopik cerrahinin genel seyri ve nöromonitorizasyondaki çok kaynaklı gelişmeler çok yönden toplu gelişmeleri sağlamış ve bu günlere gelinmiştir.

1. Wiswanathan S. The History of Neurosurgery. 1995. Thesis. Rochester Institute of Technology. Accessed form.
2. Benton, Paul and Hemlett, John H., Surgery Through the Ages. Hastings House Publishers, New York, NY, 1944.
3. Majno, Guido, The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World. Harvard University Press, Cambridge, MA, 1975.
4. Helgason, Cathy M., "Commentary on the Significance for Modern Neurology of the 17th Century B.C. Surgical Papyrus," The Canadian Journal of Neurological Sciences, v. 14, Nov. 1987, p. 560-563
5. Hughes, J., "The Edwin Smith Surgical Papyrus: An Analysis of the First Case Reports of Spinal Cord Injuries." Paraplegia, v. 26, Apr. 1988, p. 71-82
6. Margotta, Robert, The Story of Medicine. Golden Press, New York, NY, 1967.
7. Sachs, Ernest, The History and Development of Neurological Surgery. Paul B. Hoeber, Inc., New York, NY, 1952.
8. Flamm, Eugene S., "Percivall Pott: an 18th century Journal of Neurosurgery, v. 76, Feb. 1992, p. 319-326
9. Bingham, William F., "W.W. Keen and the Dawn of American Neurosurgery," Journal of neurosurgery, v. 64, May, 1986, p. 705-712
10. Bucy Paul C, "Scotland: The Birthplace of Surgical Neurology." Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, v. 48, Oct. 1985, p. 965-976
11. Stone, James L., "W.W. Keen: America's Pioneer Neurological Surgeon," Neurosurgery, v. 17, Dec. 1985, p. 997-1007
12. Zimmerman, Leo M., and Veith, Ilza, Great Ideas in the History of Surgery. Dover Publications Inc., New York, NY, 1967.
13. Laws ER Jr. Neurosurgery's man of the century: Harvey Cushing--the man and his legacy. Neurosurgery. 1999 Nov;45(5):977-82.
14. Tew JM Jr. M. Gazi Yaşargil: Neurosurgery's man of the century. Neurosurgery. 1999 Nov;45(5):1010-4.
15. Cushing H. Studies in Intracranial Physiology & Surgery. London: H. Milford, Oxford University Press; 1926.
16. Bailey P, Cushing H. A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1926
17. Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas, Their Classification, Regional Behavior, Life History and Surgical End Results. Springfield, Ill: Charles C Thomas; 1938.
18. Cushing H. The Pituitary Body and Its Disorders, Clinical States Produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1912
19. Krayenbühl H, Yasargil MG. Die Anwendung des Mikroskopes bei Operationen des Zentralnervensystems [Use of the microscope in surgery of the central nervous system]. Praxis. 1968 Feb;57(7):214-7. German. PMID: 4298906.
20. Yasargil MG. Die Bedeutung der Mikrochirurgie in der Hirnchirurgie [Significance of microsurgery in brain surgery]. Dtsch Med Wochenschr. 1969 Jul 18;94(29):1496-7. German. doi: 10.1055/s-0028-1110289. PMID: 5791906.
21. Yaşargil MG, Krayenbühl H. The use of the binocular microscope in neurosurgery. Bibl Ophthalmol. 1970;81:62-5. PMID: 5452346.
22. Yasargil MG, Krayenbühl HA, Jacobson JH 2nd. Microneurosurgical arterial reconstruction. Surgery. 1970 Jan;67(1):221-33. PMID: 5409859.

- 23.** Yaşargil MG. Intracranial microsurgery. Proc R Soc Med. 1972 Jan;65(1):15-6. PMID: 4536915; PMCID: PMC1644318.
- 24.** Yasargil MG, Kasdaglis K, Jain KK, Weber HP. Anatomical observations of the subarachnoid cisterns of the brain during surgery. J Neurosurg. 1976 Mar;44(3):298-302. doi: 10.3171/jns.1976.44.3.0298. PMID: 1082498.
- 25.** Simpson D. Neurosurgery in the age of Cushing: the achievement of Leonard Lindon. ANZ J Surg 2012;82(05):311-317. Doi: 10.1111/j.1445-2197.2012.06027
- 26.** Nanda A, Filis A, Kalakoti P. Mythological and Prehistorical Origins of Neurosurgery. World Neurosurg 2016;89:568-573.
- 27.** Rutka JT. Discovering neurosurgery: new frontiers. J Neurosurg 2011;115(06):1053-1066. Doi: 10.3171/2011.9.JNS111038
- 28.** Kirkpatrick DB. The first primary brain-tumor operation. J Neurosurg. 1984 Nov;61(5):809-13. doi: 10.3171/jns.1984.61.5.0809. PMID: 6387062.
- 29.** Truumees E. A history of lumbar disc herniation from Hippocrates to the 1990s. Clin Orthop Relat Res. 2015 Jun;473(6):1885-95. doi: 10.1007/s11999-014-3633-7. PMID: 24752913; PMCID: PMC4418987.
- 30.** Kabins MB, Weinstein JN. The History of Vertebral Screw and Pedicle Screw Fixation. Iowa Orthop J. 1991;11:127-36. PMCID: PMC2328959.

Tıbbi Farmakolojide Son Dönemdeki Gelişmelere Örnek: Preklinik Hayvan Çalışmalarında Alternatif In-Silico ve Mikroakışkan Yöntemler

ÖZET

Bu bölümde, ilaç geliştirmede prelinik çalışmalarda yapılan hayvan deneylerine alternatif olabilecek yöntemler özetlenecek, kişiye özel ilaç geliştirme basamaklarında yerini almış in-silico ve mikroakışkan teknolojilerine daha geniş kapsamda yer verilecektir. Prelinik in-silico çalışmalarda biyoinformatik, sanal-tarama, öncü ilaç keşfi ve optimizasyonu, ilaç metabolitlerinin tayini ve farmakokinetik ADME-T hesaplamaları hayvan deney sayılarını önemli ölçüde azaltmıştır. Mikroakışkan yöntemi üzerine kurulan çipte-organ teknolojisi kök hücrelerden türetilmiş farklı organ platformlarında ilaçların farmakokinetik ADME-T özelliklerinin belirlenmesine imkan tanımaktadır. Gelecekte, çipte-organ teknolojisinin tamamıyla hayvan deneylerinin yerini alması yolundaki çalışmalar hızla devam etmektedir.

 ANAHTAR KELİMELELER : in-silico, çipte-organ (organ-on-a-chip), farmakokinetik-toksikoloji, farmakodinami, hayvan deneyleri



PROF. DR.

Mehveş Ece
Genç



egenc@yeditepe.edu.tr



DR. ÖĞR. ÜYESİ

Emine Nur
Özdamar



nur.ozdamar@yeditepe.edu.tr



DR. ÖĞR. ÜYESİ

Ahmet Cenk
Andaç



cenk.andac@yeditepe.edu.tr

GİRİŞ

İlaç geliştirme sürecinde klinik çalışmalara başlamadan önce, pre-klinik çalışma fazında çeşitli terapötik bileşikler hayvanlarda test edilir. Terapötik bileşik adaylarının çok fazla olması hayvan deneyleri sayısını da arttırmaktadır. Hayvanların bilimsel deneylerde maruz kaldıkları olumsuz koşullar etik konuları da ön plana çıkarmaktadır. Buna ek olarak, bilimsel çalışmalarda hayvan deneylerinin emek ve maliyetinin yüksek olması, oldukça zaman alması, insan fizyolojisini birebir yansıtmaması gibi olumsuzluklar, hayvan deney sonuçlarının ne oranda klinik çalışmalara taşınması hususunda günümüzde etik dışı konulu tartışmalara yol açmaktadır. Etik kurallar hayvan deneylerinde sayının azaltılmasını, hayvanın maruz kaldığı acı ve şartların iyileştirilmesini ve mümkünse hayvan deneylerinin alternatif deneyler ile değiştirilmesini gerektirmektedir. Hayvan deneylerindeki olumsuzlukların azaltılması için günümüzdeki bilimsel çalışmalar insan fizyolojik ortamlarını daha iyi taklit edebilecek farklı bilimsel metotların geliştirilmesi çabasını göstermektedir.

Bu bölümde, alanlarında oldukça ilerleme kaydeden in-silico ve organ-on-a-chip (çipte organ)¹ metotlarından bahsedilecektir. Bilgisayar destekli ilaç geliştirme ve modern çipte organ metotlarının beraber kullanımının gelecekte hayvan deneylerini önemle azaltacağı görüşü oldukça fazladır. Özellikle, OoC için 2016 Dünya Ekonomik Forumu'nda (The World Economic Forum) dünyanın en iyi on teknoloji arasında yer verilmesi konunun önemini bir kez daha arz etmektedir.²

HAYVAN DENEYLERİNİN YERİNİ ALABİLECEK GELİŞMEKTE OLAN METOTLAR

Preklinik çalışmalarda, ilaçların farmakokinetik (absorpsiyon/dağılım/metabolizma/eliminasyon)-toksikoloji (ADME-T) ve farmakodinami (FD) çalışmaları çok önemli olup, yakın bir zamana kadar bu çalışmaların hayvanlarda en az iki türde yapılması³, A.B.D.'de Food and Drug Administration (FDA) biriminin bu ilaç adayına klinik çalışmalara başlama onayını vermesi için gerekmektedir.⁴ Ancak genetik farklılıklardan dolayı ilaçların terapötik ve toksik etkileri türler içinde ve türler arası değişiklikler göstermektedir. Genomik farklılıklar sebebi ile, hayvan çalışmalarında elde edilen sonuçlar çoğu zaman klinik çalışmalar ile birebir örtüşmemektedir. İlacın metabolizmasından sorumlu metabolik yollar

(mesela; sitokrom P450 enzimleri) ve metabolizma hızları türler arasında değişiklikler göstermektedir ki bu da çoğu zaman başarısız klinik çalışmalarına sebep olmaktadır.⁵ Bu sebeple, son zamanlarda hayvan deneylerinden farklı yöntemlerle ADME-T ve FD çalışmalarına etik kurallar müsaade etmektedir.⁴

Günümüzde farmakoloji ve ilaç geliştirme alanlarında hayvan deneylerine alternatif olarak bilgisayar destekli ilaç geliştirme (BDİG) programları, insan hücre hatları ve doku kültürleri alanlarında oldukça ilerlemeler kaydedilmiş ve bu yöntemlerle elde edilen veriler klinik çalışmalara daha yakın sonuçlar göstermektedir. Elde edilecek sonuçlar gerçeğe çok yakın olduğu sürece, uygun olabilecek her bir preklinik yöntem (mesela; fizyokimyasal teknikler, mikrobiyolojik sistemler, kök hücreler, DNA çipleri, microfluidics çipler, bitkilerde metabolizma çalışmaları, epidemiyolojik çalışmalar, biyoinformatik, yapay-zeka ve derin-öğrenme, vb.) hayvan deneyleri yerine kullanılabilir. ⁶

BDİG programları ile yapılan sanal ilaç taramaları ve in-silico ADME-T çalışmaları hem hayvan deney sayısını azaltmakta, hem ilaç geliştirme sürecini hızlandırmakta ve hem de deneysel maliyetleri önemle düşürmektedir.⁶ Günümüzde, kolajenli insan dermal fibroblastlarında oluşan 3 boyutlu deri modelleri toksik kimyasalların deride çalışması için uygun bir model haline gelmiştir.⁷ Takip eden başlıkta, günümüz farmakoloji ve ilaç geliştirme teknolojilerinde

yerini almış in-silico ve organ-on-a-chip (çipte organ, kısaca "OoC")¹ metotlarından bahsedilecektir.

IN-SILICO (HESAPLAMALI) VE ORGAN-ON-A-CHIP (ÇİPTE ORGAN) METOTLARI

Bir ilaç adayının klinik çalışmalara onay alabilmesi için öncelikle preklinik deneysel çalışmalarda başarılı olması gerekir. Preklinik çalışmalarda ilaç olması muhtemel öncü bir molekülün (lead) bir molekül kütüphanesinden deneysel olarak taranıp (high-throughput screening) belirlenmesi oldukça zahmetli ve pahalı bir süreçtir. Bu ilaç geliştirme basamağını hızlandıran ve maliyeti onlarca katlarıyla düşüren in-silico virtual screening programları geliştirilmiş ve artık günümüzde aktif bir şekilde kullanılmaktadır. Pyrx⁸ gibi Virtual screening programları DOCK programlarını aktif bir şekilde kullanılmaktadır. Temel olarak, DOCK programları reseptör yapı-tabanlı (structure-based) ilaç geliştirme aşamasında küçük bir molekülü makromolekülün (host molekül, protein, DNA/RNA vb.) bağlanma bölgesine konuşturarak ve ligand-reseptör etkileşiminden kaynaklanan bir bağlanma enerjisi (ΔG) hesaplar. En uygun DOCK programları arasında Autodock_vina⁹ programı günümüzde oldukça fazla literatürde yerini almıştır. Virtual screening yönteminde ise kütüphanedeki bütün küçük moleküller (bu sayı yüzbinlerce ve daha fazlası da olabilir) makromolekülün bağlanma bölgesine DOCK edilir, her bir

molekül için bağlanma enerjisi hesaplanır ve en iyi bağlanan moleküller sıralanarak seçim yapılır.

Farmakokinetik ADME-T parametrelerinin tayini çalışılan ilacın etkisini (efficacy) belirlemede rol oynar. Swiss-ADME¹⁰ ve VolSurf+ gibi ADME-T programları ilaçların insandaki gastro-intestinal absorpsiyonu, kan-beyin-bariyeri geçirgenliği, deri geçirgenliği, oral-biyoyararlanımı, karaciğer enzim (ctP450) toksisitesi, p-glikoprotein inhibisyonu gibi önemli in-silico ADME-T parametrelerinin belirlenmesinde rol oynarlar. Ayrıca, bir ilaç adayının sadece kendisi değil insan vücudunda oluşabilecek metabolitlerinde ADME-T özelliklerinin incelenmesi öncü (lead) bir ilaç adayı belirleme sürecini hızlandırır. Biotransformer programı¹¹ küçük molekül metabolitlerinin tahmininde oldukça başarılıdır. Metabolitlerinin de güvenli olduğu yüksek bağlanma afiniteli bir grup öncü ilaç adayları arasında bir seçim yapmak in-silico ortamında moleküller dinamik (MD) hesaplamaları sonrasında afinite hesaplamaları yapılmasını gerektirir.¹² Fizyolojik koşullar altında makromolekül-ligand komplekslerinin sulu çözelti yapılarının simülasyonu için deneysel değerlere çok yakın sonuçlar veren force-field parametrelerinin kullanılması gerekir. Bu doğrultuda, MD simülasyonları için en uygun programlar arasında AMBER [www.ambermd.org] ve CHARMM [www.charmm.org] program paketleri gösterilebilir. Deneysel sonuçlara çok yakın in-silico afinite hesaplamaları MM-PBSA (Molecular Mechanics-Poisson Boltzmann Surface

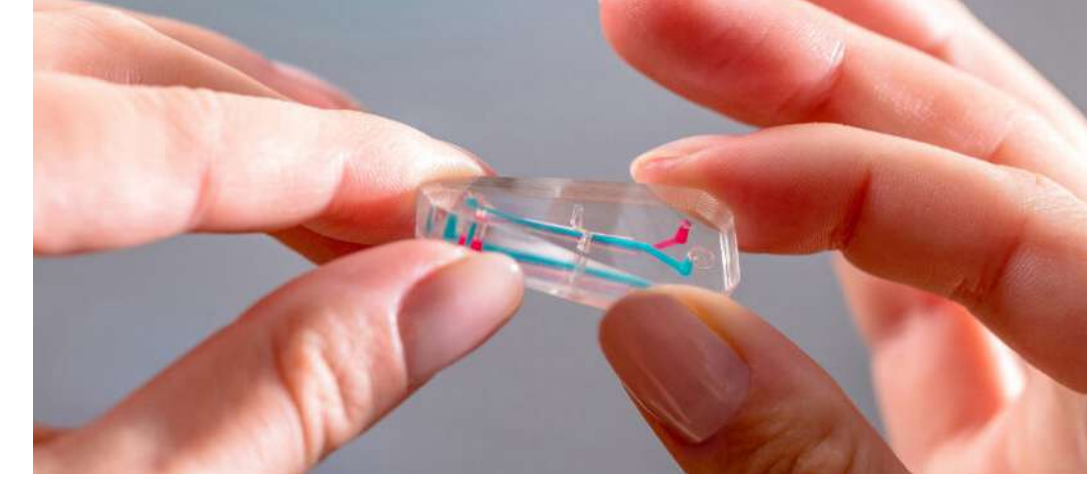
Area) programı ile yapılabilmektedir. MM-PBSA, MD simülasyon trajektöründen 100 numune alır, her bir numune için termodinamik parametreleri hesaplar ve sonuçta ortalama ΔG_0 , ΔH_0 , ΔS_0 , ve Kd (ayırışma sabiti) değerlerini verir.¹²

Preklinik hayvan çalışmalarına başlamadan önce, in-silico afinite sonuçlarına göre aday öncü molekül(ler) için in-vitro afinite deneylerinin gerçekleştirilmesi hem in-silico sonuçlarının teyit edilmesi için ve hem de farmakodinami çalışması açısından önemlidir. Yapı-tabanlı ilaç geliştirme söz konusu olduğunda, deneysel afinite tayini için hedef makromolekülün fiziksel olarak deneyde var olması gerekir. Günümüzde, SPR (surface plasmon resonance), spektroskopik ve kromatografik gibi farklı yöntemler olmasına rağmen, bu yöntemlerden daha yüksek hassasiyetle çalışan izotermal titrasyon kalorimetri (ITC) yönteminin deneysel afinite hesaplamalarında kullanılması literatürde oldukça yaygın hale gelmiştir.

Preklinik in-vitro farmakokinetik (ADME-T) çalışmaları son yıllarda mikroakışkan (microfluidics) sistemlerde uygulanmakta olup, bu mikrosistemlerin gelecekte tamamıyla hayvan deneylerinin yerini alacağı öngörülmektedir. Bu mikroakışkan sistemlerin en açıklayıcı örneği 2022 yılında Nature Reviews¹ dergisinde yayınlanmış olup, organ-on-

a-chip (çipte organ, kısaca "OoC") teknolojisi hakkında detaylı bilgi verilmektedir. Temel olarak, OoC teknolojisi hücre-dışı matris içeren 2 boyutlu bir membranda kültür edilmiş hücrelerin ve/veya parenkim içeren 3 boyutlu mikroorganların polidimetilsiloksan (PDMS)¹³/termoplastik¹⁴/3B-yazıcı reçinesi¹⁵/cam¹⁶ plaka (çip) kuyucuklarında yetiştirilmesi üzerine dayanır (Şekil 1). Birbirlerine küçük kanallar ile kenetli OoC kuyucuklarında kültür edilen hücreler için 3 boyutlu fizyolojik sıvı ortamı oluşturularak hücrelerinin biyolojik ortamdaki organ/doku hücreleri gibi davranması sağlanır. Bu sayede mikrohücre kültürünü besleyen mikroçevrede hücreler arası etkileşimin, kimyasal ve elektriksel iletişimin olması sağlanmaktadır. OoC teknolojisi tekli-çipte-organ sistemi (single-OoC) yanında çoklu-çipte-organ (multi-OoC) sistemlerinin de çalışmasına imkan tanımaktadır, böylece farklı organ mikrosistemleri arasında metabolit ve sinyal molekül alış-verişi sağlanmaktadır¹. Daha da iyisi, bir hastadan elde edilecek indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC) farklılaştırılarak OoC'de uygulanabildiği için¹⁷⁻¹⁹ bu teknoloji ile farklı hastalık fenotiplerinde kişiye-özel ilaçların farmakokinetik etkilerinin çalışmasına da imkan tanımaktadır.²⁰ Bu bağlamda, mikroakışkan teknolojisi ticarileştirilmiş, Emulatebio Inc. (<https://emulatebio.com>)

ve uFluidix Inc. (<https://www.ufluidix.com>) firmaları kalp, beyin, barsak, böbrek, karaciğer, akciğer için tekli/çoklu çipte-organ ürünlerini satışa sunarak preklinik testlerde ADME-T çalışmalarına imkan tanımaktadır.



Şekil 1. Emulatebio Inc. firmasının ürettiği polidimetilsiloksan (PDMS) çipte-organ plakası (<https://emulatebio.com>).

SONUÇ

İlaç ve sağlık alanındaki yeni düzenlemeler ve kanunlar ilaçların preklinik farmakokinetik ADME-T özelliklerinin test edilmesi için hayvan dışı modellerin kullanılmasına izin vermektedir. Multidisipliner çalışma ortamlarında özellikle kişiye-özel ilaç geliştirilmesi için yeni preklinik test metotları ticarileştirilecek duruma getirilmiştir. Bu bağlamda, in-silico ve OoC teknolojileri önemli ilerlemeler kaydederek günümüzde kayda değer ölçüde hayvan deneylerini azaltmış ve özellikle OoC teknolojilerinin yakın bir gelecekte tamamıyla hayvan deneylerinin yerini alması öngörülmektedir.

1. Leung CM, Haan P, Ronaldson-Bouchard K, Kim G-A, Ko J, Rho HS, Chen Z, Habibovic P, Jeon NL, Takayama S, Shuler ML, Vunjak-Novakovic G, Frey O, Verpoorte E, Toh Y-C. A guide to the organ-on-a-chip. *Nature reviews (Methods Primers)* 2022;2:33.
2. World Economic Forum. Top 10 emerging technologies of 2016. World Economic Forum <https://www.weforum.org/reports/top-10-emerging-technologies-of-2016>
3. Li Y, Meng Q, Yang M, Liu D, Hou X, Tang L, Wang X, ve ark. Current trends in drug metabolism and pharmacokinetics. *Acta Pharm. Sin. B* 2019;9(6):1113e1144.
4. Doke SK, Dhawale SC. Alternatives to animal testing: a review. *Saudi Pharmaceut. J.* 2015;23(3):223e229.
5. Knight A. Non-animal methodologies within biomedical research and toxicity testing. *ALTEX* 2008;25(3):213-231
6. Andrade EL, Bento AF, Cavalli J, Oliveira SK, Freitas, CS, Marcon R, Schwanke RC, Siqueira JM, Calixto JB. Non-Clinical studies required for new drug development e part I: early in silico and in vitro studies, new target discovery and validation, proof of principles and robustness of animal studies. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2016;49(11):1e9
7. Carlson MW, Alt-Holland A, Egles C, Garlick JA. Three-dimensional tissue models of normal and diseased skin. *Curr. Protoc. Cell Biol.* 2008;23(1):1e7
8. Dallakyan S, Olson AJ. Small-Molecule Library Screening by Docking with PyRx. *Methods Mol Biol.* 2015;1263:243-50] veya Raccoon [Forli S, Huey R, Pique ME, Sanner MF, Goodsell DS, Olson AJ. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols* 2016;11:905-91
9. Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling. J. Chem. Inf. Model.* 2021;61(8):3891-3898
10. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* 2017;7:4271
11. Djoumbou Feunang Y, Fiamoncini J, de la Fuente AG, Manach C, Greiner R, Wishart DS. BioTransformer: A Comprehensive Computational Tool for Small Molecule Metabolism Prediction and Metabolite Identification. *Journal of Cheminformatics* 2019;11:2
12. Andac CA, Çakmak O, Ökten S, Çağlar-Andac S, Işıldak İ. In-silico Pharmacokinetic and Affinity Studies of Piperazine/Morpholine Substituted Quinolines in Complex with GAK as Promising Anti-HCV Agent. *Journal of Computational Biophysics and Chemistry* 2021; 20(8):869-879
13. Osaki T, Uzel SGM, Kamm RD. On-chip 3D neuromuscular model for drug screening and precision medicine in neuromuscular disease. *Nat. Protoc.* 2020;15:421-449
14. Poussin C, Kramer B, Lanz HL, Van den Heuvel A, Laurent A, Olivier T, Vermeer M, Peric D, Baumer K, Dulize R, Guedj E, Ivanov NV, Peitsch MC, Hoeng J, Joore J. 3D human microvessel-on-a-chip model for studying monocyte-to-endothelium adhesion under flow – application in systems toxicology. *Altex* 2020;37:47-63
15. Mori N, Morimoto Y, Takeuchi S. Skin integrated with perfusable vascular channels on a chip. *Biomaterials* 2017;116:48-56
16. Asif A, Kim K, Jabbar F, Kim S, Choi KH. Real-time sensors for live monitoring of disease and drug analysis in microfluidic model of proximal tubule. *Microfluid. Nanofluidics* 2010;24:1-10
17. Ramme AP, Koenig L, ve ark. Autologous induced pluripotent stem cell-derived four-organ-chip. *Future Sci. OA* 2019;5(8):FS0413
18. Sances S, ve ark. Human iPSC-derived endothelial cells and microengineered organ-chip enhance neuronal development. *Stem Cell Rep.* 2018;10:1222-1236
19. Rowe RG, Daley GQ. Induced pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. *Nat. Rev. Genet.* 2019; 20:377-388.
20. Ronaldson-Bouchard K, Teles D, ve ark. Inter-organ chips with matured tissue niches linked by vascular perfusion. *Nat. Biomed. Eng.* 2022; 6(4):351-371

Tıbbi Genetiğin Son Yüzyılı

ÖZET

19. yüzyılda Gregor Mendel'in çaprazlama deneyleri ile ilk adımı atılan genetik bilimi 20. yüzyılda genetiğin tüm alanlarında geliştirilen teknolojilerle büyük gelişme kaydetmiştir. Günümüzde yaklaşık 6000 genetik hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıkların yaklaşık 600'ü için biyoteknolojik ürünler ve ilaçlar klinikte uygulanmaya başlanmıştır. Geliştirilen yeni teknolojiler ve bunların tıbbi genetiğe sağladığı avantajlar son yüzyılda, özellikle de son yirmi yıl içerisinde önemli ölçüde artmıştır. Bu bölümde, tıbbi genetik alanında son yüzyılda gerçekleşen gelişmeler, moleküler genetik, sitogenetik ve genetik mühendisliği ürünleri açısından değerlendirilerek, günümüzdeki durumu sunulacaktır.

 ANAHTAR KELİMELEER: Genetik hastalıklar, moleküler genetik, sitogenetik, gen terapileri



PROF. DR.

Altay Burak
Dalan



abdalan@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Ömer Faruk
Bayrak



ofbayrak@yeditepe.edu.tr



DOÇ. DR.

Ayşegül
Kuşkucu



aysegul.kuskucu@yeditepe.edu.tr



ÖĞR. GÖR.

Didem
Seven



didem.seven@yeditepe.edu.tr

SİTOGENETİK

Tıpta genetik biliminin yeri ve önemini anlayabilmek için insan genomunu oluşturan DNA'da kodlanmış bilgilerin keşfedilmesi gereklidir. Ayrıca kalıtsal materyalin yapısının ve bu kalıtsal materyalin hücreler arası aktarım mekanizmalarının iyi anlaşılması gerekmektedir. İnsan genomu ve gen kavramının kesişimi 1900'lü yıllarda Gregor Mendel'in öncülük ettiği keşiflerle hızlanarak ilerlemiş ve bu keşifler 2003 yılında neredeyse tüm insan genomunun DNA dizisinin belirlenmesiyle sonuçlanmıştır.¹⁻³

İnsan genomunun kalıtım materyali deoksiribonükleik asit (DNA)'tır. DNA, genetik bilgiyi içeren genleri kodlar ve histon proteinleri aracılığıyla paketli şekilde bulunur. Kromozomların sayısı ve morfolojisi açısından karakteristik yapısı türlerin karyotipini oluşturmaktadır.^{3,4} Sitogenetik, kromozomların ve kromozomların kalıtıma etkisinin incelendiği bilim dalıdır. Sitogenetik bilimi, sağlıklı bir insan kromozom sayısının 46 olduğunun ilk kez belirlendiği 1956 yılına dayanmaktadır. O tarihlerden günümüze dek kromozomlarla ilgili, yapıları, çeşitli anormallikleri, moleküler etkileşimleri gibi pek çok konuda bilgi edinilmiştir.^{4,5}

Sitogenetikte yaygın olarak kullanılan kromozom bantlama teknikleri, yapısal düzensizliklerin belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Moleküler sitogenetik metotları (FISH, aCGH) ise klasik sitogenetik yöntemlerle tanımlanamayan kromozomal mikroadesyonlar ve yeniden düzenlenmeleri tespit etme olanağı sağlar. İlk olarak 1970'in başlarında geliştirilen FISH (Floresan in situ hibridizasyon), hücrelerden elde edilmiş kromozom ve nükleusların, floresan işaretli DNA dizileri (prob) ile hibridize edilmesi ile işaretli bölgelerin analizini içeren moleküler sitogenetik yöntemidir. Bu yöntemle genetik hastalıklara neden olan kromozomal silinme, yer değişikliği ve çoğaltım gibi bozuklukların tespiti sağlanabilmektedir.⁶⁻⁹

Bir diğer moleküler sitogenetik metodu ise CGH'dir. (Comperative Genomic Hybridization – Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon). İlk kez 1992 yılında Kallioniemi ve arkadaşları tarafından rapor edilmiş olan bu yöntemde hücrenin bütün kromozomlardaki artma veya azalmalar, DNA miktarındaki değişiklikler belirlenerek saptanabilmektedir.¹⁰ Solinas-Tolodo ve arkadaşları tarafından ilk kez tümör hücrelerinde kullanılan, mikroçiplerin kullanıldığı CGH tekniği ise aCGH (array

Comperative Genomic Hybridization–Mikro dizilim temelli karşılaştırmalı genomik hibridizasyon) olarak adlandırılır.^{11,12} Bu teknikte ise CGH'den farklı olarak DNA miktarındaki değişiklikler yüksek çözünürlükte incelenir ve bu nedenle oldukça güvenilir bir yöntemdir. aCGH'nin FISH'e kıyasla önemli avantajı, bir dizide incelenen herhangi bir konumun anöploidilerini, çoğaltımlarını, silinmelerini eşzamanlı olarak tespit edebilmesidir. Mikroskobik düzeyde gözlenemediği için bu küçük değişiklikler "submikroskobik değişiklikler" olarak adlandırılıp, büyüme ve gelişmeyi etkileyebildiği gibi aynı zamanda genlerin ifadelerini etkileyerek erişkinlerde çeşitli hastalıkların gelişmesine neden olabilmektedir.^{12,13}

Geçmişten günümüze önemli gelişim gösteren sitogenetik, klinikte genetik bozuklukların saptanmasında tercih edilen önemli bir bilim dalıdır. Son yüzyılda kat edilen gelişmelerle, geleneksel ve moleküler sitogenetik teknikleri entegre olmuş ve bu sayede kromozomal anomalilerin klinik teşhisi yüksek çözünürlükle sağlanmıştır. Gelişen teknoloji ile birlikte, sitogenetik tekniklerinin de gelişerek kliniğe daha fazla avantaj sağlayacağı öngörülmektedir.

MOLEKÜLER GENETİK

1952 yılında Martha Cowles Chase ve Martha C. Epstein'in kalıtım materyalinin proteinler değil, DNA olduğunu göstermesinin hemen ardından 1953 yılında Francis H. Crick and James D. Watson DNA'nın çift zincirli yapısını ortaya koymuştur.^{14,15} Bu önemli gelişmeyi, 1961 yılında mRNA'ların da protein yapımı için gerekli olduğu ve 4 adet farklı nükleotidin 20 çeşit temel amino asidi kodlayarak oluşturduğunun gösterilmesi takip etmiştir.^{16,17} Her ne kadar büyük boyutlu silinme, artma ve parça değişimleri sitogenetik yöntemlerle ortaya konulmuşsa da, daha küçük boyutlu veya tek nükleotidde gerçekleşen değişimler için farklı tekniklerin arayışı moleküler genetiğin gelişmesindeki en önemli motivasyon olmuştur. 1980 yılında restriksiyon enzimleri kullanılarak polimorfizmlerin tespit edilmesi (RFLP) genotiplemenin ilk adımını oluşturmuştur. RFLP tekniği ile parmak izi gibi organizmalar ve bireyler arası farklılıkları ortaya koyan eşsiz DNA parçaları gösterilmiş ve VNTR (Variable Number Tandem Repeats) olarak adlandırılmıştır.¹⁸ 1993 yılında ise kimya dalında Nobel ile ödüllendirilen Polimeraz Zincir Reaksiyonu'nun keşfi sayesinde, moleküler

genetikte çok hızlı gelişmeler kaydedilmiştir ve hala günümüzde de vazgeçilmez bir teknik olarak kullanılmaya devam etmektedir. DNA'nın bir bölgesinin milyonlarca kopyasının elde ederek görüntülenebilir olması büyük veya küçük çaplı mutasyonların tespiti için devamında gelen birçok teknolojiye de ışık tutmuştur.

Genetik hastalıkların tanımlanmasında bir mihenk taşı olan gelişme, her nükleotidin farklı dalga boylarında bir renk ile boyanarak DNA polimerazın her seferinde eklediği nükleotidin sonlanmasını temel alan zincir sonlanmalı tepkime temeline dayanmaktadır. Bu önemli keşif 1977 yılında Sanger dizileme adıyla hayatımıza girmiştir.¹⁹ %15-20 deteksiyon limiti ile genetik hastalıkların tanısında altın standart olarak kullanılmaktadır. Dizileme teknolojisinden faydalanılarak, insan genomunu aydınlatmak amacıyla 1990 yılında İnsan Genom Projesi başlatılmış ve 2003 yılında sonuçları paylaşılmıştır. İnsan genomunda yaklaşık 30 bin gen olduğu ve bu genlerin genomun sadece %1,2'sini oluşturduğunu, geri kalan kısmın henüz fonksiyonları bilinmeyen kodlanmayan DNA'dan meydana geldiği bilgilerine ulaşılmıştır. Tek gen hastalıklarında meydana gelen mutasyonların tespiti bu proje ile gün yüzüne çıkmış, hastalık ilişkili genlerin aydınlatılmasına olanak sağlamıştır. Sanger dizilemeyi yeni nesil dizileme metodları takip ettiğinden, birinci nesil dizileme olarak adlandırılmaktadır.

Son 20 yıl içerisinde genetik bilimindeki gelişmeler daha hızlı bir şekilde gerçekleşmiş ve insan genomunun birkaç gün içinde dizilenmesini sağlayan ikinci nesil ve üçüncü nesil dizileme sistemleri geliştirilmiştir. Yeni nesil dizileme (YND) teknolojisinin en başarılı uygulamalarından biri, tek gen hastalıklarında ve birçok kompleks hastalığın karmaşık fenotip/genotip profiline neden olabilecek varyantların keşfedilmesidir. YND teknolojileri kullanılarak gerçekleştirilebilen tüm genom veya tüm ekzom dizileme ile, bilinmeyen hastalıkların teşhisi ve yeni hastalık genlerinin tanımlanması mümkün olmuştur.²⁰ Bunun yanı sıra, seçilen gen panelleri kullanılarak hedefli dizilemeler de gerçekleştirilmektedir. Hedefli dizilemeler, zihinsel yetersizlik, nörometabolik bozukluklar gibi bilinen klinik tablolarda hastalıkları aynı grup veya yolak genlerinde birleştirilmesine olanak sağlamaktadır. Böylelikle, dizileme süresinin ve maliyetinin azaltılması da mümkün olmuştur.²¹ Kanseri gibi somatik maliniteler ve genetik hastalıklardan sorumlu genlerin belirlenmesi, gen terapi araştırmalarının

artmasını sağlamış ve günümüzde klinik uygulamalarda da yerini alması için öncü olmuştur.

GENETİK HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

Genetik hastalıkların tedavisinde genellikle rekombinant DNA teknolojileri kullanılır ve hedeflenen stratejiler; hastalığa neden olan bir genin sağlıklı kopyasıyla değiştirilmesi, bozulmuş geni etkisiz hale getirmek veya tedaviye yön verebilecek yeni bir genin vücuda verilmesi şeklindedir. Genetik testler ile mutasyon tespiti, sınırlı olsa da tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, sonraki nesillerde hastalık olasılıklarının bilinmesi açısından önemlidir. Klinik uygulamalarda, kistik fibroz, spinal müsküler atrofi gibi hastalıklarda mutasyona özel ilaç kullanımı mümkün iken, biotinidaz eksikliği, fenilketonüri gibi genetik hastalıklarda diyet ve yaşam tarzı değişikliği ile tedavi sağlanmaktadır. Orak hücre anemisi, kalıtsal meme ve over kanseri, Brugada sendromu veya multiple endokrin sendromu ile ilişkilendirilen mutasyonlar tespit edildiğinde ise tedavi genellikle profilaktik olarak uygulanmaktadır. Lynch, Marfan ve Hemokromatozis hastalığında ise sıkı gözetim ile hastaların takibi önerilmektedir.²⁰ Genetik hastalıkların tedavisi günümüzde sınırlı hastalık için mümkün olsa da, ilerleyen teknoloji ve genetik bilgi sayesinde yakın gelecekte birçok hastalık için umut vadedicidir.

GENETİK MÜHENDİSLİĞİ

Genetik mühendisliği, laboratuvar temelli teknikler kullanılarak DNA üzerinde yapılan değişimleri temsil etmektedir. Bu değişimler tek baz değişimleri olabileceği gibi DNA üzerinde belli bir bölgenin silinmesi ya da yeni bir DNA parçasının eklenmesi şeklinde de gerçekleştirilebilir. Genetik mühendisliğinin biyolojik bilimlerde yarattığı devrim, DNA'nın çift sarmal yapısının keşfi, rekombinant DNA teknolojisi, gen tedavileri ve CRISPR'ın keşfi gibi önemli yapı taşları ile şekillenmiştir. Tarihsel açıdan incelendiğinde 1953'te DNA'nın günümüzde kabul gören yapısının keşfi ve 1958'de DNA'nın laboratuvar koşullarında sentezlenebilmesi gen mühendisliğinin temelini oluşturmuştur. 1960'lı yıllarda prokaryotik ve viral genetik materyallerde yapılan

çalışmalar, DNA ligaz ve restriksiyon enzimlerinin keşfi ile sonuçlanmıştır.²² İlk kimerik rekombinant DNA, 1972 yılında SV40 molekülünün plazmit DNA'sına klonlanmasıyla oluşturulmuştur²³ ve genetik mühendisliği tarihi için önemli bir on yılın da başlangıcı olmuştur. Rekombinant DNA teknolojisinin yolunu açan gelişme ise Paul Berg'e, 1980 yılında Kimya dalında Nobel ödülü kazandıran, "kes-yapıştır" metodunun herhangi iki DNA molekülünü kovalent olarak bağlanması için kullanılabileceğinin kanıtlanması olmuştur.²⁴ Daniel Nathans ise yine 1971'de yürüttüğü çalışmalarıyla restriksiyon enzimlerinin DNA dizi haritalandırmasında kullanılabilirliğini göstererek 1978'de Nobel ödülünü kazanmıştır.²⁵ 1974'te etik endişeler sebebiyle gen mühendisliği çalışmalarına geçici bir moratoryum ilan edilmiştir. 1975'te Paul Berg öncülüğünde düzenlenen Asilomar konferansında gen mühendisliğini çevreleyen etik kaygılar tartışılmış ve hala günümüzde de geçerliliği olan düzenlemelerin temeli oluşturulmuştur. Konferansın öne çıkan isimlerinden olan Joshua Lederberg, bu teknolojinin öjenik ve biyolojik silah olarak kullanım potansiyeline karşı duyulan endişeyi, rekombinant DNA teknolojisinin terapötik potansiyelini savunarak azaltmış ve biyoteknolojinin altın çağının başlamasına büyük bir katkı sağlamıştır.²⁶ 1980'li yıllar ise genetik mühendisliği çalışmalarının ürün geliştirme,

üretim ve klinik anlamda yer bulduğu bir dönemdir. Bu döneme ait gelişmelere ilk transgenik hayvan modelinin oluşturulması, sentetik insülin ve rekombinant Hepatit B aşısının üretimi örnek verilebilir.²⁷⁻³⁰ Bir başka çığır açan buluş ise hedefli gen mühendisliğini mümkün kılan dizi spesifik nükleazların (ZFNs, TALEN, CRISPR) keşfidir. Dizi spesifik nükleazların keşfi ile birlikte "ileri (forward)" gen mühendisliği (rastgele mutasyonların yaratılıp, anlamlı değişimlerin incelendiği ve mutasyondan sorumlu olduğu düşünülen genin karakterizasyonu), "geriye doğru yapılan (backwards)" (mutasyona sebep olan genin belirlenip, direkt olarak hedeflenmesi) gen mühendisliğine evrilmiştir.^{31,32} 2010 yılında ilk sentetik canlı formu, 1.08 mega-baz çiftli mycoplasma mycoides genomu Craig Venter ve ekibi tarafından oluşturularak alıcı M. capricolum hücresine aktararak oluşturulmuştur. 2011-2013 yıllarında ise dizi spesifik nükleazlar TALEN ve CRISPR keşfedilerek gen mühendisliği teknikleri maliyet, spesifisite, verimlilik, uygulama kolaylığı gibi açılardan bir adım ileri taşınmıştır.³² CRISPR'ın insan üzerinde ilk kullanımı 2015 yılında Junjiu Huang tarafından gerçekleştirilmiş olup, germ hücrelerinde modifikasyon yapıldığı için etik açıdan oldukça büyük tartışmalara yol açmıştır.³³ 2016'da CRISPR temelli PD-1 hedefli T-hücreleri akciğer kanseri bir

hasta üzerinde denenmiştir. Güvenlik ve kabul edilebilir yan etkiler gözlemlenerek 2020 yılında faz1 çalışmaları tamamlanmıştır.³⁴ 2020'de Nobel ödülüne değer görülen CRISPR teknolojisi gen mühendisliğinin günümüzdeki geçerliliğini korumakta ve gelecek çalışmaların gerekliliğini gözler önüne sermektedir.

1. Bonassi S, Ugolini D, Kirsch-Volders M, Stromberg U, Vermeulen R, Tucker JD. Human population studies with cytogenetic biomarkers: review of the literature and future perspectives. *Environ Mol Mutagen*. Mar-Apr 2005;45(2-3):258-270.
2. Mitelman F, Johansson B, Mandahl N, Mertens F. Clinical significance of cytogenetic findings in solid tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. May 1997;95(1):1-8.
3. Rieger R, Michaelis A, Green MM. *Glossary of genetics and cytogenetics: classical and molecular*: Springer Science & Business Media; 2012.
4. Hsu T-C. *Human and mammalian cytogenetics: an historical perspective*: Springer Science & Business Media; 2012.
5. Ford CE, Hamerton J. The chromosomes of man. *Nature*. 1956;178:1020-1023.
6. Liehr T. *Molecular Cytogenetics in the Era of Chromosomics and Cytogenomic Approaches*. *Front Genet*. 2021;12:720507.
7. Gupta P. *Cytogenetics*: Rastogi Publications; 2007.
8. Geiersbach KB, Gardiner AE, Wilson A, et al. Subjectivity in chromosome band-level estimation: a multicenter study. *Genet Med*. Feb 2014;16(2):170-175.
9. Antonarakis SE, Group* DSC. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(13):872-876.
10. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science*. Oct 30 1992;258(5083):818-821.
11. Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, et al. Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer*. Dec 1997;20(4):399-407.
12. Lucito R, Healy J, Alexander J, et al. Representational oligonucleotide microarray analysis: a high-resolution method to detect genome copy number variation. *Genome Res*. Oct 2003;13(10):2291-2305.
13. Shaffer LG, Bejjani BA, Torchia B, Kirkpatrick S, Coppinger J, Ballif BC. The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. Nov 15 2007;145C(4):335-345.
14. Hershey AD, Chase M. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J Gen Physiol*. May 1952;36(1):39-56.
15. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. Apr 25 1953;171(4356):737-738.
16. Brenner S, Jacob F, Meselson M. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature*. May 13 1961;190:576-581.
17. Nirenberg MW, Matthaei JH. The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides.
18. Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. *Nature*. Mar 7-13 1985;314(6006):67-73.
19. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 1977;74(12):5463-5467.
20. Claussnitzer M, Cho JH, Collins R, et al. A brief history of human disease genetics. *Nature*. Jan 2020;577(7789):179-189.

- 21.** Durmaz AA, Karaca E, Demkow U, Toruner G, Schoumans J, Cogulu O. Evolution of genetic techniques: past, present, and beyond. *Biomed Res Int.* 2015;2015:461524.
- 22.** Shuman S. DNA ligases: progress and prospects. *Journal of Biological Chemistry.* 2009;284(26):17365-17369.
- 23.** Dixon K, Barnett SW, Lau CK, Stacks PC. Cloning Sv40 Hindiii Restriction Fragments into M13 Bacteriophage. *Gene.* 1982;18(1):97-100.
- 24.** Berg P, Mertz JE. Personal reflections on the origins and emergence of recombinant DNA technology. *Genetics.* Jan 2010;184(1):9-17.
- 25.** Brownlee C. Danna and Nathans: Restriction enzymes and the boon to modern molecular biology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Apr 26 2005;102(17):5909.
- 26.** Berg P. Meetings that changed the world: Asilomar 1975: DNA modification secured. *Nature.* Sep 18 2008;455(7211):290-291.
- 27.** Adkins JC, Wagstaff AJ. Recombinant hepatitis B vaccine: a review of its immunogenicity and protective efficacy against hepatitis B. *BioDrugs.* Aug 1998;10(2):137-158.
- 28.** Costantini F, Lacy E. Introduction of a Rabbit Beta-Globin Gene into the Mouse Germ Line. *Nature.* 1981;294(5836):92-94.
- 29.** Hogan B, Williams J. Integration of Foreign Genes into the Mammalian Germ Line - Genetic-Engineering Enters a New Era. *Nature.* 1981;294(5836):9-10.
- 30.** Nilsson J, Jonasson P, Samuelsson E, Stahl S, Uhlen M. Integrated production of human insulin and its C-peptide. *J Biotechnol.* Jul 31 1996;48(3):241-250.
- 31.** Dawes JC, Uren AG. Forward and Reverse Genetics of B Cell Malignancies: From Insertional Mutagenesis to CRISPR-Cas. *Front Immunol.* 2021;12:670280.
- 32.** Sivanandhan G, Selvaraj N, Lim YP, Ganapathi A. Targeted Genome Editing Using Site-Specific Nucleases, ZFNs, TALENs, and the CRISPR/Cas9 system Takashi Yamamoto (ed.): Oxford University Press; 2016.
- 33.** Cyranoski D, Reardon S. Chinese scientists genetically modify human embryos. *Nature.* 2015;22:2015.
- 34.** Ren J, Zhao Y. Advancing chimeric antigen receptor T cell therapy with CRISPR/Cas9. *Protein Cell.* Sep 2017;8(9):634-643.

Cumhuriyet Türkiye'sinde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Biliminin İlk Yüzyılı

ÖZET

Tıbbi yapılanmada önemli bir yer alan anesteziyoloji ve reanimasyon bilimi, cerrahi işlemlerin varoluşundan itibaren uygulama alanı bulmuştur. Günümüzde anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanlık alanı; hastanın cerrahi işlem sırasındaki ağrısını dindirmekten çok daha kompleks işlem ve alanlarda görev almaktadır. Cumhuriyetimizin ilanından bugüne dek geçen ilk yüzyılda, ülkemizde bilim dalımızda katedilmiş olan yol, gelecek yüzyıllara ışık tutacak niteliktedir.

 ANAHTAR KELİMELEER: Türkiye Cumhuriyeti, Tarih, Anesteziyoloji ve Reanimasyon



PROF. DR.

Özge
Köner



okoner@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Hatice
Türe



hatice.ture@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Sibel
Temür



stemur@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Ferdi
Menda



fmenda@yeditepe.edu.tr



PROF. DR.

Tuğhan
Utku



tughan.utku@yeditepe.edu.tr



DR. ÖGR. ÜYESİ

Ezgi
Aytac



ezgi.aytac@yeditepe.edu.tr

GİRİŞ

Anesteziyoloji ve reanimasyon bilim dalı; son yüzyılda yaşanan bilimsel ve teknolojik gelişmelerle birlikte, ilk anestezi tanımını oluşturan “cerrahi için gereken ağrısızlık-duyusuzluk” kavramından çok daha ilerilere taşınmıştır. Hastanın tüm yaşamsal faaliyetlerini bir bütün olarak dengede tutan ve bu dengeyi sürdürmeyi sağlayan “perioperatif tıbbi yapılanmayı yöneten” vazgeçilmez bir branşa dönüşmüştür. Anesteziyoloji ve reanimasyon bilimi çalışma alanı içerisinde bulunan yoğun bakım ünitelerinde; ileri tanı, takip ve tedavi gerektiren hastaların tedavileri, ileri monitorizasyon teknikleri eşliğinde gerçekleştirilirken, nispeten daha yeni bir bilim olarak ilerleme kaydeden “Algoloji” ise ağrı kliniklerinde yapılan tüm ağrı tedavilerini kapsamakta ve yeni yapılanmalarla gelişmektedir.

Bu bilim dalımızda; Cumhuriyet Türkiye’sinin ilk yüzyılında, öncü hekimlerin rehberlik ettiği gelişmeler sonraki yüzyıllarda bizlere yol gösterecek ve ışık tutacak niteliktedir.

Cumhuriyet Türkiye’sinin ilk kurulduğu yıllarda “Cemil Topuzlu, Besim Ömer Akalın, Orhan Abdi Kurtaran, Rıza Nur, Burhanettin Toker, Kazım İsmail Gürkan, Akif Şakir Şakar, Ahmed Asım Onur ve Halit Ziya Konuralp” cerrahinin yapılması için anesteziyoloji ve reanimasyon biliminin vazgeçilmezliğini görerek, bu bilime önemli katkılarda bulunmuşlardır. Kurtuluş savaşından çıkmış, genç ve dinamik Türkiye Cumhuriyeti’nin enerjisi ile şekillenen bilim dalımızın modern tarihi; 1933-1950 tarihleri ile 1950’den sonraki dönem olarak 2 bölüme ayrılmaktadır. Bu dönemler Cumhuriyet Türkiye’sinin modern ve bilimsel gelişmelerinin, dünya standartlarında uygulandığı döneme geçişi temsil eden üniversite reformunun başlangıcı olan 1933 yılı esas alınarak sınıflandırılmaktadır.^{1,2}

Bu dönemlere ilişkin yazılı kaynaklar gözden geçirildiğinde; Burhanettin Toker’in 1924’te, Kazım İsmail Gürkan’ın 1926’da, H. Ziya Konuralp’in 1931’de yayınlanan yazılarından, dünyada yeni geliştirilen ilaçların ülkemizde de yaygın olarak kullanıldığını öğrenmekteyiz. 1933 yılından hemen önce, ağrısız doğum konusunda, biri Tefvik Remzi Kazancıgil’in, 1929 yılında yazdığı “Ağrısız Doğum”, diğeri Asım Onur’un 1932’de yayınladığı “Ağrısız Doğum Monografisi” ve Ziya Üstün’ün 1933 yılında yazdığı “Doğum Analjesisinde Pernokton” adlı yazılar anestezi tarihimizin önemli belgelerini oluşturmaktadır. Anesteziyoloji ve reanimasyon tarihimizin öncü hekimlerinden Prof. Dr. Cemalettin Öner, bu döneme ait 26 makaleye rastladığını bildirmektedir.^{1,3} Bu dönemde tüm dünyada yeni bir

alan olarak gelişmeye başlayan bilim dalımızda hastalara anestezi vermek için cihazlar geliştirilmeye başlanmış ve ülkemize ilk gelişmiş anestezi cihazı İstanbul Tıp Fakültesi I. Cerrahi Kliniği’ne, direktör Prof. Dr. Rudolf Nissen tarafından 1937’de getirilmiş, ancak o dönemde kullanıcı bulunamadığından kullanılamamıştır. 1948 yılına gelindiğinde Tıp Fakültesi I. Cerrahi Kliniği’ne Prof. Dr. Burhanettin Toker’in isteğiyle bir anestezi cihazı alınmış ve kullanımı cerrahi asistanı olan Dr. Sadi Sun’a verilmiştir.

Anesteziyoloji ve reanimasyon pratiğinin kilometre taşlarından olan, endotrakeal anestezi uygulamalarının ilk kez 1949’da Burhaneddin Toker ve Sadi Sun tarafından yapıldığı rapor edilmiştir.^{1,4}

1950’li yıllara dek anesteziyoloji ve reanimasyon bilimi, ayrı bir branş olarak yapılanmamış ve hastalara anestezi uygulamaları cerrahi branşlarda eğitim almakta olan hekimler ya da onların gözetiminde yardımcı sağlık personelleri tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu dönemde Dr. Simon Batmaz, Dr. Melih Erhan ve Dr. Hüseyin Ergöner’in adlarını da anesteziyoloji bilimi için çalışan ilk hekimlerden olmaları nedeniyle anmak gerekir.⁴

1950’Lİ YILLAR

Bu yıllar teknolojik, siyasal, ekonomik ve toplumsal olarak modernleşme sürecinin en yoğun olduğu dönemlerdir. Politik olarak çok partili hayata geçilmiş ve gündelik hayatta da modernleşme sürecinde yansımaları yoğunlaşmıştır. Tüm tıbbi branşlar gibi ameliyathaneler de bu durumdan etkilenmiştir.

Ameliyat olan hastanın ameliyatı ve anestezisi, çoğu zaman aynı hekim tarafından gerçekleştirilmekte, hemşire ya

da yardımcı sağlık personelleri anestezi takibine yardım etmektedir. Bu yıllarda Ankara’da Dr. İhsan Günalp, Dr. Ali Yücel, Dr. Cemil Aksoy, Dr. Hüsrev Polat ve Dr. Orhan Bumin tarafından ameliyat olan hastalara endotakeal entübasyon uygulandığı belirtilmektedir. Anestezinin ayrı bir branş olarak işleyişe geçmesi bu dönemde başlamıştır. İlk kez 1950 yılında Prof. Dr. Burhanettin Toker, zamanın Sağlık Bakanı Ekrem Hayri Üstündağ’a yazdığı resmi başvuru mektubuyla “anestezi uzmanlığının ayrı bir branş olarak ülkemizde bir an önce kabul edilmesi” talebinde bulunmuştur.

Cerrahi işlemler sırasında anestezi uygulamaları arttıkça ve daha komplike işlemler gerçekleştirildikçe, “ilk anestezi uzmanı görevlendirmesi” 1953’te Haydarpaşa Numune Hastanesi’ne yapılmıştır. Avrupa’da bulunduğu sırada anestezi ile de ilgilenmiş olan, Op. Dr. Hüsnü Öztürk, Sağlık Bakanlığı’nca “cerrah ve anestezi uzmanı” olarak görevlendirilmiştir. Aynı dönemde Viyana’dan, Prof. Dr. Robert Kucher aynı hastanede “anestezi servisini kurmak” üzere davet edilmiş, ardından onun yerine görev alan Viyana’dan Dr. Wolfgang Wirtinger, 3 Ocak 1955 tarih ve 3239 sayılı kararla ülkemizde “ilk anestezi servisini kurup, anestezi eğitimini resmi olarak vermeye başlamıştır”. 1955 yılı, branşımızın ilk resmi servisinin kuruluş tarihi olarak yerini alır. Sağlık Bakanlığı’nın ilk resmi anestezi asistanı Dr. Cemalettin Öner’dir.^{1,5}

Bu yapılanmadan bir yıl sonra, 20 Ocak 1956 tarih ve 9212 sayılı Resmi Gazete ile yürürlüğe giren 4/6379 sayılı İhtisas Tüzüğünde “Anesteziyoloji” ilk kez bir bölüm olarak yer almıştır. Böylece bu dalın ilk öncüleri de artık resmen uzmanlık diplomalarını almaya başlamışlardır.⁶⁻⁸ Bunların ilk ikisi Mart 1956’da İstanbul Tıp Fakültesi’nden Dr. Sadi

Sun ve Aralık 1956’da Sağlık Bakanlığı’ndan Dr. Cemalettin Öner’dir. Hemen ardından; Moiz Kan, Cahit Bergil, Emel Berkol, Mehmet Nazlı, Refik Paykoç, Müfit Erkul 1957 yılında; Kamil Ergin, Faruk Or ve Kadriye Toptak 1958 yılında ülkemizin ilk anestezi uzmanları olarak uzmanlık diplomasına hak kazanmışlardır.⁶⁻⁸

Dr. Kadriye Toprak, 1951-1953 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi’nde henüz öğrenci iken Prof. Dr. Kemal Atay’ın II. Cerrahi Kliniği’nde anestezi uygulamalarına başlamıştır. 1953 yılında tıp fakültesinden mezun olmuş, 1958 yılında anestezi uzmanı olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri’nde tekrar ihtisas yaparak uzmanlık ünvanı almış ve ülkemize dönmüş, anestezi ve ağrı çalışmalarını sürdürmüştür. Emekli olana dek İstanbul Tıp Fakültesi’nde anestezi ve ağrı çalışmalarını sürdürmüştür. Halen İstanbul’da yaşamaktadır. Dr. Kadriye Toprak, Dr. Emel Berkol, Dr. Rüçhan Kutbay, Dr. Emel Çobanoğlu yurtiçi ve yurtdışında aldıkları eğitimler ve verdikleri hizmetlerle anesteziyoloji ve reanimasyon biliminin gelişimine katkıda bulunan ilk önder Türk kadın hekimlerden olmuşlardır. Bu vizyoner Türk kadınlarını her zaman minnetle anacağız.

Bu gelişmeler arasında Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneğimizin kuruluşu ayrı bir önem arzeder. Anestezi uzmanları Dr. Sadi Sun, Dr. Sabahat Kabaalioğlu ve Dr. Cezmi Kınacı ile cerrahi branşlardan Dr. Şinasi Hakkı Erel, Dr. Fahri Arel bir araya gelerek 1956 yılında “Türk Anestezi Cemiyeti”ni kurmuşlardır.^{6,8} Dernek 1969 yılında “Türk Anestezi ve Reanimasyon Cemiyeti” (TARC) adını almıştır.

Ankara Üniversitesi (1947), 1958 yılında aldığı bir kararla Tıp Fakültesi bünyesinde, ilk bağımsız “Anesteziyoloji Enstitüsü”nü kurmuştur. Enstitünün yönetimini o sırada yeterli sayıda yetişmiş anestezi uzmanı olmadığı için, cerrahi bölümden Dr. Hilmi Akın almış, daha sonra ise kliniğe uzun yıllar önemli hizmetler verecek olan anestezi uzmanı Dr. Refik Paykoç’a devretmiştir.⁸

Aynı yıl yine Ankara’da, Hacettepe Tıp Fakültesi’nin ilk temelini oluşturan ANDAY bölümü içerisinde Dr. Emel Çobanoğlu tarafından anestezi bölümü kurulmuştur (1958). Bu bölümde başkanlık yapan Dr. Suat Karasu’nun 1963 yılında görevden ayrılması üzerine 1964’te Ankara’ya dönen ve 1965’te uzman olan Dr. Özdemir Demir atanmıştır. 1967’de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi kurulduktan sonra anestezi kürsüsü başkanlığı görevini önce Dr. Özdemir Demir, daha sonra 1966’da uzman olan Dr. Mualla Karamehmetoğlu ve ardından Dr. Kemal Erdem uzun yıllar başarı ile sürdürmüşlerdir.^{6,8}

1959 yılına gelindiğinde; Dr. Cemalettin Öner, ülkemizde yoğun bakım servislerinin kurulmasına öncülük etmiştir. Birçok batılı ülkeden daha önce başlayan çalışmalarla, 1959 yılında Op. Dr. Ali Rıza Tezel başhekimliği sırasında Haydarpaşa Numune Hastanesi’nde ilk “Reanimasyon” servisi Dr. Cemalettin Öner tarafından kurulmuştur. Aynı tarihlerde Dr. Sadi Sun Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde, Dr. Şevket Kaya İstanbul İlyayardı Hastanesi’nde ilk reanimasyon servislerini kurmuşlardır. Bu servislerin açılışı Uludağ Üniversitesi, Ege Üniversitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi ve Çukurova Üniversitesi’nde devam etmiştir.

1950’li yıllarda birçok anestezi kliniği kurulmuş ve önemli hizmetler vermiştir. Gülhane Askeri Tıp Akademisi’nde ilk anestezi çalışmaları, 1951 yılında, Dr. Ali Ulvi Kaya tarafından başlatılmış, aynı tarihte Amerika’dan dönen Dr. İhsan Günalp ile devam etmiştir.

Şişli Etfal EAH’de Dr. Cahit Bergil (1956) ve sonrasında Dr. Raife Torun (1966), Ankara EAH’de Dr. Barnard (1957) ve ilk klinik şefi Dr. Mustafa Dengilioğlu (1961), İzmir Katip Çelebi Atatürk EAH’de Dr. Mehmet Ali Carfi, Dr. Semiramis Oyman (1958) tarafından anesteziyoloji ve reanimasyon bölümleri kurulmuş ve gelişmesinde önemli görevler üstlenmişlerdir.^{6,8,10}

1960’LI YILLAR

1960 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Dr. Sadi Sun, ülkemizin ilk anesteziyoloji doçenti ünvanını almıştır.^{6,8} Aynı klinik 1961’de “Anesteziyoloji ve Reanimasyon Enstitüsü” adını almıştır.^{6,8}

1962 yılında önemli bir gelişme yaşanmış ve Dr. Cemalettin Öner’in çabaları ile bilim dalına “Reanimasyon” adı eklenmiştir.^{6,8,9} Ameliyathane ve yoğun bakımda üstün emek ve bilim seviyesinde çalışan bu hekim grubunun uzmanlık dalının adı; Sağlık Bakanlığı, 6.9.1962 tarih 6/821 sayılı Uzmanlık Tüzüğü’nde “Anestezi ve Reanimasyon Uzmanlığı” olarak düzeltilmiştir.^{6,8,9}

Bu yıllarda Ankara Numune EAH’de Dr. Çetin Tuna (1961), Adana Numune EAH’de Dr. Ali Beşirikli (1961), Siyami Ersek EAH’de Dr. Ercüment Kopman (1962), Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH’de Dr. Ulvi Kaya (1962), Türkiye Yüksek İhtisas EAH’de Dr. Hale Akoğuz, Dr. Faruk Müftüoğlu (1964), Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Dr. Yıldız Köse (1969), Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Dr. Ahmet Tutan (1969), Taksim EAH’de Dr. Şevket Kaya (1969) tarafından anesteziyoloji ve reanimasyon bölümleri kurulmuştur.

1970’LI YILLAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Dr. Ali Eren (1971), Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Dr. Hale Akoğuz (1972), Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Dr. Orhan Toydemir (1974), Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Dr. Şahin Yardım (1975), Eskişehir Osmangazi Üniversitesi’nde Dr. Zafer Pamukçu ve Dr. Belkıs Tanrıverdi (1977), Ondokuz Mayıs Üniversitesi’nde Dr. Zeynep Esener (1978) tarafından anesteziyoloji ve reanimasyon bölümleri kurulmuş ve gelişmesinde önemli görevler üstlenmişlerdir.^{6,8,10}

Ankara Numune EAH’de ilk klinik şefi olarak Dr. Bekir Mutlu (1972), Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH’de ilk klinik şefi olarak Dr. Turhan Candan (1970), Türkiye Yüksek İhtisas EAH’de Dr. Çiğdem Yakut ve daha sonraları Dr. Sevim Ebil (1980), Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Dr. Sabahattin Uslu, Taksim EAH’de ilk Klinik Şefi olarak Dr. Mehmet Sarıbay (1974) görev üstlenmişlerdir.^{6,8,10}

Tarihsel sıra ile bakıldığında; 1978 yılında başka bir önemli gelişme yaşanmıştır. Dr. Cemalettin Öner, bu yıllarda “Dünya Yoğun Bakım Federasyonu’nda” Türk delegesi olarak görev yapmıştır. Dr. Cemalettin Öner; ülkemizde yoğun

bakım ünitelerinin kurulmasındaki öncülüğünden sonra, 21 kurucu üye ile birlikte 7 Kasım 1978 tarihinde, İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kürsüsü’nde Yoğun Tedavi ve Bakım Deneği’ni kurmuştur (Akpir K-Yoğun bakım serüveni: Dün bugün). Dr. Cemalettin Öner başkanlığında; Dr. Sadi Sun, Dr. Seyhan Çelikoğlu, Dr. Cemil Barlas, Dr. Umur Kaya, Dr. Hüsamettin Kerim Gökay, Dr. Faruk Or, Dr. Abdülkadir Erengül, Dr. Yıldız Köse, Dr. Beyhan Özden, Dr. Göksel Kalaycı, Dr. Kutay Akpir, Dr. Edip Kürklü, Dr. Dikmen Dolar, Dr. Tuğrul Denkel kurucu üyeler olarak yer almıştır. Günümüzde dernek “Türk Yoğun Bakım Derneği” olarak, yoğun bakım alanında başarılı çalışmalarına devam etmektedir.

1980’Lİ YILLAR

Gazi Üniversitesi’nde Dr. Yener Karadenizli ve Dr. Hülya Çelebi (1980), Akdeniz Üniversitesi’nde Dr. Nuri Erol İçel (1980), Dokuz Eylül Üniversitesi’nde Dr. Emel Sağıroğlu (1979), Karadeniz Teknik Üniversitesi’nde Dr. Safiye Atalay (1982) sonrasında Dr. Gönül Aktürk (1983), Trakya Üniversitesi’nde Dr. Osman Şengönül (1982), Necmettin Erbakan Üniversitesi’nde Dr. Şeref Otelcioğlu (1983), Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Dr. Güray Barlas (1983), devamında Dr. F. Yılmaz Göğüş, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Dr. Nesrin Ertunç (1984), Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Dr. Eser Şavkıoğlu (1986), Kartal EAH’de Dr. Zuhale Arıkan (1987), Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Dr. Ömer Lütfi Erhan (1987), Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Dr. H. Aysel Altan (1988), Haseki EAH’de Dr. Gülşen Bican (1988) tarafından anesteziyoloji ve reanimasyon bölümleri kurulmuş ve gelişmesinde önemli görevler üstlenmişlerdir.^{6,8,10}

Tarih 1986’yı gösterdiğinde yeni bir açılım olmuş ve ülkemizde ilk ağrı ünitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı bünyesinde Dr. Serdar Erdine tarafından kurulmuştur.

Bu alanda dernekleşme ise Türk Algoloji-Ağrı Derneği’nin (1987) Dr. Cemalettin Öner, Dr. Kutay Akpir, Dr. Ender Berker, Dr. Necmettin Pamir, Dr. Hayrunnisa Denктаş, Dr. Ahmet Öncel, Dr. Orhan Başkır, Dr. Cihan Aksoy, Dr. Alaaddin Çelik, Dr. Kadriye Bilge ve Dr. Serdar Erdine tarafından kurulması ile olmuştur.

Anestezi Reanimasyon Uzmanları Derneği (ARUD) (1988); Dr. Gülnaz Aslan, Dr. Belma Ataoğlu, Dr. Ülkü Aypar, Dr. Fatma Handan Çuhruk, Dr. Şerife Nilgün Kalaç, Dr. Raif Kaya, Dr. Aysun Küçükkel, Dr. Gülen Yıldız Kutkam, Dr. Bekir Mutlu, Dr. Feridun İlhan Özkan, Dr. Cemil Cahit San, Dr. Filiz Tüzüner, Dr. Nurten Ünal önderliğinde kurulmuştur. 15.8.1988 tarihinde yapılan Dernek Kurucular Kurulu 1. Toplantısında görev bölümü şu şekilde yapılmıştır: Başkan, Dr. Gülnaz Aslan, Sekreter, Dr. Raif Kaya, Muhasip Üye, Cemil Cahit San, Üye Dr. Aysun Küçükkel, Üye Dr. Gülen Yıldız Kutkam, Üye Dr. Bekir Mutlu, Üye Dr. Filiz Tüzüner dir. 27.09.1988 tarih ve 306.33.124/6464 Sayılı yazı ve Vali Yardımcısı Yahya Gür imzası ile derneğe 06.33.124 kod numarası verildiği bildirilmiştir.

1990’LI YILLAR

Anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanlarının bu dekatta, yoğun biçimde yeni dernek oluşumlarına öncülük ettikleri görülür.

Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği; 1990 yılında “Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anestezistleri Derneği” adı altında İstanbul’da kurulmuştur. Derneğin ilk kurucu üyeleri Dr. Bora Aykaç, Dr. Ercüment Kopman, Dr. Kutay Akpir, Dr. Lütfü Telci, Dr. Hüseyin Öz, Dr. Hülya Erolçay, Dr. Savaş Ural, Dr. Zuhale Aykaç, Dr. Osman Bayındır’dan oluşmuştur.

Rejyonel Anestezi Derneği; 1992 yılında Dr. Serdar Erdine (başkan) ve Dr. N. Süleyman Özyalçın (sekreter) yönetimi ile kurulmuştur.

Klinik Enteral ve Parenteral Nutrisyon Derneği’nin kurulması için başvuru, 1993 kasım ayında; Dr. Mois Bahar, Dr. Ali Reşat Moral, Dr. Oya Kutlay, Dr. Uğur Oral, Dr. Agah Çertuğ, Dr. Ercüment Yentür, Dr. Mustafa Tireli ve Dr. Ali Gören tarafından yapılmış ve 14 Nisan 1994 tarihinde İstanbul’da Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde ilk KEPAN toplantısı ile Dr. Mois Bahar (başkan), Dr. Bora Aykaç (sekreter), Dr. Ali Reşat Moral (ikinci başkan), Ali Gören, Dr. Ercüment Yentür (veznedar), Dr. Oya Kutlay (yedek üye), Dr. Mustafa Tireli ve Dr. Uğur Oral ile ilk yönetim kurulu oluşturulmuştur.

Resüsitasyon derneği; Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Resüsitasyon komitesi olarak 1996 yılında çalışmalarına başlayıp, 10.06.2003 tarihinde, 35.040.057

kütük numarası ile İzmir Emniyet Müdürlüğü Güvenlik Şubesi'ne kaydedilerek, "Tüzel Kişilik" kazanmıştır.

Palyatif Bakım Derneği; 2005 yılında Dr. Serdar Erdine, Dr. Süleyman Özyalçın, Dr. E. Sevil Bavbek, Dr. Meltem Uyar, Dr. Özgür Özyılkan, Dr. Ruçhan Uslu, Dr. Gül Köknel Talı önderliğinde kurulmuştur.

Klinik Toksikoloji Derneği, 1996 yılında Dr. Gürayten Özyurt önderliğinde; Nazan Küçer, Nuran Tokyay, Ahmet Hüsamettin Aydınar, Saadet Birgül Aylan, Melek Bekler, Fatma Özsoy tarafından kurulmuştur.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Dr. Sabahattin Uslu (1990) ve Dr. Ayşe Gürel (1991), Yüzüncü Yıl Üniversitesi'nde Dr. Rıza Dediler (1993), Pamukkale Üniversitesi'nde Dr. Habip Atalay (1994) ve Dr. Mustafa Gönüllü (1995), Manisa Celal Bayar Üniversitesi'nde Dr. Ahmet Tutan (1994) ve Dr. Nurettin Lülecî (1994), Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Dr. Kamil Toker (1995), Süleyman Demirel Üniversitesi'nde Dr. Ali Dolgun (1996), Mersin Üniversitesi'nde Dr. Uğur Oral (1999) tarafından anesteziyoloji ve reanimasyon bölümleri kurulmuş ve gelişmesinde önemli görevler üstlenmişlerdir.^{6,8,10} Takip eden yıllarda tıp fakültesi hastaneleri ve eğitim araştırma hastanelerinin sayıları giderek artmaya devam etmiş ve nitelikli eğitim alan anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanları yetiştirilmeye devam edilmiştir. Bu uzman hekimler yurdun her köşesinde hizmet vermiştir.

2000'Lİ YILLAR

2000'li yıllara gelindiğinde; anesteziyoloji ve reanimasyon biliminin ilk dönem kuruluşunu takiben, eğitim ve hizmetin daha yüksek seviyelere ulaştığı görülür. Bu yıllarda, ileri seviyede uzmanlık eğitimi alan anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanı hekim sayısı da artmıştır. Bu durum güvenli anestezi koşulları oluşturabilmek için klinik uygulama yöntemlerini standardize etmek, standartlara göre uygulamak ve

denetlemek için Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği bünyesinde, 29 Ekim 2001 tarihinde "Türk Anestezi ve Reanimasyon Board Kurulu" (TARB) kurulmasını da beraberinde getirmiştir. Bu amaçla kurulan ilk board kurulu, Dr. Kutay Akpir, Dr. Zeynep Kayhan, Dr. Aydemir Yalman, Dr. Özcan Erdemli, Dr. Serdar Erdine, Dr. Yüksel Keçik, Dr. Gülsen Korfalı, Dr. Mois Bahar, Dr. Erdal Güzeldemir, Dr. Hülya Çelebi tarafından oluşturulmuştur.^{6,10}

Anestezi uzmanlığının bilimsel zemininin oluşmasından sonra, Cumhuriyet tarihimiz boyunca ülkemizde, yoğun bakımlarda hizmet ağırlıklı olarak bu branş hekimleri tarafından aralıksız olarak sürdürülmüştür.

Multidisipliner çalışma alanları olarak tanımlanan Algoloji 2011 yılında, yoğun bakım 2012 yılında ülkemizde "yan dal uzmanlık" alanları olarak kabul edilmişlerdir.⁸ Ancak bu tıbbi alanların ülkemizde yapılanması, yerleşmesi ve hizmetin devamlılığı anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanları sayesinde mümkün olabilmişken, birçoğuna yan dal uzmanlık belgesi hakkı verilmemiş ve ağır hak kaybına uğratılmışlardır. Cumhuriyet bilinci ve vatanseverlikle donatılmış bu uzman hekimler, halen ülkemizin her köşesinde üstün bir gayret ve performansla, çalışmaya ve üretmeye devam etmektedirler.

Devlet üniversitelerinin gelişmesinden ve sayılarının artmasından sonra, bu dekatta vakıf üniversiteleri bünyesinde tıp fakülteleri ve anesteziyoloji ve reanimasyon anabilim dalları kurulmaya başlanmıştır; Başkent Üniversitesi'nde Dr. Gülnaz Aslan (1985), Yeditepe Üniversitesi'nde Dr. Bora Aykaç (2005), İstanbul Bilim Üniversitesi'nde Dr. Levent Kılıçkan, Dr. Refik Paykoç, Dr. Birsen Saygı, (2006), Acıbadem Üniversitesi'nde Dr. Nigar Baykan (2008), Koç Üniversitesi'nde Dr. Ömür Erçelen (2010), Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi'nde Dr. Erdoğan Öztürk (2010), Medeniyet Üniversitesi'nde Dr. Melek Güra Çelik (2012), Medipol Üniversitesi'nde Dr. Hüseyin Öz (2012), Sanko Üniversitesi'nde Dr. Güner Dağlı (2017) tarafından

anesteziyoloji ve reanimasyon anabilim dalları kurulmuştur. Son 40 yılda sayıları giderek artan vakıf üniversitesi tıp fakülteleri bünyesindeki anesteziyoloji ve reanimasyon klinikleri, Cumhuriyet Türkiye'sinin gelişimine katkı sağlamaktadırlar.

2015 yılına gelindiğinde; 15.04.2015 tarihli ve 29327 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun"un 5. Maddesi ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi kurulmuştur. Sağlık Bakanlığı'na bağlı tüm eğitim araştırma hastanelerini aynı çatı altında toplayan bu üniversitenin Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı kurulmuş ve ilk Anabilim Dalı Başkanı olarak Dr. Osman Ekinci görev almıştır.

2023 yılına gelindiğinde; "Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği" Cumhuriyet Türkiye'sinde bulunan altı bine yakın anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanının çoğunluğunu aynı çatı altında toplayan yüksek organizasyon gücü yanında; eğitim, öğretim faaliyetlerine, hak, hukuk ve özlük haklar konusunda çalışmalarına devam etmektedir. Kuruluşundan itibaren; Dr. Sadi Sun, Dr. Bora Aykaç, Dr. Kutay Akpir, Dr. Uğur Oral, Dr. Oya Kutlay, Dr. Filiz Tüzüner, Dr. Mois Bahar, Dr. Ali Reşat Moral, Dr. Ülkü Aypar, Dr. Şükran Şahin, Dr. Güner Kaya, Dr. Neslihan Alkış, Dr. Hülya Bilgin, Dr. Ömer Kurtipek, Dr. Meral Kanbak, Dr. Ali Fuat Erdem ve Dr. Jülide Ergil yönetim kurulu başkanları olarak dernek tarihinde yer almışlardır.

ŞEHİTLERİMİZ

Cumhuriyetimizin ilk yüzyılında; 11 Mart 2020'de başlayan COVID-19 pandemisi ve 9 Şubat 2023'de meydana gelen Kahramanmaraş merkezli deprem felaketlerinde; anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanları olarak ön saflarda aktif olarak mücadele verdik. Bu felaketler sırasında;

ameliyathane dışında ülkemizde bulunan yoğun bakımlarda da, iş yükünün neredeyse tamamını anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanlarının üstlendiği bir kez daha görülmüş oldu. Ancak buna karşın, yoğun bakım uzmanlık alanındaki hak kaybımız telafi edilmedi.

Bu mücadeleler sırasında; 9 Ekim 2020'de Yrd. Doç. Dr. Dr. Abdülmenap Güzel, 29 Aralık 2020'de Uzm. Dr. Tahir Güngör İnce, 1 Ocak 2021'de Uzm. Dr. Kemal Aslan, 4 Mayıs 2021'de Prof. Dr. Cemile Öztın Öğün, Covid-19 nedeniyle; 9 Şubat 2023'de Reyhanlı Devlet hastanesinde görev yapan Uzm. Dr. Eren Nisani ise deprem nedeniyle kaybettiğimiz meslek şehitlerimiz olarak, anestezi tarihimizin ilk yüzyılında üzücü bir şekilde yer aldılar.

GELECEK YÜZYILLAR

Ülkemiz verilerine baktığımızda, 2023 yılında 1.563 hastanenin aktif olarak hizmet verdiği; Sağlık Bakanlığı'na bağlı kamu hastane sayısının 908, özel hastane sayısı ise 655'e ulaştığı görülür. 2023 yılı itibarı ile ülkemizde aktif olarak görev yapan anesteziyoloji ve reanimasyon uzman sayısı 5.687 ve tıpta uzmanlık öğrencisi doktor sayısı 3.907'dir. Bu durumda önümüzdeki 10 yılda ülkemizde görev yapan anesteziyoloji ve reanimasyon uzman sayısının 10-15 bin civarında olması öngörülmektedir. Bu yüksek sayı; anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanlık öğrencilerinin; şu anda mevcut olan yüksek standartta eğitim ve üstün hizmet kalitelerinin devamlılığı açısından daha büyük hazırlıkları gerektiren bir sayıdır. Ayrıca çalışma alanında istihdam yaratılma problemini de beraberinde getirebilir; "daha düşük ücretle, daha uzun mesai süreleri çalışacak, daha çok sayıda iş gücüne" neden olmaması için yönetsel ve politik önlemler alınmalıdır.

Cumhuriyetimizin ilanından bugüne dek geçen ilk yüzyılda, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bilim Dalı'nda ülkemizde kaydedilen gelişmeler, Cumhuriyet Türkiye'sinin inşası için üstün gayret sarfeden öncü hekimlerle başlamış ve günümüzde aynı azim ve kararlılıkla devam ettirilmektedir. Bugün gelinen seviyede; yüksek bilimsel standart ve üstün hizmet kalitesinin gelecek yüzyıllarda devamı ve Cumhuriyet nesillerinin, bu bilimi daha üst seviyelere taşıması için gereken güç "damarlarımızdaki asil kanda mevcuttur". Anesteziyoloji ve reanimasyon biliminin, Cumhuriyetin gelecek yüzyıllarında "ilelebet ileri" gitmesi; "yetiştirdiği hekimlere güven ve saygı duyan bir halk bilinci ve hak kayıplarına izin vermeyen adil yöneticilerle" mümkün olacaktır.



DR. ÖGR. ÜYESİ

Büşra
Nizam



busra.nizam@yeditepe.edu.tr

1. Öner C. Dünya'da ve batıda anesteziyoloji ve reanimasyon gelişimi. İstanbul Üniversitesi tıp fakültesi memuası 1982; 45 (88): 1-65.
2. Sun S. İstanbul Tıp Fakültesi'nde anesteziyoloji ve reanimasyonun kuruluşu (1948-1968). Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası 1990; 18 (1): 5-12.
3. Esener Z.K. Türkiye'de Anesteziyolojinin gelişimi. Türkiye'de Anesteziyoloji. İstanbul: Atak matbaacılık, 1996; 1-5.
4. Akpir K. Her Yönüyle Anestezi. İstanbul Nöbetçi yayınevi, İstanbul, 2010.
5. Alkış N. Anestezi tarihi. Ankara üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri meslek yüksekokulu yıllığı, 2000; 1: 1.
6. Akpir K. Türk anestezi tarihi. Türk Anesteziyoloji Reanimasyon Derneği Dergisi 2012; 40(1):1-25.
7. Bilgin TE. Anestezide öncüler ve keşifler tarihi. Lokman Hekim Journal 2013; 3(2): 37-52.
8. Gümüş H, Çoraklı D. Türkiye'de anesteziyoloji ve reanimasyon'nun gelişimi. Narkozdan Anesteziye. İçinde: Bilgin H, editor. Türkiye'de anesteziyoloji ve reanimasyon biliminin tarihsel gelişimi. Bursa: TARD yayınları, 2016, 65-114.
9. Yıldırım N, Mekteb-i tıbbiye-I adliye-I şahanede 1891 yılında yapılan anesteziye ait bir mezuniyet tezi. Tarih ve toplum, 1993; 113:284-93.
10. Anesteziyoloji ve reanimasyon anabilim dalı ve klinikleri. İçinde: Bilgin H, editor. Türkiye'de anesteziyoloji ve reanimasyon biliminin tarihsel gelişimi-II. Bursa: TARD yayınları, Bursa. 2017, 233-494.

Cumhuriyetimizin 100. Yılında Dünyada ve Türkiye’de Tıp Eğitimi Uzmanlık Alanında Yaşanan Gelişmeler



ÖZET

Tıp eğitimi bir disiplin veya uzmanlık alanı olarak hem dünyada hem de ülkemizde 1950’li yıllarda başlayan bir ivmelenmeyle, halen artan bir ilgi görmektedir. Tıp Eğitimi Uzmanlık Alanının (TEUA) gelişimi, tıp eğitimine ilişkin reformların ortaya çıkması, bu reformlarla birlikte öğretime entegre edilmesi gereken yeni strateji, yöntem ve araçlar, öğrencilerin değerlendirilmesinde objektif ve öğrenmeyi destekleyecek yöntemlere olan yönelim, öğretim elemanlarının eğitici gelişimine olan ihtiyacı, tıbbi bilgidaki eksponansiyel büyüme ve bu bilginin öğrencilere kazandırılması noktasında ortaya çıkan arayışlar, bilgi teknolojilerinden kaynaklanan değişim ve bunun tıp eğitimine entegrasyonu, kalite güvence ve akreditasyon kuruluşlarından gelen gereksinimler ve tıp eğitiminin geçerli bir kariyer alanı haline gelmesi gibi çeşitli faktörler tarafından tetiklenmiştir.

+ ANAHTAR KELİMELELER: Tıp Eğitimi, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, TEAD, Tıp Eğitimi Disiplini, Tıp Eğitimi Uzmanlık Alanı



PROF. DR.

Güldal
İzbirak



gizbirak@yeditepe.edu.tr



DR. ÖĞR. ÜYESİ

Serdar
Özdemir



serdar.ozdemir@yeditepe.edu.tr

TIP EĞİTİMİ UZMANLIK ALANININ TARİHSEL GELİŞİMİ VE TIP EĞİTİMİ ANABİLİM DALLARININ KURULMASI

TEUA'daki gelişmeler, 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hız kazanmıştır. Bu dönemde, tıp eğitimi birimleri ve departmanları, tıp okullarında daha fazla özerklik kazanmış ve tıp eğitimini daha verimli ve etkili hale getirmeye yönelik çalışmalara ev sahipliği yapmışlardır. 1958 yılında Case Western Reserve Üniversitesi'nde Hale Hamm tarafından başlatılan ilk tıp eğitimi araştırma birimi, tıp eğitimi üzerine yapılan bilimsel çalışmaların öncüsü oldu. Bu birimler, tıp eğitimini incelemek ve iyileştirmek amacıyla araştırmalar yürüterek, eğitim programlarını optimize etme çabalarını hızlandırdılar. George Miller'ın 1959'da Chicago Üniversitesi'nde ve Edwin Rosinski'nin Medical College of Virginia'da benzer departmanları kurması, bu alandaki gelişmelerin yayılmasına öncülük etti. McMaster University School of Medicine'da 1960'ların sonunda probleme dayalı öğrenme gibi tıp eğitimindeki yenilikler, Kanada tıp fakültelerinde tıp eğitimi departmanlarının kurulmasına yol açtı.

1973 yılında, İskoçya'daki Dundee Tıp Okulu'nda lisansüstü müfredatı desteklemek ve tıp eğitiminde ulusal bir kaynak sağlamak amacıyla Dundee Üniversitesi'nde Tıp Eğitimi Merkezi kuruldu. Aynı dönemde, 1970'ler boyunca Avustralya'da tıp eğitimini yeniden şekillendirmeyi ve başarılı yenilikleri uygulamaya koymak amacıyla bir hükümet finansman sistemi oluşturuldu ve bunun sonucu olarak University of New South Wales tıp okulunda ilk tıp eğitimi departmanı kuruldu. 1977'de Hollanda'da Maastricht Üniversitesi'nde Eğitim Geliştirme ve Araştırma Bölümü kuruldu. 1970'lerin başından itibaren Dünya Sağlık Örgütü (WHO), tıp eğitimi alanında dünya çapında yeni birimlerin kurulmasında öncü bir rol oynadı. WHO bölgesel ofisleri, ülkelerde tıp eğitimi birimlerinin kurulmasına ve tıp eğitiminin kalitesini artırmaya yönelik çalışmalara destek verdi. 1990'lı yıllarda tüm dünyada tıp eğitimi departmanlarının sayısı hızla arttı. 2000 yılına gelindiğinde ABD'de 61 tıp okulunda tıp eğitimi departmanı faaliyet göstermekteydi. 2005 yılında Association for Medical Education in Europe (AMEE) tarafından tıp eğitimi

anabilim dallarının kurulması tavsiye edilmiştir. Aynı tavsiyede, koruyucu hekimlik konusunda yetkin, yüksek sorumluluk anlayışına sahip, daha fazla hekim adayına neyi nasıl öğretilim sorularına yanıt bulmak üzere tıp eğitimi anabilim dallarının görev alması gerektiği üzerinde durulmuştur.

Türkiye'de tıp fakülteleri içinde tıp eğitimi alanında çalışmalar yapan ilk özel birim İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Araştırma Enstitüsü, 1977'de kurulmuştur. Tıp fakültelerindeki ilk Tıp Eğitimi Anabilim Dalı (TEAD) 1999 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde açılmıştır. 2022 yılı itibari ile Türkiye'de 50 tıp fakültesinde TEAD bulunmaktadır.

Günümüzde TEAD'ların araştırma, eğitim programının tasarımına destek olma, öğretime katılma ve akademik personelin gelişimlerini destekleme gibi kapsayıcı bir işlevi olduğu kabul edilmektedir. Bu faaliyetlerin dengesi, TEAD'lar arasında farklılık göstermektedir. 2018 yılı verilerine göre ülkemizde 7'si doktora 4'ü yüksek lisans olmak üzere 11 lisansüstü tıp eğitimi programı bulunmaktadır.

TIP EĞİTİMİNDE DEĞİŞİMİN GENEL ÇERÇEVESİ VE TEAD'LARIN ROLÜ

Eğitim Programlarındaki Değişim

Dünya genelinde tıp eğitimi programları bazıları reform niteliği taşıyan çeşitli değişikliklerle karşı karşıyadır. Öğrenmeye ilişkin sosyoloji, psikoloji ve felsefe alanlarından gelen bilginin eğitimde kullanılması, öğrenci performansının değerlendirilmesine ilişkin çalışmalar, temel ve klinik bilimlerin entegrasyonu, kişisel ve mesleki gelişime artan dikkat, probleme ve vaka çözümlenmelerine dayalı öğrenme, ekip temelli öğrenmeye yapılan vurgu, ve kendi kendini düzenleyerek öğrenme, öğrenmeyi desteklemek için bilgi teknolojisinin kullanılması, toplum tabanlı öğrenme etkinlikleri, uzaktan ve harmanlanmış öğrenme, ve lisansüstü programların tasarımı, tıp fakültelerinin yanıtlamak zorunda olduğu önemli yeniliklerdir. Sonuç olarak, birçok tıp fakültesi, eğitim programı reformuna liderlik etmek, desteklemek ve değerlendirmek amacıyla TEAD'ları kurmuş, birçoğu da eğitim programındaki değişikliklerin itici gücü olmuştur.

Akreditasyon Gereksinimleri

Akreditasyon ve kalite güvence kuruluşları, eğitim sürecinin daha fazla değerlendirilmesi ve denetlenmesini talep etmektedir. Bu, yeterli temelli eğitim programlarının tasarlanmasına, öğretimin denetimine ve dünyanın birçok tıp fakültesinde artık normal süreçler haline gelen iç ve dış değerlendirme süreçlerine yol açmıştır. TEAD'lar bu süreçlere büyük destek sağlamak ve süreçlerde yer alan idari ve/veya akademik personel için bir danışma üssü görevi görmektedir. Günümüzde akreditasyon kuruluşları, tıp fakültelerini akredite etmek için bir tıp eğitimi biriminin varlığını, standartlarının bir parçası haline getirmişlerdir.

Eğitici Gelişimi

Günümüzde eğitim programının artan karmaşıklığı, yeni eğitim stratejileri, yeni değerlendirme araçları ve öğrenme teknolojilerinin artan kullanımı ile, öğretime katılan herkesin eğitim konusunda gelişime ihtiyaç duyduğu kabul edilmektedir. İngiltere Genel Tıp Konseyi, öğretim faaliyetlerine katılan personele eğitici gelişimi verilmesini, hatta bunu lisans düzeyinde bile sağlamayı uygun görmektedir. Birçok üniversite, eğitimcilerine yönelik eğitici gelişim programları düzenlemekte ve/veya bu amaçla yerel, bölgesel ve uluslararası eğitici gelişim programlarından yararlanmaktadır. Aslında, birçok tıp fakültesinde yükselme kriterlerinin bir bileşenini, (hatta birçok kişi için ana bileşenini), eğitici gelişimi oluşturur. Eğitici gelişimi, eğitim programlarına ilişkin iyileştirmeleri teşvik etmek için belirleyici olmuş ve bazı tıp fakültelerinde yeni öğretim üyeleri için zorunlu hale gelmiştir. Bazı tıp fakültelerinde, klinik eğitici olmak için başvuruda bulunanlar ve tıp eğitiminde lisansüstü bir eğitim almaları için teşvik edilmektedir. Öğretim uygulamaları, öğretim üyelerinin düzenli değerlendirmelerinin bir parçası olarak görülmekte ve sürekli düşük performans gösteren öğretim görevlerinin geri çekilmesine yol açabilmektedir.

TEAD'lar günümüzde, eğitici gelişimi gereksinimine cevap verme kapasitesine sahip olup, dünya genelinde bu fonksiyonu sağlama noktasına gelmişlerdir. Bu eğitici gelişimi fonksiyonunun, ilgili fakültelerdeki tıp eğitimini "çok fazla" iyileştirdiği bildirilmiştir.

SON YÜZYILDA TIP EĞİTİMİ UZMANLIK ALANINDAKİ BAZI ÖNEMLİ GELİŞMELER

Problem Dayalı Öğrenme (PDÖ)

PDÖ tıp eğitimi ve birçok diğer eğitim alanında kullanılan etkili bir öğrenme yaklaşımıdır. Bu yaklaşımın kökenleri, tıp eğitimindeki reform hareketlerine dayanmaktadır. PDÖ'nün kökenleri, 1960'lı yıllara dayanmaktadır. Tıp eğitimi, geleneksel olarak bilgi aktarımına dayalı bir modeli izlemekteydi, ancak bu modelin öğrencilerin gerçek dünya problemlerini çözmelerini ve klinik uygulamaları daha etkili bir şekilde öğrenmelerini engellediği görüldü. Bu nedenle, öğrencilere daha aktif bir öğrenme deneyimi sunmak amacıyla yeni yöntemler arayışına girildi.

1960'ların sonlarına doğru, McMaster Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanada'da PDÖ yaklaşımını benimseyerek önemli bir dönüm noktası oluşturdu. McMaster Modeli olarak da bilinen bu yaklaşım, geleneksel derslerin yerine küçük gruplar halinde öğrencilere gerçek hastaların klinik senaryolarını çözme fırsatı sundu. Bu, öğrencilere bilgiyi bağlam içinde öğrenme fırsatı verdi ve klinik karar verme becerilerini geliştirmelerine yardımcı oldu.

McMaster Modeli'nin başarısı, diğer tıp fakültelerini de benzer yöntemleri benimsemeye teşvik etti. PDÖ, tıp eğitiminin yanı sıra diğer sağlık bilimleri ve mesleklerinde de popüler hale geldi. PDÖ, öğrencilere aktif öğrenme, eleştirel düşünme ve problem çözme becerilerini geliştirme fırsatı sunarak, mezuniyet sonrası uygulamada daha iyi hazırlık sağlamayı amaçlamaktadır.

Ülkemizde de PDÖ ilk olarak 1999 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde uygulamaya konuldu. Takip eden yıllarda birçok tıp fakültesi öğrenme yaklaşımı ve programın içinde uygulanan bir yöntem olarak PDÖ'yü benimsediler.

Günümüzde PDÖ, tıp eğitimi ve diğer sağlık bilimleri eğitiminde yaygın olarak kullanılan bir öğrenme yaklaşımıdır. Öğrencilere gerçek dünya problemleri üzerinde çalışma ve işbirliği yapma fırsatı sunarak, mezuniyet sonrası uygulama için daha hazırlıklı hale gelmelerine yardımcı olur.

Standart Hastalar (SP)

SP'ler bir dizi semptom veya problemi simüle etmek için gerçek bir hasta gibi hareket etmek üzere eğitilmiş bir sağlıklı bireylerdir. SP'ler tıp eğitiminde öğretim ve değerlendirme aracı olarak kullanılmaktadırlar. SP'ler öğrencilerin gerçek bir hastayla karşılaşmadan önce klinik ve iletişim becerilerini pratik etmelerine ve geliştirmelerine olanak sağlamak için tıp eğitiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. SP'ler genellikle bu tür karşılaşmalardan sonra öğrencilere geri bildirim verirler. Ayrıca öğrencileri pelvik veya meme muayeneleri gibi potansiyel olarak utanç verici durumlarda mesleki davranışı öğrenmeleri konusunda eğitmek için de faydalıdır. SP'ler ayrıca, genellikle nesnel yapılandırılmış bir klinik sınavın (OSCE) bir parçası olarak, öğrencilerin klinik becerilerinin test edilmesinde de yaygın olarak kullanılır.

Dr. Howard Barrows ilk standardize hastayı 1963 yılında Güney Kaliforniya Üniversitesi'nde eğitti. Bu SP, belden aşağısı felçli bir multipl skleroz hastasının geçmişini ve muayene bulgularını simüle etti. Dr. Barrows ayrıca SP'nin öğrencilerin performansını değerlendirmek için kullanabileceği bir kontrol listesi geliştirdi. Dr. Paula Stillman, 1970 yılında Arizona Üniversitesi'nde başka bir standart hasta grubunu eğitti. SP'lerin hayali çocukların "annelerini" canlandırmasını sağladı. SP'ler, hayali çocuğun muzdarip olduğu hastalığı tanımlayacak ve öyküyü alan tıp öğrencilerinin, annenin ifadesine dayanarak ayırıcı tanı geliştirmelerini vesile olacaktı. 1984 yılında, ABD'nin kuzeydoğusundaki bir dizi uzmanlık eğitimi programı, asistanlarına SP'leri kullanarak sınav yaptı. Kanada Tıp Konseyi, 1993 yılında lisans sınavında SP'leri kullanan ilk kurum olmuştur. Yabancı Tıp Mezunları Eğitim Komisyonu, yabancı tıp mezunlarının klinik becerilerini test etmek için 1998 yılında Klinik Beceri Değerlendirme Sınavı'nı uygulamaya koymuştur. Bu sınav artık (USMLE Adım 2 Klinik Beceri Sınavı), hem yabancı tıp mezunları hem de Amerikalı tıp öğrencileri için ABD'de çalışma lisansı almak için zorunludur.

Ülkemizde Tıp Eğitimi Akreditasyon Çalışmaları

2008 yılında ülkemizde Yükseköğretim Kurumlarında Akademik Değerlendirme ve Kalite Geliştirme Komisyonu (YÖDEK) tarafından getirilen öneriler dikkate alınarak ve mühendislik fakültelerindeki örnek kullanılarak Tıp Dekanları Konseyi insiyatifinde Ulusal Tıp Eğitimi Akreditasyon Kurulu (UTEAK) kuruldu. UTEAK'ın ana amacı; tıp fakültelerinde verilen mezuniyet öncesi tıp eğitim ve öğretiminin geliştirilmesi ve iyileştirilmesi için

tıp fakültelerine yol göstermek, gelişimlerini desteklemek, işleyişini ve sürekliliğini izlemek, tıp eğitiminin ulusal ve uluslararası standartlar doğrultusunda yapılabilmesini sağlamak, böylece ülkenin ihtiyacına uygun, daha iyi eğitilmiş hekimler yetiştirilerek toplumun sağlık düzeyinin yükseltilmesine katkıda bulunmaktır. Ülkemizde şu anda 46 mezuniyet öncesi tıp eğitimi programı akredite durumdadır.

Ülkemizde Ulusal Çekirdek Eğitim Programı Oluşturma Çalışmaları

1980'li yıllardan itibaren ülkemizde tıp fakültesi sayısında yaşanan artışlar sonucu, farklı olanaklara ve alt yapıya sahip fakültelerde çeşitli eğitim modelleri ve programları uygulanmaya başlanmıştır. Bu süreçte, hangi model veya program tercih edilirse edildin temel bilgi ve becerilere sahip hekimlerin yetiştirilmesi için bir çerçeve programın hazırlanma ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

Bu amacı karşılamak üzere, 2000'li yılların başında tıp fakültelerinin katkılarıyla oluşturulan Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (UÇEP) hayata geçirilmiştir. UÇEP'in gözden geçirilmesi gerekliliği, 2007 yılında Tıp Dekanları Konseyi'nin (TıpDEK) oluşturulması ile gündeme gelmiş ancak uygulamaya geçirilmesi mümkün olmamıştır.

Aralık 2012'de Kayseri'de yapılan TıpDEK toplantısında bir komisyon oluşturulmuş ve bu komisyon, UÇEP-2014'ü hazırlamıştır. Aynı toplantıda UÇEP'in 6 yılda bir gözden geçirilme ve güncellenme kararı alınmıştır. Bu çalışma planı doğrultusunda 6 yıl sonra UÇEP 2020 oluşturulmuştur. UÇEP 2020'de Davranışsal, Sosyal ve Beşeri Bilimler daha geniş kapsamlı farklı bakış açılarını içeren bir bölüm olarak ele alınmıştır. Ülkemizdeki tıp fakülteleri eğitim programlarının UÇEP'e uyumluluğunu sağlayarak eğitim programlarını güncel tutmaktadırlar.

Ulusal Mezun Yetkinlikleri ve Yeterliklerinin Belirlenmesi

Yeterliğe Dayalı Tıp Eğitimi (Competency-Based Medical Education, CBME), öğrencilerin mezuniyet aşamasındaki yeterliklerinin önceden belirlendiği, tüm eğitim programının bu yeterliklerin öğrencilere kazandırılması amacıyla tasarlandığı bir eğitim yaklaşımıdır. Geleneksel tıp eğitimi, öğrencilere belirli bir süre boyunca belirli konuları öğretme odaklıdır ve öğrencilerin bilgiyi öğrenmeleri, ardından bir sınavla bu bilgiyi ölçmeleri üzerine kuruludur. Yeterliğe dayalı tıp eğitimi ise daha fazla öğrenci merkezli, deneyime dayalı ve performans odaklı bir yaklaşımı benimser. Mezunların

ulusal yeterliklerinin belirlenmesi ve yerel tıp okullarının bu yeterliklere göre programlarının özgün yanlarını da koruyarak bir tasarım yapması giderek yaygınlaşmakta olan bir yaklaşım haline gelmiştir. Ülkemizde de 2018-2020 yılları arasında Tıp Dekanları Konseyi, Yeterlikler, Yetkinlikler Çalışma Grubu öncülüğünde yapılan çalışmalarla Ulusal Yetkinlikler Yeterlikler Belgesi (UYBYB) oluşturulmuştur. Bu belge UÇEP-2020 belgesi ile aynı kitapçıkta yayınlanmıştır. Ülkemizdeki tıp fakülteleri kendi mezunlarının yeterlikleri için bu belgeyi referans almaktadırlar.

Son yüzyılda TEUA'daki diğer bazı gelişmeleri de aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

TEKNOLOJİ VE SİMÜLASYON

Tıp eğitiminde teknolojinin kullanımı büyük ölçüde artmıştır. Simülasyonlar ve yüksek teknoloji eğitim araçları, öğrencilere klinik becerileri güvenli bir ortamda öğrenme fırsatı sunar.

KLİNİK BECERİ EĞİTİMİ

Tıp eğitimi, özellikle klinik becerilerin öğretilmesi ve değerlendirilmesi konusunda büyük bir dönüşüm geçirmiştir. OSCE (Objective Structured Clinical Examination) gibi yapılandırılmış klinik sınavlar, öğrencilerin klinik becerilerini ölçmek için yaygın olarak kullanılır.

HASTALARIN EĞİTİMDE ROLÜ

Hastaların tıp eğitiminde aktif bir rol oynaması giderek daha önemli hale gelmiştir. Hasta odaklı bakım ve iletişim becerileri öğrenmek için hastaların geri bildirimleri ve katılımları sıkça değerlendirilir.

İTERPROFESYONEL EĞİTİM

Sağlık profesyonellerinin farklı disiplinlerden gelmeleri nedeniyle, tıp eğitimi artık interprofesyonel eğitime odaklanır hale gelmiştir. Öğrenciler, diğer sağlık profesyonelleriyle işbirliği yapmayı öğrenirler.

EĞİTİM TEKNOLOJİLERİ

Bilgisayar tabanlı eğitim, çevrimiçi kaynaklar ve e-öğrenme platformları, tıp eğitiminin bir parçası olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu teknolojiler, öğrencilere daha fazla kaynak ve öğrenme fırsatı sunar.

ULUSLARARASI İŞBİRLİĞİ

Tıp eğitimi alanında uluslararası işbirliği ve bilgi paylaşımı artmıştır. Tıp okulları ve sağlık kurumları, farklı ülkelerdeki en iyi uygulamaları ve yeni öğrenme yöntemlerini paylaşmaktadır.

1. Başer A, Şahin H. Atatürk'ten Günümüze Tıp Eğitimi Tıp Eğitimi Dünyası Dergisi, Yıl 2017, Cilt: 16 Sayı: 48, 70 - 83
2. Davis MH, Karunathilake I, Harden RM. AMEE Education Guide no. 28: the development and role of departments of medical education. Med Teach. 2005 Dec;27(8):665-75.
3. Lueddeke GR, Dayrit MM. Transforming medical education for the 21st century: megatrends, priorities and change. Radcliffe; 2012
4. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2020, https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim_ogretim_dairesi/Ulusal-cekirdek-egitimi-programlari/mezuniyet-oncesi-tip-egitimi-cekirdek-egitimi-programi.pdf
5. Odabaşı O, Sayek İ, Kiper N. Türkiye'de Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi 2010, Türk Pediatri Arşivi, Yıl 2011, Cilt: 46 Sayı: 4, 331 - 336, 01.12.2011

Tıbbi Biyolojinin Son Yüzyıldaki Gelişimi

ÖZET

Yaşam bilimlerinin temelini oluşturan hücrenin moleküler yapısının anlaşılmasında gerçekleşen hızlı gelişmeler, hastalıkların da moleküler temelini aydınlatılması yolunda önemli yeniliklere ışık tutmaktadır.

Hücre düzeyindeki bu gelişmeler, hastalıklar hakkında klinik ve moleküler bilgilerin birlikte kullanılması için bağlantı sağlayan “Tıbbi Biyoloji ve Genetik” alanına temel oluşturmuştur.

21. yüzyılın ilk çeyreğinde insan dahil birçok organizmanın genom yapısının aydınlatılması ve genetik mühendisliğinde atılan dev adımlar, yaşam bilimlerinde yeni buluşlara yol açarak, hastalıklardan korunma, tanı ve tedavi yönünden devrim niteliğinde gelişmelere neden olmuştur.





PROF. DR.

Ayşe
Özer

ayse.ozer@yeditepe.edu.tr

PROF. DR.

Soner
Doğan

soner.dogan@yeditepe.edu.tr

PROF. DR.

Deniz
Kıraç

dyat@yeditepe.edu.tr

PROF. DR.

Seda
Güleç
Yılmaz

seda.gulec@yeditepe.edu.tr

TIBBİ BİYOLOJİNİN SON YÜZYILDAKİ GELİŞİMİ

Son yıllarda hücre-içi molekül ve mekanizmaları kapsayan Tıbbi Biyoloji ve Genetik alanında baş döndürücü gelişmelere tanıklık eden tarihçesi kısa ama çok etkileyicidir. Moleküler biyoloji alanında genetik materyali araştırmak, tanımlamak için çıkılan yolda ilk çalışmalar E. coli bakterisi ve virüsler kullanılarak yapılmış, prokaryotik organizmalardan elde edilen sonuçlar ökaryotlara uygulanmıştır. Kendini eşleyebilen, bilgi depolayarak bu bilgiyi ifade edebilen genetik materyalin DNA olduğunun ve yapısının ışığa kavuşması işte bu bölümün temelini atmıştır. Aslında bilim insanları ilk başlarda hem proteinleri, hem de nükleik asitleri genetik materyal olarak düşünmüştür.

Ancak Litvanya asıllı ABD'li biyokimyacı Phoebus Levene, 1909 yılında ribozu ve 1929 yılında da deoksiribozu keşfederek, nükleik asidi oluşturan timin, adenin, sitozin, guanin, fosforasit ve deoksiriboz birimlerini nükleotid olarak tanımlamış ve "tetranükleotid" olarak anılan bir hipotez geliştirmiştir.

DNA'nın omurgasını oluşturan bileşenleri keşfeden Levene bile DNA'nın yapısını basit bulmakta ve genetik şifreyi saklayamayacağını düşünmekteydi. Uzun bir sürecin sonunda 1952 yılına geldiğimizde, bakteri ve virüslerin çoğunda DNA'nın genetik materyal olduğu kesin olarak gösterilmiştir.

Elbette bunun dışında kalan ve genetik materyali RNA olan virüsler bulunmaktadır.

DNA'nın genetik materyal olarak kabul edilmesi, moleküler genetik araştırmalarının yolunun açılmasına büyük ışık tutmuş ve önemli çalışmaların dönüm noktasını oluşturmuştur.

Nükleik asitlerin kimyasal yapısı hakkındaki bilgi birikimi ile DNA'nın yapısı açıklanmaya çalışılmış ve bu konuda çalışan bilim insanlarından Franklin ve Wilkins DNA'nın sarmal yapısına dikkat çekmişlerdir.

1953 yılına gelindiğinde Watson ve Crick, Rosalind Franklin'in X-ışını kırınımı çalışmalarına ve Chargaff'ın DNA'nın baz kompozisyonu analizlerine dayanarak, DNA'nın sarmal modelini ortaya koymuşlar ve 1962

yılında DNA'nın 3 boyutlu yapısını keşfetmiş oldukları için "Fizyoloji-Tıp" alanında Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir.

Ancak, DNA yapısının aydınlatılmasında X ışını resimleri ile kilit rol oynayan kristalograf Franklin, 38 yaşında kanser nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Nobel Ödülü'nü alamamış olsa da, Rosalind Franklin'in DNA molekülü için yaptığı eşsiz katkılar bilim dünyasındaki tartışılmaz yerini korumaktadır.

1960'lı yılların sonlarında DNA ile ilgili birçok enzim ve etki mekanizmalarının anlaşılması ve moleküler biyoloji alanındaki bilgi birikimi gen düzeyinde teknolojinin temelini oluşturmuştur. DNA teknolojilerindeki gelişmeler 1980'li yıllarda dev adımlarla ilerlemiş ve moleküler genetikte devrim yaratan araştırmalara olanak sağlamışlardır.

Özellikle 1985 yılında DNA'nın birkaç saat içinde çoğaltılarak, çok kısa sürede genetik tanının saptanmasına olanak sağlayan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) en büyük gelişmelerden biri olarak kabul edilebilir.

Bu yöntemin gelişmesinde en büyük katkı, çok yüksek ısılarda dahi çalışabilen ve Yellowstone Milli Parkı'nda bir kaplıcada yaşayan termofilik bir bakteriden izole edilen "Taq polimeraz enzimi" tarafından yapılmış ve Dr. Kary B. Mullis 1980'li yıllarda yaptığı PZR çalışmaları ile 1993 yılında "Kimya" alanında Nobel Ödülü almıştır.

Bugünlere geldiğimizde moleküler biyolojinin ortaya çıkan yeni yöntemlerin yardımıyla başlangıçta hayal bile edemediğimiz, hastalıkların gerçek nedenlerinin anlaşılması yolunu açtığını görüyoruz. Artık, "Gerçek Zamanlı PZR-Real Time PCR" ile gen ifadesinin ve "DNA mikroçipleri-DNA microarray" ile genlerin ifade profillerinin incelenebilmesi olası hale gelmiştir. Proteinlerin ise hücre içinde takipleri yapılarak, floresan işaretli bu moleküllerin hangi hücrede, hangi şartlarda sentezlendiği ve nerede ve nasıl kullanıldığının anlaşılması mümkün olmuştur.

"Moleküler Biyoloji ve Genetik" alanında son 50 yıl içindeki baş döndürücü atılımlar ve bunlara paralel olarak yaşamsal önemleri tartışılmaz olan nükleik asitler, proteinler ve enzimler gibi makromoleküllerin yapılarının tamamen aydınlatılması, üstlendikleri görevlerin ve ayrıca yapı-işlev arasındaki ilişkilerin açıklanmasına ışık tutmuştur.

Bu ışık birçok hastalığın patogenezini aydınlatırken, bir diğer önemli gelişme 1980'den beri bilinen CRISPR kümelerinden yola çıkılarak (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) CRISPR teknolojisi ile yani canlıların DNA'larında hedefli ve hassas değişiklikler yapmasına imkân sağlayan bir gen düzenleme yöntemi bu alanda yeni ufuklar açmıştır.

İlaç, tarım, sanayi, halk sağlığı gibi birçok alanda kullanılan CRISPR/Cas9 gen düzenleme yöntemini geliştiren Emanuelle Charpentier ve Jennifer Doudna 2020 Nobel Kimya Ödülü sahibi olmuşlardır.

1. Watson J, Crick F (1953). "Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid" (PDF). *Nature*. 171 (4356). ss. 737-8. doi:10.1038/171737a0. PMID 13054692
2. Nobel Prize.org <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes/>

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

Cumhuriyetimizin 100. Yılı'nı Kutluyoruz