



CUKUROVA MEDICAL STUDENT JOURNAL

# ÇUKUROVA TIP ÖĞRENCİ DERGİSİ

2026

CİLT/VOLUME: 6

SAYI/ISSUE

1

ISSN 2791-8491

# Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi

VOLUME 6 | NUMBER 1 | 2026



Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinin Bilimsel Yayın Organıdır ,  
Official Publication of Cukurova University Faculty of Medicine



# Çukurova Tıp Öğrenci Dergisi

VOLUME 6 | NUMBER 1 | 2026  
ISSN 2791-8491

## Sahibi / Owner

Dekan (Dean)  
Murat Sert, MD

## Bilimsel Yayın Koordinatörü / Scientific Publication Coordinator

Aygül Düzenli, MD

## Öğrenci Yayın Kurulu / Student Editorial Board

Yusuf İskender Savur

Sezen Özsefil

## Danışman Kurulu / Board of Advisors

Ayfer Pazarbaşı, MD

Serhan Küpeli, MD

Ganiye Begül Küpeli, MD

Hikmet Akkız, MD

İlke Coşkun Benlidayı, MD

Ersin Nazlıcan, MD

Ayfer Boğa Pekmezecmek, MD

Kübra Akıllıoğlu, MD

Mehmet Emin Demirkol, MD

Ferit Kuşçu, MD

Mehtap Evran, MD

Çiğdem Özdemir, MD

Zeynep Namlı, MD

Mahmut Onur Karaytuğ, MD

**ALTI AYDA BİR ÇIKAR / PUBLISHED EVERY SIX MONTHS**

**YAZIŞMA ADRESİ / CORRESPONDENCE**

Ç.Ü. Tıp Fakültesi Yayın ve Dokümantasyon Kurulu Başkanlığı

"Tıp Fakültesi Dergisi" 01330 Balcalı-ADANA, TURKEY

E-mail: editor.cutf@gmail.com

**WEB ADRESİ / WEB SITE**

[https://](https://dergipark.org.tr/tr/pub/cukurovatip/) [https://](https://dergipark.org.tr/tr/pub/cukurovatip/)

Bu dergi, Türkiye Atıf Dizini, Assos İndeks, Türk Medline dizinlerinde yer almaktadır.

*This journal is currently indexed in Türkiye Atıf Dizini, Assos İndeks, Türk Medline.*



## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

### ARAŞTIRMA / RESEARCH

- 1 **Beyin ölümü ve organ bağışı konusunda tıp ve hukuk öğrencilerinin bilgi ve tutumları: farkındalık ve eğitimin etkisi** 1  
Knowledge and attitudes of medical and law students regarding brain death and organ donation: the impact of awareness and education  
*Amber Eker, Gülmin Hürsan, Leyla Çiğdem, Rukiye Tolgay, Mourad M. A. Abousamaan, Mustafa Omar Hasan Abubamra*

### DERLEME / REVIEW

- 2 **New paradigms in breast cancer metastasis: the role of inherited genetic predisposition and molecular profiling** 13  
Meme kanseri metastazında yeni paradigmlar: kalıtsal genetik yatkınlık ve moleküler profillemenin rolü  
*Khumar Rahmanova, Afşin Berdeli*
- 3 **Psikotrop ilaçların metabolik yan etkileri ve yönetimi** 23  
Metabolic side effects and management of psychotropic drugs  
*Hale Nur Çakar, İrem Sanem Sababi, Ömer Fettahloğlu, Lut Tamam*
- 4 **Uzun dönem propranolol kullanımının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi** 35  
The effect of long-term propranolol use on cognitive function  
*Alperen Beycioğlu, Zeynep Koca, Sezen Özsefil, Serhan Küpeli*

### OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- 5 **Rare coexistence of chronic myeloid leukemia and albinism: a case report** 41  
Kronik myeloid lösemi ve albinizmin nadir birlikteliği: vaka sunumu  
*Yusuf İskender Savur, Serhan Küpeli*
- 6 **Markedly elevated high-sensitivity troponin I in severe polytrauma without acute coronary syndrome: a case report** 46  
Çoklu travma hastasında akut koroner sendrom olmadan saptanan troponin I yüksekliği: vaka sunumu  
*Broboană Anișoara Elena, Ömer Taşkın*

### EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

- 7 **Fenilefrin ile tetiklenen manik atak** 52  
Phenylephrine triggered manic episode  
*Ömer Fettahloğlu, Ali Meriç Kurt*



ARAŞTIRMA / RESEARCH

**Beyin ölümü ve organ bağıışı konusunda tıp ve hukuk öğrencilerinin bilgi ve tutumları: farkındalık ve eğitimin etkisi**

Knowledge and attitudes of medical and law students regarding brain death and organ donation: the impact of awareness and education

Amber Eker<sup>1</sup>, Gülmin Hürsan<sup>2</sup>, Leyla Çiğdem<sup>3</sup>, Rukiye Tolgay<sup>3</sup>,  
Mourad M. A. Abousamaan<sup>3</sup>, Mustafa Omar Hasan Abuhamra<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doğu Akdeniz Üniversitesi, Mağusa, KKTC

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Marmara Üniversitesi- Doğu Akdeniz Üniversitesi Uluslararası Ortak Tıp Programı, Mağusa, KKTC

**Abstract**

**Purpose:** The diagnosis of brain death and organ transplantation procedure are medical conditions regulated by law. The aim is to determine the knowledge and attitudes of future physicians and lawyers regarding these conditions and to evaluate the effect of education.

**Materials and Methods:** In this research, final-year students of the pre-clinical phase of the Faculty of Medicine and Law were reached. A survey was administered to assess knowledge, awareness, and attitudes about brain death and organ donation. An education seminar was given and the survey was repeated.

**Results:** 80% of the Medicine students and 91% of the Faculty of Law students obtain information about brain death and organ transplantation procedure from the media. In both faculties, knowledge about transplantable organs has increased with training. It is noteworthy that as the strength of people's self-reported religious beliefs increases, their willingness to donate organs decreases significantly. Nearly half of the majority in both faculties express confidence in the knowledge and attitudes of health authorities regarding the diagnosis and follow-up of brain death and organ transplantation.

**Conclusion:** Although education primarily focuses on knowledge, it can also affect some attitudes. The statements of religious authorities can be included in awareness activities and that the media is an important tool. The study revealed the need for information about the strict regulation of procedures for all segments of society, including healthcare professionals.

**Keywords:** Brain death, organ donation, awareness, university

**Öz**

**Amaç:** Beyin ölümü tanısı ile organ nakli prosedürü yasalar ile düzenlenmiş önemli tıbbi durumlardandır. Amaç bu tıbbi durumlar ile ilgili geleceğin hekimleri ve hukukçularının bilgilerini ve tutumlarını tesbit etmek ve eğitimin bilgi ve tutumlara etkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu deneysel araştırmada Tıp Fakültesi klinik öncesi dönem ve Hukuk Fakültesi son sınıflarında okuyan öğrencilere ulaşıldı. Katılımcılara beyin ölümü ve organ bağıışı hakkında bilgi, farkındalık ve tutumları değerlendiren bir anket uygulandı. Bir eğitim semineri verilip anket tekrarlandı.

**Bulgular:** Beyin ölümü ve organ nakli konusunda bilgileri Tıp Fakültesi öğrencilerinin %80'i medyadan, %69'u derslerden, Hukuk Fakültesi öğrencilerinin ise %91'i medyadan, %9'u derslerden edinmektedir. Her iki fakültede nakledilebilen organlar ve beyin ölümü tanısındaki komiteye dair bilgiler eğitim ile artmıştır. Kişilerin kendi beyanlarındaki dini inançlarının gücü arttıkça organ bağıışında bulunma isteğinin anlamlı şekilde azaldığı dikkati çekmektedir. Her iki fakültede de yarıya yakın çoğunluk sağlık otoritelerinin beyin ölümü tanısı ve izlemi ile organ nakli ile ilgili bilgi ve tutumlarına karşı güveni belirtmektedir.

**Sonuç:** Eğitimin ön planda bilgiyi olmakla birlikte bazı tutumları da etkileyebildiği söylenebilir. Farkındalık çalışmalarında dini otoritelerin açıklamalarına da yer verilebileceği ve medyanın önemli bir araç olduğu akılda bulundurulmalıdır. Çalışma, beyin ölümü ve organ nakli ile ilgili prosedürlerin sıkı bir düzenlemesi olduğuna dair bilgilendirmelerin sağlıkçılar dahil toplumun her kesimi için ihtiyacı ortaya koymuştur.

**Anahtar kelimeler:** Beyin ölümü, organ bağıışı, farkındalık, üniversite

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Amber Eker, Doğu Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mağusa, KKTC

E-mail: amber.eker@emu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 09.04.2026 Kabul tarihi/Accepted: 24.04.2026

## GİRİŞ

Beyin ölümü, kafatası içindeki dolaşımın tamamen durması sonucu beyin ve beyin sapı fonksiyonlarının tamamen kaybolması olarak tanımlanır. Beyin ve beyin sapı, solunum ve dolaşımı kontrol eden merkezlerdir. Bu bölgelerde dolaşım olmaması fonksiyonlarının geri dönüşümsüz olarak kaybı ile sonuçlanır. Sonuç olarak beyin ölümü geri dönüşü olmayan bir durumdur ve bitkisel hayattan farklıdır. Beyin ölümü tanısı için üç temel bulgu; koma, apne varlığı ve beyin sapı reflekslerinin tamamen kaybidir. Bir hekim kurulu, bir kişide beyin ölümü tanısını ön gereklilikler, temel bulgular ve destekleyici testler ışığında değerlendirerek koyar<sup>1,2</sup>. “TC. 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun”<sup>3</sup> ve KKTC’nin ‘İnsan Hücre, Doku ve Organ Nakli ile İlgili Kuralları Düzenleyen Yasa’<sup>4</sup> gereği nöroloji veya nöroşirürji ile yoğun bakım veya anestezi uzmanından oluşan hekimler kurulunca oybirliği esasına göre beyin ölümü tanısı konulur. Durumun belgelenmesi ile süreç sonuçlanır.

Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) tarafından 1995'te beyin ölümünün beyanı için kanıt dayalı uygulama parametrelerinin yayınlanmasına ve yakın dönemde hem pediatrik hem yetişkin olgular için 2023'te güncellenmesiyle beyin ölümü temel kriterleri açısından tıbbi olarak kesinlik taşısa da tanı ve deklasyon süreci ile organ nakli prosedürleri konusunda dünya çapında hala çok fazla farklılık bulunmaktadır. Ülkelerde, hatta aynı ülkenin eyaletleri arasında da farklı düzenlemeler karşımıza çıkabilmektedir. Protokollerdeki bu farklılıklar özellikle muayene edecek ekip, muayene tekrar sayıları, izlem süreleri, seçilecek destekleyici testler, ölüm zamanının belirlenmesi, yaşam desteğinin çekilmesi konularındadır. Protokolü olmayan da çokça ülke mevcuttur<sup>2,5,6</sup>.

Sadece protokoller ve uygulamalar değil, aynı zamanda popülasyonların beyin ölümü algıları ve organ bağışına da bakışları da ülkeler arasında büyük ölçüde farklılık göstermektedir. Bu algı ve bakış açısı birçok farklı özellikten etkilenebilir. Literatürde farklı kültürler ve ülkelerden gelen çalışmalarda ve sistematik derlemelerde karar sürecini etkileyen ortak unsurlar eğitim seviyesi, sosyoekonomik statü, farkındalık düzeyi, dine bağlılık, tıbbi uygulamalara güven düzeyi ve aile/sosyal çevrenin etkisi olarak belirtilmiştir<sup>7,8</sup>. İngiltere’de okuyan farklı dini

inançlara ve etnik kökenlere sahip öğrenciler arasında yapılan bir çalışmada din, farkındalık, tıp eğitiminin etkisi, kültüre özgü faktörler, ailenin etkisi ile donörün ve organlarının tedavi süreci organ bağışına yönelik tutumu etkileyen temel faktörler olarak bulunmuştur<sup>9</sup>. Yine genç popülasyonu içeren Çin’den bir çalışma, iyi eğitilmiş olma, farkındalığa sahip olma, şehirde yaşama, durumu olumlu karşılayan sosyal çevreye sahip olma ile dini inanca sahip olmanın organ bağışını olumlu etkileyen faktörler olduğunu ortaya koymuştur<sup>10</sup>.

2022’de yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü 75. Dünya Sağlık Asamblesi raporunda<sup>11</sup> organ bağışında karşılaşılan zorlukların nedenleri şu başlıklar altında listelenmiştir: Ulusal stratejilerin yetersizliği, konunun ciddiyetinin anlaşılması, etik konusunda endişeler, halk farkındalığının azlığı. Tüm dünyada ciddi bir organ talebi olsa da bağış oranı tüm ülkelerde bu ihtiyacın çok gerisindedir. Hangi kültüre ait olursa olsun, eğitimin süreçle ilgili farkındalığı artırdığı birçok çalışma ile belgelenmiştir ve en önde önerilen kampanyalardan biridir<sup>12,13</sup>.

Beyin ölümü tanısı ve süreci ile organ nakli prosedürü yasalarla düzenlenmiş ender ve önemli tıbbi durumlardan biridir. Burada belirtildiği gibi, farklı popülasyonlarda konuya bakış açısında farklılıklar olması yanında konu ile yakından ilgili sağlık çalışanlarının da hem bakış açıları hem de yeterli bilgiye sahip olma durumları da farklılık gösterebilmektedir. Konu ile ilgili alanlarda çalışanlar arasında bile protokollerde belirtilen bazı gereklilikler konusunda bilgi yetersizlikleri izlenebildiği gösterilmiştir<sup>14,15</sup>. Tıp Fakülteleri ve sağlıkla ilgili alanlarda yükseköğretimde okuyan öğrenciler arasında yapılan çalışmalarda da benzer şekilde yüksek farkındalık ancak gereklilikler konusunda yeterli olmayan bilgi ve yüksek farkındalığa rağmen yetersiz bağış olduğu dikkati çekmektedir<sup>16,17,18,19</sup>. Konunun bir diğer ilgili alanı hukuk alanında çalışanlar ve hukuk fakülteleri ile ilgili bu konudaki literatürdeki çalışmalar oldukça sayıdır. Bu çalışmaların sonuçlarında da katılımcıların yasal düzenlemelere güvendiklerini ancak konu ile ilgili bilgi eksiklerini ortaya koymaktadır<sup>16,20</sup>.

Bu çalışmada da temel amaç yasalar ile düzenlenen bu tıbbi durumlar ile ilgili geleceğin hekimlerinin ve hukukçularının bilgilerini ve bakış açılarını tespit etmektir. Çalışmada ayrıca verilecek eğitim sonrası da değerlendirmenin tekrarlanması ve eğitimin beyin ölümü ve organ bağışı konusundaki bilgi ve bakış

açılarını etkisini değerlendirmek de amaçlanmaktadır. Bilgi ve bakış açılarını etkileyen faktörlerin açıklığa kavuşturulması, bu önemli konuyla ilgili gelecekteki kampanyalar için yol gösterici olacaktır. Çalışmada ayrıca eğitim öncesi ve sonrası elde edilecek sonuçlar ile de tıbbi ve hukuki açıdan eğitimle değiştirilebilecek eksiklikler gözden geçirilip her iki fakültede konunun tıbbi, etik ve hukuki yönlerinin bir bütün olarak kavranması için eğitim programlarının güncellenmesi önerileri yapılabilir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Örnekleme

Bu deneysel araştırmada 2019-2020 akademik döneminde, üniversitenin Tıp Fakültesi klinik öncesi dönem son sınıfta okuyan ve Hukuk Fakültesi son sınıfta okuyan tüm öğrencilere ulaşılması hedeflenmiştir. İki gruba ön test ve son test uygulanarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Tıp Fakültesi klinik öncesi dönem son sınıfta 36 ve Hukuk Fakültesi son sınıfta okuyan 172 öğrenci vardır.

### İşlem

Bu çalışma için Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Etik Kurulu'ndan etik onam alınmıştır (ETK00-2020-0040/20.02.2020). Ayrıca katılımcıların tümünün bilgilendirilmiş onamı ile çalışmaya başlanmıştır. İngilizce ve Türkçe bilgilendirilmiş onam formu ve çalışma anketi her fakültedeki öğrencilere konuşma dillerine göre dağıtılmıştır. Anketler çevirmen tarafından Türkçe ve İngilizce dillerine çevrilmiş, her iki dili konuşan öğrencilerde çalışma öncesi kullanılarak, öğrencilerin verdiği cevaplar analiz edilerek uygunluğu değerlendirilmiştir.

Çalışmanın anketinin tutumları değerlendiren bölümü, Kocay ve arkadaşlarının araştırmasından, yazarların izniyle alınmıştır<sup>16</sup>. Ek olarak, demografik sorular ve beyin ölümü ve organ bağışısı prosedürüne ilişkin bilgileri değerlendirecek sorular da eklenmiştir. Ankette, demografik bilgiler bölümü ile beyin ölümü ve organ bağışısı hakkında bilgi ve tutumları değerlendiren sorularda kişilerin kendi için uygun seçeneği seçmesi istenmiştir. Anket değerlendirmesinde herhangi bir skorlama yoktur. Demografik bilgiler ile tutumlar, seçeneklerin seçilme oranları ile bilgi bölümü de doğru seçeneğin seçilme oranı ile değerlendirilmiştir. Demografik anket kısmı yaş, cinsiyet, bölüm, uyruk ve dine bağlılığı

içermektedir. Ayrıca ankette beyin ölümü ve organ bağışısı ile ilgili bilgi ve farkındalığın sorgulandığı bölüm ile son olarak organ bağışısına yönelik tutumların da değerlendirildiği bir bölüm mevcuttur.

Anket hemen eğitim öncesi ve sonrası aynı gün içinde öğrencilere iki kez uygulandı. Bir nörolog ve ekip üyeleri tarafından katılımcılara 'Beyin ölümü ve organ bağışısı' konulu bir saatlik sunum yapıldı. Sunumda, beyin ölümünün tıbbi tanımı, klinik tanı aşamaları, beyin ölümü deklarasyonunda yasal düzenlemeler, dünyada organ nakli ihtiyacı, nakledilebilen organlar, organ bağışısında prosedürler ile ilgili içerik yer aldı. Sunum, Hukuk Fakültesi için Türkçe, Tıp Fakültesi için İngilizce olarak yapıldı.

### İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin kaydedilmesi ve analizi için IBM SPSS kullanıldı. Grupların karşılaştırmalı analizinde ki kare testi kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmanın 1. anketine Tıp Fakültesi'nde 35, Hukuk Fakültesi'nde 129 öğrenci katılmıştır. Cevaplama oranı Tıp Fakültesi'nde %97,2, Hukuk Fakültesi'nde ise %75'tir. Çalışmanın eğitim sonrası 2. anketine Tıp Fakültesi'nde 31, Hukuk Fakültesi'nde 102 öğrenci katılmıştır. Çalışmada katılımcıları arasında kadın-erkek oranı Tıp Fakültesi'nde 1.19 (19/16), Hukuk Fakültesi'nde ise 1.08'dir (67/62).

İlk üç yıl klinik öncesi dönemde Tıp Fakültesi son sınıf öğrencilerinin yaşları 19 ile 23 yaş aralığında olup ortalaması 21 idi. Hukuk Fakültesi son sınıf öğrencilerinin yaşları ise 20 ile 34 yaş aralığında olup ortalaması 23 idi.

Tıp Fakültesi katılımcılarının %40'ı Kıbrıs, %28'i Türk, %23'ü Arap ve %9'u İran uyruklu idi. Hukuk Fakültesi katılımcılarının ise %87'si Türk, %12'si Kıbrıs uyruklu idi. Dini inançlarının gücü, Tıp Fakültesi öğrencilerinin %43'ünde orta, %23'ünde güçlü, %17'sinde zayıf ve %17'sinde yok olarak belirtildi. Hukuk Fakültesi öğrencilerinde ise %49'unda orta, %29'unda güçlü, %16'sında zayıf ve %6'sında yok olarak belirtildi. (Tablo 1)

Fakültelerin beyin ölümü ve organ bağışısı konusundaki bilgi kaynakları da incelenmiştir. Tıp Fakültesi'nde öğrencilerin %80'i medyadan, %69'u üniversitedeki derslerden, %23'ü akraba veya

arkadaşlarından, %14'ü sağlık çalışanlarından, %11'i ise organ bağış/nakil merkezlerinden beyin ölümü ve organ bağış konusunda bilgi aldığını belirtmiştir. Hukuk Fakültesi'nde ise öğrencilerin %91'i medyadan, %23'ü akraba ve arkadaşlarından, %21'i sağlık personelinden, %9'u üniversitedeki derslerden ve %7'si ise organ bağış/nakli merkezlerinden bilgi aldığını ifade etmişlerdir. (Tablo 1)

Her iki fakültenin organ bağışının artırılmasına yönelik kampanyalara ilişkin görüşleri de alınmıştır. Tıp fakültesi öğrencilerinin %94'ü, Hukuk fakültesi öğrencilerinin ise %86'sı toplumsal eğitim ve organ

bağış bilinçlendirme kampanyalarının organ bağışını artırmanın iyi bir yolu olduğunu söyledi. İkinci olarak, Tıp Fakültesi öğrencilerinin %60'ı, Hukuk Fakültesi öğrencilerinin ise %53'ü kitle iletişim kampanyalarına dikkat çekti. Bunu takiben, Tıp Fakültesi öğrencilerinin %37'si, Hukuk Fakültesi öğrencilerinin %35'i potansiyel vefat etmiş donörlerin en yakın akrabalarına maddi destek sağlanmasının, Tıp Fakültesi öğrencilerinin %34'ü ve Hukuk Fakültesi öğrencilerinin %48'i bağışçılara öncelik verecek projeler yürütülmesinin organ bağışının artmasına yardımcı olabileceğini belirtmiştir. (Tablo 1).

**Tablo 1. Öğrencilerin demografik özellikleri**

Demografik özellik	Tıp	Hukuk
Yaş - ortalama (aralık)	21 (19 -23)	23 (20 -34)
Cinsiyet	N (%)	N (%)
Erkek	16 (46)	62 (48)
Kadın	19 (54)	67 (52)
Uyruk	N (%)	N (%)
Türk	19 (28)	113 (87)
Kıbrıslı	28 (40)	28 (12)
Arap	14 (22.85)	0 (0)
İranlı	5 (9)	0 (0)
Alman	0 (0)	1 (1)
Dini inançların gücü	N (%)	N (%)
Yok	6 (17)	9 (6)
Zayıf	6 (17)	20 (16)
Orta	15 (43)	63 (49)
Güçlü	8 (23%)	37 (29)
Beyin Ölümü ve Organ Bağışına İlişkin Bilgi Kaynağı	N (%)	N (%)
Medya	28 (80)	117 (91)
Üniversitedeki dersler	24 (69)	11 (9)
Sağlık çalışanı	5 (14)	27 (21)
Organ bağış/nakil merkezleri	4 (11)	9 (7)
Akraba ve arkadaşlar	8 (23)	29 (22)
Dini topluluk	2 (6)	2 (2)
Diğer	0 (0)	9 (7)
Organ Bağışını Artırmaya Yönelik Kampanyalara İlişkin Görüşler	N (%)	N (%)
Halk eğitimi ve organ bağış bilinçlendirme kampanyaları	33 (94)	111 (86)
Kitle iletişim kampanyaları	21 (60)	69 (53)
Ölen potansiyel bağışçıların en yakın akrabalarına maddi destek	13 (37)	45 (35)
Bağışçılara öncelik verecek projeler yürütmek	12 (34)	62 (48)
Diğer	2 (6)	11 (9)

Ankette ayrıca Tıp Fakültesi ve Hukuk Fakültesi öğrencilerinin %98'inin kendisinin ve yakınlarının organ nakli ihtiyacı ve deneyimi olmadığı ortaya çıkmıştır. Her iki fakültenin araştırmaya dahil edilen öğrencilerinin organ bağış kartına sahip olma oranları %3'tür.

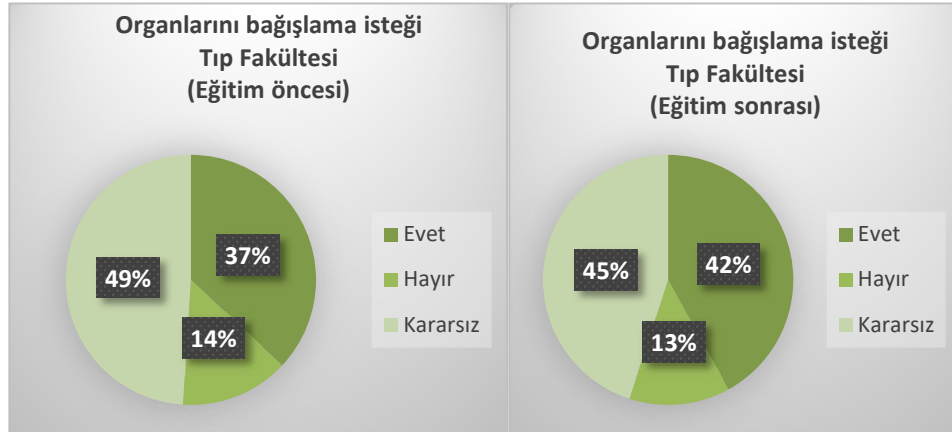
Her iki fakültenin eğitim öncesi ve sonrası beyin ölümü ve organ bağış prosedürlerine ilişkin bilgi düzeyleri değerlendirilmiştir. 'Kuzey Kıbrıs ve Türkiye'de iki doktordan oluşan heyet tarafından beyin ölümü deklare edilir' bilgisini Tıp Fakültesi'nin %5,7'sini bilmekte olup, Tıp Fakültesi'nde eğitim

aldıktan sonra bu oran %64,5'e çıkmaktadır. Hukuk Fakültesi'nde eğitim almadan önce bu bilgiyi bilenlerin oranı %0 iken, eğitim sonrasında ise %31'i doğru cevabı işaret etti. Her iki fakültede de gözlenen bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p$ -değeri  $< 0.00001$ ) (Tablo 2).

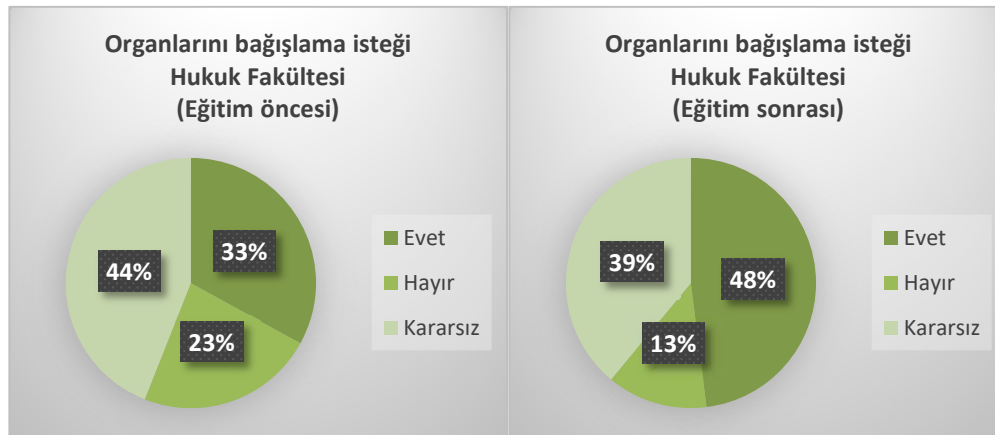
'Beyin ölümü gerçekleşen hastanın yoğun bakım sürecine rağmen kısa sürede kalp dahil tüm organlarının işlevleri bozulur' bilgisini Tıp Fakültesi'nde eğitim öncesi ve sonrasında işaret edenlerin oranı sırasıyla %28,5 ve %32'dir. Hukuk fakültesinde ise bu oran sırasıyla %17,8 ve %18,8'dir. 'Kalbi atan hastalarda beyin ölümü meydana gelirse organlar nakledilebilir' bilgisini Tıp Fakültesi'nde eğitim öncesi ve sonrasında işaret edenlerin oranı sırasıyla %48,5 ve %54'tür. Hukuk fakültesinde ise bu oran sırasıyla %64 ve %72'dir. 'Beyin ölümünden sonra ölen donörün organlarının başışına karar verebilmesi için en yakın akrabasının izninin alınması

gerekmektedir' bilgisini Tıp Fakültesi'nde eğitim öncesi ve sonrasında işaret edenlerin oranı sırasıyla %54,2 ve %64,5'tir. Hukuk fakültesinde ise bu oran sırasıyla %63,5 ve %71,5'tir. Her üç sorudaki eğitim sonrasındaki değişim her iki fakülte için de istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2).

Hem Tıp Fakültesi hem de Hukuk Fakültesi öğrencilerinin nakledilebilecek organlarla ilişkili bilgileri de değerlendirilmiştir. Eğitim öncesi, Hukuk Fakültesi öğrencileri en çok %97 böbrek, %95 kalp, %83 karaciğer ve %71 kornea yanıtını verirken, Tıp Fakültesi öğrencileri en çok %100 kalp, %97 karaciğer, %97 böbrek, %94 akciğer, %83 kornea ve %83 deri yanıtını verdi. Eğitim sonrasında, Hukuk Fakültesi öğrencilerinin belirttikleri organlardan akciğer %57'den %85'e, cilt %50'den %77'e, pankreas %30'dan %75'e, barsak %23'ten %68'e değişim gösterdi (Tablo 2).



Şekil 1. Tıp Fakültesinde organ bağışlama isteğinin eğitim öncesi ve sonrası durumu.



Şekil 2. Hukuk Fakültesinde organ bağışlama isteğinin eğitim öncesi ve sonrası durumu.

**Tablo 2. Fakültelerin eğitim öncesi ve sonrası beyin ölümü ve organ bağıışı prosedürüne ilişkin bilgileri**

Madde	Tıp		Hukuk	
	Eğitim Öncesi	Eğitim Sonrası	Eğitim Öncesi	Eğitim Sonrası
Kuzey Kıbrıs ve Türkiye'deki "Beyin Ölümü Komitesi" kaç üyeden oluşuyor? *	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Doğru cevap 'İki'	2 (5.7)	23 (64.5)	0 (0)	40 (31)
Bilmiyorum	30 (85.7)	10 (29)	116 (89.9)	48 (37)
Beyin ölümü gerçekleşen hastalar için hangisi doğrudur?	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Doğru cevap 'Beyin ölümü gerçekleşen hastanın, kalp dahil tüm organları, yoğun bakım sürecine rağmen kısa sürede bozuluyor'	10 (28.5)	11 (32)	23 (17.8)	24 (18.8)
Hangi durumlarda organ nakli yapılabilir?	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Doğru cevap 'Kalbi atan hastalarda beyin ölümü gerçekleşirse'	17 (48.5)	19 (54)	83 (64)	93 (72)
Bilmiyorum	6 (17)	12 (33)	15 (11.5)	8 (6)
Hangi organlar nakledilebilir?	%	%	%	%
Kalp	100	100	95	96
Akciğer	94	100	57	85
Karaciğer	97	100	83	99
Böbrek	97	100	97	98
Kornea	83	100	71	89
Cilt	83	100	50	77
Pankreas	54	100	30	75
Barsak	51	100	23	68
Beyin ölümünden sonra ölen bağıışcının organ bağıışına karar verebilmek için en yakın akrabalarından izin alması gerekir mi?	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Evet	19 (54.2)	20 (64.5)	82 (63.5)	92 (71.5)
Hayır	11 (31.4)	7 (19.3)	32 (24.8)	25 (19.6)
Bilinmiyor	5 (14.2)	6 (16)	15 (11.6)	11 (8.8)
Organ bağıışı yapmak için neler gereklidir?	%	%	%	%
Kimlik kartı/belgesi	77	87	51	66
Sağlık belgesi	60	77	39	43
Organ bağıışı kartı	86	97	75	78
İki şahit tarafından imzalanmış bağıış formu	69	74	58	63
Doktor onayı	69	77	63	76
Kan ve doku uyumu	83	68	60	66
18 yaş ve üzeri olmak	0	0	0	2
Diğer	0	0	5	4

\*p&lt;0.05

**Tablo 3. Dini inancın gücü ve organ bağıışında bulunma isteği ilişkisi**

Dini inancın gücü *	Organ bağıışında bulunma isteği					
	Eğitim öncesi N (%)			Eğitim sonrası N (%)		
	Evet	Hayır	Kararsız	Evet	Hayır	Kararsız
Yok	10 (66.7)	2 (13.3)	3 (20)	9 (64.3)	2 (14,3)	3 (21.4)
Zayıf	12 (46.2)	4 (15.4)	10 (38.5)	11 (61.1)	2 (11,1)	5 (27.8)
Orta	30 (38.5)	13 (17.1)	35 (46.1)	35 (53)	6 (9,1)	25 (37.9)
Güçlü	4 (8.9)	15 (33.3)	26 (57.8)	6 (18.2)	7 (21,2)	20 (60.6)

\*p&lt;0.05

Ayrıca Tıp Fakültesi ve Hukuk Fakültesi öğrencilerinin organ bağışısı sırasında yapılması gerekenler konusundaki bilgi düzeylerine ilişkin bulgular Tablo 2’de verilmiştir. Eğitim öncesi ve sonrasında hem Hukuk Fakültesi öğrencileri hen de Tıp Fakültesi öğrencilerinin %50’sinden fazlası kimlik belgesi, sağlık belgesi, organ bağışısı kartı, şahitlerce imzalanmış form, doktor onayı ile kan ve doku uyumunun gerekliliğini belirtmiştir. 18 yaş ve üzeri olunmasının gerekli oluşunu işaret edenlerin oranı hem eğitim öncesi hem eğitim sonrası %0’dır. Hukuk Fakültesi öğrencilerinin de %50’sinden fazlası kimlik belgesi, organ bağışısı kartı, şahitlerce imzalanmış form, doktor onayı ile kan ve doku uyumunun gerekliliğini belirtmiştir. Yarısından azı hem eğitim öncesi hem de eğitim sonrası sağlık belgesi gerekliliğini işaret etmiştir (Tablo 2).

Tıp Fakültesi öğrencilerinin beyin ölümü sonrası organ bağışısına ilişkin eğitim öncesi ve sonrası görüşleri incelendiğinde, eğitimden önce çoğunluk %49 ile 'Kararsızım', %37 ile 'Evet', azınlık ise %14 ile 'Hayır' cevabını vermiştir. Eğitim sonrası 'Kararsızlar' %45'e düşmüş, 'Evet' cevabı %42'ye çıkmış ve yine azınlık %13 ile 'Hayır' cevabını vermiştir (Şekil 1). Hukuk Fakültesi öğrencilerinin beyin ölümü sonrası organ bağışısına ilişkin eğitim öncesi ve sonrası görüşleri incelendiğinde de, eğitimden önce: çoğunluk %44 ile "Kararsızım", azınlık ise %23 ile "Hayır" yanıtını vermiştir. Eğitim sonrasında; cevapların çoğunluğu %44 ile 'Evet' olurken, azınlık da %13 ile 'Hayır' demmiştir (Şekil 2). Hem Tıp Fakültesi hem Hukuk Fakültesi'nin organ bağışılama isteği yönündeki görüşlerinin eğitim öncesi ve sonrası dağılımının karşılaştırılmasında fakülteelerde anlamlı değişim saptanmadı. (Sıra ile p-değeri=0.7696, p-değeri=0.0534)

Organ bağışısında bulunma isteğini kişilerin kendi beyanlarındaki dini inançlarının gücüne göre değerlendirdiğimizde, yoktan güçlüye gidişle birlikte organ bağışısında bulunma isteğinde olanların oranının azaldığı, kararsızların oranının arttığı dikkati çekmektedir. Bu ilişki istatistiki olarak anlamlıdır. (p-değeri<0.00001). Farklı dini inanç gücüne sahip grupların eğitimle birlikte organ bağışısında bulunma isteklerindeki değişime bakıldığında, herhangi bir grupta anlamlı bir değişiklik saptanmamakla birlikte, zayıf ve orta dini inanca sahip olduğunu belirten gruplarda kararsız ve olumsuz görüş belirtenlerin görüşlerinde bağışıda bulunma isteği yönünde bir değişim olduğu da dikkati çekmiştir (Tablo 3).

Tıp ve Hukuk Fakültesi öğrencilerinin beyin ölümü ve organ bağışısı konusundaki eğitim öncesi ve sonrası tutumlarına ilişkin bulgular Tablo 4’te verilmiştir. 'Organ bağışısı, büyük dinlerin inançlarıyla tutarlıdır' görüşünü eğitim öncesi anlamlı olarak Tıp Fakültesi öğrencileri daha çok desteklemiştir (p-değeri=0.018). Eğitimle birlikte bu görüşte Tıp Fakültesi'nde anlamlı bir değişim olmazken Hukuk Fakültesi'nde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gerçekleşmiş ve katılanların oranı %28,7'den %59'a çıkmıştır (p-değeri=0,000081). 'Organ bağışısı konusunda sağlık sistemine güveniyorum' görüşünü eğitim öncesinde Tıp Fakültesi'nde %54,7, Hukuk Fakültesi'nde %57,4 belirtmektedir. Eğitimle birlikte bu oranlarda istatistiki anlamlı bir değişime izlenmemiştir. Ancak Tıp Fakültesi'nde bu görüşe katılmayanların oranı %8,6'dan %19,4'e çıkmıştır. Bu değişiklik istatistiki olarak anlamlıdır (p-değeri=0.000381). 'Ölümden sonra organ bağışısı için prosedür güvenli ve etkilidir' konusunda eğitim öncesi Tıp Fakültesi'nin %45,7'si, Hukuk Fakültesi'nin %58,1'i 'Fikrim yok' şeklinde görüş belirtmiştir. 'Fikrim yok' şeklinde ifade edenlerin oranı eğitim sonrası Tıp Fakültesi'nde %45,7'den %29'a gerilerken, Hukuk Fakültesi'nde %58,1'den %32,4'e düşmüştür. Katıldığını belirtenlerin oranları da eğitim sonrası Tıp Fakültesi'nde %37,1'den %51,6'ya çıkarken, Hukuk Fakültesi'nde %33,3'ten %59,8'e çıkmıştır. Bu değişiklikler istatistiki olarak anlamlı saptanmıştır (sırasıyla p değeri = 0.00475/p değeri = 0.000451). Tıp Fakültesi'nin %48,6'sı, Hukuk Fakültesi'nin %51,9'u ülkedeki tıp doktorlarının beyin ölümü hakkında yeterli bilgiye sahip ve kriterlerini bildiği görüşüne katıldığını belirtti. Eğitimle birlikte her iki fakültede görüşlerde anlamlı bir değişiklik olmasa da, Hukuk Fakültesi'nde eğitim sonrası bu görüşe katıldığını belirtenlerin oranı %51,9'dan %72,5'e çıktı. 'Organlarımı bağışlamayı kabul edersem, sağlık çalışanları hayatımı korumak için çok fazla çalışmazlar' görüşüne Tıp Fakültesi'nin %54,3'ü, Hukuk Fakültesi'nin %52,7'si katılmadığını belirtmiştir. 'Doktorlar, ihtiyaç durumunda sadece bir organ bağışısı yapmak isteseyiz bile, tüm organlarımızı alabilir' görüşüne Tıp Fakültesi'nin %77,1'i, Hukuk Fakültesi'nin %78,2'si katılmadığını belirtmiştir. Tıp Fakültesi'nin %48,6'sı 'Alıcı seçme hakkım olmalı', %28,6'sı aksi yönde görüş belirtmiştir. Hukuk Fakültesi'nin ise %42,6'sı 'Alıcı seçme hakkım olmalı', %44,2'si aksi yönde görüş belirtmiştir. Eğitimle birlikte bu üç konudaki görüşte de anlamlı değişiklik izlenmemiştir. 'Zengin ve ünlü insanlar, bir bağışıcıya/organa ihtiyaç duyduklarında

ulusal bekleme listesinin en üstünde yer alırlar' görüşüne Tıp Fakültesi'nin %60'ı ve Hukuk Fakültesi'nin %45,2'si 'Katılıyorum' demiştir. Hukuk Fakültesi'nde eğitim sonrası bu görüşe katılanlar %45,2'den %30,4'e gerilemiş, katılmayanlar

%31,2'den %47,2'ye çıkmıştır. Bu değişiklik istatistiki olarak anlamlı saptanmıştır (p değeri = 0.000344). 'Dinim, organ veya doku bağışını desteklemiyor' görüşüne her iki fakültenin yarısından fazlası katılmamıştır

**Tablo 4. Tıp ve Hukuk fakültelerinde eğitim öncesi ve sonrası beyin ölümü ve organ nakli ile ilgili tutumlar**

Soru	Katılıyorum N (%)				Fikrim yok N (%)				Katılmıyorum N (%)			
	Eğitim öncesi		Eğitim sonrası		Eğitim öncesi		Eğitim sonrası		Eğitim öncesi		Eğitim sonrası	
	Tıp	Hukuk	Tıp	Hukuk	Tıp	Hukuk	Tıp	Hukuk	Tıp	Hukuk	Tıp	Hukuk
Organ bağışı, büyük dinlerin inançlarıyla tutarlıdır.	14* (40)	37* <sup>β</sup> (28.7)	13 (41.9)	60 <sup>β</sup> (59)	14* (40)	43* <sup>β</sup> (33.3)	10 (32.3)	15 <sup>β</sup> (14.7)	7* (20)	49* <sup>β</sup> (38)	8 (25.8)	27 <sup>β</sup> (26.5)
Organ bağışı konusunda sağlık sistemine güveniyorum	19 (54.3)	74 <sup>β</sup> (57.4)	17 (54.8)	59 <sup>β</sup> (57.8)	13 (37.1)	22 <sup>β</sup> (17.1)	8 (25.8)	22 <sup>β</sup> (21.6)	3 (8.6)	33 <sup>β</sup> (25.6)	6 (19.4)	21 <sup>β</sup> (20.6)
Fakültemde organ bağışı konusunda yeterli eğitim programı var	4 (11.4)	7 (5.4)	9 (29)	36 (35.3)	9 (25.7)	31 (24)	7 (22.6)	19 (18.6)	22 (62.9)	91 (70.5)	15 (48.4)	47 (46.1)
Ölümden sonra organ bağışı için prosedür güvenli ve etkilidir	13* (37.1)	43 <sup>β</sup> (33.3)	16* (51.6)	61 <sup>β</sup> (59.8)	16* (45.7)	75 <sup>β</sup> (58.1)	9* (29)	33 <sup>β</sup> (32.4)	6* (17.1)	11 <sup>β</sup> (8.5)	6* (19.4)	8 <sup>β</sup> (7.8)
Ülkemizde tıp doktorları beyin ölümü hakkında yeterli bilgiye sahip ve kriterlerini biliyorlar	17 (48.6)	67 (51.9)	18 (58)	74 (72.5)	13 (37.1)	50 (38.8)	9 (29)	19 (18.6)	5 (14.3)	12 (9.3)	4 (12.9)	9 (8.8)
Organlarımı bağışlamayı kabul edersem, sağlık çalışanları hayatımı korumak için çok fazla çalışmazlar	5 (14.3)	35 (27.1)	8 (25.8)	17 (16.7)	11 (31.4)	26 (20.2)	6 (19.4)	21 (20.6)	19 (54.3)	68 (52.7)	17 (54.8)	64 (62.7)
Zengin ve ünlü insanlar, bir bağışçıya /organa ihtiyaç duyduklarında ulusal bekleme listesinin en üstünde yer alırlar	21 (60)	57 <sup>β</sup> (45.2)	18 (58)	31 <sup>β</sup> (30.4)	7 (20)	32 <sup>β</sup> (24.8)	4 (12.9)	23 <sup>β</sup> (22.5)	7 (20)	40 <sup>β</sup> (31.2)	9 (29)	48 <sup>β</sup> (47.1)
Organlarımı bağışlarsam ailem suçlanacak	1 (2.9)	5 (3.9)	3 (9.7)	11 (10.8)	8 (22.9)	14 (10.9)	9 (29)	7 (6.9)	26 (74.3)	110 (85)	19 (61.3)	84 (82.4)
Alıcı seçme hakkım olmalı	17 (48.6)	55 (42.6)	14 (45.2)	38 (37.3)	8 (22.9)	17 (13.2)	6 (19.4)	13 (12.7)	10 (28.6)	57 (44.2)	11 (35.5)	51 (50)

Dinim, organ veya doku bağışını desteklemiyor	2 (5.7)	15 (11.6)	3 (9.7)	9 (8.8)	15 (42.9)	38 (29.5)	9 (29)	17 (16.7)	18 (51.4)	76 (58.9)	19 (61.3)	76 (74.5)
Doktorlar, ihtiyaç durumunda sadece bir organ bağışı yapmak istesenez bile, tüm organlarınızı alabilir	3 (8.6)	16 (12.4)	2 (6.5)	15 (14.7)	5 (14.3)	25 (19.4)	5 (16.1)	13 (12.7)	27 (77.1)	88 (68.2)	24 (77.4)	74 (72.5)
Bilgi eksikliğim ve organımın kötüye kullanılmasında korktuğum için organlarımı ihtiyacı olanlara (alıcı) bağışlamak konusunda isteksizim	10 (28.6)	25 (19.4)	6 (19.4)	18 (17.6)	9 (25.7)	29 (22.5)	10 (32.3)	20 (19.6)	16 (45.7)	75 (58.1)	15 (48.4)	64 (62.7)
Bağışçının ailesine yasal mali destek, organ bağışını iyileştirmede yardımcı olabilir	21 (60)	82 (63.6)	10 (32.3)	53 (52)	4 (11.4)	25 (19.4)	8 (25.8)	17 (16.7)	10 (28.6)	22 (17.1)	13 (41.9)	32 (31.4)
Aileme bağışçı olmak istediğimi söylememe gerek yok, çünkü zaten vasiyetimde var.	11 (31.4)	24 (18.6)	6 (19.4)	23 (22.5)	7 (20)	29 (22.5)	8 (25.8)	22 (21.6)	17 (48.6)	76 (58.9)	17 (54.8)	57 (55.9)

\*p<0.05, α p<0.05, β p<0.05

Tıp Fakültesinin %51,4'ü katılmadığını, %42,9'u fiki olmadığını belirtmiştir. Hukuk Fakültesi'nde de %58,9'unun katılmadığını belirtmiştir. Eğitimle birlikte bu oran Hukuk Fakültesi'nde %74,5'e çıkmıştır. Eğitimle birlikte her iki fakültede gözlenen değişiklikler anlamlı saptanmamıştır (Tablo 3).

'Bilgi eksikliğim ve organımın kötüye kullanılmasından korktuğum için organlarımı ihtiyacı olanlara (alıcı) bağışlamak konusunda isteksizim' görüşüne Tıp Fakültesinin %45,7'si katılmadığını, %28,6'sının katıldığını belirtmiştir. Hukuk Fakültesi'nde de %58,1'i katılmadığını ifade etmiştir. 'Organlarımı bağışlarsam ailem suçlanacak' görüşüne Tıp Fakültesi'nin %74,3'ü, Hukuk Fakültesi'nin de %85'i katılmadığını belirtmiştir. 'Aileme bağışçı olmak istediğimi söylememe gerek yok, çünkü zaten vasiyetimde var' görüşüne Tıp Fakültesi'nin %48,6'sı, Hukuk Fakültesi'nin de %58,9'u katılmadığını belirtmiştir. 'Bağışçının ailesine yasal mali destek organ bağışını iyileştirmede yardımcı olabilir'

görüşüne Tıp Fakültesi'nin %60'ı, Hukuk Fakültesi'nin %63,6'sı katılmıştır. Burada sıralanan son dört konu ile ilgili eğitimle birlikte görüşlerde istatistikî anlamlı değişme izlenmemiştir (Tablo 3).

Tıp Fakültesi'nin %62,9'u ve Hukuk Fakültesi'nin %70,5'i fakültelerinde organ bağışı konusunda yeterli eğitim programı olmadığını belirtmiştir. Öğrencilerin kendilerine verilen eğitim sunumuna ilişkin görüşleri de bir soru ile değerlendirmiştir. Sonuç olarak, çalışmaya katılan öğrencilerin %88'i eğitimi yararlı bulduğunu ifade etmiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada Tıp Fakültesi klinik öncesi dönem son sınıf ve Hukuk Fakültesi son sınıf öğrencilerinde beyin ölümü ve organ bağışı konusundaki bilgi ve tutumları ile farklı demografik özelliklerin bu bilgi ve tutumlara etkisi araştırılmıştır. Ayrıca beyin ölümü ve organ bağışı konusunda verilen eğitimin bilgi ve

tutumlarına etkisinin ölçülmesi de hedeflenmiştir. Çalışmamıza göre her iki fakülte için de organ bağış konusunda bilgi edinmede en çok kullanılan yol medyadır. Tıp ve hemşirelik lisans öğrencileri arasında yapılan benzer araştırmalar, araştırmaya katılanların yarısına yakınının medyadan bilgi aldığını ortaya koymaktadır<sup>17,18</sup>. Medyanın özellikle genç nüfus arasında herhangi bir kampanya ile bu konu hakkında bilgiyi artırmak için kullanılabilecek önemli yollardan biri olduğu akılda bulundurulmalıdır. Ayrıca Tıp Fakültesi öğrencileri organ bağış konusunda %69 oranında üniversitedeki derslerden bilgi aldığını belirtmiştir. Fakat bu oran Hukuk Fakültesi'nde sadece %9'dur. Farklı coğrafyalarda yapılan çalışmalar da oldukça düşük bilgi düzeyleri de bildirmekte ve Tıp Fakültelerinin bu konulardaki müfredatının geliştirilmesi gereğini vurgulamaktadır<sup>21,22</sup>. Ayrıca, beyin ölümü ve organ bağış işleminin hem etik hem tıbbi kısmının iyi anlaşılması önemli olduğu için Hukuk Fakültesi müfredatına da daha fazla ders eklenmesi önerilebilir. Bunun yanında Tıp Fakülteleri öğrencileri ve Tıp profesyonelleri, tıp dışı bireylere kıyasla organ bağış konusunda daha iyi bir bilgiye sahip olmalarına rağmen, organ bağışına yönelik tutumları genel nüfusun tutumuna benzerlik göstermektedir<sup>23</sup>. Çalışmamızın sonuçlarına göre organ bağış yapma isteğinde eğitimle birlikte, anlamlı olmasa da Tıp Fakültesi öğrencileri arasında %5, Hukuk Fakültesi öğrencileri arasında %15'lik bir artış gözlenmiştir. Beyin ölümü ve organ bağış konusunda halihazırda bilgi sahibi olan tıp öğrencilerinin organ bağış yapma istekleri az da olsa artsa da, eğitim öncesi bilgileri kısıtlı olan hukuk öğrencilerinin eğitimle birlikte daha büyük bir artış gösterdiği şeklinde yorumlanabilir. Eğitimin organ bağışına ilişkin tutum, davranış ve bilgi üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada da eğitim sonrasında organ bağış isteğinde %5'lik bir artış olduğunu göstermektedir<sup>24</sup>.

Çalışmada şu da dikkati çekmektedir ki organ bağışında bulunma isteği oranı, organ bağışında bulunmuş olanların oranından belirgin olarak fazladır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Sağlık Kaynakları ve Hizmetleri Yönetimi'nden gelen bilgiler de benzerdir<sup>25</sup>. ABD'li yetişkinlerin %95'inin organ bağışını desteklediğini, ancak yalnızca %58'inin organ bağış kartına sahip olduğunu bildirilmektedir. Tıp öğrencileri arasında Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada organ bağışında bulunanların yüzdesi çalışmamız ile benzer şekilde oldukça düşüktür. Bu çalışmada ayrıca büyük çoğunluk yakınlarının veya kendisinin organ nakline izin vereceğini belirtmektedir<sup>18</sup>. İstek yönündeki fırsatların

değerlendirilmesi açısından organ bağışlama imkânları daha yaygın ve kolay ulaşılabilir olmalıdır.

Eğitimle birlikte bağışlanabilecek organlara dair bilgi de artmıştır. Her iki fakültede de deri, pankreas ve bağırsak eğitim öncesinde bağışlanabileceği bilinmeyen veya az bilinen organlardır. Nadir bilinen bu organlar hakkındaki bilgiler eğitimle birlikte artmıştır. Nadir bilinen organlar ile ilgili durum başka çalışmalarda da benzerdir<sup>16,17</sup>. Kuzey Kıbrıs ve Türkiye'de iki doktordan oluşan bir komite tarafından beyin ölümü deklare edilmektedir<sup>1</sup>. Bu bilgi Tıp Fakültesi'nde sadece %5,7'nin bildiği, Hukuk Fakültesi'nden katılımcıların hiçbirinin bilmediği dikkati çekmektedir. Eğitimle birlikte Tıp Fakültesi'nde daha belirgin olacak şekilde her iki fakültede de anlamlı şekilde bilenlerin oranının arttığı gözlenmiştir.

Eğitimin organ bağış farkındalığına etkisiyle ilgili yapılan araştırma örneklerinden, hem organ bağışına gönüllü olma oranının hem de yakınlarının organ bağışına onay verme oranının anlamlı olarak iki katına çıktığı belirtilmektedir. Ayrıca yine aynı çalışmada organ bağışına ilişkin genel bilgi oranı da %34,8'den %93,7'ye çıkmış, organ bağışına ilişkin yanlış inanışlar eğitimin ardından ortadan kalkmıştır<sup>12</sup>.

Çalışmamızın anketinin alındığı çalışma da katılımcıların neredeyse yarısının (%51,3) bağış olmak istediğini, ancak yalnızca %2'sinin organ bağış kartına sahip olduğunu göstermiştir. 341 katılımcıdan yalnızca 71'i beyin ölümüyle ilgili tüm soruları doğru yanıtlamıştır. Katılımcıların %68,6'sı organ bağışının dinen caiz olduğunu, %5'i ise dinen yasak olduğunu ifade etmiştir. %78,3'ü organ bağış konusunda karar verme hakkının ailenin olması gerektiğini vurgularken, katılımcıların büyük çoğunluğu izinsiz organ alınmayacağını düşünmektedir<sup>16</sup>.

Başka bir çalışmada; din, farkındalık, tıp eğitiminin etkisi, kültüre özgü faktörler, donörün ve organlarının tedavisi ve ailenin etkisi organ bağışına yönelik tutumu etkileyen temel faktörler olarak belirtilmiştir<sup>9</sup>. Çalışmamızda da dini inançların gücünün bağış isteğinde önemli bir belirleyici olduğu dikkati çekmiştir.

Çalışmanın bağış isteği ve özellikle tutumlar açısından ortaya koyduğu sonuçları da ilginçtir. Eğitim öncesi de sonrası da hem Tıp Fakültesi'nden hem de Hukuk Fakültesi'nden katılımcıların neredeyse yarıya yakın organ bağışlama konusunda kararsız olduğunu ifade etmiştir. Bu yoğun kararsızlıkların da nedenlerinin

araştırıldığı araştırmalar daha etkin kampanyalar yürütülmesini sağlayacaktır.

Her ne kadar araştırmada çoğunluk sağlık otoritelerinin beyin ölümü tanısı ve izlemindeki bilgi ve tutumlarına karşı güveni belirtse de, her iki fakülte için de oranların yarıya yakın olması, Tıp Fakültesi için bile bu oranların tama yakın olmaması düşündürücüdür. Ayrıca tıp öğrencileri arasında yapılan diğer çalışmalarda da beyin ölümünün geri dönüşsüz bir süreç olduğuna dair bilginin katılımcıların dörtte birinde olmaması dikkat çekicidir<sup>18</sup>. Yakın dönemde geniş bir katılımcı ile sağlık alanındaki öğrenciler ve çalışanlar ile yapılan çalışma da sağlıkçılar dahil konu ile ilgili güven için eğitim ihtiyacını vurgulamaktadır<sup>26</sup>.

Bu çalışmada her iki fakültenin öğrenci sayısının farklılığı, Tıp Fakültesi öğrenci sayısının kısıtlılığı ve ikinci anketten önce sınıftan ayrılan kişilerin oluşu çalışmanın istatistikî sonuçlarının gücünü azaltan kısıtlılıkları olarak kabul edilebilir. Ayrıca eğitim sonrası değerlendirme erken dönemde yapılmıştır. Tutumlara gerçek bir etkiden bahsedebilmek için daha uzun süreli takip içeren ileriye dönük ve güc analizleri ile çalışılarak daha fazla öğrenciyi içeren çalışmalar gereklidir.

Sonuç olarak, bu sonuçlar ışığında eğitimin ön planda bilgiyi olmakla birlikte, kişilerin bazı bakış açılarını erken dönemde etkileyebileceği söylenebilir. Ayrıca şu da akılda bulundurulmalıdır ki çalışmada değerlendirilen tutumlar kısa sürede eğitimden etkilenmeyecek veya eğitimle değişmeyecek değerler ile ilgili tutumlar olabileceğinden değişiklik izlenmemiş olabilir. Örneğin; alıcı seçme hakkı ile ilgili görüş ve ailenin tutumlarına bakış. Ayrıca çalışma sırasında verilen eğitimin kapsamı bu tutumlar ile ilgili merak edilenleri cevaplamamış veya kişide fikir oluşmasına neden olan süreçlere dokunamamış olabilir. Özellikle bu tıp çalışmalardaki tutumlara dair bölüm hangi konuların eğitim ve farkındalık etkinliklerinde yer alması gerektiği konusunda yol göstericidir.

Dini inançların gücü beyin ölümü ve organ bağışısı konusundaki tutum için önemlidir. Farkındalık çalışmalarında dinî otoritelerin de konuyla ilgili açıklamalarının yer almasının olumlu etkisi olacaktır. Ayrıca çalışma, beyin ölümü ve organ nakli ile ilgili prosedürlerin tıp camiasında sıkı bir düzenlemesi olduğuna ve katı kriterlerin takip edildiğine dair bilgilendirmelerin sağlıkçılar dahil toplumun her kesimi için ihtiyacını ortaya koymuştur. Ayrıca hem

çalışmamız hem de önceki çalışmalar gösteriyor ki her grup eğitim aldığı konuda daha çok bilgiye sahiptir ve kendini daha güvenli hissetmektedir<sup>16</sup>. Bu bulgular ile tıp ve sağlıkla ilgili fakültelerde konunun hukuki yönünün, hukuk fakültelerinde de tıbbi yönünün ayrıntılandırıldığı bir müfredatın yer alması konunun ilgili taraflarının daha kapsayıcı bilgiler ile meslek hayatına atılmalarını sağlayacaktır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: AE, GH, LÇ, RT, MMAA, MOHA; Veri toplama: AE, GH, LÇ, RT, MMAA, MOHA; Veri analizi ve yorumlama: AE, GH, LÇ, RT, MMAA, MOHA; Yazı taslağı: AE, GH, LÇ, RT, MMAA, MOHA; İçeriğin eleştirel incelenmesi: AE; Son onay ve sorumluluk: AE, GH, LÇ, RT, MMAA, MOHA; Teknik ve malzeme desteği: AE, GH, LÇ, RT, MMAA, MOHA; Süpervizyon: AE; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Etik onay:** Bu çalışma Doğu Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 03.02.2020 tarih ve ETKOO-2020-0040 sayılı kararı ile etik onaylanmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Teşekkür:** Yazmalar çalışmaya katkılarından dolayı Rozina Barzegar'a teşekkür ederler..

## KAYNAKLAR

1. Arsava EM, Demirkaya Ş, Dora B, Giray S, Gökçe M, Güler A et al. Turkish Neurological Society - Diagnostic guidelines for brain death. Turk J Neurol. 2014;20:101-4.
2. Greer DM, Kirschen MP, Lewis A, Gronseth GS, Rae-Grant A, Ashwal S et al. Pediatric and adult brain death/death by neurologic criteria consensus guideline. Neurology. 2023;101:1112-32.
3. Türkiye Cumhuriyeti. 2238 Sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.2238.pdf> (Accessed 01.04.2026).
4. KKTC İnsan Hücre, Doku ve Organ Nakli ile İlgili Kuralları Düzenleyen Yasa. <https://www.mahkemeler.net/tuzuk/675-2021.pdf>. (Accessed 01.04.2026).
5. Wahlster S, Wijdicks EF, Patel PV, Greer DM, Hemphill JC 3rd, Carone M, et al. Brain death declaration: practices and perceptions worldwide. Neurology. 2015;84:1870-9.
6. Lewis A, Liebman J, Bakkar A, Kreiger-Benson E, Kumpfbeck A, Shemie SD et al. Determination of brain death/death by neurologic criteria in countries in Asia and the Pacific. J Clin Neurol. 2020;16:480-90.
7. Lim KJ, Cheng TTJ, Jeffree MS, Hayati F, Cheah PK, Nee KO et al. Factors influencing attitude toward organ and tissue donation among patients in primary clinic, Sabah, Malaysia. Transplant Proc. 2020;52:680-6.
8. Irving MJ, Tong A, Jan S, Cass A, Rose J, Chadban S et al. Factors that influence the decision to be an organ donor: a systematic review of the qualitative literature. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:2526-33.

9. Gauher ST, Khehar R, Rajput G, Hayat A, Bakshi B, Chawla H et al. The factors that influence attitudes toward organ donation for transplantation among UK university students of Indian and Pakistani descent. *Clin Transplant*. 2013;27:359-67.
10. Chen X, Wei W, Ai W. Organ donation: Key factors influencing the younger generation's decision-making in China. *Front Public Health*. 2023;11:1052875.
11. World Health Organization. Human organ and tissue transplantation. Seventy-Fifth World Health Assembly Report; 2022. Geneva, WHO, 2022. .
12. Yılmaz TU. Importance of education in organ donation. *Exp Clin Transplant*. 2011;9:370-5.
13. Potenza R, Guermani A, Peluso M, Casciola A, Ginosa I, Sperlinga R et al. Effectiveness of an education program on donation and transplant aimed at students of the nursing degree course. *Transplant Proc*. 2015;47:2097-101.
14. Fernandes Vasconcelos T, Gonçalves Meneguetti M, Corsi CAC, Michelon-Barbosa J, Sato L, Basile-Filho A et al. Assessment of physicians' knowledge about brain death and organ donation and associated factors. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:e30793.
15. Tomruk M, Gök F, Eroğlu E. Determination of awareness and knowledge level on brain death, organ donation and transplantation in intensive care units in Konya. *J Contemp Med*. 2023;13:586-92..
16. Kocaay AF, Celik SU, Eker T, Oksuz NE, Akyol C, Tuzuner A. Brain death and organ donation: knowledge, awareness, and attitudes of medical, law, divinity, nursing, and communication students. *Transplant Proc*. 2015;47:1244-8.
17. Vincent BP, Kumar G, Parameswaran S, Kar SS. Knowledge, attitude, and perception on organ donation among undergraduate medical and nursing students at a tertiary care teaching hospital in the southern part of India: a cross-sectional study. *J Educ Health Promot*. 2019;8:161.
18. Sarıtaş TB, Savıcı V, Çinkılıç S, Önal H, Ataklı Y, Köktürk M et al. Beyin ölümü ve organ nakli hakkında tıp fakültesi öğrencilerinin farkındalığının ve bilgi düzeyinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2020;21:270-5.
19. Mikla M, Rachubińska K, Ríos A, Schneider-Matyka D, Panczyk M, Kotwas A et al. Attitudes of Polish medical students toward organ donation in cases of brain death. *Eur J Investig Health Psychol Educ*. 2024;14:1114-27.
20. Iriarte J, Palma JA, Kufoy E, Miguel MJ. Muerte cerebral: ¿es un término adecuado? [Brain death: is it an appropriate term?]. *Neurologia*. 2012;27:16-21.
21. Basubrain O. Brain death knowledge and attitudes among fourth-year medical students at Umm Al-Qura University. *Cureus*. 2024;16:e69247..
22. Costa Silva A, Pina-Vaz T, Henriques M, Nóbrega J, Fuente de Carvalho J, Martins-Silva C et al. Knowledge gaps and educational needs in organ transplantation: a study of portuguese medical students. *Transplant Proc*. 2024;56:2298-301.
23. Anwar ASMT, Lee JM. A survey on awareness and attitudes toward organ donation among medical professionals, medical students, patients, and relatives in Bangladesh. *Transplant Proc*. 2020;52:687-94.
24. McGlade D, Pierscionek B. Can education alter attitudes, behaviour and knowledge about organ donation? A pretest-post-test study. *BMJ Open*. 2013;3:e003961.
25. OrganDonor.gov. Organ donor. 2020. <https://www.organdonor.gov/>. (Accessed 01.04.2026).
26. Krishna E, Debbarma S, Ranjan A, Pandey S, Kumar V, Kumar V et al. Knowledge and attitudes toward organ donation among students and professionals in medical colleges in the eastern part of India. *Cureus*. 2024;16:e70556.



DERLEME / REVIEW

## New paradigms in breast cancer metastasis: the role of inherited genetic predisposition and molecular profiling

Meme kanseri metastazında yeni paradigmlar: kalıtsal genetik yatkınlık ve moleküler profillemenin rolü

Khumar Rahmanova<sup>1</sup>, Afig Berdeli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege University, İzmir, Türkiye

### Abstract

While breast cancer retains its status as the most prevalent malignancy among women globally, the vast majority of mortality is attributable specifically to metastatic progression. Traditional oncology has historically viewed metastasis largely as a stochastic event, driven primarily by somatic mutations acquired during the evolution of the primary tumor. This review challenges that perspective by synthesizing emerging insights into how inherited susceptibility and somatic molecular evolution converge, alongside the role of next-generation liquid biopsy in surveillance. Key findings reveal that functional germline variants in the PCSK9 gene most notably rs562556 act by targeting the LRP1 receptor on tumor cells. This interaction suppresses metastasis-regulating genes such as XAF1 and USP18, thereby facilitating immune evasion and colonization. Parallel to this, deficiencies in DNA repair genes, including BRCA1/2, PALB2, and CHEK2, appear to facilitate dissemination by modulating tumor-immune dynamics via the cGAS–STING pathway. On the somatic front, recurrent mutations in PIK3CA, AKT1, and ESR1 are shown to cultivate an immunosuppressive tumor microenvironment, particularly through M2 macrophage polarization. Clinically, the evolution of liquid biopsy technologies specifically regarding ctDNA fragmentomic features and methylation signatures now permits the real-time tracking of minimal residual disease (MRD) and the early identification of therapeutic resistance. Ultimately, metastasis is not merely a reflection of somatic evolution but is deeply rooted in a heritable biological program. Integrating these discoveries offers a shifting paradigm for both understanding and managing metastatic breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer, metastasis, ctDNA, liquid biopsy, genetic predisposition.

### Öz

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignite olma özelliğini korurken, mortalitenin birincil nedeni hala metastatik yayılımdır. Geleneksel onkoloji görüşü, metastazı büyük ölçüde primer tümörün evrimi sırasında kazanılan somatik mutasyonların rastgele (stokastik) bir sonucu olarak nitelendirmiştir. Ancak bu derleme, denklemin diğer tarafını; yani kalıtsal genetik mimarinin ve moleküler profillemenin metastatik süreçteki belirleyici rolünü mercek altına almayı amaçlamaktadır. Elde edilen veriler, PCSK9 genindeki fonksiyonel varyantların (özellikle rs562556) tümör hücrelerinde LRP1 reseptörünü hedef alarak, XAF1 ve USP18 gibi metastaz baskılayıcı genleri susturduğunu ve immün kaçış tetiklediğini göstermektedir. Buna paralel olarak BRCA1/2, PALB2 ve CHEK2 gibi DNA onarım genlerindeki defektlerin, cGAS–STING yolakını manipüle ederek yayılımı kolaylaştırdığı belirlenmiştir. Somatik düzeyde ise PIK3CA, AKT1 ve ESR1 mutasyonlarının, M2 makrofaj polarizasyonu üzerinden immünoşüpresif bir mikroçevre inşa ettiği görülmektedir. Klinik tarafta ise sıvı biyopsi (ctDNA); özellikle fragmantasyon ve metilasyon imzaları sayesinde minimal rezidüel hastalığın (MRD) takibinde yeni bir standart sunmaktadır. Metastaz, sadece sonradan kazanılan somatik bir evrim değil, aynı zamanda kalıtsal bir biyolojik programın yansımasıdır. Bu derleme, kalıtsal yatkınlık, somatik moleküler evrim ve yeni nesil sıvı biyopsi stratejilerinin entegrasyonunu, klinik yönetimde güncel bir paradigma olarak sentezlemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, metastaz, ctDNA, sıvı biyopsi, genetik yatkınlık.

## INTRODUCTION

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women globally, but also continues to be a leading cause of cancer-related death<sup>1</sup>. The current therapeutic strategies have achieved a 5-year survival rate of more than 90% for patients with early-stage; however, this achievement is very different from that for disseminated (Stage IV) disease with a 5-year survival rate idling at 30%<sup>2</sup>. The biology of metastasis is remarkably ineffective and complex, and includes a process in which tumor cells must separate from the primary tumor, penetrate into the circulation, evade immune surveillance, extravasate into target organ parenchyma, and ultimately establish secondary colonies.

For a long time, scientists presumed that the accumulation of somatic mutations inside tumor cells was the main engine driving this complicated process. In contrast, a contemporary reinterpretation of Stephen Paget's 1889 "seed and soil" theory postulates that metastatic events are governed not only by the intrinsic metastatic potential of the cancer cell (the "seed"), but also by the physiological and genetic makeup of the host (the "soil"). Advances in the past few years, which have appeared in journals with the highest impact such as *Nature*, *Cell*, and *Science*, have led to a re-evaluation of how metastasis biology is governed, with a strong emphasis on the pivotal role of the patient's inherited genetic background. In this context, novel components, including homologous recombination deficiencies (HRD) and unexpected cross-talk between immune control and lipid metabolism, have emerged as decisive factors<sup>3</sup>. One of the more surprising results maybe is that a common germline variant in PCSK9 gene classically linked with cholesterol regulation is a major risk factor for metastasis in breast cancer patients<sup>4,5</sup>. Together these observations have more or less erased the traditional dichotomy of metabolic and oncogenic processes.

Yet, deciphering the molecular complexity of metastasis is of little value if it does not result in a therapeutic strategy. The era of precision medicine has been exemplified by the clinical significance of actionable somatic mutations (PIK3CA and ESR1)<sup>3</sup> as well as the possibility of monitoring these alterations in real time multilaterally through liquid biopsy (ctDNA)<sup>6</sup>. Several pivotal Phase III clinical trials, namely PADA-1, EMBER-3, and SERENA-6, have reported improved patient outcomes when

treatment strategies are switched based on molecular profile<sup>7-9</sup>. As a result, the goal of this review is to provide an in depth overview of tumor intrinsic and extrinsic somatic processes driving metastatic dissemination, to delineate the immune and metabolic interactions within the tumor microenvironment, and explore how liquid biopsies might enable us to translate these findings into clinical applications.

## INHERITED GENETIC PREDISPOSITION AND METASTASIS

Although BRCA1 and BRCA2 have traditionally dominated discussions of inherited breast cancer risk, increasingly we know that the genetic underpinnings of metastatic potential are far more complex than previously assumed<sup>6</sup>. The influence of germline variants is not limited to the initial mutational load of the tumor; rather, these genetic factors actively modulate how the tumor interacts with the immune system and the tumor's specific preference for distant tissues, or organotropism. Accordingly, in this section we review the nascent PCSK9 mutants in contrast to the well-established roles of canonical DNA repair genes in the metastatic cascade.

### PCSK9 germline variants: the convergence of metabolism and metastasis

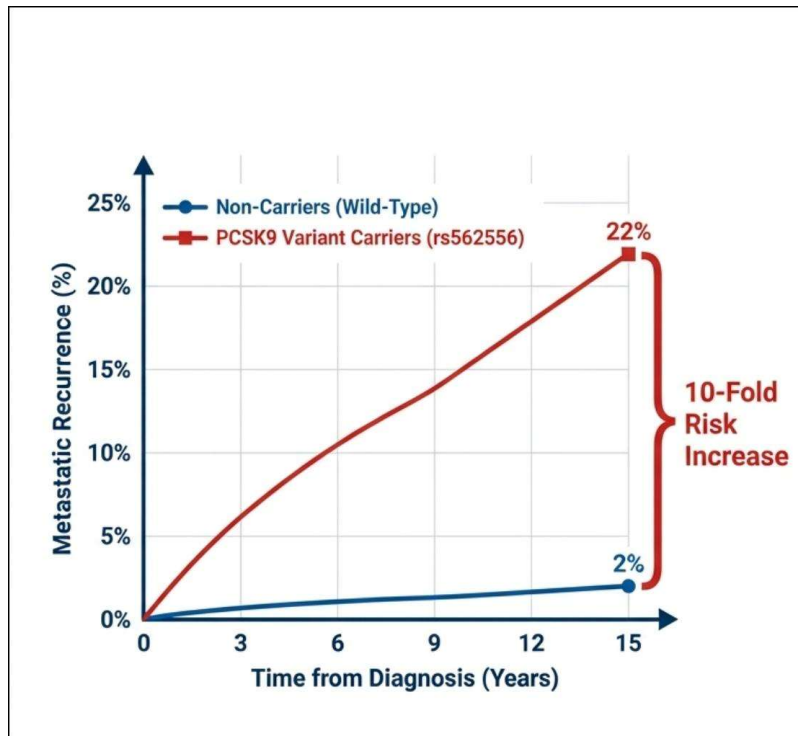
From a historical prospective PCSK9 has been considered to be found only in the lipid metabolism field and known mostly for controlling cholesterol level by degradation of LDL receptors (LDLR) on hepatocytes. Yet this established dogma has been upended in dramatic fashion by seminal work in *Cell* (2025), which describes PCSK9 not as a mere metabolic player, but as a metastatic driver in breast cancer. The rs562556 (V474I) Variant: The Surprising Metastatic Consequence Widespread among 70% of the European population, PCSK9 rs562556 (V474I) germline variant represents a paradoxical biology: although it does not lead to a full loss of enzyme function, it introduces some functional modifications which lead to a high risk of metastatic recurrence. Data from retrospective studies in a Swedish population bring this risk into sharp focus. Early breast cancer patients homozygous for this allele had 22% 15-year metastatic recurrence, compared with only 2% for non-carrier<sup>4</sup>. This extreme difference represents one of the most convincing evidence so far that the ability

for metastasize is not only influenced by somatic evolution, but by inherited genetics of the patient (Figure 1).

### Molecular mechanism: LRP1–XAF1–USP18 axis

Attempts to explain the mechanistic basis of PCSK9-mediated metastasis have mainly focused on its interaction with the tumor cell surface receptor Low-

density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1)<sup>4,5</sup>. Under homeostatic condition, PCSK9 binds to LRP1 and induces its lysosomal degradation. The V474I mutant, by contrast, seems to magnify this activity possibly resulting from better binding stability or a partial gain-of-function leading to the extensive reduction of LRP1 from the membrane of the tumor cell. This decrease in membrane LRP1 induces a series of intracellular changes, which alter cell fate at a fundamental level (Figure 2).



**Figure 1. Impact of the inherited PCSK9 variant on metastatic recurrence.**

Illustration of the noted disparity in rates of metastatic recurrence. The figures illustrate a 22% risk of recurrence over 15 years for carriers of the rs562556 PCSK9cc variant, as compared with 2% for non-carriers. This highlights the importance of heritable metabolic regulators in metastatic potential. (Adapted from <sup>4</sup> and redrawn using Notebooklm).

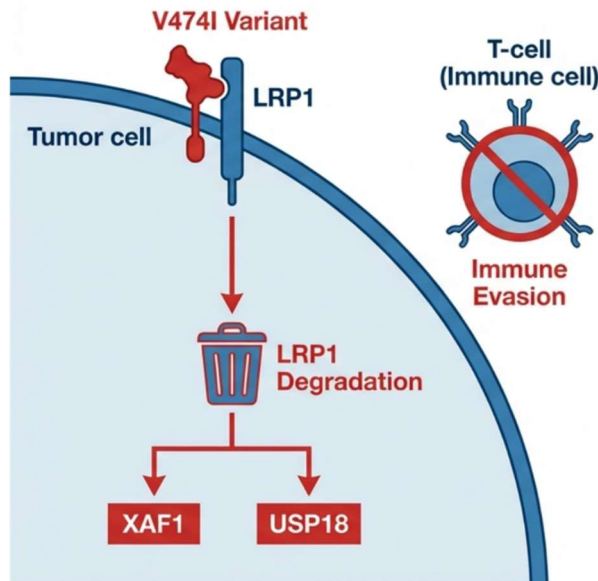
Mostly, the down-regulation prevents nuclear translocation of LRP1 intracellular domain (ICD), which is a fragment of LRP1 that acts as transcriptional regulator. Accordingly, the transcription of positive targets (e.g., XAF1 and USP18) that depend on LRP1 for their positive regulation, is blocked. The biological consequences are that: 1 silencing of the pro-apoptotic tumor suppressor XAF1 confers resistance to anoikis (detachment-induced cell death) and 2 loss of USP18

negatively affects type I interferon signaling. The latter effect generates a metastatic-friendly niche because it reduces the surveillance capacity of NK and T cells in the niche. Such mechanistic insights have led to increased enthusiasm for the possible use of existing PCSK9 inhibitors, the monoclonal antibodies evolocumab and alirocumab, as antimetastatic adjuvants. In addition, preclinical data suggest a synergistic option, namely that PCSK9 blockade may increase the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy (Table 1).

**BRCA1/2: genomic instability and immune selection**

Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 severely impair homologous recombination (HR) repair, leading to a state of genomic instability that promotes tumor evolution and selection of metastatic clones<sup>4</sup>. An important consequence of this defect is the generation of cytoplasmic DNA fragments, or micronuclei, that chronically activate the cGAS–STING pathway. There is a paradoxical situation

here: when this pathway is activated acutely it induces strong antitumor immunity mediated by type I interferons, whereas chronic activation leads to an inflammatory and immunosuppressive tumor microenvironment that promotes metastatic dissemination. Furthermore, distinct organotropism patterns arise with a striking overrepresentation of visceral metastases in BRCA2 carriers, providing further evidence for the gene-specific nature of metastatic spread.



**Figure 2. Molecular mechanism of PCSK9-driven metastasis.**

Schematic illustration of the PCSK9-mediated metastatic axis. The illustration shows the V474I variant promotes the degradation of tumor cell LRP1, which in turn suppresses XAF1 and USP18. This allows the cascade to suppress the immune response, and promote tumor survival in the environment of metastasis. (Adapted from <sup>4</sup> and redrawn using Notebooklm).

**Table 1. Inherited risk factors and PCSK9 mechanism <sup>4,6</sup>**

Gene/Variant	Effect Mechanism	Metastatic Outcome
PCSK9 (V474I)	Increases degradation of the LRP1 receptor.	Immune escape, XAF1/USP18 loss increases metastasis risk by 2.3 times.
BRCA1/2	Defect in homologous recombination repair.	Genomic chaos, metastatic clone selection, and immune modulation.
CHEK2 (1100delC)	Loss of G1/S checkpoint.	Prone to bone metastasis, especially in ER+ patients (68% of first metastases occur in bone).

PCSK9, Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; V474I, Valine to Isoleucine substitution at position 474; LRP1, Low-density lipoprotein receptor-related protein 1; XAF1, XIAP-associated factor 1; USP18, Ubiquitin specific peptidase 18; BRCA1/2, Breast cancer gene 1 and 2; CHEK2, Checkpoint kinase 2; ER+, Estrogen receptor positive.

**Table 2. Molecular flow of the metastatic process<sup>3,13,14</sup>**

Stage	Molecular Events and Genetic Factors	Result
1. Initiation (Germline)	<b>PCSK9 (V474I), BRCA1/2, CHEK2, PALB2</b> genotypic background.	The tumor's initial immune profile and level of genomic instability are determined.
2. Immune Modulation	Loss of MHC-I/II, decreased T cell infiltration, M2 macrophage polarization.	Tumor escape from the immune system and shaping of the microenvironment.
3. Somatic Profiling	Acquisition of <b>PIK3CA, TP53, ESR1, AKT1</b> mutations.	Increased proliferation, treatment resistance, and acquisition of invasive properties.
4. Immune Evasion + EMT	Increased PD-L1, Activation of Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT).	Acquisition of cell motility and invasion of the stroma.
5. Circulation	Circulating Tumor Cell (CTC) and ctDNA release.	Tumor cells entering the bloodstream and being transported to distant organs.
6. Colonization	Microenvironment adaptation (e.g., RANKL in bone, mitochondrial fission in the brain).	Formation of new tumor foci (metastases) in distant organs.

PALB2, Partner and localizer of BRCA2; MHC-I/II, Major histocompatibility complex classes I and II; M2, Alternatively activated macrophage; PIK3CA, Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; TP53, Tumor protein p53; ESR1, Estrogen receptor 1; AKT1, AKT serine/threonine kinase 1; PD-L1, Programmed death-ligand 1; EMT, Epithelial-mesenchymal transition; CTC, Circulating tumor cell; ctDNA, Circulating tumor DNA; RANKL, Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand.

### CHEK2 mutations and predisposition to bone metastasis

Checkpoint Kinase 2 (CHEK2) acts as an essential protector of cell-cycle integrity and DNA damage response. However, this particular variant, the CHEK2 1100delC variant, goes beyond just conferring risk for estrogen receptor-positive breast cancer; it modulates metastatic behavior as well. The Mechanistic Basis for this Phenomenon is Often Referred to as the “Bone Marrow Vicious Cycle.” CHEK2-deficient tumors are also impressively adaptable to the osseous niche. Through pathological crosstalk with stromal cells these tumors also induce RANKL that leads to osteoclast activation and subsequent aggressive bone resorption<sup>3,10</sup>. When the bone matrix breaks down, it unseals trapped growth factors chief among them TGF- $\beta$  that signal back to the tumor cells and encourage their growth. This builds a positive-feedback loop that stabilizes metastatic colonization.

### PALB2 and the tumor immune microenvironment

PALB2, serving as the molecular scaffold that

connects BRCA1 and BRCA2, is essential for homologous recombination-mediated DNA repair. However, germline mutations in this gene induce a “BRCAness” phenotype, which has unique, and often profound, immunological consequences. Emerging evidence is revealing that the consequences of PALB2 deficiency include perturbation of cGAS–STING and interferon signaling<sup>6</sup>. This eviction is what makes the tumor microenvironment an immunologically “cold” fortress. As a result, this immunosuppressive terrain not only promotes the metastatic process but also constitutes a substantial obstacle to the success of immunotherapeutic modalities.

### SOMATIC MUTATIONS AND THE EVOLUTION OF METASTASIS

But tumor biology is not studied in a vacuum; it builds upon the inherited genetic background and becomes more aggressive as somatic mutations are added. Such changes are also commonly clustered at particular genomic “hotspots” in metastatic breast cancer most prominently in the PI3K/AKT signaling axis, TP53, and the estrogen receptor gene ESR1. Together these alterations define how rapidly a

tumour divides, how it interacts with the immune system and whether it will respond to treatment.

### **PIK3CA mutations: roles in immune suppression**

PIK3CA mutations, notably the H1047R and E545K hot spots, lead to constitutive activation of the PI3K pathway and occur in ~40% of estrogen receptor-positive breast cancers<sup>3</sup>. But they do more than just speed up cell growth. These mutations actively modify the tumor immune microenvironment by promoting PD-L1 expression on tumor cells, which blunt T-cell mediated cytotoxicity. Moreover, these factors promote the production of immunosuppressive cytokines including IL-10 and TGF- $\beta$ , creating a niche permissive to liver metastasis. Clinically this knowledge has translated in PI3K $\alpha$  inhibitors such as Alpelisib and Inavolisib becoming the standard of care, with the combined advantage of hitting the pathway and rescuing antitumour immunity.

### **AKT1 E17K mutation and macrophage polarization**

The AKT1 E17K mutation is rare in breast cancer (3–5%) but has a disproportionate impact on metastatic behavior. It leads to constitutive pathway activation as a consequence of aberrant membrane targeting of AKT1. Most importantly, cells containing this particular change secrete high amount of chemokines, in particular CCL2. This secretion profile forces tumor-associated macrophages (TAMs) to adopt an M2, that is pro-tumorigenic, phenotype <sup>3</sup>M2 macrophages then promote angiogenesis and extracellular matrix remodeling, preparing the ground for metastatic seeding.

### **TP53 loss and the "cold" tumor microenvironment**

In triple-negative breast cancer (TNBC), the platform that is a hub for information gathering, TP53 mutations are ubiquitous (present in about 80% of tumors), and p53 loss does more than simply impair genomic stability. It profoundly remodels the immune microenvironment. In particular, the loss of TP53 is associated with the downregulation of the STING pathway and the suppression of the type I interferon response<sup>11</sup>. This attenuation makes the tumor immunologically "invisible," creating a "cold"

microenvironment that permits rampant metastatic dissemination.

### **ESR1 mutations: mechanisms of acquired resistance**

Approximately 30-40% of patients with metastatic estrogen receptor-positive breast cancer develop ESR1 mutations under the selective pressure of aromatase inhibitor therapy, primarily in the ligand-binding domain (Y537S and D538G). These modifications provide the receptor with the capability to function in an estrogen-independent manner, enabling tumor cells to survive in hormone ablated environment – a feature commonly identified in bone and liver metastases. Although these mutations make the tumor resistant to standard endocrine therapies, they do not make it untreatable. Newer-generation oral selective estrogen receptor degraders (SERDs) such as Elacestrant, Camizestrant and Imlunestrant have demonstrated activity against this resistance mechanism<sup>7–9</sup>.

## **TUMOR MICROENVIRONMENT AND METABOLIC ADAPTATION**

Metastasis is not a single step which cancer cells perform alone; it is a multistep manipulation of the tumor by stromal and immune elements to form a permissive niche. To allow colonization, the metastatic niche must be actively modified by a series of events that transform it into a soil fostering survival, growth, and immune evasion.

### **Macrophages as metabolic benefactors**

In this changed context, macrophages go beyond their classic role as immune regulators to become essential metabolic supporters. In lactate- and fatty acid-rich microenvironments, these cells provide the tumor with necessary growth factors (e.g., EGF and VEGF)<sup>12</sup> M2 phenotype-polarized macrophages, via their activation of the PI3K/AKT signaling pathway, also promote ECM remodeling a process that directly facilitates tumor invasion and metastatic seeding.

### **Mitochondrial dynamics and plasticity**

The physical separation of tumor cells from the primary site induces a crisis of bioenergetics. Metastatic cells, to survive the journey through hostile environments, need to experience extensive mitochondrial reprogramming. In a demonstration of

this plasticity, recent results in Nature Cancer (2024) show that breast cancer cells that metastasize to the brain survive by increasing mitochondrial fission and fragmentation. By contrast, cells invading lymph nodes take on yet another metabolic profile, shifting their lipid metabolism to utilize the oleic-acid-rich environment of that particular niche<sup>12</sup>. Such metabolic flexibility is essential for life as it disseminates, and new developments uncouple this dilemma.

### Epigenetic layers: lncRNAs and methylation

Control of metastasis extends from the static nucleotide sequence of DNA to the dynamic environment of epigenetics. Long non-coding ribonucleic acids (lncRNAs) have now been identified as multifaceted regulators that fine-tune genes associated with invasion, immune evasion, and organ tropism. At the same time, patterns of DNA methylation act as a molecular navigational system that, through driving changes in transcriptional programs and cell plasticity, influences the final place of a tumor's metastasis, or its organotropism<sup>13</sup>

### LIQUID BIOPSY: A REVOLUTION IN REAL-TIME MONITORING OF METASTASIS

Conventional tissue biopsies frequently do not capture the entire heterogeneity of metastatic disease and are invasive, which limits the application of them in clinical practice. Circulating tumor DNA (ctDNA) has revolutionized the field by providing noninvasive, real-time monitoring of tumor genetics from a

peripheral blood draw<sup>15</sup>. As a representative of dynamic molecular profile of cancer in all metastatic sites, ctDNA seems to be a promising approach for monitoring disease evolution.

### ctDNA analysis methods and sensitivity

Two main strategies are employed for the analysis of ctDNA, each with its own benefits (Table 3). Tumor-Informed Approaches: In this approach, tumor tissue is sequenced initially to identify patient-specific mutations that are subsequently monitored in the blood (e.g., Signatera). The sensitivity of this technique is extremely high (up to 10<sup>-5</sup>), and is therefore well suited for detection of minimal residual disease (MRD) and early relapse. Tumor-Naïve Approaches: In this approach, a fixed gene panel is applied directly to plasma without sequencing of the tumor (e.g., Guardant360). This strategy is the most applicable for treatment selection and comprehensive molecular profiling, with a reported sensitivity of moderate to high (0.1–1% VAF).

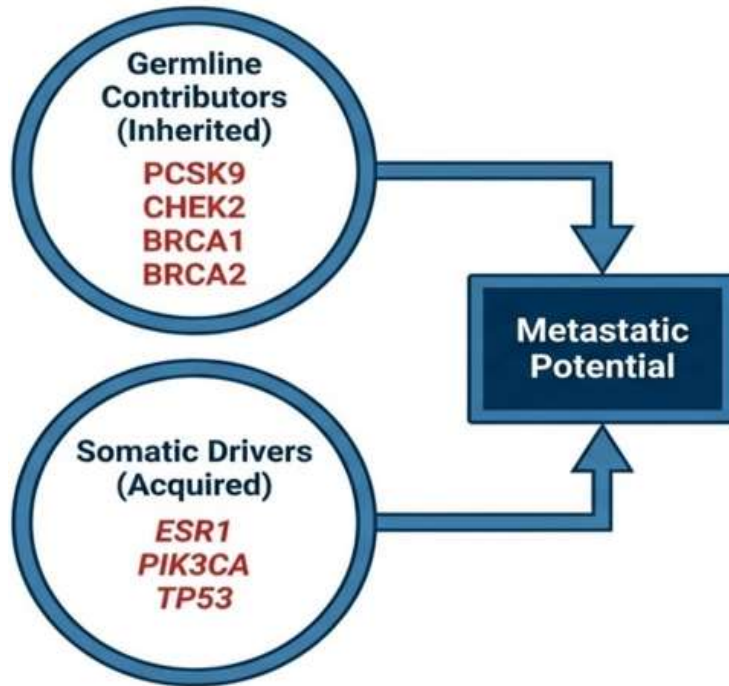
### Emerging frontiers: fragmentomics and methylation profiling

Mutation-based analyses alone may not be sufficient to capture the full complexity of ctDNA biology. Fragmentomics: Tumor-derived DNA fragments are shorter and end in distinct end-motif signatures than DNA from normal cells. These biophysical experiments contribute to enhanced sensitivity and specificity of ctDNA detection<sup>12</sup>. Methylation Profiling: Tumor DNA has epigenetic signatures (including methylation of specific genomic locations) and so accurately predicting tissue of origin as well as improve early detection and risk stratification.

**Table 3. Comparison of ctDNA detection methods<sup>14</sup>.**

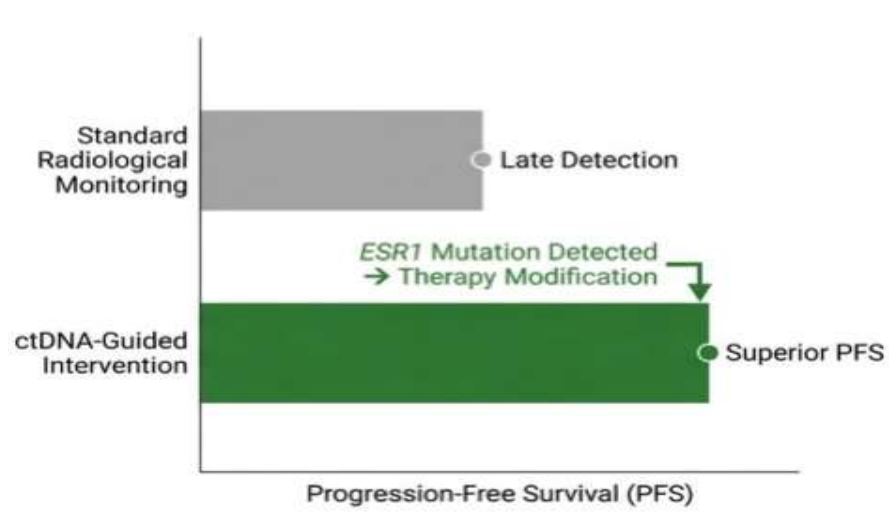
Feature	ddPCR (Digital Drop PCR)	NGS (Panel) - Tumor Naïve	WGS / Tumor-Informed
Target	Single, known mutations (e.g. <i>ESR1</i> Y537S)	Multiple genes (50-500 genes)	Personalized mutations
Sensitivity	Very High (0.01% VAF)	Medium-High (0.1-1 VAF)	Very High (ideal for MRD)
Cost	Low	Medium-High	High
Usage	Resistance mutation monitoring	Treatment selection, profile	Relapse monitoring, MRD
Advantages	Fast, inexpensive	Comprehensive profile	Highest sensitivity

ddPCR, Droplet digital polymerase chain reaction; NGS, Next-generation sequencing; WGS, Whole genome sequencing; VAF, Variant allele frequency; MRD, Minimal/molecular residual disease; *ESR1* Y537S, Estrogen receptor 1 mutation (Tyrosine to Serine at position 537).



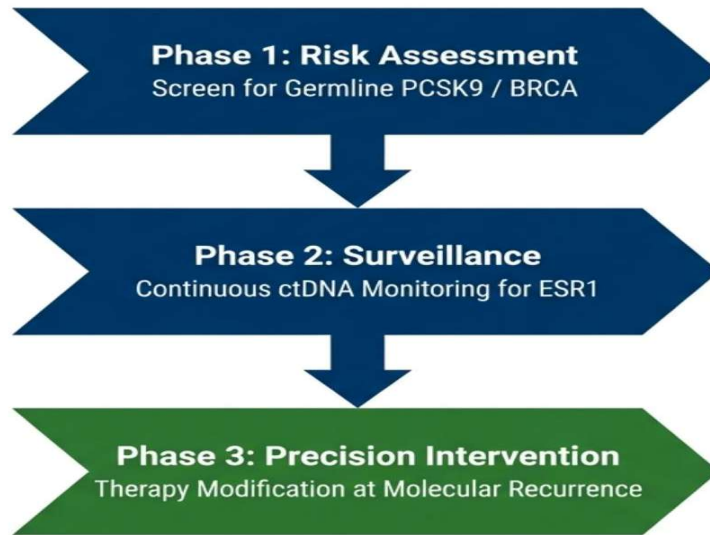
**Figure 3. Genetic drivers of breast cancer metastasis.**

Summary of genetic determinants of metastatic disease. The visualization integrates germline factors (PCSK9, CHEK2, BRCA1/2) and the main somatic drivers (ESR1, PIK3CA, TP53) and shows the point at which inherited and acquired events coalesce to determine metastatic capability. (Adapted from <sup>6</sup>and redrawn using Notebooklm).



**Figure 4. Clinical impact of ctDNA-guided therapy on patient outcomes.**

Effect of ctDNA-guided intervention on survival. Consistent with this, results with therapy change in the PADA-1 and SERENA-6 trials according to early ctDNA detection of ESR1 mutations were superior in progression-free survival (PFS) compared with standard radiological monitoring approaches. (Adapted from <sup>7</sup> and redrawn using Notebooklm).



**Figure 5. A new standard of care in oncology.**

The second care delivery model that we proposed was an integrated care model. The sketch defines a state-of-the-art workflow for integrating baseline germline risk assessment with ongoing ctDNA surveillance, targeting intervention at the earliest evidence of molecular recurrence to maximize patient outcome. (Adapted from <sup>1</sup> and redrawn using Notebooklm).

### Clinical application: lessons from PADA-1 and SERENA-6

The greatest clinical utility of ctDNA appears for the identification of molecular progression that is, a disease change that can be detected in the blood well before radiologic imaging identifies recurrent disease. PADA-1 Trial: In patients on an aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor, switching therapy to fulvestrant when blood-based ESR1 mutations were rising prolonged progression-free survival twofold <sup>7</sup>. SERENA-6 Trial (2025): In a similar fashion, switching from ongoing endocrine therapy to Camizestrant in ctDNA-detected ESR1 mutation led to a statistically significant prolongation of PFS (HR = 0.44), demonstrating the clinical relevance of early treatment intervention<sup>8</sup> (Figure 4). EMBER-3 Trial (2024): The oral SERD Imlunestrant demonstrated an improvement in progression-free survival for patients with ESR1 mutations, confirming the utility of ctDNA guided-treatment modification<sup>9</sup>.

### DISCUSSION

The evidence collated in this review indicates that prioritizing a single genetic perturbation is not

adequate for the analysis or treatment of metastatic breast cancer. Recently discovered germline risk factors for example the metastasis-promoting PCSK9 rs562556 variant demonstrate that metastasis is driven not only by tumor-intrinsic evolution but also by the host's metabolic and immunologic milieu<sup>4,5</sup>. Together, these findings offer a strong argument for the potential repositioning of PCSK9 inhibitors as anti-metastatic agents<sup>4</sup>.

Looking to the future, it is expected that germline testing at diagnosis will move beyond BRCA-focused panels to include additional germline factors potentially predictive of metastatic risk. Simultaneously, the liquid biopsy field is quickly evolving toward integrated “multi-omic” solutions that leverage mutations, fragmentomics and methylation profiles, among others, to improve sensitivity and biological understanding<sup>13</sup>. The SERENA-6 and PADA-1 trials have demonstrated the clinical significance of intervening in molecular relapse (i.e., at a time when tumor evolution is detectable by ctDNA but has not yet manifested on radiographs)<sup>7,8</sup>. This approach will almost certainly alter what is considered standard oncology care, leading to earlier, molecularly guided treatment decisions.

## CONCLUSION

The therapeutic options in metastatic breast cancer are currently being fundamentally reshaped. The addition of analysis for inherited markers in particular variants in PCSK9, as well as DNA repair deficiencies means that we can now identify patients at high risk with greater precision and at an earlier point than ever before<sup>4,6</sup>. Concurrently, the development of liquid biopsy techniques has provided clinicians with the means to track disease evolution inorganico, enabling adaptive therapeutic interventions as early as at the stage of molecular relapse<sup>14</sup>. In addition, the clinical activity registered with oral SERDs recently in ESR1-mutant disease more generally, provides a powerful confirmation of an overarching tenet: that as we better understand the underlying biologic underpinnings of metastasis, outcomes (therapeutic at least) continue to improve (Figure 5)

**Author Contributions:** Concept/Design : KR, AB; Data acquisition: KR, AB; Data analysis and interpretation: KR, AB; Drafting manuscript: KR, AB; Critical revision of manuscript: KR, AB; Final approval and accountability: KR, AB; Technical or material support: KR, AB; Supervision: KR, AB; Securing funding (if available): n/a.

**Ethical Approval:** This study does not require Ethics Committee Permission/Approval.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*;71:209–49.
- Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389:1134–50.
- Costa RLB, Han HS, Gradishar WJ. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169:397–406.
- Mei W, Faraj Tabrizi S, Godina C, Lovisa AF, saksson K, Jernström H et al. A commonly inherited human PCSK9 germline variant drives breast cancer metastasis via LRP1 receptor. *Cell*. 2025;188:371–389.e28.
- Wang H, Shao Z. PCSK9 V474I germline variant drives breast cancer metastasis. *Life Metab*. 2025;4:loae041..
- Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:68–78.
- Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, Bachelot T, Pierga JY, De La Motte Rouge T et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:1367–77.
- Turner NC, Mayer EL, Park YH, Janni W, Ma CX, Cristofanilli M et al. Camizestrant + CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i) for the treatment of emergent ESR1 mutations during first-line (1L) endocrine-based therapy (ET) and ahead of disease progression in patients (pts) with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC): Phase 3, double-blind ctDNA-guided SERENA-6 trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(17 suppl):LBA4.
- Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, Kim SB, Tokunaga E, Aftimos P et al. Imlunestrant with or without Abemaciclib in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2025;392:1189–202.
- Clines GA, Guise TA. Molecular mechanisms and treatment of bone metastasis. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:e7.
- Guise TA. The vicious cycle of bone metastases. *J Musculoskel Neuron Interact*. 2002;2:570–2.
- Liu S, Zhang X, Wang W, Li X, Sun X, Zhao Y et al. Metabolic reprogramming and therapeutic resistance in primary and metastatic breast cancer. *Mol Cancer*. 2024;23:261.
- Liu Y, Gan S, Dong H, Tang H, Wang N, Gui X et al. Abstract 4950: Applying fragmentomics profiles of plasma cell-free DNA for breast cancer detection. *Cancer Res*. 2024;84:4950.
- Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:223–38.



DERLEME / REVIEW

## Psikotrop ilaçların metabolik yan etkileri ve yönetimi

### Metabolic side effects and management of psychotropic drugs

Hale Nur Çakar<sup>1</sup>, İrem Sanem Sabahi<sup>1</sup>, Ömer Fettahlıoğlu<sup>1</sup>, Lut Tamam<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

#### Abstract

In individuals with psychiatric disorders, the higher rates of mortality and morbidity compared with the general population are influenced not only by the direct effects of the illness itself but also by metabolic disturbances that may emerge during the course of treatment. The long-term use of psychotropic medications, particularly certain agents, can lead to clinically significant metabolic adverse effects. These effects encompass a broad spectrum, ranging from weight gain and central adiposity to dyslipidemia, insulin resistance, diabetes mellitus, and hypertension; the coexistence of these abnormalities may result in the development of metabolic syndrome. Over prolonged treatment periods, such metabolic changes can predispose individuals to serious health complications. Therefore, regular screening, close monitoring, early identification, and appropriate management of metabolic adverse effects constitute an integral part of treatment. In individuals receiving psychotropic medications especially those at increased risk careful selection of pharmacological agents, implementation of lifestyle interventions, and, when necessary, the introduction of adjunctive pharmacological strategies are recommended. Evidence suggests that agents such as metformin, topiramate, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists may be beneficial in controlling psychotropic-induced weight gain and metabolic disturbances. In the clinical decision-making process, individual risk profiles and treatment responses should be taken into account, and a holistic approach should be adopted with the aim of improving both psychiatric symptoms and metabolic outcomes. This review addresses the metabolic adverse effects associated with psychotropic medication use, as well as the pharmacological and non-pharmacological strategies for their management.

**Keywords:** Psychotropic medications, metabolic adverse effects, weight gain, antipsychotics, antidepressants

#### Öz

Psikiyatrik bozukluğu olan bireylerde mortalite ve morbidite oranlarının genel popülasyona kıyasla daha yüksek seyretmesinde, hastalığın doğrudan etkilerinin yanı sıra tedavi sürecinde ortaya çıkabilen metabolik bozulmalar önemli bir rol oynamaktadır. Psikotrop ilaçların uzun süreli kullanımı, özellikle bazı ajanlarda daha belirgin olmak üzere, metabolik açıdan klinik olarak anlamlı yan etkilere yol açabilmektedir. Bu yan etkiler kilo artışı ve santral yağlanmadan dislipidemi, insülin direnci, diyabet ve hipertansiyona kadar uzanan geniş bir spektrumu kapsamakta; söz konusu bozuklukların bir araya gelmesiyle metabolik sendrom gelişebilmektedir. Uzun süreli tedavilerinde bu metabolik değişiklikler ciddi sağlık sorunlarına zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle metabolik yan etkilerin düzenli aralıklarla taranması, yakından izlenmesi ve erken dönemde tanınarak uygun şekilde yönetilmesi tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Psikotrop ilaçlarla tedavi edilen bireylerde, özellikle risk grubunda yer alan hastalarda, ilaç seçiminin dikkatle yapılması, yaşam tarzına yönelik müdahalelerin planlanması ve gerekli durumlarda ek farmakolojik yaklaşımların devreye sokulması önerilmektedir. Metformin, topiramate ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri gibi ajanların, psikotrop ilaçlara bağlı kilo artışı ve metabolik bozulmaların kontrol altına alınmasında yararlı olabileceğine dair bulgular mevcuttur. Klinik karar verme sürecinde bireysel risk profili ve tedaviye verilen yanıt göz önünde bulundurulmalı; bütüncül bir yaklaşım benimsenerek hem psikiyatrik belirtilerin hem de metabolik sonuçların iyileştirilmesi hedeflenmelidir. Bu derlemede, psikotrop ilaç kullanımına eşlik edebilen metabolik yan etkiler ile bu yan etkilerin farmakolojik ve ilaç dışı yönetim stratejileri ele alınmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Psikotrop ilaçlar, metabolik yan etkiler, kilo artışı, antipsikotikler, antidepressanlar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ömer Fettahlıoğlu, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye  
e-mail: omerfettahlioglu@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 03.04.2026 Kabul tarihi/Accepted: 24.04.2026

## GİRİŞ

Psikotrop ilaçlar, psikiyatrik bozuklukların tedavisinde vazgeçilmez bir yere sahip olmakla birlikte, bu ajanların uzun süreli kullanımına eşlik eden metabolik yan etkiler hem klinisyenler hem de hastalar açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır. Kilo artışı, dislipidemi, hiperglisemi ve kan basıncı değişiklikleri gibi metabolik komplikasyonlar, tedavi sürecinde sıklıkla karşılaşılan ve hastaların fiziksel sağlığını doğrudan tehdit eden durumlar arasında yer almaktadır. Bu yan etkiler yalnızca kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini artırmakla kalmayıp aynı zamanda tedaviye uyumu olumsuz etkileyerek psikiyatrik hastalığın prognozunu da kötüleştirebilmektedir<sup>1</sup>.

Ciddi ruhsal hastalığı bulunan bireylerin genel popülasyona kıyasla ortalama 15–20 yıl daha kısa yaşam süresine sahip olduğu ve bu erken mortalitenin büyük ölçüde kardiyovasküler hastalıklar ile metabolik bozukluklardan kaynaklandığı iyi bilinen bir gerçektir. Bu mortalite farkının oluşumunda hastalığın kendisine özgü davranışsal ve biyolojik faktörler rol oynamakla birlikte, tedavide kullanılan psikotrop ilaçların metabolik etkileri de bu tabloya önemli bir katkıda bulunmaktadır. Özellikle ikinci kuşak antipsikotiklerin yaygın kullanıma girmesiyle birlikte metabolik sendrom bileşenlerinin psikiyatrik hasta popülasyonunda belirgin biçimde arttığı çok sayıda çalışmada ortaya koyulmuştur.

Psikotrop ilaçların metabolik etkileri, ilaç sınıfları arasında ve hatta aynı sınıf içindeki ajanlar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Antipsikotikler bu yan etkilerin en belirgin olduğu grup olmakla birlikte, antidepresanlar ve duygudurum düzenleyiciler de çeşitli metabolik parametreler üzerinde klinik açıdan anlamlı etkiler oluşturabilmektedir. Her bir ilacın metabolik risk profilinin bilinmesi, tedavi planlamasında bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda klinisyenlerin psikotrop ilaç seçimi yaparken yalnızca psikiyatrik etkinliği değil, aynı zamanda metabolik güvenlik profilini de göz önünde bulundurmaları gerekmektedir.

Pillinger ve arkadaşları, 18 antipsikotikğin metabolik etkilerini karşılaştıran sistematik derleme ve ağ meta-analizlerinde klozapin ve olanzapinin kilo artışı, trigliserit yükselmesi ve glukoz disregülasyonu açısından en yüksek riskli ajanlar olduğunu; kariprazinin LDL kolesterolü düşürdüğünü ve aripiprazolün HDL kolesterolü yükselttiğini ortaya

koymuşlardır<sup>6</sup>. Mazereel ve arkadaşları, ciddi ruhsal hastalığı bulunan bireylerde psikotrop ilaçların obezite ve metabolik sendrom üzerine etkilerini inceleyen kapsamlı derlemelerinde, metabolik bozulmanın ilaç kullanımından bağımsız olarak hastalığın erken dönemlerinde de başlayabildiğini vurgulamışlardır<sup>4</sup>. McIntyre ve arkadaşları, yayınladıkları derlemede güncel derlemelerinde psikotrop ilaca bağlı kilo artışının farmakolojik tedavisini kapsamlı biçimde ele almış; metformin ve GLP-1 reseptör agonistlerinin etkinliğine ilişkin güçlü kanıtlar sunmuşlardır<sup>5</sup>. Sepúlveda-Lizcano ve arkadaşları, sistematik derlemede 64 çalışmayı analiz ederek incelenen ilaçların %89'unun obezite ve yeme davranışı bozuklukları dahil metabolik reaksiyonlara yol açtığını bildirmişlerdir<sup>1</sup>. Campforts ve arkadaşları ise antipsikotik tedaviyle ilişkili klinik açıdan anlamlı kilo değişikliklerini değerlendiren meta-analizlerinde, düzenli antropometrik izlemin gerekliliğini vurgulamışlardır<sup>48</sup>. Son yıllarda metabolik yan etkilerin yönetimine ilişkin kanıt temelli stratejilerin geliştirilmesi, bu alandaki araştırmaların odak noktalarından birini oluşturmaktadır. Yaşam tarzı düzenlemeleri, psikoegitim, düzenli metabolik izlem ve gerektiğinde farmakolojik müdahaleler bu stratejilerin temel bileşenleri arasında yer almaktadır. Metformin, topiramet ve glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri gibi ajanların psikotrop ilaçlara bağlı metabolik bozulmanın önlenmesi ve tedavisindeki yeri giderek daha fazla araştırılmakta ve klinik kanıtlarla desteklenmektedir.

Bu derleme yazısında, başlıca psikotrop ilaç gruplarının metabolik yan etkileri güncel literatür ışığında kapsamlı bir biçimde ele alınmaktadır. Kilo artışı, dislipidemi, hiperglisemi ve kan basıncı değişiklikleri gibi temel metabolik parametreler üzerindeki etkiler antidepresanlar, antipsikotikler ve duygudurum düzenleyiciler özelinde ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Ayrıca bu yan etkilerin yönetiminde benimsenmesi gereken ilaç dışı ve farmakolojik yaklaşımlar, güncel kılavuz önerileri çerçevesinde tartışılmaktadır. Bu derlemenin, klinisyenlere psikotrop ilaç tedavisi sürecinde metabolik risklerin erken tanınması, önlenmesi ve etkin yönetimi konusunda güncel ve bütüncül bir bakış açısı sunması amaçlanmaktadır.

## KİLO ARTIŞI

Psikotroplarla tedavi esnasında kilo alımı önemli bir yan etki olarak karşımıza çıkar ve hastaların tedavi uyumunu bozabilecek bir etkidir<sup>2</sup>. Bu, hastaların

psikiyatrik hastalığın yetersiz tedavisinin yanında obezite riskinin artması ve ilişkili kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus, uyku apnesi, steatohepatit gibi farklı komorbiditelerin psikiyatrik popülasyonda daha sık görülmesiyle sonuçlanabilir<sup>3</sup>.Yapılan çalışmalarda, duygudurum bozuklukları ve psikotik hastalıklarda erken mortalitenin en yaygın değiştirilebilir nedeninin obezite olduğu ortaya koyulmuştur<sup>4</sup>.

### Antidepresanlar

Antidepresanlar, histaminerjik, kolinerjik ve serotonerjik reseptörler üzerinden etki ederek iştahı arttırabilirler. Antidepresan ilişkili kilo alımı, ajanlar arasında değişiklik göstermektedir. Bu sınıfta bulunan ilaç gruplarına bakıldığında; amitriptilin, klomipramin gibi trisiklik antidepresanların, monoamin oksidaz inhibitörlerinin (MAOI) ve seçici serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSGI) paroksetin ve sitalopramın kilo alımı açısından en yüksek riske sahip ajanlar olduğu görülmektedir. Essitalopram, sertralin, duloksetin ve paroksetin orta risk grubundaki ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Agomelatin, moklobemid ve vortiksetinin düşük riske sahip olduğu düşünülürken bupropion, fluoksetin ve nispeten daha yeni tedaviler olan bupropion-dekstretorfan kombinasyonu ve esketaminin kilo alımı açısından nötr etkiye sahip olduğu veya kilo kaybına neden olduğu belirtilmiştir<sup>5</sup>.

### Antipsikotikler

İlaça bağlı kilo artışından en çok sorumlu tutulan ajanlar antipsikotiklerdir. Atipik antipsikotiklerin tipik olanlara kıyasla daha fazla kilo artışına neden olduğu ancak atipikler içinde dopamin parsiyel agonistlerinin bu yan etkiye daha az yol açtığı bilinmektedir<sup>6</sup>. Klozapin ve olanzapin bu grupta kilo artışına en çok neden olan ilaçlardır. Risperidon ve ketiapin kullanımıyla bu yan etkinin kısmen daha az görülmesi beklenirken amisülpirid, aripiprazol, ziprasidon ve lurasidon bu grup içinde kilo artışı riski en düşük olan ajanlardır<sup>5</sup> Ayrıca daha önce antipsikotik kullanmamış olmak, genç olmak, kadın olmak, psikiyatrik hastalığın erken döneminde olmak ve tedavi öncesi düşük kiloya sahip olmak; antipsikotik tedavisiyle ilişkili kilo alımı riskini arttırmaktadır<sup>7,8</sup>.

Kimi araştırmalarda antipsikotik kullanımıyla görülen kilo artışının tedavi dozundan bağımsız olduğu bildirilse de farklı araştırma ve metaanalizlerde bu konuyla ilgili tutarsız sonuçlar elde edilmiştir<sup>9,10</sup>.

Dolayısıyla ilaç dozunun kilo artışı üzerine doğrudan etkisiyle ilgili yorum yapmak güç görünmektedir.

### Duygudurum düzenleyiciler

Duygudurum düzenleyiciler, tedavi sürecindeki kilo alımından antipsikotiklere kıyasla daha az sorumlu tutulmaktadır. Yine de kilo alımı açısından valproik asitin yüksek riskli ve lityumun orta riskli olduğu bilinmelidir. Karbamazepin ve lamotrijin ile tedavi sürecinde anlamlı kilo artışı bildirilmemişken topiramate tedavisiyle kilo kaybı görülebileceği ortaya koyulmuştur<sup>11</sup>. Lityumun kilo alımıyla ilişkisinin doz bağımlı olup olmadığı henüz net değilken valproik asit tedavisinin kilo aldırıcı etkisinin doz arttıkça arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır<sup>12</sup>.

### DISLİPİDEMİ

Şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon gibi psikiyatrik rahatsızlıklara sahip olan bireylerde dislipidemi sıklığının toplum kalanına kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir<sup>3</sup>. Psikiyatrik tedavi kullanmakta olan hastalar sıklıkla kilo alımı yan etkisinden şikayet ettiğinden dislipidemi hekimler tarafından atlanabilmektedir. Oysa antipsikotikler başta olmak üzere psikotropaların lipid metabolizması üzerine olan etkisi kilo alımı henüz ortaya çıkmadan da başlayabilmektedir. Özellikle psikotik bozukluğu olan hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli bir grubu oluşturduklarından tedavi esnasında dislipidemi açısından takip edilmeleri kritiktir.

### Antidepresanlar

Son yıllarda yapılan çalışmalarda depresyon ve dislipidemi arasında karşılıklı bir ilişki olduğu gözlenmiştir; depresyonun bireylerde lipid düzeylerini etkileyebileceği ve dislipideminin de depresyon riskini arttırabileceği bildirilmektedir<sup>13</sup>. Bu karşılıklı etki, antidepresanların dislipidemi üzerine etkisini saptamayı zorlaştırır da yapılan çalışmalar SSGI grubu ilaçların genel olarak dislipidemi üzerine nötr bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir<sup>14</sup>.Bu gruptan fluoksetin üzerine yapılan bir çalışma ise fluoksetinin aşırı kilolu ve obez bireylerde serum trigliserit düzeyini düşürüp HDL düzeyini yükselttiğini ortaya koymuştur<sup>15</sup>. Aksine mirtazapin ile yapılan bir çalışmada mirtazapinin lipid profili üzerine negatif etkilerini ve bu etkilerin kilo artışından bağımsız olduğunu bildirmektedir<sup>16</sup>.

## Antipsikotikler

Psikotropolarla tedavi esnasında dislipidemi riskinden en fazla antipsikotik tedavisi sorumlu tutulmaktadır. Özellikle ikinci kuşak antipsikotiklerle tedavide dislipidemi gelişme oranı %15-50 aralığında bildirilmiştir. Klozapin ve olanzapin bu grupta en riskli olan ajanlardır. Aripiprazolün HDL'yi yükselttiğini ve antipsikotiklere bağlı dislipidemi tedavisinde aripiprazol eklemenin fayda sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>17</sup>. Kariprazin, breksipiprazol ve lumateperon gibi nispeten yeni antipsikotiklerin ise dislipidemi üzerine daha düşük bir etkisi olduğu bilinmektedir. Kariprazinin LDL kolesterolü düşürdüğünü, breksipiprazolün HDL kolesterolü yükselttiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır<sup>6</sup>.

## Duygudurum düzenleyiciler

Duygudurum düzenleyiciler, dislipidemi açısından antipsikotiklere kıyasla daha güvenlidirler ancak bu konuda literatürde daha az çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda lityumun trigliserit düzeyinde yükselme dışında belirgin lipid anormalliklerine yol açmadığı görülmüştür. Doğrudan bir etki yapmasa da lityum kullanımının tiroid fonksiyon bozukluklarına sekonder lipid anormalliklerine yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Valproik asit, belirgin kilo artışı yan etkisine rağmen yapılan çalışmalarda dislipidemi riskini belirgin artırmadığı görülmüştür. Karbamazepin ise muhtemelen sitokrom p450 enzimi üzerinden etki göstererek kolesterol metabolizmasını değiştirmektedir, nitekim yapılan çalışmalarda HDL ve LDL kolesterolde yükselme ile ilişkili bulunmuştur<sup>4</sup>. Lamotrijin ise kilo artışında olduğu gibi dislipidemi üzerinde de nötr bir etkiye sahiptir.

## HİPERGLİSEMİ

Genel popülasyonla kıyaslandığında, şizofreni ve kronik duygudurum bozukluğu tanısı bulunan bireylerde metabolik sendrom ve ilişkili bileşenlerin görülme sıklığının anlamlı düzeyde arttığı bildirilmektedir. Brown ve arkadaşları tarafından şizofreni hastalarında mortalite nedenlerini incelemek amacıyla yürütülen kohort çalışmada, diyabetes mellitusun epilepsiden sonra en sık görülen ikinci ölüm nedeni olduğu; bunu serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkların izlediği saptanmıştır<sup>18</sup>. Bu ruhsal bozukluklara eşlik eden yaşam tarzı değişiklikleri, bu ilişkide önemli bir rol oynamaktadır.

Fiziksel aktivitenin azalması, düzensiz ve artmış kalori alımı gibi davranışsal faktörler, yağ dokusu birikimini artırarak insülin direncine ve hiperglisemiye zemin hazırlamaktadır<sup>19</sup>. Buna ek olarak, depresyonun hipotalamus–hipofiz–adrenal (HHA) eksenini üzerindeki etkileri metabolik sonuçlar doğurabilmektedir. Depresyonla ilişkili kronik stres durumunda HHA ekseninin aşırı aktivasyonu, plazma kortizol düzeylerinde artışa yol açmakta; bu durum insülin direnci gelişimini kolaylaştırarak hiperglisemi riskini artırmaktadır. Antidepresanların da HHA eksenini üzerinde modülatör etkiler gösterebilmesi, bu sürece dolaylı katkıda bulunabilmektedir<sup>20</sup>.

## Antidepresanlar

Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanların hiperglisemiye ve diyabetes mellitus gelişimine neden olup olmadığı literatürde tartışmalı bir konudur. Geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar, antidepresan kullanımının diyabet riskini artırabileceğine dair dolaylı kanıtlar sunmakla birlikte, tedavi öncesi ve sonrası glukoz metabolizmasını doğrudan değerlendiren çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir<sup>18,21</sup>.

Son yıllarda yapılan büyük epidemiyolojik çalışmalarda, antidepresan kullanımının diyabetes mellitus riskinde artışla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ve serotonin–noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGİ) ile ilgili veriler dikkat çekicidir. Bir olgu-kontrol çalışmasında, SSGİ kullanımının tip 2 diyabetes mellitus gelişme riskini artırdığı; benzer bir ilişkinin SNGİ'ler için de geçerli olduğu bildirilmiştir<sup>18</sup>.

Trisiklik antidepresanların (TSA) glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri daha belirgin görünmektedir. TSA'ların insanlarda hiperglisemiye yol açabileceği, özellikle noradrenerjik bir TSA olan nortriptilinin diyabetli bireylerde glisemik kontrolü kötüleştirdiği bildirilmiştir. Ayrıca TSA ve SSGİ'nin birlikte kullanımının, yalnızca TSA kullanımına kıyasla tip 2 diyabet gelişme riskini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir. Bu kombinasyonu kullanan depresyon hastalarında diyabet gelişme olasılığı, yalnızca TSA kullananlara göre yaklaşık iki kat daha yüksek bulunmuştur<sup>18</sup>.

Olgu sunumları ve vaka serileri, antidepresanlarla ilişkili hiperglisemiye dair önemli klinik ipuçları sağlamaktadır. Çeşitli antidepresanları içeren bir derlemede, bir hastada mevcut hipergliseminin

kötüleştigi; üç hastada ise paroksetin, klomipramin ve mirtazapin kullanımı sonrası yeni başlangıçlı diyabetes mellitus geliştiği bildirilmiştir. Bu olgularda hiperglisemi, tedavi başlangıcından 3 hafta ile 5 ay arasında ortaya çıkmış ve çoğu hastada ilacın kesilmesini takiben yaklaşık bir hafta içinde gerilemiştir<sup>22</sup>.

Buna karşılık, antidepresanların insülin duyarlılığı ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini inceleyen bazı çalışmalar, diyabet riskinde artıştan ziyade nötr veya olumlu sonuçlar bildirmiştir. Sekiz haftalık SSGİ tedavisinin, açlık kan glukoz düzeylerini düşürdüğü; insülin ve HOMA-IR (İnsülin Direnci için Homeostatik Model Değerlendirmesi) değerlerinde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu bulgular, SSGİ kullanımının diyabet riskini azaltıcı bir etki gösterebileceği şeklinde yorumlanmıştır<sup>19</sup>. Özellikle fluoksetin, HbA1c düzeylerinde iyileşme, insülin gereksiniminde azalma, kilo kaybı ve artmış insülin duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Fluoksetinin insülin duyarlılığı üzerindeki olumlu etkisinin, kilo kaybından bağımsız olduğu vurgulanmaktadır<sup>23</sup>.

SSGİ'lerin ise genel olarak glisemik kontrolü bozabildiği, buna karşın kilo üzerine etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmektedir. Bupropionun mezolimbik ödül devresi üzerinden etki ederek kilo kaybını teşvik ettiği gösterilmiştir. Mirtazapinin diyabetik olmayan bireylerde glisemik toleransı kısa vadede olumsuz etkilemediği, hatta kısa süreli kullanımda HbA1c düzeylerini düşürebildiği ancak uzun vadede ve diyabetik hastalarda beden kitle indeksini artırarak dolaylı yoldan metabolik risk oluşturabileceği belirtilmiştir<sup>24</sup>.

### Antipsikotikler

Antipsikotik ilişkili hiperglisemi ve diyabetin ortaya çıkış mekanizması büyük oranda kilo artışına ikincil gelişen insülin direncine bağlı olduğu düşünülse de antipsikotik ilaçların muskarinik pankreatik reseptörler üzerine doğrudan etkileri nedeniyle kilo artışından bağımsız da kan şekeri yüksekliklerine neden olabileceği düşünülmektedir<sup>25</sup>.

İkinci kuşak antipsikotiklerin kullanımı sırasında bildirilen diyabetes mellitus ve hiperglisemi olgularının incelendiği yayınlar değerlendirildiğinde, bu metabolik yan etkilerin en sık klozapin tedavisiyle ilişkili olduğu, bunu olanzapinin izlediği görülmektedir. Buna karşılık, ketiapin ve risperidon kullanımına bağlı diyabetes mellitus ve hiperglisemi

bildirimlerinin literatürde daha sınırlı olduğu rapor edilmiştir<sup>26</sup>.

Risperidon, paliperidon, ziprasidon ve ketiapin ile DM (Diyabet) riskinin belirgin artmadığı, aripiprazol ile ise riskin artmadığı, dahası azaldığına ilişkin kanıtlar bildirilmiştir. Yine iliperidon, aripiprazol, breksipiprazol, amisülpirid, asenapin, sertindol, kariprazin ve haloperidol ile açlık kan glukozunda değişiklik olmadığına dair çalışmalar vardır<sup>27</sup>.

Klozapin, olanzapin, ketiapin ve risperidon ile diyabet öyküsü olmadan akut hiperglisemik atak vaka bildirimleri mevcuttur<sup>28</sup>. Klozapinle ketoasidozdan ölüm de bildirilmiştir<sup>29</sup>.

### Duygudurum düzenleyiciler

Lityumun glukoz metabolizmasına etkilerine yönelik kanıtlar tutarlı değildir. Kimi çalışmalar lityum ile glukoz metabolizmasında önemli bir değişiklik ilişkilendirilmemiştir. 6-10 yıllık bir tedaviden sonra lityum ile kan glukoz seviyelerinde minimal artış bildiren çalışmalar vardır<sup>4</sup>. Öte yandan ilaçsız rejime kıyasla lityum kullanan hastalarda DM gelişme riskinin azaldığını gösteren kanıtlar da mevcuttur<sup>30</sup>.

Valproik asit (VPA) tedavisinin kilo artışı ve hiperinsülinemi gibi metabolik ve endokrin bozukluklarla ilişkili olduğu; bu değişikliklerin epilepsi hastalarında kardiyovasküler risk artışına katkıda bulunabileceği bildirilmektedir<sup>31</sup>. Erişkin ve çocuk popülasyonlarında yapılan çeşitli çalışmalarda, VPA ile tedavi edilen hastalarda vücut ağırlığındaki artışı takiben hiperinsülinemi geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca VPA ile kronik tedavi gören ve psikofarmakolojik ilaçlar kullanan bireylerde, ilaçların pirüvat karboksilaz ve yağ asidi ile aminoasit metabolizmasında rol alan enzimler üzerindeki etkileri aracılığıyla glukoz ve lipid metabolizmasının bozulabileceği; bunun sonucunda diyabetes mellitus, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik hastalıkların ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir<sup>1</sup>.

### KAN BASINCI DEĞİŞİKLİKLERİ

#### Antidepresanlar

SSGİ'ler, otonom sinir sistemi aktivitesi üzerindeki sınırlı etkileri ve kan basıncı üzerindeki görece düşük etkileri ile karakterizedir. Bu özellikleri nedeniyle, özellikle yaşlı bireylerde ve kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda en güvenli antidepresan sınıflarından biri olarak kabul edilmektedir. Sertralin,

fluvoksamin ve paroksetinin kronik kullanım sonrası trombositlerde serotonin (5-HT) tükenmesine ve serbest dolaşımdaki 5-HT düzeylerinde artışa yol açtığı; bu durumun kan basıncı regülasyonu ile etkileşime girebileceği ileri sürülmektedir<sup>32</sup>. Hayvan modellerinde, uzun süreli in vivo 5-HT uygulamasını takiben kan basıncında düşüş bildirildiği; bu etkinin, 5-HT aracılı nitrik oksit salınımının artmasıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir<sup>33</sup>. SSGİ tedavisi alan hastalarda, 5-HT'nin kısa ve uzun vadeli kan basıncı üzerindeki bu potansiyel ve karmaşık etkilerinin klinik açıdan göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Paroksetin, diğer SSGİ'lerden farklı olarak hafif antikolinergik özellikler göstermekte ve norepinefrin taşıyıcısı (NET) üzerinde inhibitör etki oluşturmaktadır. Ancak iskemik kalp hastalığı bulunan depresyon tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda, paroksetinin kalp hızı, iletim aralıkları, ventriküler aritmiler ile yatar ve ayakta ölçülen diyastolik kan basıncı ve ayakta sistolik kan basıncı üzerinde anlamlı bir etki göstermediği bildirilmiştir. Buna karşın altı haftalık tedavi sonrasında yatar pozisyonda ölçülen sistolik kan basıncında ortalama 4 mmHg'lik anlamlı bir artış saptanmıştır<sup>34</sup>. Öte yandan koroner arter hastalığı öyküsü bulunan ancak psikiyatrik açıdan sağlıklı bireylerde, psikolojik stres dönemleri sırasında paroksetin tedavisinin, stres dışı dönemlerdeki başlangıç düzeylerine kıyasla sistolik ve diyastolik kan basıncını %10–15 oranında düşürdüğü gösterilmiştir<sup>35</sup>.

SNGİ'ler, özellikle venlafaksin, sempatik sinir sistemi üzerindeki daha belirgin etkileri nedeniyle hipertansiyon gelişimi açısından daha yüksek bir risk taşımaktadır. Söz konusu etkinin, miyokardiyal ve vasküler dokuların sempatik uyarana duyarlılığının artmasına bağlı olarak kardiyak debide yükselme ve sonuçta kan basıncında artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek dozlarda (225 mg/gün üzeri) venlafaksin ağır olarak norepinefrin geri alım inhibitörü gibi davrandığı gösterilmiştir<sup>36</sup>. Venlafaksin hızlı salımlı formülasyonunun, hastaların %10–15'inde kalıcı diyastolik hipertansiyona yol açabildiği; uzatılmış salımlı formülasyonlarda ise kan basıncını artırma riskinin daha düşük olduğu belirtilmektedir. Ayrıca venlafaksin, önceden mevcut hipertansiyonu kötüleştirmede, ancak normotansif bireylerde kan basıncında artışa neden olabildiği gösterilmiştir<sup>37</sup>. Duloksetin tedavisinin kalp hızında ve sistolik ile diyastolik kan basıncında artışa yol açabileceği; diyastolik kan basıncında ortalama +1,89 mmHg'lik

bir yükselme oluşturduğu bildirilmiştir<sup>38</sup>.

## Antipsikotikler

Antipsikotik ilaçlar, kilo alınmasına bağlı olarak hipertansiyon gelişimine yol açabilmekte ya da mevcut hipertansiyonu kötüleştirebilmektedir. Bununla birlikte, bu etki antipsikotiklerin adrenerjik reseptörler üzerindeki intrinsik antagonistik özelliklerine bağlı hipotansif etkilerle kısmen dengelenebilmekte veya maskelenebilmektedir<sup>39</sup>.

Ortostatik hipotansiyonun en sık bildirildiği antipsikotikler arasında klorpromazin, tiordazin, klozapin ve ketiapin yer almakta olup diğer antipsikotiklerin hipotansiyon gelişimiyle belirgin bir ilişki göstermediği bildirilmektedir<sup>40</sup>. Uzun süreli antipsikotik tedavi alan hastalarda hipertansiyon sıklıkla metabolik sendrom gelişiminin bir sonucu olarak ortaya çıkmakla birlikte antipsikotik tedavinin başlangıcını izleyen dönemde kan basıncında meydana gelen akut değişiklikler literatürde daha sınırlı düzeyde rapor edilmiştir<sup>41</sup>. Bununla birlikte, tedavinin erken döneminde gelişebilecek bu tür kan basıncı dalgalanmalarının advers klinik sonuçlara yol açabileceği ve bu nedenle yakın izlem gerektirdiği düşünülmektedir.

Nitekim ikinci kuşak antipsikotik tedavinin başlatılmasını takiben ortaya çıkan akut hipertansiyonun; bilinçte azalma, senkop ve rijidite ile birlikte seyrettiği olgular bildirilmiştir<sup>42</sup>. Bu klinik belirtiler kataton ve nöroleptik malign sendromun özellikleri arasında yer almakta olup, erken tanı ve müdahalenin önemini vurgulamaktadır. Belirgin ortostatik hipotansiyona yol açan antipsikotiklerin bu etkiyi,  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptör antagonizması sonucunda gelişen periferik vazodilatasyon ve buna eşlik eden refleks taşikardi aracılığıyla oluşturduğu düşünülmektedir<sup>43</sup>.

Klozapin kullanımının farklı klinik bağlamlarda hem hipotansiyon hem de hipertansiyon gelişimiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir<sup>44</sup>. Koreli şizofreni hastalarında klozapin ve olanzapinin akut kan basıncı değişikliklerini karşılaştıran retrospektif bir çalışmada, klozapinin tedavi başlangıcından sonraki 8 hafta içinde hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında anlamlı artışa yol açtığı, buna karşın olanzapinin benzer bir etki göstermediği saptanmıştır<sup>44</sup>.

Aripiprazolün de çeşitli olgu bildirimlerinde klinik açıdan anlamlı akut hipertansiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>45</sup>. Bu antipsikotiklerin tümünde postsinaptik  $\alpha$ 1 ve presinaptik  $\alpha$ 2 adrenerjik

reseptörler üzerinde antagonistik etki bulunduğ; kan basıncı üzerindeki klinik açıdan anlamlı etkinin, her bir ilacın bu reseptörler üzerindeki etkilerinin dengesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir<sup>46</sup>.

### Duygudurum düzenleyiciler

Lityum ve anti epileptik ilaçlar olan valproik asit, lamotrijin ve karbamazepini içeren duygudurum düzenleyiciler, bipolar affektif bozukluğun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların hiçbirinin hipertansiyonla doğrudan ilişkili olmadığı bilinmekle birlikte, lityum ve valproik asidin kilo artışına yol açabilmesi nedeniyle metabolik sendrom gelişme riskini artırabildiği; buna bağlı olarak kan basıncı yüksekliği riskinin de dolaylı olarak artabileceği bildirilmektedir<sup>47</sup>.

### PSİKOTROP İLAÇLARIN METABOLİK YAN ETKİ YÖNETİMİ

Metabolik yan etkilerin etkin biçimde yönetimi, psikotrop ilaç seçim aşamasında başlar. Özellikle uzun süreli kullanım planlanan tedavilerde, ilaca başlamadan önce bireyin metabolik sendrom ve bileşenleri açısından ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi gereklidir. Obezite, diyabet veya benzeri metabolik risk faktörlerinin varlığında, metabolik açıdan daha güvenli profili olan ajanların tercih edilmesi önerilmektedir. Tedavi başladıktan sonra ise düzenli izlem büyük önem taşımaktadır. Güncel klinik uygulama kılavuzları, özellikle antipsikotik tedavilere başlanırken antropometrik ve metabolik göstergelerin rutin olarak takip edilmesini önermektedir. Bu kapsamda vücut ağırlığı, boy, beden kitle indeksi, bel çevresi, kan basıncı, kalp hızı ile açlık glukozu ve lipid profili gibi metabolik parametrelerin tedavi öncesinde ölçülmesi ve kaydedilmesi gereklidir<sup>48</sup>.

Klozapin ve olanzapin gibi metabolik risk potansiyeli yüksek olan ilaçlar başlandığında, özellikle ilk üç ay boyunca haftalık kilo takibi yapılması önerilmektedir. Atipik antipsikotik kullanan hastalarda vücut ağırlığı, lipid profili ve açlık glukozunun ilk üç ay süresince aylık olarak, sonrasında ise yılda iki kez kontrol edilmesi uygun görülmektedir. Lityum tedavisi alan hastalarda ilk yıl altı ayda bir, sonraki dönemlerde ise yılda bir kez vücut ağırlığı izlemi yapılması önerilirken; valproik asit kullanan bireylerde ilk yıl üç ayda bir, sonrasında ise yıllık kilo takibi önerilmektedir. Antropometrik ölçümlerin (kilo, beden kitle indeksi, bel çevresi vb.) ve metabolik

parametrelerin takibi, özellikle obez bireylerde ve obeziteye bağlı ek sağlık sorunları açısından yüksek risk taşıyan hastalarda daha sık aralıklarla gerçekleştirilmelidir. İzlem süreci boyunca hem klinik etkinlik hem de ortaya çıkabilecek yan etkiler dikkate alınarak tedavinin risk-yarar dengesi düzenli olarak yeniden değerlendirilmelidir<sup>48</sup>.

Erken dönemde yapılacak girişimler, ilerleyici kilo artışı ve metabolik sendrom gelişiminin önlenmesi açısından belirleyici rol oynar. Bu süreçte hastada kilo alımına katkıda bulunabilecek hipotiroidi, hiperprolaktinemi gibi endokrin bozuklukların ya da yeme davranışını olumsuz etkileyen tıknırcasına yeme bozukluğu gibi psikiyatrik komorbiditelerin varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Saptanan bu eşlik eden durumların uygun şekilde tedavi edilmesi, metabolik bozulmanın kontrol altına alınmasında önemli katkı sağlar<sup>4</sup>.

### İlaç dışı yaklaşımlar

Metabolik yan etkilerin izlenmesi ve tedavisi, psikotrop ilaç kullanan hastalarda öncelikle psikoeğitim ile başlamalıdır. Hastaya sağlıklı yaşam alışkanlıklarının önemi ayrıntılı şekilde anlatılmalı; özellikle yaşam tarzı değişiklikleri, düzenli uyku ve uyku hijyeninin korunması konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Fiziksel aktivitenin metabolik risklerin azaltılmasındaki rolü vurgulanarak, haftada en az üç gün ve toplamda en az 150 dakika orta şiddette egzersiz yapılması önerilmektedir. Bunun yanı sıra dengeli ve düzenli beslenmeye yönelik diyet önerileri sunulmalı; gerekli durumlarda endokrinoloji uzmanı ve deneyimli bir diyetisyenden destek alınması sağlanmalıdır<sup>49</sup>.

Psikiyatrik hasta grubunda sık görülen bilişsel işlev bozuklukları, motivasyon eksikliği, sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan güçlükler, sosyoekonomik dezavantajlar ve damgalanma gibi faktörler; yaşam tarzı ve davranışsal müdahalelerin birçok hastada uygulanabilirliğini ve sürdürülebilirliğini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle bazı olgularda farmakolojik tedavilerin önemi daha da artmakta ve ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte farmakolojik yaklaşımların mutlaka ulusal ve uluslararası kılavuzlar doğrultusunda planlanması gerekmektedir<sup>49</sup>.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Obezite Kılavuzu'na göre farmakolojik obezite tedavisine başlama endikasyonları net olarak tanımlanmıştır. Buna göre beden kitle indeksi (BKİ)

$\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> olan ve uygun diyet, düzenli egzersiz ve davranış değişikliklerine rağmen hedeflenen kilo kaybı sağlanamayan hastalarda farmakolojik tedavi başlanması önerilmektedir. Ayrıca BKİ  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> olup, tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi veya uyku apnesi gibi obeziteyle ilişkili en az bir komorbiditesi bulunan hastalarda da farmakolojik tedavi endikasyonu bulunmaktadır<sup>49</sup>.

## Farmakolojik yaklaşımlar

### Metformin

Glukoneogenezi baskılayan ve periferik dokularda glukoz kullanımını artıran bir biguanid türevi olup tip 2 diyabet tedavisinde en yaygın kullanılan farmakolojik ajanlardan biridir. Psikotrop ilaçlara bağlı gelişen kilo artışı açısından değerlendirildiğinde metformin, bu alanda en fazla araştırılmış endikasyon dışı tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir. Özellikle antipsikotik kullanımıyla ilişkili kilo alımı, beden kitle indeksi artışı ve insülin direncinin önlenmesi ve geriletmesinde metforminin anlamlı düzeyde yarar sağladığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır<sup>50</sup>.

Calkin ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, insülin direnci saptanan bipolar depresyon tanılı hastalarda metformin kullanan grubun, plasebo grubuna kıyasla hem insülin direncinde belirgin azalma gösterdiği hem de depresyon şiddetini değerlendiren ölçeklerde anlamlı derecede daha düşük puanlara sahip olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, metforminin yalnızca metabolik parametreler üzerinde değil, dolaylı olarak duygudurum belirtileri üzerinde de olumlu etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir<sup>51</sup>.

Bu veriler doğrultusunda metformin, antipsikotik tedavi alan psikiyatrik hastalarda kilo artışının önlenmesi amacıyla birinci basamak farmakolojik seçenekler arasında önerilmektedir. Klinik uygulamada genellikle 750 mg/gün dozunda başlanan metforminin, özellikle yaşam tarzı değişiklikleriyle (diyet düzenlemesi, fiziksel aktivite artışı ve uyku hijyeninin sağlanması) birlikte kullanıldığında, antipsikotiklere bağlı kilo artışının kontrol altına alınmasında en etkili tedavi yaklaşımlarından biri olduğu vurgulanmaktadır<sup>49,51</sup>.

### Topiramet

Topiramet, 50–200 mg/gün doz aralığında obezite ve psikotrop ilaçlara bağlı gelişen kilo artışının

azaltılmasına yönelik destekleyici bir farmakolojik seçenek olarak farklı hasta gruplarında değerlendirilmiştir. Yapılan meta-analizler, topiramet kullanımının ortalama 3–4 kg civarında kilo kaybı sağladığını ve beden kitle indeksinde yaklaşık 1,6 birimlik bir azalmaya yol açtığını ortaya koymaktadır. Bu etkinin çoğunlukla tedavinin ilk üç ayı içerisinde belirginleştiği bildirilmektedir<sup>52,53</sup>. Bununla birlikte, topiramatin dikkat, bellek ve yürütücü işlevler başta olmak üzere bilişsel süreçlerde bozulmaya yol açabilmesi, bu ilacın kilo kontrolü amacıyla kullanımının klinik pratikte kabul edilebilirliğini önemli ölçüde sınırlamaktadır.

### Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistleri

Liraglutid ve semaglutid gibi reseptör agonistleri, obezite tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve bu endikasyon için FDA (Food and Drug Administration) onayı almış güçlü farmakolojik ajanlar arasında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu ilaç grubunun yalnızca primer obezite tedavisinde değil, aynı zamanda antipsikotiklere bağlı kilo artışının ve buna eşlik eden diyabet gelişiminin önlenmesinde de etkili olabileceğine işaret etmektedir. Nitekim NICE tarafından 2023 yılında yayımlanan raporda, liraglutidin antipsikotik tedaviye bağlı kilo alımını azaltabileceğini gösteren sistematik çalışmalara atıf yapılmıştır<sup>54</sup>.

GLP-1 reseptör agonistleri, mide boşalmasını geciktirerek tokluk hissini uzatmakta, santral iştah düzenleyici mekanizmalar üzerinde etkili olarak gıda alımını azaltmakta ve böylece kilo kaybını desteklemektedir. Bunun yanı sıra glisemik kontrolü iyileştirici etkilerinin yanı sıra kardiyovasküler risk üzerinde de olumlu katkılar sağladıkları gösterilmiştir. Mevcut veriler, bu ajanların ruhsal durum üzerine olumsuz etkilerinin sınırlı olduğunu ve psikiyatrik hasta grubunda genel olarak iyi tolere edilebildiklerini düşündürmektedir. Bu özellikleri nedeniyle GLP-1 agonistleri, antipsikotik kullanımına bağlı gelişen metabolik yan etkilerin yönetiminde giderek daha fazla ilgi gören bir tedavi seçeneği haline gelmiştir<sup>55</sup>.

Bu alandaki dikkat çekici çalışmalardan birinde, 16 hafta süreli, çift kör ve plasebo kontrollü tasarımla yürütülen çalışmada, olanzapin veya klozapin tedavisi almakta olan, şizofreni tanılı, aynı zamanda obezite ve prediyabet tanısı bulunan toplam 103 hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, subkutan yolla 1,2–1,8 mg/gün doz aralığında liraglutid alan hastaların, plasebo grubuna kıyasla glukoz toleransında

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme gösterdiği saptanmıştır<sup>56</sup>.

Bunun yanı sıra liraglutid tedavisi alan grupta vücut ağırlığı, bel çevresi ölçümleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri ve viseral yağ miktarında da anlamlı azalmalar kaydedilmiştir. Bu bulgular, GLP-1 reseptör agonistlerinin yalnızca glisemik kontrol üzerinde değil, aynı zamanda kardiyometabolik risk faktörleri üzerinde de çok yönlü yararlar sağlayabildiğini göstermektedir. Güvenlilik profili değerlendirildiğinde, liraglutidin genel olarak iyi tolere edildiği, en sık bildirilen yan etkilerin ise gastrointestinal yakınmalar olduğu bildirilmiştir<sup>56</sup>.

### GLP-1/GIP koagonistleri

GLP-1 temelli tedavilere benzer biçimde, glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) adı verilen bir diğer inkretin hormonunun da glisemik kontrol ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu doğrultuda FDA, yakın dönemde hem tip 2 diyabetin tedavisi hem de obezite veya fazla kilolu yetişkinlerde uzun dönemli kilo yönetimi amacıyla çift etkili GLP-1/GIP reseptör koagonisti olan tirzepatidi onaylamıştır<sup>57</sup>.

### İlaç değiştirme ve diğer stratejiler

Metabolik yan etki riski yüksek psikotrop ilaçların oluşturduğu olumsuz etkileri azaltmanın bir diğer yaklaşımı, daha düşük metabolik risk profiline sahip ajanlara geçiş yapılmasıdır. Antipsikotik tedavi açısından değerlendirildiğinde aripiprazol, ziprasidon, haloperidol ve lurasidon gibi ilaçların, yüksek riskli ikinci kuşak antipsikotiklere kıyasla daha sınırlı düzeyde kilo artışına yol açtığı bilinmektedir. Bununla birlikte, ilaç değişikliği kararı yalnızca metabolik risk üzerinden verilmemelidir; hastanın mevcut klinik durumu, semptom kontrol düzeyi, tedavinin sürdürülmesine ilişkin gereklilikler, yeni ilacın yan etki profili ve hastanın önceki tedavi deneyimleri gibi bir çok faktör dikkate alınarak dikkatle değerlendirilmelidir<sup>52</sup>.

Antidepresan tedavi bağlamında ise kilo artışıyla ilişkili olduğu bilinen paroksetin ve mirtazapin gibi ajanlar yerine, kilo üzerine daha nötr etkileri bulunan bupropion gibi ilaçların tercih edilmesi uygun bir strateji olabilir. Duygu durum düzenleyicilerde ise minimum etkili doz yaklaşımı benimsenebilir; metabolik belirteçlerde bozulma devam ediyorsa,

klinik uygunluk çerçevesinde alternatif bir duygu durum düzenleyicisine geçiş de değerlendirilebilir<sup>52</sup>.

## SONUÇ

Psikotrop ilaçlara bağlı metabolik yan etkiler, psikiyatrik tedavinin uzun dönemli etkinliği, tedaviye uyum ve hastaların genel fiziksel sağlığı üzerinde belirleyici bir role sahiptir. Metabolik riskin yalnızca kullanılan ilaca değil; hastanın psikiyatrik tanısına, bireysel yatkınlıklarına, yaşam tarzı özelliklerine ve tedavi süresine bağlı olarak şekillendiği göz önünde bulundurulmalıdır. Antipsikotikler, özellikle klozapin ve olanzapin, kilo artışı, dislipidemi ve hiperglisemi açısından en yüksek riskli ajanlar arasında yer alırken; antidepresanlar ve duygudurum düzenleyiciler arasında metabolik etkiler bakımından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle psikotrop ilaç tedavisine başlanmadan önce vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, bel çevresi, kan basıncı, açlık glukozu ve lipid profili gibi metabolik parametrelerin değerlendirilmesi; tedavi süresince ise düzenli ve yapılandırılmış metabolik izlemin sürdürülmesi gereklidir. Yaşam tarzı düzenlemeleri ve psikoeğitim metabolik yan etki yönetiminin temelini oluşturmalı, bu yaklaşımların yetersiz kaldığı olgularda metformin ve GLP-1 reseptör agonistleri gibi farmakolojik seçenekler uygun hasta gruplarında değerlendirilmelidir. Metabolik bozulmanın klinik olarak anlamlı hale geldiği durumlarda, risk–yarar dengesi gözetilerek daha düşük metabolik risk profiline sahip psikotrop ajanlara geçiş bir seçenek olarak ele alınmalı; tüm bu süreç, psikiyatrik ve fiziksel sağlığı birlikte hedefleyen bütüncül ve proaktif bir yaklaşım çerçevesinde yürütülmelidir.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: HNC, İSS, ÖF, LT; Veri toplama: HNC, İSS, ÖF, LT; Veri analizi ve yorumlama: HNC, İSS, ÖF, LT; Yazı taslağı: HNC, İSS, ÖF, LT; İçeriğin eleştirel incelenmesi: HNC, İSS, ÖF, LT; Son onay ve sorumluluk: HNC, İSS, ÖF, LT; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: HNC, İSS, ÖF, LT; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

**Etik onay:** Çalışma bir derleme çalışması olduğu için etik onaya ihtiyaç yoktur.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Sepúlveda-Lizcano L, Arenas-Villamizar VV, Jaimes-Duarte EB, García-Pacheco H, Paredes CS, Bermúdez V et al. Metabolic adverse effects of psychotropic drug therapy: a systematic review. Eur J Invest Health Psychol Educ. 2023;13:1505-20.

2. McCloughen A, Foster K. Weight gain associated with taking psychotropic medication: an integrative review. *Int J Ment Health Nurs.* 2011;20:202-22.
3. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB, Rosenbaum S, Mugisha J, Hallgren M et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry.* 2017;16:308-15.
4. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, Van Winkel R, De Hert M. Impact of psychotropic medication effects on obesity and the metabolic syndrome in people with serious mental illness. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:573479.
5. McIntyre RS, Kwan ATH, Rosenblatt JD, Teopiz KM, Mansur RB. Psychotropic drug-related weight gain and its treatment. *Am J Psychiatry.* 2024;181:26-38.
6. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumuham A, Hindley G et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7:64-77.
7. Fitzgerald I, Sahn LJ. Predicting antipsychotic-induced weight gain in first episode psychosis-a field-wide systematic review and meta-analysis of nongenetic prognostic factors. *Eur Psychiatry.* 2023;66:e42.
8. Foley DL, Mackinnon A, Watts GF, Shaw JE, Magliano DJ, Castle DJ et al. Cardiometabolic risk indicators that distinguish adults with psychosis from the general population, by age and gender. *PLoS One.* 2013;8:e82606.
9. Altınbaş K, Böke Ö. Yeni kuşak antipsikotik ilaçların metabolik yan etkileri. *Psikiyatride Güncel.* 2011;1:266-75.
10. Barton BB, Segger F, Fischer K, Obermeier M, Musil R. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19:295-314.
11. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. *Drug Saf.* 2001;24:969-78.
12. Grosu C, Hatoum W, Piras M, Laaboub N, Ranjbar S, Gamma F et al. Associations of valproate doses with weight gain in adult psychiatric patients: a 1-year prospective cohort study. *J Clin Psychiatry.* 2024;85:23m15008.
13. Park SC, Kato TA, Lee JH, Yu SH. Exploring the bidirectional relationship between depression and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2025;54:193-206.
14. Shostak ES, Lang JM, Quinn WK, Chervinskaya VD, Fioraso E, Smith E et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use on cardiometabolic health and risk in young healthy individuals: a preliminary matched pairs study. *Physiol Rep.* 2025;13:e70285.
15. Liu D, Guo T, Peng Q, Velu P, Prabakar K, Safargar M et al. The effect of fluoxetine on lipid profiles in overweight or obese individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025;222:112040.
16. Lechner K, Heel S, Uhr M, Dose T, Holsboer F, Lucae S et al. Weight-gain independent effect of mirtazapine on fasting plasma lipids in healthy men. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2023;396:1999-2008.
17. Kanagasundaram P, Lee J, Prasad F, Costa-Dookhan KA, Hamel L, Gordon M et al. Pharmacological interventions to treat antipsychotic-induced dyslipidemia in schizophrenia patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2021;12:642403.
18. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA. Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;79:61-7.
19. Olguner Eker Ö, Özsoy S, Eker B, Doğan H. Metabolic effects of antidepressant treatment. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2017;54:49-56.
20. Fernandes BS, Salagre E, Enduru N, Grande I, Vieta E, Zhao Z. Insulin resistance in depression: a large meta-analysis of metabolic parameters and variation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;139:104758.
21. Kivimäki M, Hamer M, Batty GD, Geddes JR, Tabak AG, Pentti J et al. Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care.* 2010;33:2611-16.
22. Khoza S, Barner JC. Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *Int J Clin Pharm.* 2011;33:484-92.
23. Maheux P, Ducros F, Bourque J, Garon J, Chiasson JL. Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997;21:97-102.
24. Fanelli G, Serretti A. Depression, antidepressants, and insulin resistance: which link?. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;60:4-6.
25. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry.* 2002;14:59-64.
26. Altınbaş K, Kurt E, Oral ET. İkinci kuşak antipsikotiklerin endokrin yan etkileri: istisna mı, kural mı? *Anadolu Psikiyatrisi Derg.* 2005;6:259-66.
27. Cernea S, Dima L, Correll CU, Manu P. Pharmacological management of glucose dysregulation in patients treated with second-generation antipsychotics. *Drugs.* 2020;80:1763-81.
28. Bernardo M, Rico-Villademoros F, García-Rizo C, Rojo R, Gómez-Huelgas R. Real-world data on the

- adverse metabolic effects of second-generation antipsychotics and their potential determinants in adult patients: a systematic review of population-based studies. *Adv Ther.* 2021;38:2491-512.
29. Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med.* 2001;111:716-23.
  30. Nestsiarovich A, Kerner B, Mazurie AJ, Cannon DC, Hurwitz NG, Zhu Y et al. Diabetes mellitus risk for 102 drugs and drug combinations used in patients with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;112:104511.
  31. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia.* 2010;51:268-73.
  32. Meier CR, Schlienger RG, Jick H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:179-84.
  33. Alexander SPH, Kelly E, Marrion NV, Peters JA, Faccenda E, Harding SD et al. The concise guide to pharmacology 2017/18: Overview. *Br J Pharmacol.* 2017;174:1-16.
  34. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT, Pollock BG et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA.* 1998;279:287-91.
  35. Golding M, Kotlyar M, Carson SW, Hoyer S, Lazarus C, Davidson C et al. Effects of paroxetine on cardiovascular response to mental stress in subjects with a history of coronary artery disease and no psychiatric diagnoses. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;182:321-26.
  36. Debonnel G, Saint-André E, Hébert C, de Montigny C, Lavoie N, Blier P. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10:51-61.
  37. Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 1995;56:574-79.
  38. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:132-40.
  39. De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry.* 2009;24:412-24.
  40. Di-Giacomo J. Cardiovascular effects of psychotropic drugs. *Cardiovasc Rev Rep.* 1989;10:31-47.
  41. Boyda HN, Tse L, Procyshyn RM, Honer WG, Barr AM. Preclinical models of antipsychotic drug-induced metabolic side effects. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31:484-97.
  42. Coulter D, Director I. Atypical antipsychotics may cause hypertension. *Prescriber Update.* 2003;24:4.
  43. Levine M, Ruha AM. Overdose of atypical antipsychotics: clinical presentation, mechanisms of toxicity and management. *CNS Drugs.* 2012;26:601-11.
  44. Woo YS, Kim W, Chae JH, Yoon BH, Bahk WM. Blood pressure changes during clozapine or olanzapine treatment in Korean schizophrenic patients. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10:420-25.
  45. Alves BB, Oliveira GP, Moreira Neto MG, Fiorilli RB, Cestário EDES. Use of atypical antipsychotics and risk of hypertension: a case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019;7:2050313X19841825.
  46. Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology.* 1998;18:63-101.
  47. Morreale MK, Wake LA. Psychiatric medications and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:86.
  48. Campforts B, Drukker M, Crins J, Van Amelsvoort T, Bak M. Association between antipsychotic medication and clinically relevant weight change: meta-analysis. *BJPsych Open.* 2023;9:e18.
  49. Sezgin SID, Özsoy SD. Psikotrop ilaçların metabolik yan etkileri ve yönetimi. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry-Special Topics.* 2025;18:1-8.
  50. Agarwal SM, Stogios N, Faulkner GE, Hahn M. Pharmacological interventions for the prevention of antipsychotic-induced weight gain in people with schizophrenia: A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2023;49:833-35.
  51. Calkin CV, Chengappa KR, Cairns K, Cooney J, Gannon J, Alda M et al. Treating insulin resistance with metformin as a strategy to improve clinical outcomes in treatment-resistant bipolar depression (the TRIO-BD Study): a randomized, quadruple-masked, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry.* 2022;83:21m14022.
  52. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, De Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2231-41.
  53. Goh KK, Chen CH, Lu ML. Topiramate mitigates weight gain in antipsychotic-treated patients with schizophrenia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2019;23:14-32.
  54. Elmaoued AA, White RT. Incretin therapies: a new tool to combat metabolic consequences of antipsychotic use. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2025;27:25nr03924.
  55. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults:

- prevention and management (CG178). London: NICE; 2014.
56. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MS, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:719–28.
57. Cho YK, La Lee Y, Jung CH. The cardiovascular effect of tirzepatide: a glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide dual agonist. *J Lipid Atheroscler*. 2023;12:213-22.



DERLEME / REVIEW

## Uzun dönem propranolol kullanımının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi

The effect of long-term propranolol use on cognitive function

Alperen Beycioğlu<sup>1</sup>, Zeynep Koca<sup>1</sup>, Sezen Özsefil<sup>1</sup>, Serhan Küpeli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

### Abstract

Propranolol is a non-selective  $\beta$ -adrenergic receptor antagonist that can cross the blood-brain barrier due to its lipophilic properties. It is thought to modulate cognitive processes by acting on the central nervous system, particularly on structures associated with emotional memory, such as the amygdala and hippocampus. In clinical practice, it is widely used in the treatment of anxiety disorders, infantile hemangioma, migraine, hypertension, and tremor. It has been suggested that propranolol may play a role not only in cardiovascular effects but also in neurocognitive mechanisms. Its efficacy in the treatment of infantile hemangioma is reported to be achieved through the reduction of vascular tone, suppression of endothelial cell proliferation, and inhibition of factors associated with angiogenesis. Furthermore, due to its rapid clinical response and low side effect profile, it has become one of the leading agents in the treatment of infantile hemangioma.

**Keywords:** Propranolol,  $\beta$ -blocker, cognitive function, central nervous system, memory

### Öz

Propranolol, lipofilik özellikleri sayesinde kan-beyin bariyerini geçebilen non-selektif bir  $\beta$ -adrenerjik reseptör antagonistidir. Santral sinir sistemi üzerinde, özellikle amigdala ve hipokampus gibi duygusal bellekle ilişkili yapılara etki ederek bilişsel süreçleri modüle edebileceği düşünülmektedir. Klinik pratikte anksiyete bozuklukları, infantil hemanjiyom, migren, hipertansiyon ve tremor tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Propranololün kardiyovasküler etkilerinin yanı sıra nörobilişsel mekanizmalar üzerinde de rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Infantil hemanjiyom tedavisindeki etkinliğinin ise vasküler tonusun azaltılması, endotelial hücre proliferasyonunun baskılanması ve anjiyogenezle ilişkili faktörlerin inhibisyonu yoluyla gerçekleştiği bildirilmektedir. Ayrıca, hızlı klinik yanıt ve düşük yan etki profili nedeniyle infantil hemanjiyom tedavisinde öne çıkan ajanlardan biri haline gelmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Propranolol,  $\beta$ -blokör, bilişsel fonksiyon, santral sinir sistemi, bellek

## GİRİŞ

Propranolol, 1960'larda James W. Black tarafından sentezlenen ve 1964'te klinik kullanıma giren ilk  $\beta$ -blokerlerden biridir<sup>1</sup>. Non-selektif  $\beta$ -adrenerjik reseptör antagonisti olarak kardiyovasküler hastalıklarda devrim yaratmış Nobel ödülü kazanan bu buluş kalp yetmezliği ve anjina pectoris tedavisinde öncü rol oynamıştır. Lipofilik yapısı sayesinde kan-beyin bariyerini kolayca geçen propranolol, periferik etkilerinin yanı sıra santral sinir sistemine nüfuz ederek amigdala ve hipokampus gibi bölgelerde noradrenerjik yolları modüle eder. Bu

özellikle duygusal bellek konsolidasyonu (bilginin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılması) ve rekonsolidasyon (uzun süreli bellekte bulunan bilginin yeniden işlenmesi) süreçlerini etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Klinikte anksiyete bozuklukları, infantil hemanjiyom, migren profilaksisi, esansiyel tremor ve hipertansiyon tedavisinde yaygın kullanım; ilacın bilişsel fonksiyonlar üzerindeki uzun dönem etkilerini sorgulatmaktadır. Literatürde propranololün kısa süreli kullanımda kelime hatırlama ve reaksiyon süresini yavaşlattığı, kronik kullanımda ise yorgunluk *insomnia* ve depresif semptomlara yol açabildiği bildirilmekle birlikte travma sonrası stres bozukluğu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Alperen Beycioğlu, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

E-mail: 2004alperen123@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 29.04.2026 Kabul tarihi/Accepted: 07.05.2026

(TSSB) gibi durumlarda bellek rekonsolidasyonunu inhibe ederek koruyucu etkiler gösterdiği de vurgulanmaktadır. Pediatrik yaş grubunda kronik kullanımda bronkospazm, bradikardi ve hipotansiyon gibi yan etkiler gözlenmiştir fakat ilacın bilişsel fonksiyonlara uzun vadedeki etkisine dair sonuçlar sınırlıdır<sup>2</sup>. Bu derleme, propranololün farmakodinamik mekanizmalarını, klinik çalışmalarını (anksiyete, migren, TSSB, pediatrik kullanım) ve doz/süre/bireysel faktörlere bağlı varyasyonları literatür taramalarıyla sentezleyerek uzun dönem bilişsel etkilerini bütüncül biçimde değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

## ETKİ MEKANİZMASI

Bir farmakolojik ajanın vücuttaki dağılımını belirleyen en temel özelliklerden biri, molekülün lipofilik veya hidrofilik yapısıdır<sup>3</sup>. Propranolol, hidrofilik  $\beta$  - blokerlerin aksine oldukça yüksek bir lipofilik yapıya sahip olan non-selektif bir  $\beta$  -adrenerjik reseptör antagonistidir<sup>4</sup>. Lipofilik yapısı, ilacın kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşarak santral sinir sistemine (SSS) yüksek oranda nüfuz etmesine olanak tanır<sup>4</sup>. İnsanlarda serebrospinal sıvıdaki (BOS) propranolol seviyelerinin, plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonlarını yakından yansıttığı saptanmıştır<sup>4</sup>. Nitekim yeni farmakokinetik-farmakodinamik modellemeler, in vivo düzeyde farmakodinamik etkileri ve hedeflenen reseptör etkileşimlerini belirleyen asıl unsurun toplam ilaç konsantrasyonundan ziyade proteinlere bağlanmamış serbest ilaç konsantrasyonu olduğunu kanıtlamıştır<sup>3</sup>. Kan-beyin bariyerini yüksek oranda geçebilen ajanların, hedeflenen periferik etkilerin yanı sıra SSS üzerinde de çeşitli hücrel modülasyonlar yapması beklenen bir durumdur. Lipofilik  $\beta$  -antagonistlerin beyne yüksek oranda geçişinin; uzun süreli kullanımda gözlemlenen letarji, yorgunluk, kabus görme ve potansiyel depresyon gibi SSS yan etkilerine doğrudan katkıda bulunabileceği belirtilmektedir<sup>4</sup>. Üstelik propranololün SSS etkileri yalnızca  $\beta$  -adrenerjik reseptör blokajı ile sınırlı kalmayıp  $\beta$  - blokajın serotonin (5-HT) reseptörleri ile girdiği etkileşimler ve azalan melatonin üretimi gibi ek mekanizmalar da uyku düzeni ve duyu durum üzerinde santral kaynaklı değişikliklere sebep olabilmektedir<sup>4</sup>.

Propranololün SSS düzeyinde en çok dikkat çeken etkilerinden biri kognitif süreçler üzerindeki rolüdür<sup>4</sup>. İnsan belleği temel olarak kısa süreli ve uzun süreli bellek olmak üzere ikiye ayrılır; uzun süreli anılar, kısa

süreli bilgilerin pekiştirilmesi süreciyle oluşur<sup>4</sup>. Bu anıların pekiştirilmesi ve daha sonra hatırlanıp yeniden şekillendirilmesi süreçleri öğrenme sırasındaki duygusal durumla yakından ilişkilidir<sup>4</sup>. Propranolol, bellek gücünü belirleyen noradrenerjik yolları bloke ederek bu anı pekiştirme ve yeniden yapılanma süreçlerine doğrudan müdahale etmektedir<sup>3</sup>.

Bilişsel işlevlerin temelinde endojen noradrenerjik sistem, amigdala ve hipokampus arasındaki sinirsel bağlantılar aracılığıyla bellek oluşumunu modüle eder<sup>4</sup>. Santral sinir sistemindeki noradrenalinin ana kaynağı *locus ceruleus* (LC) nöronlarıdır; bu bölge amigdalaya noradrenerjik uyarılar gönderir ve amigdala da bu sinyalleri hafıza merkezi olan hipokampusa ileterek belleği pekiştirir<sup>4</sup>. Propranolol ile sağlanan farmakolojik  $\beta$  -blokaj, LC'den amigdalaya giden bu noradrenerjik iletimi kesintiye uğratarak duygusal anıların oluşumu sırasında gerekli olan noradrenalin-amigdala-hipokampus etkileşimlerini bloke eder<sup>4</sup>. Propranolol uygulaması,  $\beta$  -adrenerjik reseptörleri bloke ederek taşikardi ve hipertansiyon gibi otonomik aşırı uyarılma semptomlarını hafifletir<sup>5</sup>. Fizyolojik stresin ve otonomik bellek yanıtının bloke edilmesiyse, travmatik veya yüksek duygusal olayların hafızada kalıcı yer edinmesi zayıflatılır<sup>5</sup>.

Duygusal belleğin ötesinde, günlük yaşamsal faaliyetlerdeki kısa süreli bellek ve dikkat süreçleri de propranololün santral etkilerinden payını alabilmektedir<sup>4</sup>. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda, propranolol uygulamasının kelime hatırlama gibi kısa süreli çalışan belleği zayıflatığı ve karmaşık reaksiyon süresini uzattığı bildirilmiştir<sup>4</sup>. Diğer taraftan, yürütücü işlevlerden olan Rakam Sembol Eşleştirme Testi (DSSİ) performansında propranolol ile anlamlı bir bozulma saptanmadığı oysa lorazepam gibi ajanların ciddi kognitif bozulma yarattığı gösterilmiştir<sup>6</sup>. Bu durum, tek seferlik düşük doz (40 mg) propranolol kullanımının genel psikomotor performansı ve öğrenmeyi her zaman belirgin şekilde bozmadığını yansıtmaktadır<sup>6</sup>.

## ANKSİYETE BOZUKLUKLARINDA BİLİŞSEL ETKİLER

Propranololün otonom sinir sistemi üzerindeki yatıştırıcı etkisi, anksiyete yönetimi alanında sıklıkla endikasyon dışı kullanılmasına yol açmış ve bu alandaki reçete edilme oranları son yıllarda artmıştır<sup>7</sup>. Ancak Archer ve ark. tarafından yapılan son derece

kapsamlı güncel bir meta-analiz, propranololün sosyal fobi veya panik bozukluk hastalarında temel psikolojik anksiyete semptomlarını plaseboya kıyasla doğrudan iyileştirdiğine dair sağlam klinik kanıtlar bulunmadığını göstermiştir<sup>7</sup>.  $\beta$  -blokerler psikolojik ve bilişsel semptomlara doğrudan etki etmeseler de; çarpıntı, terleme ve titreme gibi somatik belirtileri kontrol altına alarak olumlu bir geri bildirim döngüsü yaratabilir ve hastaların hissettiği kaygıyı dolaylı yoldan azaltabilirler<sup>8</sup>. Propranolol kullanan ve majör depresif bozukluk oranı %13,6 olarak saptanan hasta grubunda yapılan bir çalışmada, bireylerin daha önce depresyon öyküsünün bulunmadığı belirtilmiştir. Propranolol kullanımı sonrasında depresif semptomların ortaya çıkması, propranolol ile depresif semptomlar arasında olası bir korelasyon bulunduğunu düşündürmektedir<sup>9</sup>.

### **MİGREN, HİPERTANSİYON VE KARDİYAK HASTALIKLARDA KULLANIM SONRASI BİLİŞSEL SONUÇLAR**

Kardiyovasküler alandaki köklü kullanım geçmişi, propranololün kognitif profiline dair veriler sunmaktadır<sup>4</sup>. Yetişkin hipertansiyon hastalarında yürütülen çalışmalara ilişkin meta-analizler, propranololün epizodik belleği iyileştirme gibi olumlu bilişsel etkilerinin olabildiğini ancak yorgunluk hissi gibi kognitif enerjiyi etkileyen semptomlara da yol açabildiğini göstermiştir<sup>10,11</sup>. Pediatrik hipertansiyon olgularında ise propranololün, hidrofilik atenolole kıyasla anksiyete, motivasyon kaybı, duygu durum değişiklikleri ve yorgunluk gibi SSS yan etkilerine daha fazla neden olduğu saptanmıştır<sup>12,13,14</sup>. Esansiyel tremor hastalarında uzun etkili propranolol kullanımına dair derlemelerde de hafif yorgunluk, baş dönmesi ve depresyon gibi kognitif-duygusal sonuçlar kaydedilmiştir<sup>12</sup>.

### **İNFANTİL HEMANJİYOM TEDAVİSİNDE GELİŞEN SÜREÇLER**

İnfantil hemanjiyomlar, erken çocukluk döneminde (tam zamanında doğan bebeklerde %1.1-2.6 oranında) en sık görülen iyi huylu endotelial damar tümörleridir<sup>15</sup>. Olguların %80-90'ı yüzeysel ve organ fonksiyonunu bozmayan lezyonlara sahip olduğu için tedavi gerektirmeden kendiliğinden geriler. Ancak özellikle ülserli ve kanamalı lezyonlar ciddi komplikasyonlara yol açabilir ve tedavi gerektirir<sup>16</sup>. Uzun yıllar boyunca infantil hemanjiyomların

tedavisinde ana seçenek sistemik kortikosteroidler (metilprednizolon gibi) olmuş ancak büyüme geriliği, *cushingoid* görünüm ve immün sistemin baskılanması gibi ciddi yan etkiler bu tedavinin kullanımını sınırlandırmıştır<sup>2</sup>. Hemanjiyomlar üzerinde propranololün antiproliferatif etkisinin keşfedilmesiyle birlikte, bu non-selektif  $\beta$ -bloker ilaç birçok merkezde ilk tercih haline gelmiştir<sup>2</sup>. Küpeli'nin sunduğu klinik seride, propranolol kullanan 14 hastanın 11'inde (%78) lezyonlarda %50'den fazla küçülme sağlanmış ve özellikle 1 yaşından küçük hastalarda objektif, hızlı bir yanıt alınmıştır<sup>2</sup>. Ancak propranolol tedavisinin en önemli sorunlarından biri ilacın spontan gerileme yaşı öncesinde kesildiğinde ortaya çıkabilen nüks riskidir<sup>17</sup>. Relapsları önlemek amacıyla propranolol tedavisinin bebeklerde en az 12 aylık yaşa kadar sürdürülmesi önerilmektedir<sup>18</sup>.

Propranolol; bradikardi, bronkokonstriksiyon, hipotansiyon, hiperkalemi ve hipoglisemiye karşı fizyolojik yanıtın azalması gibi yan etkilere yol açabilir. Bu nedenle tedavi öncesinde ve sırasında hastaların elektrokardiyografi (EKG), kan şekeri ve serum elektrolitleri açısından düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir<sup>2</sup>. Yetişkinlerde propranolol anlık veya kısa süreli durumlar için de kullanılabilirken infantil hemanjiyom tedavisinde bebekler ilaca aylar boyunca maruz kalmaktadır. Gelişimin kritik olduğu bu dönemde ilacın merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerine uzun süre maruz kalmanın karmaşık nörobilişsel fonksiyonları uzun vadede etkileyebileceği teorik olarak öngörülmüştür<sup>19</sup>.

### **TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU (TSSB) BAĞLAMINDA BELLEK ÜZERİNDEKİ ETKİLER**

Propranololün hafıza konsolidasyonu ve rekonsolidasyonu üzerindeki blokaj etkisi, TSSB tedavisi araştırmalarında odak noktası olmuştur<sup>5</sup>. Li ve ark. tarafından yapılan güncel bir meta-analiz bulgularına göre, travmatik olayı takip eden dönemde propranolol kullanan hastalarda fizyolojik reaktivitenin azaldığı ve TSSB çekirdek semptomlarının plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde iyileştiği gösterilmiştir<sup>5</sup>. Ancak TSSB sadece fizyolojik uyarılma değil uyku bozuklukları gibi bilişsel kısıtlılıklar da barındırır<sup>5</sup>. Propranololün otonomik stresi modüle etse de uyku kalitesini iyileştirme ve kabusları önleme konusunda noradrenerjik sistemi hedef alan prazosin gibi ajanların gerisinde kalabildiği vurgulanmaktadır<sup>20</sup>.

## SAĞLIKLI BİREYLERDE UZUN DÖNEM KULLANIM VERİLERİ

İnfantil hemanjiyomlu hastalarda uzun dönem propranolol kullanımının bilişsel etkileri üzerine yapılan çalışmalar, genel olarak tedavinin nörokognitif gelişimi olumsuz etkilemediğini göstermektedir<sup>21</sup>. Bazı çalışmalarda propranololün 6 aydan uzun kullanımda zeka gelişiminde hafif düşüş gözlemlendi, ancak fiziksel büyüme etkilenmedi ve uzun vadeli veriler sınırlı kaldı<sup>22</sup>. Gönüllü ve hasta çalışmaları uykü mimarisi incelendiğinde propranolol kullanımına bağlı olarak insomnia, gece uyanmaları ve artmış rüya ya da kabus görme olayları sıklıkla teyit edilmiştir<sup>4</sup>. İnfantil hemanjiom tedavilerinde (yaklaşık 1-3 mg/kg/gün dozlarında) propranolol kullanımı klinik olarak çok başarılıdır; ancak uykü sorunları (kabus görme, huzursuzluk) bu tedavi sürecinin en sık rastlanan SSS bağlantılı yan etkilerinden biri olarak raporlanmaktadır<sup>23,24</sup>. Bu nedenle erken çocukluk gibi kognitif gelişimin kritik olduğu dönemlerde ilacın olası SSS riskleri ve fayda dengesi dikkatle izlenmelidir<sup>4</sup>.

## POTANSİYEL KORUYUCU ETKİLER VE TERAPÖTİK ETKİLER

Propranololün potansiyel koruyucu ve terapötik etkileri çok yönlüdür. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) üzerinden anjiyogenetik aktiviteyi azaltarak kapiller endotel hücrelerinde apoptozu artırdığı bildirilmiştir<sup>25</sup>. Glokomda siliyer cisimden aköz hümör salgısını azaltarak göz içi basıncını düşürür; bu etki sırasında gözün yakın odaklanma yeteneği korunur ve pupilla çapında değişiklik meydana gelmez<sup>26,27</sup>. Migren ve baş ağrılarında atak sıklığını azalttığı gösterilmiş olup bu etkinin beyin damarlarında katekolaminlere bağlı vazodilatasyonun bloke edilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>9</sup>.

Onkolojik alanda ise seçici olmayan  $\beta$ -blokörlerden biri olan propranololün meme kanserinde tümör proliferasyonunu azalttığı bildirilmiş ve bu bulgu kanser profilaksisi açısından potansiyel bir kullanım alanına işaret etmiştir<sup>28</sup>. Benzer biçimde anjiyosarkom hücrelerinde proliferasyon ve farklılaşmayı inhibe ederek tümör büyümesini baskılayabildiği ve cerrahi müdahaleyi geciktirmeye yönelik umut verici bir seçenek olabileceği belirtilmiştir<sup>29</sup>. Prostat kanserinde ise prostat dokusundaki glikoz metabolizmasını inhibisyona duyarlı hale getirerek hastalık progresyonunu önleyebileceği ifade edilmiştir<sup>30</sup>. Bu

çok yönlü etkiler, propranololün yalnızca kardiyovasküler ve periferik sistemler üzerinde değil, aynı zamanda santral sinir sistemiyle ilişkili mekanizmalar üzerinde de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle serebral vasküler düzenleme ve nöroadrenerjik yanıtlar üzerindeki etkileri, bilişsel süreçlerle olası ilişkisini destekleyen mekanizmalar arasında değerlendirilmektedir.

## DOZ, SÜRE VE BİREYSEL FAKTÖRLERİN ROLÜ

Propranololün bilişsel fonksiyonlara etkisi yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve doz gibi farklı faktörlere bağlı olarak değişebilir<sup>31</sup>. Farklı propranolol dozlarının problem çözme becerisine etkilerini inceleyen bir çalışmada 40 mg dozun hız ve performansa katkı sağladığı, 20 ve 60 mg dozlarında ise önemli bir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir<sup>32</sup>. Aynı zamanda otizm spektrum bozukluğuna sahip bireylere 40 mg tek doz verildiğinde akıcı konuşmada iyileşme gözlemlenmiştir<sup>33</sup>. Daha yüksek dozlarda verilmesinin ise saldırgan davranışları önlemede bir yöntem olabileceği öne sürülmektedir<sup>34</sup>. Başka bir çalışmada Van Stegeren ve arkadaşları, 80 mg propranololün sadece kadınlarda hafıza performansına etki ettiğini bulmuştur<sup>35</sup>.

Propranolol karaciğerde CYP2D6 enzimi ile metabolize edilmektedir. Kadınlarda bu enzimin metabolizması daha düşüktür, bu nedenle propranololün plazma düzeyi daha yüksek seyredebilir<sup>36</sup>. Nitekim kadınlarda propranolol etkisi altında TSSB semptomlarında azalma erkeklerle kıyasla daha belirgin gözlemlenmiştir<sup>37</sup>. Lipofilik özellikteki  $\beta$ -blokör ilaçlar kan-beyin bariyerini geçtiğinden merkezi sinir sistemi üzerindeki olası etkileri göz önünde bulundurulmalıdır<sup>3</sup>. Kronik kullanımın etkilerini anlamak için fareler üzerinde yapılmış bir deneyde mekansal hafıza ve yer öğrenmesinde uygulanan ilk dönem propranolol enjeksiyonlarının bir etkisinin bulunmadığı, kronik kullanımın ise hatırlamaya yönelik zayıflatıcı etkisinin olduğu bulunmuştur<sup>38</sup>.

## SONUÇ

Uzun dönem propranolol kullanımı, noradrenerjik sistem üzerinden bellek pekiştirme ve duygusal anıların rekonsolidasyonunu bloke ederek TSSB ve anksiyete yönetiminde terapötik potansiyel taşıırken, lipofilik yapısının SSS yan etkileri nedeniyle dikkatli izlem gerektirir. Klinik veriler 40-80 mg dozlarda

cinsiyet ve yaşa bağlı değişkenlik gösterirken pediatrik ve onkolojik uygulamalarda koruyucu etkiler (VEGF inhibisyonu, tümör proliferasyonu baskılanması) umut vadetmektedir. Bununla birlikte meta-analizler propranololün psikolojik anksiyete semptomlarını doğrudan iyileştirmediğini, somatik belirtileri kontrol ederek dolaylı fayda sağladığını belirtmektedir. Gelecekteki araştırmalar, kronik kullanımın bilişsel profilini aydınlatmak üzere standardize edilmiş prospektif kohort çalışmaları, nörogörüntüleme entegrasyonu ve bireyselleştirilmiş dozaj modellerine odaklanmalıdır. Bu denge, propranololün kardiyovasküler faydalarını SSS riskleriyle tartarak optimize edilmiş klinik rehberlik sağlayacaktır.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: SK, ZK; Veri toplama: SÖ; Veri analizi ve yorumlama: AB, ZK, SÖ; Yazı taslağı: AB, ZK, SÖ; İçerinin eleştirel incelenmesi: AB, ZK, SÖ; Son onay ve sorumluluk: AB, ZK, SÖ, SK; Teknik ve malzeme desteği: SK; Süpervizyon: SK; Fon sağlama (mevcut ise): yok.  
**Etik onay:** Çalışma bir derleme çalışması olduğu için etik onaya ihtiyaç yoktur.  
**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.  
**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.  
**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Ritter JM. From the editor. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:439.
- Küpelı S. Use of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29:293-8.
- Van Steeg TJ, Boralli VB, Krekels EHJ, Slijkerman P, Freijer J, Danhof M et al. Influence of plasma protein binding on pharmacodynamics: Estimation of in vivo receptor affinities of  $\beta$  blockers using a new mechanism-based PK-PD modelling approach. *J Pharm Sci*. 2009;98:3816-28.
- Langley A, Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas. *Br J Dermatol*. 2015;172:13-23.
- Li H, Zhang Z, Yang S, Zhu G. Systematic review and meta-analysis of propranolol in the prevention and treatment of post-traumatic stress disorder. *Front Pharmacol*. 2025;16:1545493.
- Greenblatt DJ, Scavone JM, Harmatz JS, Engelhardt N, Shader RI. Cognitive effects of  $\beta$ -adrenergic antagonists after single doses: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol, atenolol, lorazepam, and placebo. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;53:577-84.
- Archer C, Wiles N, Kessler D, Turner K, Caldwell DM. Beta-blockers for the treatment of anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2025;368:90-9.
- Brudkowska Ż, Tomczyk M, Jusiak K, Karakula-Juchnowicz H, Rudnicka-Drożak E. The role of beta-adrenergic drugs in treating anxiety disorders. *Curr Probl Psychiatry*. 2018;19:192-208.
- Eyigürebüz T, Bilge S, Aykac S, Çelebi A, Çınar SM. Koruyucu tedavi olarak flunarizin veya propranolol kullanan migrenli hastalarda major depresif bozukluk sıklığı ve yaşam kalitesi. *JAREM*. 2011;1:33-7.
- Yamada Y, Shibuya F, Hamada J, Sawada Y, Iga T. Prediction of sleep disorders induced by beta-adrenergic receptor blocking agents based on receptor occupancy. *J Pharmacokinetic Biopharm*. 1995;23:131-45.
- Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55:111-5.
- Frcka G, Lader M. Psychotropic effects of repeated doses of enalapril, propranolol and atenolol in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;25:67-73.
- Muller U, Mottweiler E, Bublak P. Noradrenergic blockade and numeric working memory in humans. *J Psychopharmacol*. 2005;19:21-8.
- Currie D, Lewis R, McDevitt D, Nicholson A, Wright N. Central effects of beta-adrenoceptor antagonists. I-Performance and subjective assessments of mood. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26:121-8.
- Nguyen J, Fay A. Pharmacologic therapy for periocular infantile hemangiomas: a review of the literature. *Semin Ophthalmol*. 2009;24:178-84.
- Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131:128-40.
- Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N et al. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: a preliminary retrospective study of French experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:1254-7.
- Fuchsmann C, Quintal MC, Giguere C et al. Propranolol as first line treatment of head and neck hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137:471-8.
- Hermans MM, Schappin R, De Laat PC, Mendels EJ, Breur JM, Langeveld HR et al. Mental health of school-aged children treated with propranolol or atenolol for infantile hemangioma and their parents. *Dermatology*. 2024;240:216-25.
- Hendrickson RC, Millard SP, Pagulayan KF, Peskind ER, Raskind MA. The relative effects of prazosin on individual PTSD symptoms: evidence for pathophysiologically-related clustering. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2021;5:2470547020979780.
- Hermans MM, Rietman AB, Schappin R, de Laat PC, Mendels EJ, Breur JM et al. Long-term neurocognitive functioning of children treated with propranolol or atenolol for infantile hemangioma. *Eur J Pediatr*. 2023;182:757-67.
- Lin X, Wang T, Liu C, Deng L, Wang Q, Huang L et al. The impact of propranolol on the growth and development of children with proliferative infantile

- hemangioma during treatment. *Medicine*. 2023;102:e33998.
23. Broadhurst AD. Comparison of effect on psychomotor performance of single doses of propranolol and acebutolol. *Curr Med Res Opin*. 1980;7:33-7.
  24. Salem SA, McDevitt DG. Central effects of single oral doses of propranolol in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;17:31-6.
  25. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128:e259-66.
  26. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:168-73.
  27. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al. Prospective study of infantile hemangiomas: Clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118:882-7.
  28. Wrobel LJ, Le Gal FA. Inhibition of human melanoma growth by a non-cardioselective b-blocker. *J Invest Dermatol*. 2015;135:525-31.
  29. Chow W, Amaya CN, Rains S, Chow M, Dickerson EB, Bryan BA. Growth attenuation of cutaneous angiosarcoma with propranolol-mediated b-blockade. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1226-9.
  30. Brohée L, Peulen O, Nusgens B, Castronovo V, Thiry M, Colige AC et al. Propranolol sensitizes prostate cancer cells to glucose metabolism inhibition and prevents cancer progression. *Sci Rep*. 2018;8:7050.
  31. Lonergan MH, Olivera-Figueroa LA, Pitman RK, Brunet A. Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2013;38:222-31.
  32. Campbell HL, Tivarus ME, Hillier A, Beversdorf DQ. Increased task difficulty results in greater impact of noradrenergic modulation of cognitive flexibility. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;88:222-9.
  33. Beversdorf DQ, Saklayen S, Higgins KFB, Bodner KE, Kanne SM, Christ SE. Effect of propranolol on word fluency in autism. *Cogn Behav Neurol*. 2011;24:11-7.
  34. London EB, Zimmerman-Bier BL, Yoo JH, Gaffney JW. High-dose propranolol for severe and chronic aggression in autism spectrum disorder: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized crossover study. *J Clin Psychopharmacol*. 2024;44:462-7.
  35. van Stegeren AH, Goekoop R, Everaerd W, Scheltens P, Barkhof F, Kuijper JP et al. Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage*. 2005;24:898-909.
  36. Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2005;26:1585-95.
  37. Poundja J, Sanche S, Tremblay J, Brunet A. Trauma reactivation under the influence of propranolol: an examination of clinical predictors. *Eur J Psychotraumatol*. 2012;3:15470.
  38. Czech DA, Nielson KA, Laubmeier KK. Chronic propranolol induces deficits in retention but not acquisition performance in the water maze in mice. *Neurobiol Learn Mem*. 2000;74:17-26.



## OLGU SUNUMU / CASE REPORT

# Rare coexistence of chronic myeloid leukemia and albinism: a case report

Kronik myeloid lösemi ve albinizmin nadir birlikteliği: vaka sunumu

Yusuf İskender Savur<sup>1</sup>, Serhan Küpeli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cukurova University, Adana, Türkiye

### Abstract

Albinism is a genetic disorder characterized by depigmentation. In the pediatric age group, coexistence of albinism and chronic myeloid leukemia (CML) is very rare. Understanding the pathophysiological mechanisms is crucial because splenomegaly and hematological symptoms, which may be observed in syndromic types of albinism, can mimic fatal immunodeficiency disorders and complicate the diagnostic process. 14-year-old female patient with congenital albinism presented with abdominal mass and abdominal pain. Bone marrow aspiration and biopsy were performed due to laboratory results showing leukocytosis and severe thrombocytosis. With cytogenetic and molecular testing confirming the t(9;22) translocation, the syndromic types of albinism, Chediak-Higashi and Griscelli syndromes, and essential thrombocythemia were excluded. For preventing tumor lysis syndrome and leukostasis, cytoreductive treatment and antiaggregant prophylaxis were started. Targeted imatinib was started after molecular confirmation. The patient's splenomegaly improved and deep molecular response achieved. Over a 26-month follow-up no dermatological side effects of imatinib were seen. Although the patient developed secondary amenorrhea, menstrual irregularities persisted after remission was achieved. This case highlights the diagnostic challenges of CML in patients with albinism and necessity of ruling out syndromic types of albinism. Additionally, detailed follow-up of potential side effects of treatments, especially considering the patient's albinism, is crucial for providing comprehensive care.

**Keywords:** Albinism, pediatri, kronik myeloid lösemi, chediak-higashi

### Öz

Albinizm melanin eksikliğiyle karakterize nadir bir genetik bozukluktur. Pediatrik yaş grubunda albinizm olgularında kronik myeloid lösemi (KML) birlikteliği son derece nadir bir durumdur. Albinizmin sendromik türlerinde görülebilecek splenomegali ve hematolojik belirtilerin, ölümcül immün yetmezlik bozukluklarını taklit edebilmesi ve tanı sürecini karmaşılaştırması nedeniyle patofizyolojik ilişkilerin anlaşılması oldukça önemlidir. Konjenital albinizimli 14 yaşındaki kadın hasta, karın ağrısı ve karında kitle şikayetiyle başvurdu. Laboratuvar bulgularında lökositoz ve aşırı trombositoz bulguları nedeniyle kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Sitogenetik ve moleküler testlerin t(9;22) translokasyonunu doğrulamasıyla albinizmin sendromik türleri olan Chediak-Higashi ve Griscelli sendromları ve esansiyel trombositemi dışlandı. Lökostaz ve tümör lizis sendromu risklerini hafifletmek için sitoredüktif tedavi ve antiagregan profilaksi başlandı. Moleküler doğrulama ile birlikte hedefe yönelik imatinib başlandı. Hastanın splenomegalisi geriledi, derin moleküler yanıt elde edildi. 26 aylık takip süresinde imatinibe bağlı dermatolojik etkiye rastlanmadı. Hastada sekonder amenore gelişmiş olsa da remisyon sağlandıktan sonra düzensizlikler devam etti. Bu vaka, albinizimli hastada KML'nin tanısal zorluklarına değinmekte ve sendromik albinizm türlerinin dışlanması gerekliliğini vurgulamaktadır. Ayrıca tedavi ajanlarının oluşturabileceği yan etkilerin albinizm perspektifinden detaylı şekilde takip edilmesi, hastanın kapsamlı bir tedavi sürecinden geçmesi için oldukça kritiktir.

**Anahtar kelimeler:** Albinism, pediatrics, chronic myeloid leukemia, chediak-higashi

## INTRODUCTION

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative neoplasm that occurs in hematopoietic stem cells. CML is caused by the Philadelphia chromosome, which is formed as a result of a reciprocal translocation [t(9;22) (q34;q11)] between the long arms of chromosomes 9 and 22, encoding the BCR-ABL1 oncoprotein. CML accounts for 2-3% of leukemia diagnoses in children<sup>1,2</sup>.

CML has a clinically insidious course. Approximately 50% of patients may be asymptomatic. In asymptomatic cases, diagnosis is made during routine blood tests. In symptomatic patients, anemia and splenomegaly are frequently present in the clinical picture. The most common presenting complaints are fatigue, weight loss, night sweats, early satiety, and upper quadrant pain due to splenomegaly. Splenomegaly is one of the most characteristic findings, seen in 20-40% of patients<sup>3</sup>.

Since tyrosine kinase inhibitors (TKIs) became widely used in the 2000s, CML has changed from a deadly disease into a chronic condition with near-normal life expectancy. In first-line treatment, in addition to the first-generation TKI imatinib, the second-generation TKIs dasatinib, nilotinib, and bosutinib, which are reported to have more potent effects, are used. For resistant cases or patients with T315I mutations, the third-generation TKI ponatinib or the STAMP inhibitor asciminib is used<sup>4</sup>.

Albinism, on the other hand, is a heterogeneous group of diseases developing in the skin, hair, and eyes as a result of genetic defects in melanin biosynthesis. There are also forms of the disease seen with hypopigmentation only in the eye. Although most of its forms are non-syndromic, syndromic forms of albinism such as Chediak-Higashi Syndrome (CHS) and Hermansky-Pudlak Syndrome can be seen with certain systemic and hematological disorders along with pigmentation loss. CHS, originating from mutations in the *LYST* gene, presents especially with immune deficiency, an increase in bleeding tendency, and neurological findings<sup>5,6</sup>.

Findings such as splenomegaly and leukocytosis, which can be seen in CML cases developing on the background of albinism, make differential diagnosis mandatory. The pathognomonic giant granules that can be seen in CHS patients can be confused with

leukemic presentations<sup>7</sup>. Furthermore, the congenital lack of pigmentation masks the dermatological side effects of TKIs used for CML, making patient follow-up more challenging.

This case report presents a rare case of Philadelphia-positive CML and albinism occurring together. The aim of this study is to emphasize the importance of accurate diagnostic classification in hematological diseases accompanied by hypopigmentation and to discuss the management of this rare condition in light of current literature.

This study was written with informed consent obtained from patient's parents in accordance with the CARE Reporting Guidelines criteria<sup>8</sup>.

## CASE

A 14-year-old female patient presented to the outpatient clinic with abdominal swelling. She had previously visited an outside emergency room for abdominal pain. Referred to us with suspected acute leukemia, she also had congenital oculocutaneous albinism (OCA) and horizontal nystagmus. She reported no bleeding, fatigue, rash, or redness. Family history revealed consanguineous parents and a sibling who died of congestive heart disease. No specific genetic screening had been performed.

The patient's physical examination revealed that her general condition was stable, but hypopigmentation consistent with albinism was observed in her skin, hair, and body hair. Her eye examination showed bilateral nystagmus. An abdominal exam revealed tenderness on deep palpation and a palpable firm, mobile mass (splenomegaly) measuring about 4x5 cm that extended below the ribs to the left lower quadrant. Although her neurological examination was normal, incidental cerebellar atrophy was detected in the cranial MRI imaging report.

Peripheral blood smear (PBS), bone marrow aspiration (BMA), biopsy and molecular testing were used for diagnostic procedures. A cranial MRI was performed for neurological assessment. Because the patient had splenomegaly and leukocytosis in addition to albinism, initial evaluations focused on CHS and Griscelli syndrome due to their risk of progressing to macrophage activation syndrome. The discovery of cerebellar atrophy on the cranial MRI also made it necessary to consider a neurodegenerative syndrome.

BMA findings, which revealed approximately 3-4% myeloblasts and increased megakaryocytes, and the t (9;22) translocation detected in the analysis, excluded the syndromic evaluations and confirmed the chronic phase of CML. Although the significant thrombocytosis ( $>1.000.000/\mu\text{L}$ ) was evaluated for essential thrombocythemia, genetic tests excluded the diagnosis.

Initially cytoreductive therapy was started for the patient, and appropriate TKI treatment was planned with addition to antiaggregant prophylaxis. During the diagnostic phase, hydroxyurea 2x500mg/day and methylprednisolone 16mg/day were started and titrated according to the white blood cell count to reduce the risk of leukostasis and tumor lysis syndrome due to marked leukocytosis and thrombocytosis. Acetylsalicylic acid 100mg was started for thrombocytosis and discontinued upon hematological recovery. Once the acute clinical risk subsided, methylprednisolone was systematically tapered (16 mg for two days, 8 mg for two days, and

4 mg for two days) and stopped. After determining t(9;22), imatinib 400mg/day was started directed to molecular target (adjusted to approximately 8.7 mg/kg/day or 300 mg/m<sup>2</sup>/day, based on the patient's weight of 46 kg and height of 138 cm). Subsequent to imatinib start hydroxyurea was gradually stopped.

The patient's complaints of splenomegaly and abdominal pain have regressed. Hematological remission was achieved with imatinib treatment. The BCR-ABL translocation analysis result of 0,008% showed that patient achieved deep molecular response (DMR) target. The clinical timeline from patient's initial application to achieving DMR response is summarized in Table 1. The patient was followed in remission for 26 months. Notably, no new skin issues related to imatinib were noted. Secondary amenorrhea developed in the patient, particularly during the treatment process. Although menstrual cycles returned with the disease going into remission, irregularities persisted.

**Table 1. Diagnosis and treatment schedule**

Date	Clinical	Laboratory/Imaging Findings
August 31	Referral from an external center; initial presentation.	4x5 cm palpable mass in the left quadrant (splenomegaly).
Sept 01.	BMA performed.	BMA results consistent with CML (~3-4% myeloblasts and increased megakaryocytes).
Sept 06	Cranial imaging.	Cranial MRI: Cerebellar Atrophy.
Sept 16	Initiation of cytoreductive chemotherapy.	WBC: 100.000/ $\mu\text{L}$ $\rightarrow$ 20.000/ $\mu\text{L}$ , Plt: 1.500.000/ $\mu\text{L}$ $\rightarrow$ 1.000.000/ $\mu\text{L}$ .
Sept 26	Discontinuation of methylprednisolone.	Tapered off over 10 days (16 mg $\rightarrow$ 8 mg $\rightarrow$ 4 mg).
Nov 21	Molecular verification and decision for targeted therapy (imatinib 400 mg/day; ~8.7 mg/kg/day).	Positive for t(9;22) Philadelphia chromosome.
March 16	Discontinuation of hydroxyurea.	Stabilization of blood counts.
June 10	9-month follow-up under Imatinib therapy.	BMA findings indicate complete hematologic remission.
Nov 01.	26-month evaluation of molecular response and resistance.	BCR-ABL transcript analysis: %0,008 DMR.

BMA: Bone marrow aspiration, CML: Chronic myeloid leukemia, MRI: Magnetic resonance imaging, DMR: Deep molecular response

## DISCUSSION

The rare coexistence of CML and OCA have multifaceted situation for the clinical diagnosis and treatment. When hepatomegaly or splenomegaly, fever, and pancytopenia are detected in a patient with the albinism phenotype, CHS syndrome should initially be considered as a critical differential diagnosis. CHS caused by mutations in the LYST

gene is an autosomal recessive disorder, characterized by giant lysosomal granules in leukocytes. 50-85% of CHS patients may be going an accelerated phase. This phase involves fever, jaundice, hepatosplenomegaly and widespread lymphohistiocytic infiltration. This situation may mimic leukemia or lymphoma, leading to a misdiagnosis<sup>9-11</sup>.

CML diagnosis in our case was clarified with presence of Philadelphia chromosome and the detection of

BCR-ABL1 gene mutation. However, the accelerated phase of CHS can also present with cytopenia and splenomegaly, making the PBS crucial. The absence of pathognomonic granules and LYST gene mutations rules out the diagnosis of CHS. Amenorrhea observed in our case was evaluated as a potential side effect of cytoreductive/TKI agents in the endocrine system. Patient's DMR result confirmed that patient's pharmacological response was at the target level. In cases of CML and acute myeloid leukemia, 'pseudo-Chediak-Higashi' granules have been described as a morphological anomaly mimicking the giant granules observed in CHS. It is caused by the fusion of azurophilic granules, mostly in myeloblasts or myeloid precursors, and is a rare finding in hematological malignancies. Unlike true CHS granules, pseudo-CHS granules are not usually seen in lymphocytes. Making this distinction prevents the patient from being misdiagnosed with immunodeficiency<sup>9,12,13</sup>.

TKIs used in CML treatment can have non-target effects on pigmentation pathways. In addition to inhibiting BCR-ABL1, imatinib may also inhibit the c-KIT receptor, which plays a crucial role in melanocyte proliferation and function. In the literature, vitiligo-like depigmentation associated with imatinib use has been reported. This condition may increase photosensitivity or mask potential side effects in patients who already have impaired melanin synthesis<sup>14</sup>. Even if excluded from our syndromic diagnosis, bleeding diathesis due to platelet granule deficiency may be observed in forms of albinism such as Hermansky-Pudlak syndrome. It should be noted that the adverse effects that second-generation TKIs such as dasatinib may have on platelet function can increase the tendency to bleed<sup>14,15</sup>.

The lack of specific gene testing (e.g. LYST gene), that could not be done due to financial constraints, is a limitation of our study. Despite these limitations, the detection of Philadelphia chromosome and the BCR-ABL1 mutation showed a definitive diagnosis of CML, ruling out syndromic variants of albinism with absence of pathognomonic giant granules in the PBS. In addition cerebellar atrophy was evaluated as an incidental finding it did not present with typical deterioration seen in albinism variants.

In the literature the coexistence of CML and albinism in the pediatric age group was not reported. This case report highlights diagnostic difficulties regarding common features of pigmentation disorders and hematological malignancies that physicians may face.

When hematological abnormalities are detected in patients with an albinism phenotype, syndromic albinism types must be ruled out. Genetic verification must be used to prevent misdiagnosis. The treatment and follow-up must be planned with ophthalmology and dermatology. Follow-up is essential for both hematological control and albinism.

---

**Author Contributions:** Concept/Design : YİS, SK; Data acquisition: SK; Data analysis and interpretation: YİS; Drafting manuscript: YİS SK; Critical revision of manuscript: SK; Final approval and accountability: YİS, SK; Technical or material support: -; Supervision: SK; Securing funding (if available): n/a.

**Ethical Approval:** Ethical committee approval is not required for retrospective case reports involving a single patient. Informed consent was obtained from the patient.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

---

## REFERENCES

1. Drummond S, Copland M. Chronic myeloid leukaemia. *Medicine*. 2025;53:304-7.
2. Gotesman M, Raheel S, Panosyan EH. Chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Adv Pediatr*. 2023;70:145-55.
3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2024;99:2191-212.
4. Kantarjian H, Breccia M, Haddad FG, Hehlmann R, Issa GC, Malhotra H et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2025. *Cancer*. 2025;131:e35953.
5. Diallo M, Salavessa L, Arveiler B, Delevoye C. Albinism: from genetics to cell biology and physiopathology. *Presse Med*. 2026;55:104333.
6. Rateaux M, Bremond-Gignac D, Robert MP. Albinism: Management and care of ophthalmological manifestations. *Presse Med*. 2026;55:104334.
7. Talbert ML, Malicdan MCV, Introne WJ. Chediak-higashi syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2023;30:144-51.
8. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *Glob Adv Health Med*. 2013;2:38-43.
9. Rani H, Kanabur D. Accelerated phase of Chediak-Higashi syndrome-a case report with review of literature. *J Pediatr Sci*. 2012;4:1-4.
10. Baig MA, Sirasgi A. Chediak Higashi Syndrome masquerading as acute leukemia/Storage disorder-A rare case report. *Int J Res Med Sci*. 2015;3:1785.
11. Nargund AR, Madhumathi DS, Premalatha CS, Rao CR, Appaji L, Lakshmidevi V. Accelerated phase of chediak higashi syndrome mimicking lymphoma a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32:e223-6.
12. Jaiswal P, Yadav YK, Bhasker N, Kushwaha R. Accelerated phase of Chédiak-Higashi syndrome at initial presentation: a case report of an uncommon

- occurrence in a rare disorder. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:ED13.
13. Sood S, Biswas B, Kaushal V, Mandal T. Chediak-higashi syndrome in accelerated phase: A rare case report with review of literature. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30:195-8.
  14. Mazzetto R, Miceli P, Sernicola A, Tartaglia J, Alaibac M. Skin hypopigmentation in hematology disorders. *Hematol Rep.* 2024;16:354-66.
  15. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:26.



## OLGU SUNUMU / CASE REPORT

### Markedly elevated high-sensitivity troponin I in severe polytrauma without acute coronary syndrome: case report

Çoklu travma hastasında akut koroner sendrom olmadan saptanan troponin I yüksekliği: vaka sunumu

Broboană Anișoara Elena<sup>1</sup>, Ömer Taşkın<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Craiova, Romania

<sup>2</sup>Cukurova University, Adana, Türkiye

#### Abstract

Interpreting markedly elevated cardiac biomarkers in severe polytrauma presents a recurrent diagnostic dilemma, requiring the differentiation of acute coronary syndrome from trauma-related injury and rhabdomyolysis. A 54-year-old woman with no known comorbidities was admitted to the emergency department following an accidental fall from approximately 5 meters. Initial evaluation revealed hypotension requiring fluid resuscitation. Contrast-enhanced computed tomography demonstrated multiple injuries, including right-sided pneumothorax, rib fractures, pelvic fractures classified as Young-Burgess lateral compression type I, and a grade II renal laceration. The electrocardiogram showed no signs of acute ischemia at any time point. High-sensitivity troponin I peaked at 1097.8 nanograms per liter (approximately 27 times the upper reference limit), while creatine kinase and creatine kinase-MB continued to rise, a pattern incompatible with acute myocardial infarction and consistent with concomitant rhabdomyolysis. Transthoracic echocardiography was normal. Acute coronary syndrome was excluded by cardiology evaluation, and invasive coronary investigation was not pursued. This case highlights the importance of integrating clinical context, electrocardiographic findings, echocardiography, and biomarker kinetics when interpreting markedly elevated cardiac biomarkers in polytrauma patients.

**Keywords:** Multiple trauma, thoracic injuries, troponin I, rhabdomyolysis, acute coronary syndrome, emergency service

#### Öz

Çoklu travma hastalarında belirgin şekilde yükselen kardiyak biyobelirteçlerin yorumlanması; akut koroner sendromun travmaya bağlı hasar ve rabdomiyolizden ayırt edilmesini gerektiren, sıklıkla karşılaşılan bir tanısal ikilemdir. Bilinen herhangi bir ek hastalığı olmayan 54 yaşındaki bir kadın, yaklaşık 5 metre yükseklikten kaza sonucu düşme sonrasında acil servise getirildi. İlk değerlendirmede, sıvı resüsitasyonu gerektiren hipotansiyonu mevcuttu. Yapılan kontrastlı bilgisayarlı tomografi incelemesinde sağda pnömotoraks, kot kırıkları, Young-Burgess lateral kompresyon tip I pelvis kırığı ve evre II böbrek laserasyonu dahil olmak üzere çoklu yaralanmalar tespit edildi. Başvuru anında ve sonrasında çekilen elektrokardiyograflerin hiçbirinde akut iskemik bulguya rastlanmadı. Yüksek duyarlılık troponin I seviyesi 1097,8 ng/L'ye (üst referans sınırının yaklaşık 27 katı) ulaşırken; kreatin kinaz ve kreatin kinaz-MB seviyeleri sürekli artış gösterdi. Bu patern, akut miyokard enfarktüsü ile uyumsuz olup eşzamanlı rabdomiyoliz ile uyumluydu. Transtorasik ekokardiyografi normal olarak değerlendirildi. Kardiyoloji değerlendirmesi sonucunda akut koroner sendrom dışlandı ve invaziv koroner girişime başvurulmadı. Bu vaka, çoklu travma hastalarında belirgin şekilde yükselmiş kardiyak biyobelirteçleri yorumlarken klinik bağlam, elektrokardiyografik bulgular, ekokardiyografi ve biyobelirteç kinetiklerini bir araya getirmenin önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Çoklu travma, toraks yaralanması, troponin I, rabdomiyoliz, akut koroner sendrom, acil servis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Broboană Anișoara Elena, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Romania, (Erasmus mobility at Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Türkiye)  
E-mail: anisoarabroboana13@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 30.04.2026 Kabul tarihi/Accepted: 08.05.2026

## INTRODUCTION

Falls from height are a frequent mechanism of high-energy blunt trauma commonly associated with multisystem injuries. Blunt thoracic trauma accounts for nearly one third of severe trauma cases, and blunt cardiac injury (BCI) has been reported in 3% to 56% of these patients depending on diagnostic criteria<sup>1,2</sup>. BCI encompasses a broad spectrum, from clinically silent myocardial contusion to lethal arrhythmias and cardiac rupture.

Current Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) guidelines recommend combined electrocardiography (ECG) and troponin I measurement for BCI screening; both must be normal to exclude clinically significant injury<sup>3</sup>. High-sensitivity troponin I (hs-cTnI) assays have improved sensitivity but reduced specificity, with troponin elevation reported in up to 44% of blunt thoracic trauma patients<sup>4</sup>, reflecting myocardial contusion, hypoperfusion, catecholamine-mediated stress, or systemic inflammation.

Interpreting markedly elevated cardiac biomarkers in polytrauma is a recurrent diagnostic dilemma. The clinician must distinguish acute coronary syndrome (ACS) from trauma-related myocardial injury, while accounting for the limited specificity of creatine kinase-MB (CK-MB) in the presence of rhabdomyolysis<sup>5</sup>. In this case report we present a severe polytrauma patient with markedly elevated hs-cTnI (peak 1097.8 ng/L, approximately 27 times the upper reference limit) and progressively rising CK-MB, in whom ACS was excluded based on integrated clinical, electrocardiographic, echocardiographic, and biomarker assessment.

## CASE

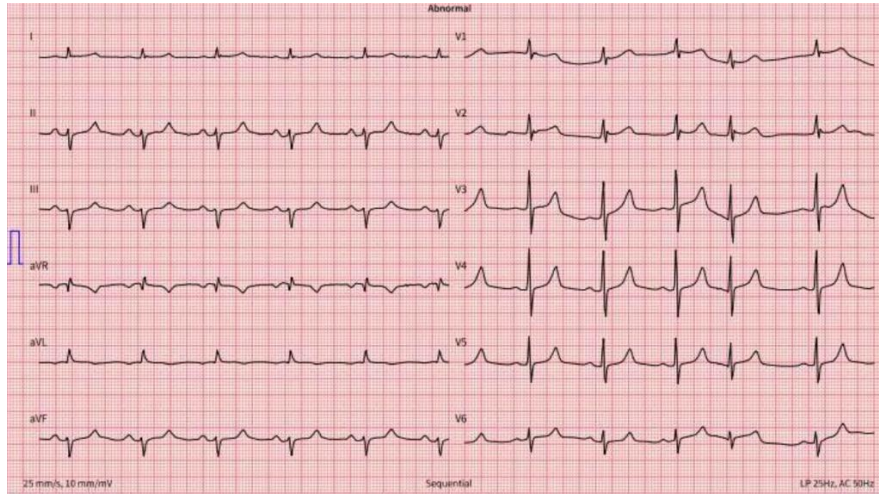
A 54-year-old woman with no comorbidities was presented to a peripheral hospital following an accidental fall from approximately 5 meters. Initial evaluation revealed hypotension (60/40 mmHg), heart rate 80 bpm, Glasgow Coma Scale 15, and oxygen saturation 98%. Intravenous resuscitation with 1000 mL of 0.9% saline was initiated, and the patient was transferred to our tertiary care center.

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images.

On arrival, vital signs had stabilized (blood pressure 104/73 mmHg, heart rate 70 bpm, respiratory rate 20/min, oxygen saturation 100%). Physical examination revealed diminished breath sounds in the right hemithorax; cardiac auscultation was normal without pericardial friction rub. Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST) demonstrated free fluid in the right suprarenal area. Contrast-enhanced whole-body computed tomography, without active extravasation, revealed: a 4 cm right-sided pneumothorax with bilateral pleural effusions; fractures of the right 2nd, 3rd, and 6th ribs, right clavicle, and right scapula; a fracture of the L5 spinous process; a grade II (AAST) laceration of the right kidney with perirenal fluid; and pelvic fractures classified as Young-Burgess lateral compression type I (LC-1), with free pelvic fluid. A right thoracostomy tube was placed.

The first 12-lead ECG, showed sinus rhythm at 67 beats per minute (bpm) with left axis deviation, normal intervals (PR 111 ms, QRS 87 ms, QTc 465 ms), and an isolated supranodal extrasystole (Figure 1). There were no ST-segment changes, no pathological Q waves, and no conduction abnormalities suggestive of acute ischemia. A follow-up ECG performed approximately 14 hours later showed sinus tachycardia at 90 bpm and no new ischemic findings.

Laboratory findings are summarized in Table 1. Notably, hs-cTnI was already elevated on presentation (4.5 hours after the accident, 859.1 ng/L), peaked at 1097.8 ng/L at three hours, and declined to 443 ng/L by day 1 morning. In contrast, creatine kinase (CK) rose progressively (1420 to 2295 U/L), and CK-MB increased from 35.7 to 71.5 ng/mL. Marked leukocytosis ( $22.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), mild hypocalcemia (7.92 mg/dL), and hyperglycemia (175 mg/dL on day 1) were present (Figure 2). D-dimer was markedly elevated (31.741  $\mu\text{g/mL}$ ) with normal coagulation parameters. Two units of packed red blood cells were transfused, and tranexamic acid was administered.



**Figure 1.** Twelve-lead electrocardiogram on admission. Sinus rhythm at 67 bpm with left axis deviation ( $-52^{\circ}$ ), PR 111 ms, QRS 87 ms, QTc 465 ms. An isolated supranodal extrasystole is noted. No ST-segment changes, pathological Q waves, or conduction abnormalities are present. No electrocardiographic criteria for acute coronary syndrome.

Multidisciplinary evaluation included cardiology, which excluded ACS based on the absence of ischemic symptoms, absence of dynamic ECG changes, and the traumatic mechanism. Coronary angiography was not performed. Transthoracic echocardiography on day 1 demonstrated normal cardiac structure and function with physiological

pericardial fluid and no tamponade. Low-molecular-weight heparin was prescribed for thromboprophylaxis. The patient was admitted to the intensive care unit. At the time of manuscript preparation (day 7), she remained in stable condition; definitive orthopedic management and long-term follow-up were pending.

**Table 1.** Temporal evolution of laboratory parameters during the first 28 hours of admission.

Parameter (units)	Reference range	Presentation (~16:54)	19:47	Day 1 (~05:23)	Day 1 (~21:17)
Hemoglobin (g/dL)	12.0-16.0	10.1	8.4	10.6*	9.2
RBC ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	4.0-5.2	3.36	2.81	3.64	3.16
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	4.0-10.0	22.4	18.72	14.58	12.3
AST (U/L)	<35	205	143	121	91
ALT (U/L)	<35	156	122	111	90
hs-cTnI (ng/L)	<40	859.1	1097.8	443	—
CK (U/L)	<234	—	1420	2295	—
CK-MB (ng/mL)	<4.94	35.7	—	71.5	—
INR	0.8-1.2	1.08	—	0.98	0.93
aPTT (s)	26-40	26.2	—	24.7	23.5
D-dimer ( $\mu\text{g/mL}$ )	0-5	—	—	31.741	—
Sodium (mmol/L)	136-144	143	—	141	140
Potassium (mmol/L)	3.6-5.1	—	—	5.29	4.41
Calcium (mg/dL)	8.4-9.7	7.92	—	8.3	7.9
Magnesium (mg/dL)	1.8-2.5	1.88	—	1.78	1.72
Glucose (mg/dL)	70-100	101	—	175	114
eGFR ( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )	>90	—	—	—	99

\*Following transfusion of 2 units of packed red blood cells. RBC: red blood cells; WBC: white blood cells; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; hs-cTnI: high-sensitivity troponin I; CK: creatine kinase; CK-MB: creatine kinase-MB; INR: international normalized ratio; aPTT: activated partial thromboplastin time; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

**Table 2. Summary of traumatic injuries identified on imaging.**

Anatomical region	Injury	Imaging
Head and neck	No cranial fractures; no parenchymal hemorrhage or edema	CT
Cervical spine	No fractures	CT
Thorax	Right pneumothorax (4 cm); bilateral pleural effusions; fractures of right ribs 2, 3, 6; right clavicle and scapula fractures	CT, CXR
Abdomen	Right renal laceration (15 × 5 mm, AAST grade II); bilateral perirenal fluid; no pneumoperitoneum	CT, FAST
Pelvis	Sacral, pelvic ring, and right acetabular fractures (Young-Burgess LC-1); free pelvic fluid	CT, PXR
Spine	Fracture of L5 spinous process	CT

CT: computed tomography; CXR: chest radiograph; FAST: Focused Assessment with Sonography for Trauma; PXR: pelvic radiograph; AAST: American Association for the Surgery of Trauma.

## DISCUSSION

This case illustrates the diagnostic challenge of interpreting markedly elevated cardiac biomarkers in polytrauma. Our patient presented with hs-cTnI peaking at 27 times the upper reference limit, accompanied by rising CK and CK-MB, without ischemic symptoms, ECG evidence of ACS, or echocardiographic abnormalities.

Troponin elevation in blunt thoracic trauma is multifactorial: direct myocardial contusion (particularly of the anteriorly positioned right ventricle), supply-demand mismatch from hypoperfusion, catecholamine-mediated injury and systemic inflammation may all contribute<sup>1,6</sup>. In our patient initial hypotension, blood loss requiring transfusion, and high-energy thoracic impact with multiple rib fractures plausibly accounted for troponin release without implying clinically significant BCI. Recent prospective data confirm that up to 73% of polytrauma patients develop troponin elevation within 24 hours, frequently through delayed mechanisms<sup>2</sup>.

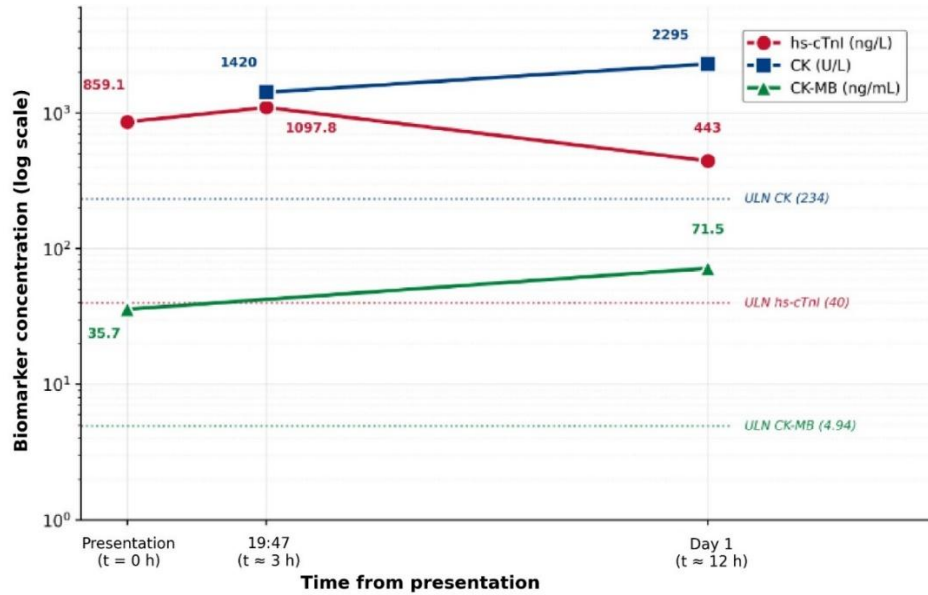
The most instructive feature is the discordant biomarker kinetics. Hs-cTnI rose from 859.1 ng/L to a peak of 1097.8 ng/L at three hours, then declined rapidly to 443 ng/L, while CK rose from 1420 to 2295 U/L and CK-MB from 35.7 to 71.5 ng/mL (Figure 2). This pattern is incompatible with acute myocardial infarction, in which CK-MB peaks at 18-24 hours and troponin plateaus over 24-72 hours<sup>7</sup>. CK-MB, although enriched in cardiac muscle (25-30% of total cardiac CK activity), is also expressed in skeletal muscle at 1-20% depending on the muscle group<sup>8</sup>. In the context of massive rhabdomyolysis

evidenced by markedly elevated CK, transaminases, lactate dehydrogenase, and developing hyperkalemia (5.29 mmol/L) from myocyte lysis, CK-MB elevation cannot be attributed to myocardial origin. The EAST guideline explicitly recommends against CK isoenzyme analysis for BCI screening, as it does not predict complications<sup>3</sup>. Our case supports this recommendation: CK-MB continued to rise due to extensive skeletal muscle injury, while hs-cTnI was already declining, demonstrating that CK-MB elevation in this setting reflected rhabdomyolysis rather than ongoing myocardial damage.

Several elements supported ACS exclusion. The patient had no cardiovascular risk factors, no ischemic symptoms and no electrocardiographic criteria for myocardial infarction at any time point. Electrocardiographically, both admission and follow-up tracings were within normal limits apart from an isolated supranodal extrasystole, with no ST-segment changes, no pathological Q waves, no conduction abnormalities and no dynamic evolution suggestive of ischemia. The borderline QTc (465 ms) normalized to 454 ms on the follow-up tracing and was plausibly contributed to by mild hypocalcemia and hypomagnesemia during resuscitation with citrate-containing blood products. Echocardiography excluded structural cardiac abnormality and tamponade. The rapidly declining hs-cTnI, markedly elevated D-dimer (consistent with compensated trauma-induced coagulopathy), and the coherent traumatic mechanism provided no reasonable pretest probability for coronary intervention. Proceeding to angiography would have exposed an actively bleeding patient to contrast load, dual antiplatelet therapy and procedural hemorrhagic risk without expected benefit.

Limitations include the absence of cardiac magnetic resonance imaging and incomplete follow-up at the time of writing. Despite these, the case illustrates how integrated assessment, combining mechanism, clinical presentation, the absence of ischemic electrocardiographic changes, and biomarker kinetics

allows safe ACS exclusion in polytrauma. In the era of high-sensitivity troponin assays, clinicians should remain aware that very high troponin values do not mandate invasive evaluation when the clinical context is incompatible with a coronary event.



**Figure 2.** Temporal evolution of cardiac biomarkers during the first 12 hours after admission. Hs-cTnI peaked at 1097.8 ng/L and declined rapidly to 443 ng/L by the following morning, while CK and CK-MB continued to rise. This discordant pattern is incompatible with a typical acute myocardial infarction time course and is consistent with concomitant rhabdomyolysis from extensive musculoskeletal injury. Dotted horizontal lines indicate upper reference limits.

In conclusion, markedly elevated cardiac biomarkers in polytrauma patients do not, in themselves, mandate investigation for ACS. In our patient, integrated assessment of mechanism, clinical presentation, an ECG without ischemic changes, and the discordant kinetics of hs-cTnI and CK-MB allowed safe exclusion of acute coronary syndrome and avoided invasive coronary angiography in the setting of active hemorrhage. Clinicians should remain particularly cautious when interpreting CK-MB in the presence of extensive musculoskeletal injury, as concomitant rhabdomyolysis substantially limits its specificity for myocardial origin. A structured approach combining ECG, hs-cTnI trend, and clinical context remains the cornerstone of cardiac assessment in blunt polytrauma.

**Author Contributions:** Concept/Design : BAE; Data acquisition: BAE, ÖT; Data analysis and interpretation: BAE; Drafting manuscript: BAE; Critical revision of manuscript: BAE, ÖT; Final approval and accountability: BAE, ÖT; Technical or material support: -; Supervision: ÖT; Securing funding (if available): n/a.

**Ethical Approval:** This study does not require Ethics Committee Permission/Approval.

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support

## REFERENCES

1. Biffi WL, Fawley JA, Mohan RC. Diagnosis and management of blunt cardiac injury: what you need to know. *J Trauma Acute Care Surg.* 2024;96:685-93.
2. Sztulman I, Pfeiffer V, Saenger M, Brenner R, Usov L, Marzi I et al. Beyond the initial impact: troponin

- patterns frequently reveal delayed cardiac injury in polytrauma patients. *World J Emerg Surg.* 2026;21:10.
3. Clancy K, Velopulos C, Bilaniuk JW, Collier B, Crowley W, Kurek S et al. Screening for blunt cardiac injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73:301-6.
  4. Singh S, Heard M, Pester JM, Angus LD. Blunt cardiac injury. In: *StatPearls.* Treasure Island, StatPearls Publishing, 2024.
  5. Becker ER, Price AD, Whitrock JN, Smith M, Baucom MR, Makley AT et al. Re-evaluating the use of high sensitivity troponin to diagnose blunt cardiac injury. *J Surg Res.* 2024;300:150-6.
  6. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Detecting cardiac injury: the next generation of high-sensitivity cardiac troponins improving diagnostic outcomes. *Clin Chem Lab Med.* 2025;63:1941-51.
  7. Aujla RS, Patel R. Creatine kinase MB: diagnostic utility and limitations. In: *StatPearls.* Treasure Island, FL, StatPearls Publishing, 2026.



## EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

### Fenilefrin ile tetiklenen manik atak

Phenylephrine triggered manic episode

Ömer Fettahloğlu<sup>1</sup>, Ali Meriç Kurt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Nizip İlçe Devlet Hastanesi, Gaziantep, Türkiye

Sayın Editör,

Viral ve bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonlarının semptomatik tedavisinde, fenilefrin içeren preparatlar dekonjestan ve oral olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Fenilefrin, selektif bir alfa-1 adrenerjik reseptör agonisti olup nazal mukozada vazokonstriksiyon sağlayarak konjesyonu azaltır. Bununla birlikte, sempatomimetik özellikteki bu ajanların santral sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkiler gösterme potansiyeli bulunmaktadır<sup>1,7</sup>.

Literatürde efedrin ve psödoefedrin gibi sempatomimetik ajanların psikiyatrik yan etkilere yol açabildiğine ilişkin çeşitli olgu bildirimleri mevcuttur<sup>1,5,6</sup>. Bu ajanların noradrenerjik ve dopaminerjik sistemler üzerindeki etkileri aracılığıyla duygudurum dengesini bozabileceği öne sürülmüştür. Özellikle bipolar bozukluk tanılı hastalarda, sempatomimetik ilaç kullanımı sonrasında manik ve psikotik belirtilerin ortaya çıkması klinik açıdan önem taşımaktadır.

Fenilefrin, psödoefedrine kıyasla daha düşük bir santral sinir sistemine geçişe sahip olduğu bilinse de, yüksek dozlarda veya yatkın bireylerde benzer psikiyatrik etkilere neden olabileceği düşünülmektedir<sup>2,4</sup>. Bu olguda, uzun süredir remisyonunda izlenen bipolar bozukluk tanılı bir hastada fenilefrin içeren preparat kullanımı sonrasında gelişen manik epizodu sunarak, sempatomimetik ajanların bipolar bozuklukta duygudurum dengesini bozma potansiyeline dikkat çekmeyi amaçladık.

Otuz sekiz yaşında, bekar kadın hasta, yaklaşık üç yıldır lityum 600 mg/gün ve risperidon 2 mg/gün

tedavisi altında ataksız izlenen bipolar I bozukluk tanısıyla psikiyatri polikliniği takibindeyken, üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle günlük 20 mg fenilefrin içeren sempatomimetik bir preparat kullanmaya başlamıştır. İlacın başlanmasını takiben dördüncü günde belirgin psikomotor ajitasyon, giderek artan enerji, uyku ihtiyacında azalma ve işitsel varsanılar ortaya çıkması üzerine acil servise başvurmıştır. Ruhsal durum muayenesinde psikomotor aktivitede belirgin artış ve çağrışımlarda hızlanma saptandı. Duygulanım irritabl olarak değerlendirildi. Benlik saygısında belirgin artış, grandiyöz nitelikte ifadeler ve işitsel varsanılar mevcuttu. Uyku süresinin son günlerde 2–3 saate gerilediği, içgörünün belirgin biçimde bozulmuş olduğu gözlemlendi. Young Mani Derecelendirme Ölçeği puanı 36 olarak saptandı. Psikiyatri servisine yatırılan hastada manik atak belirtileri lityum 900 mg/gün, risperidon 6 mg/gün ve biperiden 4 mg/gün tedavisiyle kontrol altına alındı. Yatışta eklenen lorazepam 5 mg/gün, on günlük kullanımın ardından doz azaltılarak kesildi.

Sempatomimetik ilaçların duygudurum bozuklukları üzerindeki olumsuz etkileri, öncelikle efedrin ve psödoefedrin için bildirilmiştir<sup>1,3,6</sup>. Bu ajanların hem noradrenerjik hem de dopaminerjik iletimi artırarak manik belirtileri ortaya çıkartabileceği öne sürülmüştür. Fenilefrin ise selektif bir alfa-1 adrenerjik reseptör agonisti olup merkezi sinir sistemi penetrasyonunun psödoefedrinde belirgin biçimde düşük olduğu bilinmektedir.

Bipolar bozukluk veya başka duygudurum bozukluğu tanısı olan hastalara sempatomimetik içerikli

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ömer Fettahloğlu, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye

E-mail: omerfettahlioglu@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 04.04.2026 Kabul tarihi/Accepted: 26.04.2026

preparatlar reçetelenirken dikkatli bir risk-yarar değerlendirmesi yapılmalı, mümkünse bu grup ilaçlardan kaçınılmalıdır. Kullanım zorunlu ise klinik yakın takip sağlanmalıdır. Pratisyen hekimler ve eczacılar dahil birinci basamak sağlık çalışanlarının bu konuda bilgilendirilmesi, benzer vakaların önlenmesine katkı sağlayabilir.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: ÖF; Veri toplama: AMK; Veri analizi ve yorumlama: ÖF, AMK; Yazı taslağı: ÖF; İçeriğin eleştirel incelenmesi: ÖF; Son onay ve sorumluluk: ÖF, AMK; Teknik ve malzeme desteği: ÖF; Süpervizyon: ÖF; Fon sağlama (mevcut ise): yok.  
**Etik onay:** Bu çalışma editöre mektup çalışması olduğu için etik onaya ihtiyaç yoktur.  
**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.  
**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.  
**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Kandeger A, Tekdemir R, Sen B, Selvi Y. Can nasal decongestants trigger a manic episode? *Dusunen Adam*. 2020;3:96-8.
2. Parlapani E, Kirka A, Holeva V, Kaprinis S. Lithium treatment and risk of neurocognitive disorders in older patients with bipolar disorder: a systematic review. *J Psychiatr Res*. 2026;195:13-20.
3. Rodrigues Cordeiro C, Côrte-Real BR, Saraiva R, Frey BN, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Triggers for acute mood episodes in bipolar disorder: a systematic review. *J Psychiatr Res*. 2023;161:237-60.
4. Russo M, Calisi D, De Rosa MA et al. COVID-19 and first manic episodes: a systematic review. *Psychiatry Res*. 2022;314:114677.
5. Sabe M, Kashef H, Gironi C, Sentissi O. Zolpidem stimulant effect: induced mania case report and systematic review of cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;94:109643.
6. Wilson H, Woods D. Pseudoephedrine causing mania-like symptoms. *N Z Med J*. 2002;115:86.
7. Zhan Y, Tong Y, Jiao T, Zhang W, Wu X, Wang Z et al. The burden of bipolar disorder in adolescents and young adults: a global, regional, and national perspective from 1990 to 2021 with projections to 2040. *J Affect Disord*. 2025;394:120463.