

# SAĞLIK

BİLİMLERİNDE ULUSLARARASI TEORİ,  
ARAŞTIRMA VE DERLEMELER

CİLT 2

*Ekim 2023*

## EDİTÖRLER

PROF. DR. ENGİN ŞAHNA

PROF. DR. HASAN AKGÜL

PROF. DR. ZELİHA SELAMOĞLU

**Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana**

**Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi**

**Birinci Basım / First Edition • © Ekim 2023**

**ISBN • 978-625-6450-98-1**

**© copyright**

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

**Serüven Yayınevi / Serüven Publishing**

**Türkiye Adres / Turkey Address:** Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

**Telefon / Phone:** 05437675765

**web:** www.seruvenyayinevi.com

**e-mail:** seruvenyayinevi@gmail.com

**Baskı & Cilt / Printing & Volume**

Sertifika / Certificate No: 47083

# SAĞLIK

Bilimlerinde Uluslararası Teori, Araştırma ve Derlemeler

CİLT 2

Ekim 2023

Editörler

Prof. Dr. Engin ŞAHNA  
Prof. Dr. Hasan AKGÜL  
Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU



# İÇİNDEKİLER

## ***Bölüm 1***

### **TÜKRÜK BEZİ TÜMÖRLERİ**

*Kamran SARI*..... 1

## ***Bölüm 2***

### **KLİNİK ARAŞTIRMALARDA BİYOİSTATİSTİĞİN ÖNEMİ VE ROLÜ**

*Eray YURTSEVEN* ..... 17

## ***Bölüm 3***

### **KÖK HÜCRE VE KÖK HÜCRE ÇALIŞMALARINDAKİ GÜNCEL SORUNLAR**

*Murat IHLAMUR, Elif DEMİRBAŞ, Beyza ARMAĞAN*.....37

## ***Bölüm 4***

### **SAĞLIK HİZMETLERİNDE DİJİTALLEŞME VE DİJİTAL PAZARLAMA**

*Murat AÇIKGÖZ, Abdullah Çetin YİĞİT*.....51

## ***Bölüm 5***

### **VASKÜLER KALSİFİKASYON İLE OKSİDATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİ**

*Suat ÇAKINA*.....75

## ***Bölüm 6***

### **HEMANJİOMLAR VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

*Ayşe İrem İSKENDEROĞLU* .....91

## ***Bölüm 7***

### **YAŞAMA SAYGI BAĞLAMINDA ÇOCUKLARDA ÖTANAZİ**

*Güzin Yasemin TUNÇAY, Nesrin ÇOBANOĞLU* ..... 103

## ***Bölüm 8***

### **SAĞLIK TURİZMİNDE YENİLİKÇİLİK VE DİJİTALLEŞME**

*Fuat YALMAN, Yalçın KARAGÖZ*..... 117

### ***Bölüm 9***

## **KANSER TARAMA PROGRAMLARI FARKINDALIĞI VE SAĞLIK HİZMETLERİ**

*Pelin ZIVDIR YEŞİLYURT*..... 131

### ***Bölüm 10***

## **TİP 2 DİYABET HASTALARINDA STİGMATİZASYON**

*Sıddıka ERSOY, Şükran ÖZKAHRAMAN KOÇ, Havva KUŞÇU* ..... 143

### ***Bölüm 11***

## **BAŞYAYLA KARIN KAYMAĞININ GELENEKSEL ÜRETİMİ**

*Orhan ATAMAN, Gürkan UÇAR*..... 153

### ***Bölüm 12***

## **PEDİATRİ HEMŞİRELİĞİ SİMÜLASYON SENARYOLARININ GELİŞTİRİLMESİ İÇİN KAVRAMSAL ÇERÇEVE**

*Sefa SOBCALI, Sevda ARSLAN* ..... 165

### ***Bölüm 13***

## **HEMŞİRELİKTE İNOVATİF YAKLAŞIMLAR**

*Nurdan GEZER, Emine ACAR* ..... 175

### ***Bölüm 14***

## **YAŞAM SONU BAKIM UYGULAMALARI VE SEMPTOM YÖNETİMİ**

*Tuğba DOST, Nuran TOSUN*..... 187

### ***Bölüm 15***

## **ADİPONEKTİN VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ**

*Ümit KILIÇ, Hayriye SOYTÜRK*..... 203

### ***Bölüm 16***

## **KÜLTÜR VE HEMŞİRELİKTE KÜLTÜREL YETERLİLİK**

*Eda ÜNAL*..... 219

### ***Bölüm 17***

#### **OBEZİTEDE PULMONER REHABİLİTASYON YAKLAŞIMLARI**

*Menekşe ŞAFAK, Zeliha BAŞKURT*..... 231

### ***Bölüm 18***

#### **PANDEMİ SÜRECİ VE SAĞLIK ÇALIŞANLARININ RUHSAL DURUMLARI**

*Aytuğ TÜRK, Erkan ÜNSAL*..... 255

### ***Bölüm 19***

#### **OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARDA GÖRME SAĞLIĞI**

*Ebru Aydemir KARADAĞ*

*Nükhet BALLIEL*..... 269

### ***Bölüm 20***

#### **PRENATAL DÖNEMDE KANITA DAYALI UYGULAMALAR**

*Semra ELMAS, Ayça BALMUMCU* ..... 283

### ***Bölüm 21***

#### **ESCHERİCHİA COLİ SUŞLARININ HETEROLOG PROTEİN EKSPRESYONUNDA ROL OYNAYAN FAKTÖRLER VE REKOMBİNANT PROTEİN ÜRETİMİ İÇİN İNDÜKLEYİCİ SİSTEMLERDEKİ GELİŞMELER**

*Bashar MS. İBRAHİM*..... 297

### ***Bölüm 22***

#### **KANSER PATAGONEZİNDE OKSİDATİF STRES**

*Sevda ALTUN, Aslı GİRAY* ..... 315





# *Bölüm 1*

## **TÜKRÜK BEZİ TÜMÖRLERİ**

*Kamran SARI<sup>1</sup>*

## **Anatomi**

Tükrük bezleri majör ve minör tükrük bezleri olarak basitçe ikiye ayrılırlar.

Majör tükrük bezleri

- Parotis bezi
- Submandibuler bez
- Sublingual bezden oluşur.

Minör tükrük bezleri ise oral kavitede dudaklar, yanak mukozası, dil ve damakta, ayrıca burundan itibaren solunum yolları mukozasında, dil kökünde ve tonsillerde bulunmaktadır. Sayıları bine yakındır.

### Parotis Bezi

Parotis bezi en büyük tükrük bezidir. Preauriküler bölge ile masseter kası arasında yerleşmiştir. Anteriorda zigomatik ark, posteriorda sternokleidomastoid kas (SKM) ile komşudur. Kendisini fasyadan ayıran belirgin bir kapsülü yoktur. Sahip olduğu asiner hücrelerce seröz vasıfta tükrük salgısı yapar. Fasiyal sinir tarafından yüzeyel ve derin loba ayrılır. Yüzeyel lob daha büyüktür. Salgıladığı tükrüğü Stensen kanalı ile ağız içine boşaltır. Asiner ve tübüler hücrelerden oluşur. 7. kafa çifti olan fasiyal sinir, stilomastoid foramenden temporal kemiği terkeder ve parotis bezi içinde pes anserinus denilen kaz ayağını oluşturur. Burada temporofasiyal ve servikofasiyal dallarına ayrılır. Bu dallar da daha sonra temporal, zigomatik, bukkal, marjinal mandibuler ve servikal dallarına ayrılır. Fasiyal sinir stilomastoid foramenden çıktıktan sonra 3 tane kasa motor dallar verir. Bu kaslar:

- 1- Stilohiyoid kas,
- 2- Postauriküler kas,
- 3- Digastrik kas posterior karnıdır.

Fasiyal sinir parotis bezi cerrahisinde çok önemli bir sinirdir ve korunması gerekir. Sinirin cerrahi sırasında nasıl bulunacağı ile ilgili değişik ni-rengi noktaları tanımlanmıştır. Cerrahi sırasında en sık kullanılan yol tragal pointer ve timpanomastoid sütürdür. Sinir genellikle bu sütür hattının 8 mm kadar anteroinferiorunda uzanır. Fasiyal sinir cerrahi sırasında ayrıca anterior, superior ve inferior yaklaşımla da bulunabilir. Parotis bezinin arteryel beslenmesi a. carotis eksternanın dalları olan temporalis superficialis ve maksillaris interna arterlerince olmaktadır. Venöz drenajı retromandibuler ven yoluyla olmaktadır. Bu ven daha sonra eksternal juguler vene katılır. Parotis bezi lenf nodlarınca zengindir. Yüzeyel ve derin lobda bulunan lenf nodlarınca toplanan lenfatik mayi süperficial ve derin servikal lenf nodlarına drene olur.

### Submandibuler Bez

İkinci en büyük tükürük bezidir. Submaksiller bez olarak da adlandırılır. Submandibuler üçgende yerleşmiştir. Anterior ve posteriorda diğastrik kas ön ve arka karnı, superiordaysa mandibuler kemikle komşudur. Tabanında milohiyoid kas bulunur. Salgıladığı tükürük, hem seröz hem müköz vasıftadır. Wharton kanalı ile salgıladığı tükürüğü ağız tabanına boşaltır. Bu kanal yaklaşık 5 cm uzunluğundadır. Kanal, dil frenilumunun hemen lateralindedir. Submandibuler bezin kan dolaşımı fasiyal arter ve anterior fasiyal ven ile sağlanmaktadır. Submandibuler gland cerrahisinde fasiyal arter ve venin yerleşimi çok iyi bilinmelidir. Fasiyal sinirin bir dalı olan marjinal mandibuler dal da anterior fasiyal venin hemen süperficialında seyrederek ve cerrahi sırasında korunmalıdır. Bez çevresinde lenf nodları vardır ve derin servikal ve jugular nodlara drene olur.

### Sublingual Gland

Ağız tabanında yerleşmiştir. Net bir kapsülü yoktur. Salgıladığı tükürük daha çok müsinoz karakterdedir. Lenfatik drenajı submandibuler lenf nodlarına olmaktadır.

### Minör Tükürük Bezleri

Oral kavitede, orofarenkste ve solunum mukozasında yerleşmişlerdir. Hem seröz, hem de müköz tip tükürük salgısı yaparlar. Majör tükürük bezlerinde olan tübüloasiner ünit bulunmaz. Her glandın kendi duktusu vardır ve tükürüğü direkt oral kaviteye salgılar.

### **Fizyoloji**

Tükürük bezleri tükürük salgırlar. Salgılanan miktar günlük ortalama 1000 ile 1500 ml arasındadır. Normal metabolizma hızındayken tükürük en fazla submandibuler bezden salgılanmaktadır. Tükürük sindirimin oral fazında saglanır. Sindirime yardımcı olur. Ayrıca gıdanın kayganlaştırılması ve mukozanın nemlendirilmesinde de faydalıdır. Tükürük sekretuar IgA, lizozim gibi antibakteryel bileşenler içerir. Bu da mukozayı mikroplardan korumada önemlidir. Ayrıca bazı antibiyotikler, kurşun ve civa gibi metaller tükürük ile dışarı atılırlar. Tükürük enamel formasyonunu destekleyerek diş çürüklerinin oluşumunu da önlemektedir.

Tükürük, asinus, distal tübül ve toplayıcı duktuslardan oluşan sekretuar ünit tarafından salgılanır. Bu sistem parotis ve submandibuler glandda yer almaktadır. Parotis salgısı saf serözdür ve müsün içermez. Sublingual bez saf müsinoz salgı üretir. Submandibuler bez ise hem seröz hem müsinoz salgı üretir. Aynı şekilde minör tükürük bezleri de seröz, müsinoz ve miks salgı üretir. Parotis bezindeki seröz asiner hücreler amilaz salgılar. Bu enzim sindirimde de görev alır. Bazı parotis bezi hastalıklarında kanda seviyesi artar.

Tükrük bezlerinin uyarılımı, sempatik ve parasempatik yolla olmaktadır. Parasempatik sistemin (PSS) uyarılması sıvı vasıfta tükrük sekresyonunu arttırır. Parotis bezi 9. kafa çifti olan glossofarengeal sinirden parasempatik uyarı alır. Bu uyarılar otik gangliona nervus petrosus superficialis minör ile gelir. Postgangliyonik uyarılar da aurikülotemporal sinir vasıtasıyla parotis bezine ulaşır. Submandibuler ve sublingual bezlere uyarı fasiyal sinirin korda timpani dalı ile gelir ve submandibuler ganglionda sinaps yaparlar. Postgangliyonik yollar da asetil kolin salarlar. Asetil kolin PSS'in en önemli nörotansmitteridir. Asetilkolin esteraz bu yolları inhibe eder ve tükrük salgısını azaltır. Klinikte tükrük salgısını azaltmada atropin kullanılır.

Sempatik sinir sisteminin (SSS) bağlantıları superior servikal ganglionda seyreder. SSS'nin uyarılması yapışkan bir tükrük salgılanmasını sağlar. Bu salgı organik ve inorganik minerallerden zengindir. SSS'nin en önemli nörotansmitteri norepinefrindir. Normalde SSS'nin PSS'i antagonize ettiğine inanılırdı. Ama tükrük salgısında SSS'nin uyarılmasının PSS aktivasyonunu arttırdığı saptanmıştır.

Günlük tükrük salgısının yaklaşık %70'i submandibuler bez tarafından yapılmaktadır. Ama bir şekilde tükrük yapımı arttığında tükrük salgısının çoğu parotis bezi tarafından olmaktadır. Minör tükrük bezleri de yaklaşık olarak % 7-8'lik bir oranda salgı yapar. Yaşın ilerlemesiyle birlikte tükrük yapımı azalır ve bazı kişilerde kserostomiye neden olabilir.

### ***Tükrük Bezi Tümörleri***

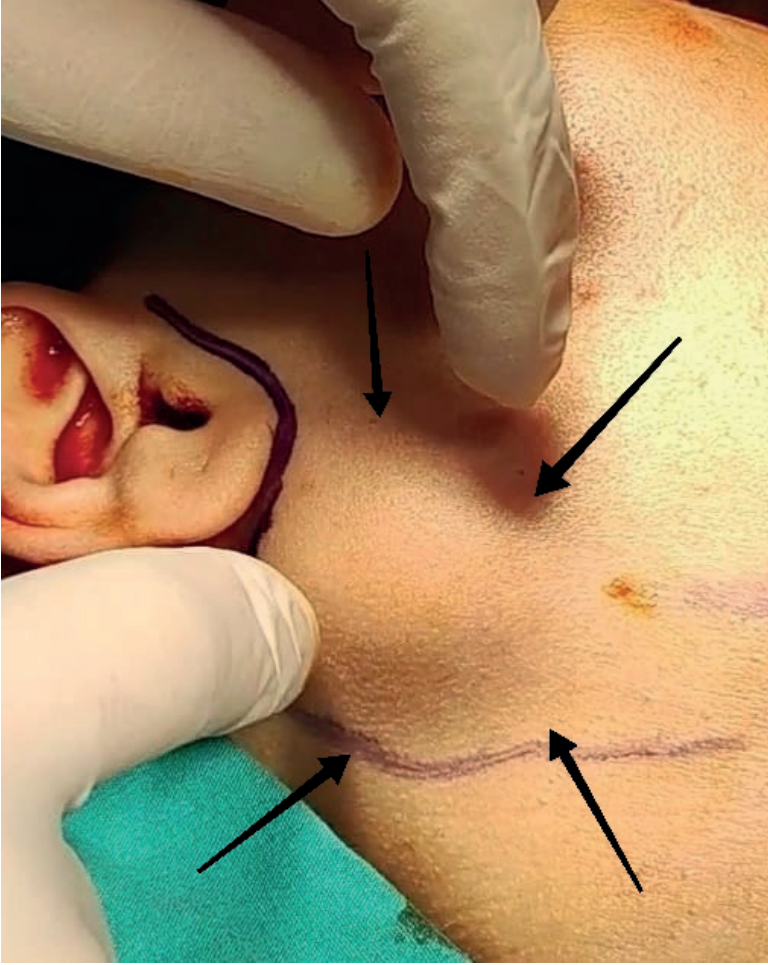
Tükrük bezi tümörleri baş boyun bölgesi tümörlerinin düşük bir yüzdesini oluşturur. Çoğu benign karakterdedir. Tümörün en sık yerleşim yeri parotis bezidir (Yaklaşık %80). Daha az sıklıkta submandibuler glandda ve en az da minör tükrük bezlerinde görülür. Tükrük bezi tümörlerini sınıflandırmada Batsakis yöntemi esas alınmıştır (1). Tükrük bezi tümörlerinin sınıflandırması tablo-1'de gösterilmiştir. Tümörlerin %10 ile 15'i submandibular bezde görülür. Parotis tümörlerinin yaklaşık %80'i benignidir. Bu oran submandibular bez kaynaklı tümörlerde % 50'dir. Minör tükrük bezi kaynaklı tümörlerin ise yaklaşık % 60'ı malignidir. Tükrük bezi tümörleri sıklıkla erişkinlerde görülür. Erkeklerde daha sık rastlanmaktadır. En sık 5 ile 7. dekatlar arasında görülür. En sık görülen tükrük bezi tümörü pleomorfik adenomadır (benign miks tümör).

*Tablo-1: Tükürük bezi tümörleri sınıflandırması.*

<b>Benign Tümörler</b>	<b>Malign Tümörler</b>
-Pleomorfik adenoma (Benign miks tümör)	-Mukoepidermoid karsinoma
-Papiller kistadenoma- lenfomatozum (Warthin's tümör)	-Karsinoma ex pleomorfik adenoma
-Onkositoma	-Adenoid kistik karsinoma
-Monomorfik adenoma	-Asinik cell karsinoma
Bazal cell adenoma	-Adenokarsinoma
Glikojen rich adenoma	-Onkositik karsinoma
Clear cell adenoma	-Clear cell karsinoma
-Sebace adenoma	-Skuamoz cell karsinoma
-Sebace lenfadenoma	-Undiferansiye karsinoma
-Papiller duktal adenoma	
-Benign lenfoepitelyal tümör	

***A-Benign Tümörler******Pleomorfik Adenoma***

En sık görülen tükürük bezi tümörüdür. En sık parotis bezinde görülür. Klinikte, ağrısız, yavaş büyüyen bir kitle olarak izlenir (Şekil-1). Sıklıkla parotis bezinin yüzeysel lobunda yerleşir. Submandibular bez ve minör tükürük bezlerinde de izlenebilir. Benign miks tümör olarak adlandırılması tümörün epitelyal ve mezenkimal yapıları birarada içermesi nedeniyledir. Düzgün sınırlı, kapsüllü, karnabahar şeklini andıran bir yapıdadır. Mikroskopik olarak, normal dokuya transkapsüler psödopotlar şeklinde uzantıları vardır. Bu nedenle sadece tümör çıkarımının yapıldığı enükleasyon cerrahisinde tümör rekürrensi yüksektir. Cerrahi olarak tümör dokusunun marjindeki bir miktar normal doku ile birlikte çıkarımı yapılmalıdır (süperfacial parotidektomi). Nadiren metastaz yaptığı bildirilmiştir.



**Şekil-1: Sağ parotis bezi kaynaklı pleomorfik adenoma.**

### **Warthin's Tümör**

Papiller kistadenoma lenfomatozum olarak da adlandırılır. Parotis bezinin ikinci en sık görülen tümörüdür. Tüm parotis tümörlerinin % 6 ile 10'unu oluşturur (1). Submandibuler bezde nadiren görülür. Sıklıkla 40 yaş üzeri erkeklerde görülür. Klinik olarak genellikle parotis kuyruğunda yavaş büyüyen bir kitle olarak belirti verir. Warthin's tümörü % 10 oranında bilateral olarak da görülebilmektedir (2). Mikroskopik görünümü tipiktir. Papiller epitelle çevrili lenfoid stroma içinde kistik boşluklarla karakterizedir. Tedavisi komplet cerrahi eksizyondur. Tümör rekürrensi çok nadirdir.

### ***Onkositoma***

Nadir görülen bir benign tümördür. Tükrük bezi tümörlerinde oranı % 1'den düşüktür (3). Sıklıkla parotiste görülür. 6. dekattan sonra daha sık görülür ve erkek kadın oranı eşittir. Gros olarak sert, kistik olmayan bir yapıdadır. Mikroskopik olarak granüler eozonofilik hücreler içeren tümörlerdir. Sıklıkla parotis bezi yüzeysel lobunda yerleşirler ve fasiyal sinirin korunduğu superficial parotidektomi tedavide kür sağlar. Malign onkositomalar nadiren görülür ve bölgesel lenfatik metastaz oranı yüksektir.

### ***Monomorfik Adenoma***

Bazal cell, clear cell ve diğer alt türleri vardır. Nadir görülürler. Sıklıkla minör tükrük bezlerinde yerleşirler. Sıklıkla üst dudakta görülürler. Düzgün sınırlı ve kapsüllüdürler. Ama bazal cell adenoma adenoid kistik karsinoma ile karışabilir. Tedavide cerrahi sınır bırakılarak eksizyon yeterlidir.

### ***B-Malign Tümörler***

#### ***Mukoepidermoid Karsinoma***

En sık görülen malign tükrük bezi tümörüdür. En sık parotis bezini tutar (Yaklaşık % 60). Tüm tükrük bezi tümörlerinin yaklaşık % 6 ile 9'unu oluşturur. Mukoepidermoid karsinoma low grade ve high grade olarak sınıflandırılır. Low grade tümörlerde müköz hücreler ağırlıktadır ve benign neoplazm gibi davranırlar. Bununla birlikte lokal invazyon ve metastaz yapabilirler. High grade olanlarda ise epitelyal hücreler ağırlıktadır. Bu tümörler son derece agresif seyreder. Low grade tümörler genellikle kapsüllüdür. Öte yandan high grade tümörlerse kapsülsüz olup lokal invazivdir. Low grade tümörler müsinden zengin olduğu için daha yumuşak ve kistikdir. High grade tümörler ise solid paterndedir.

#### ***Adenoid Kistik Karsinoma***

Tükrük bezlerinin en sık görülen ikinci tümörüdür. Silindroma olarak da adlandırılır. Özellikle submandibuler bez ve minör tükrük bezlerinin en sık görülen tümörüdür. Minör tükrük bezi tümörlerinin % 30'dan fazlasını ve submandibuler bez tümörlerinin % 15 ile 30'unu oluşturur. Parotis tümörlerinin ise % 2 ile 15'ini oluşturur. Erkek ve kadında görülme sıklığı eşittir. Genellikle ağrısız büyüyen kitle olarak belirti verir. Fasiyal paralizi ve ağırlı tutulum oranı çok düşüktür. Gros olarak kapsülsüzdür ve etrafa yayılma eğilimindedir. Mikroskopik olarak bazaloid epitelle çevrili silindirik formasyon karakteristiktir. Tümörün önemli bir özelliği perinöral invazyon yapmasıdır. Komplet cerrahi eksizyon ve post op radyoterapi önerilmektedir. Tümörün uzun dönem takip edilmesi elzemdir.

### ***Asinik Cell Karsinoma***

Tükrük bezi tümörlerinin %1'ini oluşturur. Sıklıkla parotis bezinde görülür. Seröz hücre ağırlıklıdır. Beşinci dekattan sonra ve kadınlarda daha sık görülür. Parotis bezinde bilateral tutulum yapabilmektedir. Genellikle kapsüllüdür. Kistik, papiller, vaküoler gibi alt varyantları vardır. Asinik hücreli karsinom uzun yıllar takip edilmelidir. Çünkü yıllar içinde survi oranı % 50'ye kadar düşmektedir. Total parotidektomi genellikle tedavide yeterli olmaktadır.

### ***Adenokarsinoma***

Özellikle minör tükrük bezlerinde görülür. Malign tükrük bezi tümörlerinin % 15'ini oluşturur. Son derece ağırsif tümörlerdir. Rekürrens ve metastaz oranı yüksektir. Solid ve etraf dokuya yayılan bir tümördür. Mikroskopik olarak mukus üretmektedir. Tümör derecelendirilirken glanduler formasyon oranı önem kazanmaktadır.

### ***Karsinoma Eks Pleomorfik Adenoma***

Karsinoma eks miks tümör olarak da adlandırılır. Pleomorfik adenoma zemininde gelişmiş bir tümörü andırır. Malign komponenti epitelyal ağırlıklıdır. Tüm tükrük bezi tümörlerinin % 2 ile 5'ini oluşturur (1). Klinik olarak yavaş büyüyen bir tümördür. Yalnız tümörün büyümesi birden hızlanabilir. Makroskopik olarak nodüler veya kistik yapıda ve kapsüllü olabilir. Pleomorfik adenomayı andırır ama nekroz ve hemoraji alanları içerir. Lokal ve uzak metastaz olasılığı yüksektir. Prognozu kötüdür. Kombine cerrahi ve post operatif radyoterapi önerilmektedir.

### ***Skumoz Cell Karsinoma***

Tükrük bezi tümörlerinin çok küçük bir yüzdesini oluşturur. % 0,3 ile % 1,5 arasındadır (4). Submandibuler bezde daha sık görülür. Sert, kapsüllü tümörlerdir. Erkeklerde ve yedinci dekattan sonra daha sık görülür. Bölgesel ve uzak metastaz riski yüksektir. Prognozu kötüdür. Total cerrahi rezeksiyon ve post operatif radyoterapi önerilmektedir.

### ***Undiferansiye Karsinoma***

Nadir görülen bir tümördür. Kadın ve erkek oranı eşittir. Özellikle yedinci dekattan sonra daha sık görülür. Parotis malignensilerinin % 1 ile 5'ini oluşturur. Epstein-Barr virüsü ile ilişkili olduğu yönünde yayınlar vardır (5).

### ***Sarkoma***

Çok nadir görülürler. En sık görülen histopatolojik tip rabdomyosarkom ve fibrosarkomdur (6). Kadın erkek oranı eşittir. Tükrük bezlerinde primer bir sarkomu metastatik olabilen sarkomdan iyi ayırtmak gereklidir.



## ***Lenfoma***

Tükrük bezlerinde nadiren görülürler. En sık parotiste görülürler (7). Genellikle gland içindeki lenf nodlarından kaynaklanırlar. Prognozları genellikle iyidir.

## ***Tükrük Bezi Tümörlerinde Tanı***

Tükrük bezi tümörleri genellikle ağrısız kitle olarak karşımıza çıkarlar. Parotis tümörleri sıklıkla parotis kuyruğunda görülür. Özellikle benign tümörler daha yavaş büyür ve ağrı genelde görülmez. Ağrı malign tümörün de öncüsü değildir ama tümörün ağırlı olması perinöral invazyonu düşündürür ve kötü bir prognostik faktördür.

Submandibuler ve minör tükrük bezi kaynaklı tümörler de ağrısız ve yavaş büyürler. Minör tükrük bezi kaynaklı tümörler sıklıkla üst dudak ve oral kavitede özellikle de sert ve yumuşak damakta görülür. Tümör nazal veya paranasal yapıları tutarsa burun tıkanıklığı veya yüzde şişmeye neden olabilir. Larengeal yapılar tümör tarafından tutulursa hastada öksürük, ses kısıklığı ve yutma zorluğuna neden olabilir. Parafarengeal bölgenin tutulumu nadirdir ama ağız içine doğru ekspanse olmuş bir şişlik görüldüğünde akla gelmelidir.

Bu şikayetlerle başvuran bir hastadan iyi bir hikaye aldıktan sonra ayrıntılı bir baş boyun muayenesi yapılmalıdır. Muayenede tümörün yerleşim yeri, sertliği, çevre dokulara uzanımı ve yapışıklığı mutlaka değerlendirilmelidir. Özellikle parotis tümörlerinde hastada fasiyal paralizi olup olmadığı mutlaka kontrol edilmelidir. Eğer varsa malignensi habercisi olabilir. Muayenede ayrıca boyundaki lenf nodları da mutlaka muayene edilmeli, elen gelen sertlikler ve boyutları not edilmelidir.

Tükrük bezi tümörlerinde tanıda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) son derece yararlı bir işlemdir. İİAB sonucu preoperatif planlamada önemlidir. Bununla beraber doğruluğu, değerlendiren sitopatoloğa çok bağımlıdır.

Tanıda görüntüme yöntemleri olmazsa olmazdır. Ultrasonografi solid kistik ayrımında önemli bilgiler verir ve başlangıçta mutlaka istenmelidir. Bilgisayarlı tomografinin (BT) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) birbirlerine üstünlüğü sınırlıdır. Kemik yapıları değerlendirmede BT ilk sırada, yumuşak dokuları değerlendirmede MRI daha ön planda istenmelidir. MRI ayrıca inflamatuvar bir olayı kitleden ayırtetmede de faydalıdır. BT ve MRI'nin en önemli katkısı tümör yayılımını göstermesidir. Bu da evreleme için çok önemlidir.

Tükrük bezi tümörlerinde insizyonel biopsi önerilmez. Tümörün yayılımına sebep olabilir. Ayrıca parotis tümörlerinde enükleasyon yapılması yüksek tümör rekürrensisi ile sonuçlanabilir. Parotis tümörlerinde ideal cerrahi tedavi, tümör yüzeyel lobda ise superficial parotidektomi ve fasiyal sinirin ko-

runmasıdır. Bu yaklaşım birçok hastalıkta hen tanısal hem de tedavi edicidir. Açık biopsi, tümörün malign olduğundan emin olunduysa ve cerrahi olarak inoperabl ise düşünülebilir. Parafarengeal tümörlerde intraoral insizyonel biopsi karotis arter hasarı olasılığı nedeniyle önerilmez. Bu durumlarda intraoral veya transservikal olarak İİAB daha güvenlidir.

### ***Evreleme***

Major tükürük bezlerine ait evreleme sistemi Amerikan Kanser Komitesi'nin düzenlemesine göre yapılmıştır (8) ve tablo-2'de gösterilmiştir.

*Tablo-2: Major Tükürük Bezi Malignensilerinin Sınıflandırılması*

### **Primer Tümör**

T0: Tümör yok.

T1: Tümör 2 cm'den küçük. Ekstraparankimal yayılım yok.

T2: Tümör 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük. Ekstraparankimal yayılım yok.

T3: Yedinci kranial siniri tutulumu olmadan ekstraparankimal yayılım var ve/veya 4 cm'den büyük, 6 cm'den küçük.

T4: Tümör kafa tabanını, yedinci kranial siniri tutmuş ve/veya 6 cm'den büyük.

### **Bölgesel Lenf Nodları**

N0: Lenf nodu tutulumu yok.

N1: Tek taraflı lenf nodunda metastaz var. 3 cm'den küçük.

N2a: Tek taraflı lenf nodunda metastaz var. Lenf nodu 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük.

N2b: Tek taraflı lenf nodunda multiple metastaz var. Lenf nodu 6 cm'den küçük.

N2c: Bilateral veya kontrlaterale lenf nodu metastazı var. Lenf nodu 6 cm'den küçük.

N3: 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı var.

### **Uzak Metastaz**

Mx: Uzak metastaz tespit edilmedi.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

## ***Tedavi***

### ***Cerrahi tedavi***

Tükrük bezi tümörlerinde ana tedavi cerrahi eksizyondur. Parotis yüzeysel lobunu tutan özellikle pleomorfik adenoma gibi benign tümörlerde fasiyal sinirin korunduğu superficial parotidektomi yeterlidir (Şekil-2). Superficial parotidektomi ayrıca low grade mukoepidermoid karsinoma ve asinik hücreli karsinoma tümörlerinde de küratiftir. Total parotidektomi high grade tümörlerde önerilmektedir. Fasiyal sinir tümör tarafından tutulmamişsa korunmalıdır. Fasiyal sinir tutulmuşsa tümörle birlikte rezekte edilmelidir ve uygun sinirle de greftleme yapılmalıdır. Ayrıca tükrük bezi malignensilerinde periparotid, üst juguler ve submandibuler lenf nodları gözlenmelidir ve tutulum varsa disseke edilmelidir. Klinik olarak pozitif servikal lenf nodu varlığında modifiye boyun disseksiyonu yapılmalıdır.

Tümör parafarengial alanı tutmuşsa, submandibuler yaklaşımla parafarengial bölgenin anterior kompartmanına ulaşılabilir. Superiordan da superficial parotidektomi yapılarak stilomandibuler ligaman insize edilir ve parafarengial boşluğa ulaşılır ve tümör eksize edilir.

Submandibuler bez tümörlerinde bezin eksizyonu benign tümörlerde küratiftir. Malign tümörlerde ise pozitif cerrahi sınır elde edecek şekilde insizyon geniş tutulmalıdır. Ayrıca fasiyal sinirin marjinal mandibuler dalı, hipoglossal sinir ve lingual sinir mümkün olduğunca korunmalıdır.

Minör tükrük bezlerinin benign tümörlerinde tümörün en blok çıkarımı yeterlidir. Özellikle adenoid kistik karsinoma minör tükrük bezlerini sık tutmaktadır ve sıklıkla nazal kavite veya paranazal sinüslere yayılmaktadır. Bu tür malign tümörlerin cerrahisinde maksillektomi ve kafa tabanı cerrahisi gerekebilir.



Şekil-2: Pleomorfik adenoma parotis süperficial lobu ile birlikte eksize edilmiştir.

### ***Radyoterapi***

Tükrük bezi tümörlerinde cerrahi sonrası radyoterapinin (RT) bölgesel tümör kontrolünü arttırdığı ve sağkalımı uzattığı bildirilmektedir (9,10). Bu nedenle tükrük bezi malignensilerinde T1 veya T2N0 tümörler hariç tüm tümörlerde kombine cerrahi ve postoperatif RT rutin protokoldür. RT ayrıca rekürren pleomorfik adenoma cerrahisinden sonra da önerilmektedir. Rt tedavisinin çok uzun tutulmaması gerekir çünkü uzun dönem RT sonrası da tümör gelişebilmektedir (11).

### ***Kemoterapi***

Tükrük bezi malignansilerinde primer bir tedavi yöntemi değildir. Kemoterapi (KT) palyasyon amacıyla tedavi sonrası nüks eden ve unrezektabl tümörlerin tedavisinde önerilmektedir. KT ile hastaların yaklaşık yarısında tedaviye yanıt alınmaktadır.

### ***Komplikasyonlar***

Tükrük bezi tümörlerinde en sık cerrahi parotis bezine yönelik olduğu için komplikasyonlar da sıklıkla parotis bezi ve fasiyal sinirle ilişkilidir. Ayrıca retromandibuler ve eksternal juguler ven ve özellikle total parotidektomi sırasında eksternal karotis arter zedelenebilir ve dikkali olunmalıdır. Parotis bezi cerrahisinde en ürkütücü komplikasyon fasiyal sinir paralizidir. Fasiyal sinir ile birlikte aurikularis magnus da parotis cerrahisinde karşılaştığımız bir sinirdir (Şekil-3). Greater auriküler sinir duysal bir sinirdir. Parotis bezine ve kulak arkasına duyu lifleri gönderir. Cerrahi sırasında parotise giden dalı kesilebilir ama kulak arkasına uzanan dalı korunmalıdır. Aksi takdirde kulak arkasında hipoestezi gelişir.

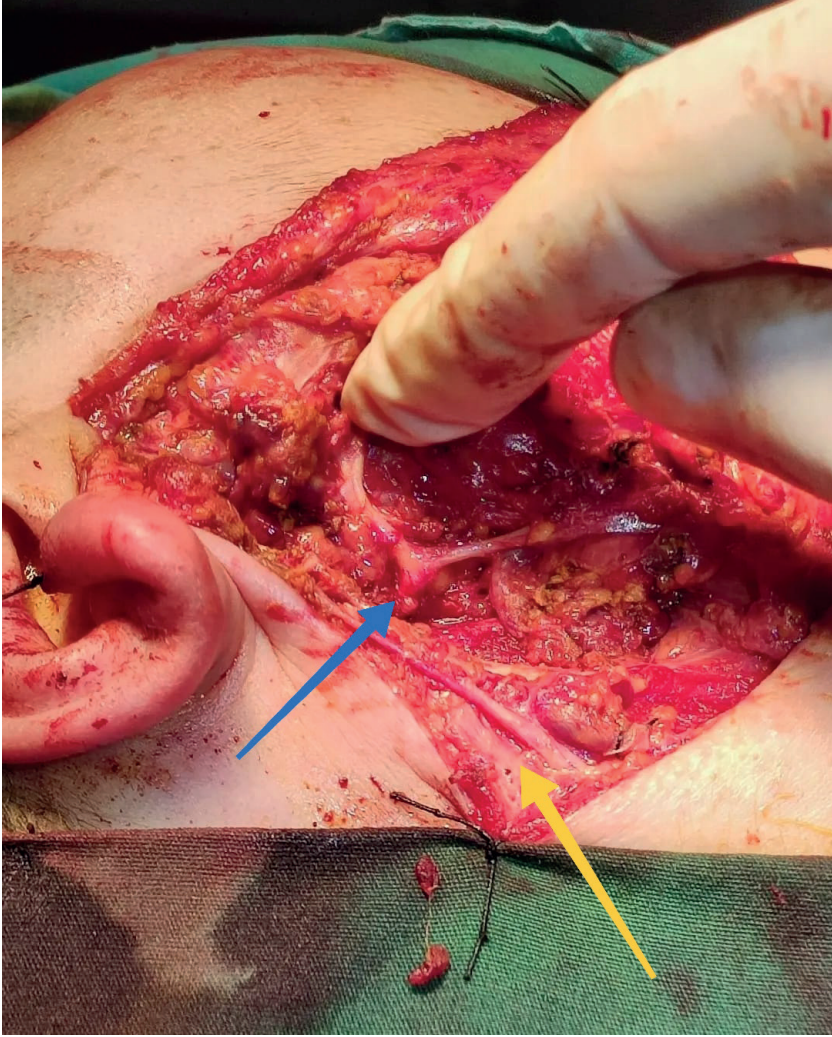
Parotis cerrahisinde geçici fasiyal sinir hasarı oranı % 10 ile 30 arasındadır. Kalıcı fasiyal sinir hasarı oranı ise superficial parotidektomide % 3'ten azdır. Sinirin sinir stimülatörü ile uzun süre uyarılması da siniri yorar ve pareziye neden olabilir. Bu durum cerrahiden haftalar veya aylar sonra tamamen düzelir. Total parotidektomi sırasında fasiyal sinir hasarı oranı daha yüksektir. En sık hasarlanan dal marjinal mandibuler sinirdir. Eğer cerrahi sırasında sinir hasarı veya kesisi olursa süratle onarımı yapılmalıdır.

Parotis cerrahisi sonrası görülebilen bir diğer komplikasyon siyalosel olarak adlandırılan tükrük bezi fistülüdür. Genellikle kendini sınırlar. Baskılı sargı ve pansumanla çoğu düzelir. Nadiren flebin kaldırılıp tükrük sekresyonunun aspirasyonu gerekebilir.

Frey Sendromu da görülebilen başka bir komplikasyondur. Gustatuar terleme olarak adlandırılır. Hasta yemek yerken ameliyat olduğu taraf yüzünde kızarma ve terleme izlenir. Bu durumun sebebi, postgangliyonik sekretomotor parasempatik liflerin ter bezlerinin postgangliyonik sempatik lifleri ile ameliyat sonrası sinaps yapmasıdır. Bunun sonucunda tükrük salgılanınca yüzde kızarıklık ve terleme olur. Frey Sendromu olguların % 30 ile 60'ında gelişir ama % 10'nunda klinik olarak izlenir. Çoğu vakada tedavi gerekmez. Dirençli vakalarda topikal antikolinerjikler veya botulinum toksin enjeksiyonu gerekebilir.

Tümör nüksü de başka bir komplikasyondur. Bu oran malign tümörlerde daha yüksektir. Pleomorfik adenomanın rekürrens oranı % 1'den azdır. Ama enükleasyon cerrahisinden sonra bu oran yükselir (12).

Submandibuler gland eksizyonunda da özellikle anterior fasiyal ven ve fasiyal arter zedelenip kanayabilir. Bezin disseksiyonu sırasında dikkatli olunmalıdır. Marjinal mandibuler sinir, hipoglossal ve lingual sinir de hasar görebilir. Hipoglossal sinir hasar görürse aynı taraf dil motor hareketleri yapılamaz. Lingual sinir hasarındayda aynı taraf dil ön 2/3'lük kısımda duyu kaybı görülür.



Şekil-3: Sağ superficial parotidektomi olgusunda aurikularis magnus ve fasiyal sinir ana trunkusu izlenmekte. (Mavi ok: Fasiyal sinir ana trunkusu, Sarı ok: Greater auriküler sinir)

### ***Sağkalımı Etkileyen Faktörler***

Sağkalımı etkileyen en önemli bulgu tümör evresidir. Low grade tümörlerde 5 yıllık sağ kalım % 80-90 arasındadır. Ama high grade tümörlerde bu oran % 50'lere düşmektedir. Parotis malign tümörlerinin sağkalım oranları submandibuler ve minör tükrük bezi tümörlerine göre daha yüksektir. Minör tükrük bezi malignensilerinde sağkalım en düşüktür. Tümör boyutu arttıkça da sağkalım oranı düşmektedir. Fasiyal sinir tutulumu ve cilt tutulumu da sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Başvuru sırasında tümörün olduğu tarafta ağrı olması da kötü prognoz göstergesidir. Tükrük bezi malignensileri erkeklerde daha ağır seyretmektedir. Uzak metastaz en sık akciğer, kemik ve beyne olmaktadır. Uzak metastazda sağkalım tümör tpine göre değişmektedir. Adenoid kistik karsinomada 10 yıldan uzun sağkalım mümkündür. Ama malign miks tümör metastazında ortalama sağkalım süresi 2 yıldan azdır (13).

## KAYNAKÇA

- 1- Batsakis JG. Tumors of the major salivary glands. In: Batsakis JG, ed. Tumors of the head and neck: clinical and pathological considerations. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979:1-75.
- 2- Batsakis JG, el Nagger AK. Warthin's tumor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:588-591
- 3- Brandwein MS, Huvos Ag. Oncocytic tumors of major salivary glands. *Am J Surg Pathol* 1991;15:514-528
- 4- Gaughan RK.; Olsen KD, Lewis JE. Primary squamous cell carcinoma of the parotid gland. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:798-801
- 5- Hamilton-Detroit SJ, Therkildsen MH, Nielsen NH, et al. Undifferentiated carcinoma of the salivary gland in Greenlandic Eskimos: demonstration of Epstein-Barr virus DNA by in situ nucleic acid hybridization. *Hum Pathol* 1991;22:811-815.
- 6- Luna MA, Torteloda ME, Ordonez NG, et al. Primary sarcomas of the major salivary gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:302-306.
- 7- Batsakis JG. Primary lymphoma of the major salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986;95:107-108.
- 8- American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:54.
- 9- North Ca, Lee DJ, Piantadosi S, et al. Carcinoma of the major salivary glands treated by surgery or surgery plus postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:1319-1326.
- 10- Harrison LH, Armstrong JG, Spiro RH, et al. Postoperative radiation therapy for major salivary gland malignancies. *J Surg Oncol* 1990;45:52-55.
- 11- Dawson AK, Orr JA. Long term results of local excision and radiotherapy in pleomorphic adenoma of the parotid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:451-455.
- 12- Philips PP, Olsen KD. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: report of 126 cases and a review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:100-104.
- 13- Jackson GL, Luna MA, Byers RM. Results of surgery alone and surgery combined with postoperative radiotherapy in the treatment of cancer of the parotid gland. *Am J Surg* 1983;146:497-500.



## *Bölüm 2*

### **KLİNİK ARAŞTIRMALARDA BİYOİSTATİSTİĞİN ÖNEMİ VE ROLÜ**

*Eray YURTSEVEN<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Prof. Dr. Eray YURTSEVEN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı.

ORCID: 0000-0003-0565-6407

## 1. GİRİŞ

Biyoistatistikçilerin klinik araştırmalardaki görevleri verilerin analizi ile sınırlı olmayıp, daha birçok sorumlulukları bulunmaktadır. Biyoistatistikçilere ancak veriler toplandıktan sonra ihtiyaç duyulduğu düşüncesi oldukça yanlış bir görüştür. İstatistiksel değerlendirmeler yalnızca verilerin analiziyle değil aynı zamanda araştırmanın tasarımıyla da ilgilidir. Bu kişisel bir görüş değil, genel bir fikir birliğidir. Klinik araştırmanın İyi Klinik Uygulamalarına (İKU) uygun olarak yürütüleceğinin belirtilmesi etik kurul tarafından talep edilir ve sorumlu araştırmacı ve/veya destekleyici tarafından onaylanır. Bir tıbbi araştırma projesinin başlangıç aşamasında biyoistatistikçi, çalışmanın uygunluğunun ve yapılabilirliğinin değerlendirilmesine aktif olarak katılmalıdır. Planlama aşamasında biyoistatistikçi, aşağıda daha ayrıntılı olarak belirtildiği gibi genel çalışma hususlarının tartışılmasına zaten dahil olmalıdır. Bunun çerçevesini hekimin sağlaması gerekmekte olup, biyoistatistikçi, çalışmanın bütünü üzerinde önemli etkiye sahip olacak önemli biyoistatistiksel konulara işaret edebilir ve etmelidir. Bu nedenle biyoistatistikçinin işinin önemli bir kısmı, bir çalışma başlamadan çok önce tamamlanmış olmalıdır. Örneğin, uygun çalışma popülasyonunun (özel alt gruplar veya erken aşamalarda sağlıklı denekler ile doğrulayıcı çalışmalarda hedeflenen hasta popülasyonunun geniş temsili örnekleri) ve makul birincil ve ikincil son noktaların (örneğin, çalışmanın amacına uygun, objektif olarak ölçülebilir, açık ve benzersiz bir şekilde tanımlanmış) olması gerekir. Aynı zamanda hekimi çoklu veya birleşik birincil sonlanım noktaları ve ikame veya kategorize edilmiş (özellikle ikiye bölünmüş) değişkenlerle ilgili potansiyel problemler konusunda bilgilendirmelidir. Genel çalışma tasarımıyla ilgili çok önemli bir diğer konu da yanlılığı önleme teknikleri olarak körleme ve rastgeleleştirmedir. Ayrıca, karşılaştırmalar veya tedavi kolları belirtilmeli ve bunların genel çalışma tasarımına nasıl yerleştirildiği (örneğin paralel veya çapraz) tanımlanmalıdır. Veri yakalama ve işleme prosedürlerinin de bu noktada tartışılması gerekmektedir. Biyoistatistikçi ancak tüm bu planlama hususlarını düzelttikten sonra ayrıntılı bir numune boyutu hesaplaması sağlayabilir.

Devam eden çalışma sırasında ana görev ve sorumluluklar biyoistatistiksel izleme (örneğin veri güvenliği izleme kurulunun parçası olarak) ve ara analizlerin gerçekleştirilmesinden (planlanmışsa) oluşmaktadır. Devam eden deneme sırasında çalışma tasarımında acilen herhangi bir değişiklik yapılması gerekiyorsa (örneğin, uyarlanabilir bir tasarımdaki değişiklikler veya bir ara analizden sonra erken durdurma), biyoistatistikçinin tartışmalara ve kararlara dahil olması gerekir, aksi takdirde çalışmanın bütünlüğü bozulur.

Ana veri analizi, tüm hastalar toplanıp tam olarak gözlemlendikten sonra gerçekleştirilir. Ancak veri analizinde uygulanan istatistiksel yöntemlerin çalışma protokolünde planlama aşamasında önceden belirtilmesi gerekir. Çalışma protokolü, özellikle birincil son nokta(lar)ın analizi açısından mümkün

olduğu kadar ayrıntılı olmalıdır. Ayrıca veri analizine başlamadan önce son haline getirilmesi gereken istatistiksel analiz planı, birincil, ikincil ve güvenlik analizlerine ilişkin tüm detayları açıklayan bir belge sağlar. Olası veri dönüşümlerini, uygulanan nokta ve aralık tahminlerini, istatistiksel testleri, alt grup analizlerini ve etkileşimlerin ve ortak değişkenlerin dikkate alınmasını da kapsar. Kullanılan veri setleri (örneğin tedavi veya protokol başına), eksik değerlerin ele alınması ve çokluğa yönelik olası bir ayarlama tanımlanmalı ve tartışılmalıdır.

Bir diğer önemli konu ise verilerin bütünlüğünün ve istatistik yazılımlarının geçerliliğinin nasıl garanti altına alınabileceğidir.

Veri analizinin tamamlanmasının ardından biyoistatistik, sonuçların çalışma raporunda ve tıbbi dergilere sunulan ilgili yayınlarda raporlanmasına katkıda bulunur. Sonuçların uygun sunumundan ve doğru yorumlanmasından sorumludur.

Özetlemek gerekirse, klinik çalışmalarda biyoistatistikçilerin görev ve sorumlulukları planlama aşamasından, çalışmanın yürütülmesine, veri analizine ve sonuçların yayınlanmasına kadar uzanır. Özellikle, biyoistatistikçinin katkısının vazgeçilmez olduğu dikkatli bir çalışma planlaması, geçerli çalışma sonuçları elde etmek için esastır.

### **Sistemik İncelemeler ve Meta-Analiz Alanında Çalışan Biyoistatistikçilerin**

Tıbbi araştırmaların kanıt düzeyini yargılamak için farklı kanıt derecelendirme sistemleri önerilmektedir. Oxford Kanıtı Dayalı Tıp Merkezi'nin yeni derecelendirme sistemi on kanıt düzeyi tanımlıyor. En üst düzey, terapötik olduğu kadar tanı ve prognostik bağlam için de yüksek kaliteli çalışmaların sistemik olarak gözden geçirilmesidir. Sistemik bir incelemenin amacı 'belirli bir konuyu sistemik olarak araştırmak, eleştirel olarak değerlendirmek ve sentezlemektir. Ek olarak niceliksel bir özet sağlayan bir meta-analiz, eğer makul sayıda bireysel çalışma mevcutsa, sistemik bir incelemenin parçası olabilir. Biyoistatistikçilerin bu alandaki görev ve sorumlulukları bulunmaktadır. Klinik araştırmalarda olduğu gibi biyoistatistikçi, tasarım hususlarını ve fizibilitesini tartışmak üzere sistemik bir inceleme/meta-analizin planlama aşamasına zaten dahil olmalıdır. Literatür taraması ve çalışma verilerinin toplanmasının (çoğunlukla bireysel hasta düzeyinde mevcut değildir) yanı sıra, çalışma kalitesinin değerlendirilmesi ve kayırma hatası riski de önemli konulardır. Sistemik incelemeler alanında biyoistatistikçilerin asıl görevi, ağırlıklı özet ölçümlerini hesaplanması, grafiklerin oluşturulması ve alt grup ve duyarlılık analizlerinin gerçekleştirilmesi de dahil olmak üzere meta-analizin kendisini gerçekleştirmektir. Son adım olarak biyoistatistikçi yine hekimlere sonuçların yorumlanması ve yayınlanması konusunda destek vermelidir.

Özetle, sistematik derlemeler ve meta-analizler alanında biyoistatistikçilerin görev ve sorumlulukları, uygun planlama, bireysel çalışmaların kalitesinin değerlendirilmesi, meta-analizin kendisi ve sonuçların yayınlanması ile ilgilidir.

Karıştırmanın önemli bir rol oynadığı gözlemsel çalışmalarda istatistiksel modelleme, matematiksel denklemleri kullanarak değişkenler arasındaki ilişkileri birleştirmeyi, araştırmayı ve kullanmayı amaçlar. İlgili tekniklerin uygulanmasına yönelik diğer önemli örnekler, aynı denek için zaman içinde tekrar tekrar ölçülen boylamsal veriler veya doğası gereği hiyerarşik yapıya sahip veriler, örneğin çeşitli kliniklerin farklı bölümlerinde gözlemlenen hastaların verileridir. Analizden geçerli sonuçlar ancak değişkenler arasındaki fonksiyonel ilişkinin doğru bir şekilde dikkate alınması durumunda elde edilir. İstatistiksel modellemenin öne çıkan bir diğer görevi de tahmin yapmaktır; örneğin hastaların gelecekteki sonuçlarını tahmin etmek gibi. İlgili değişkenler arasındaki ilişki sıklıkla karmaşıktır. Örneğin, hastalar gözlemin başlangıcı ile sonuç arasında birçok aşamadan geçebilir ve bu durumlar arasındaki geçişlerin yanı sıra potansiyel rakip risklerin de yeterince dikkate alınması gerekir. İstatistiksel modelleme tekniklerinin vazgeçilmez olduğu, giderek artan ilgi alanıdır. Bu süreç, 'hasta popülasyonunun bir veya daha fazla alt grubunda (kaynak popülasyon) veya ilgili durumlarda veya ilgili tıbbi ürünlerde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgi ve sonuçların, popülasyonun başka bir alt grubu (hedef popülasyon) için çıkarımlar yapmak üzere genişletilmesi olarak tanımlanabilir.

Örneğin yetişkinlere yönelik klinik araştırma verileri, çocuklara yönelik tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olmak için kullanılabilir. Son olarak istatistiksel modelleme, örneğin randomize klinik çalışmalardan, gözlemsel çalışmalardan ve kayıtlardan elde edilen kanıtları artırmak için farklı kökenli verilerin sentezleneceği durumlarda yardımcı olabilir. Bu örnekler çok kapsamlı değildir ve potansiyel veri kaynakları ve uygulamalarının geniş yelpazesini göstermektedir. Yine biyoistatistikçi, analizlerin uygun şekilde planlanması ve yürütülmesinin yanı sıra sonuçların uygun şekilde yorumlanması ve sunulmasından da sorumludur. Bu alandaki biyoistatistikçiler için özellikle zorluk, karmaşık yapıya sahip verilerin analizi için uygun istatistiksel modelleri seçmektir.

### **İstatistiksel Genetik Alanında Çalışan Biyoistatistikçiler**

Genetik ve genomik alanlarında çalışan biyoistatistikçiler genellikle matematik, istatistik, genetik, epidemiyoloji ve biyoinformatik alanlarındaki multidisipliner uzmanlığın nihai entegrasyonundan yalnızca bazı ortak içerikleri belirtmekten sorumlu kişilerdir. Planlama görevleri, keşfedici ve/veya doğrulayıcı hedefleri takip edebilecek araştırma çalışmalarının tasarımını içerir. İyi farklılaştırılmış modelleme tekniklerinden yararlanan çok çeşitli olası çalışma tasarımları mevcuttur. Oluşturulan veriler genellikle biyoistatistikçiye ulaşmadan önce bioinformatikçiler tarafından ön işleme tabi tutulur. Örneğin sıralama verilerinin ön işlenmesi genellikle sıralı okumaların kalite kontrolünü, insan

referans genomuna hizalamayı ve somatik mutasyonların tanımlanmasından önce kopyaların işaretlenmesini içerir. İstatistikçinin uygulanan ön işleme tekniklerinin sınırlamalarına ilişkin iyi bilgisi genellikle çok faydalıdır. Bu alanda çalışan biyoistatistikçiler için güçlü bir altyapı ve derin bir genetik ve genomik anlayışı ile disiplinlerarası düşünme şarttır. İstatistiksel genetik alanında görev ve sorumluluklar özellikle çalışma planlaması, ön işlemenin eleştirel incelemesi ve uygun istatistiksel modeller kullanılarak veri analizi ile ilgilidir.

Biyoistatistik temel olarak tıbbi araştırma alanında istatistiksel yöntemlerin geliştirilmesini ve uygulanmasını ele alır. Bu nedenle, biyoistatistikçiler için üzerinde çalıştıkları araştırma probleminin tıbbi geçmişinin ve klinik bağlamının anlaşılması önemlidir. Ayrıca, spesifik bir mesleki uzmanlık kaçınılmazdır ve sosyal beceri yeterlilikleri de çok önemlidir. Biyoistatistiksel uzmanlık anlamına gelen yeterlilik, metodolojik arka planı (matematik, istatistik ve biyoistatistik), biyoistatistik uygulamasını, tıbbi geçmişi, tıbbi dokümantasyonu ve istatistiksel programlamayı kapsar. Deneyim, tıbbi çalışmalara danışmanlık, planlama, yürütme ve analiz etme ile ilgilidir.

Bilim, sistematik gözlem ve deney, tüme varımsal ve tümden gelimli akıl yürütme ve hipotezlerin ve teorilerin oluşturulması ve test edilmesiyle karakterize edilir. Bunların nasıl gerçekleştirildiğine ilişkin ayrıntılar büyük ölçüde farklılık gösterebilir, ancak bu özellikler bilimsel faaliyeti bilim dışı faaliyetten ayırmak için yeterlidir.

Belirli bir metodolojinin seçimi, araştırılacak hipotez, araştırma sorusu veya sorunun ifadesi, hedefler, çalışmanın doğası, çalışma popülasyonu ve kontroller, müdahale ve değişkenler gibi faktörlere bağlıdır. Bu nedenle sonuçların güvenilirliği ve geçerliliği, iyi tanımlanmış hedeflere, tekrarlanabilir metodolojiye, hataları ve yanlılığı en aza indirecek özenli veri toplama ve analize ve bulguların etkili bir şekilde raporlanmasına sahip genel bir çalışma tasarımına bağlıdır. Bu nedenle, geçerli sonuçlar elde etmek için uygun bir metodolojinin seçilmesi önemlidir ve araştırmacılar için araştırma metodolojisinin anlaşılması esastır.

Tıbbi araştırmalar genel olarak birincil ve ikincil araştırmalara ayrılabilir. Birincil araştırma, çalışmaların yürütülmesini ve daha sonra ikincil araştırmalarda analiz edilip değerlendirilecek ham verilerin toplanmasını içerir.

Klinik öncesi çalışmalar, klinik araştırma ve epidemiyolojik araştırma olarak da bilinen temel veya laboratuvar çalışmaları içerir. Hem klinik hem de epidemiyolojik araştırmalar gözlemsel ve deneysel yöntemleri içerir. Klinik araştırmalar belirli müdahalelerin bireyler üzerindeki etkilerini araştırırken, epidemiyolojik araştırmalar insan popülasyonlarındaki hastalık veya ölümlerin nedenlerini ve dağılımını, özellikle de tek veya çoklu çevresel ajanlara maruz kalmanın etkilerini inceler. Özünde benzer olan klinik araştırma yöntemleri, çalışmanın türüne bağlı olarak biraz farklılık gösterir.

Modern klinik araştırmalar istatistiklerin kapsamlı kullanımını gerektirir. Çoğu hatanın temel istatistiksel kavramlarla ilgili olmasına ve uygun eğitimle kolayca nlenebilmesine rağmen, bu sorun kalıcıdır, ciddidir ve yeni araştırmacılar tarafından bilinmemektedir. Araştırmacıların düşük bir oranı çalışma tasarımları ve bunların altında yatan istatistiksel kavramlar hakkında derin bir anlayışa sahiptir. Unutulmamalıdır ki, klinik araştırmalardaki istatistiksel hatalar etik dışıdır, zaman ve kaynak açısından maliyetlidir, insanlığa ve bilime zarar verir.

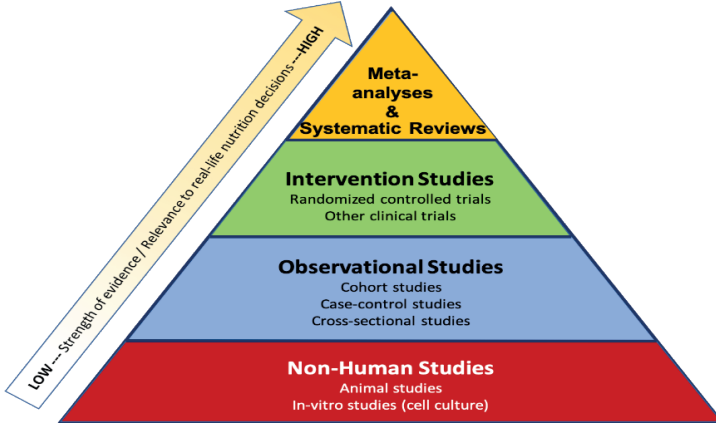
### **Klinik Araştırmanın Aşamaları**

Bir klinik araştırma projesi genel olarak planlama ve eylem olmak üzere iki aşamadan oluşmaktadır. Planlama aşaması, gerçek araştırmaya başlamadan önce yapılan tüm n evrak işlerinden ve literatür araştırmasından oluşur. Sorunu tanımlamayı, literatürü gözden geçirmeyi, araştırma sorusu geliştirmeyi, hipotez formüle etmeyi, çalışmanın türünü belirlemeyi, çalışma tasarımı seçmeyi, hedef/çalışma popülasyonunu tanımlamayı ve katılım için bilgilendirilmiş onam almayı içerir. Aynı zamanda uzmanlarla işbirlikleri kurulmasını ve önerilen çalışmanın genel fizibilitesinin belirlenmesini de içermektedir.

Bilimsel araştırmaya başlamadan önce araştırmacılar veri toplama stratejisine, örnekleme tekniklerine ve istatistiksel analize karar vermelidir. alışan bir hipotez seçtikten ve onu boş ve alternatif hipotezler olarak yeniden formüle ettikten sonraki adım, araştırma sorusunu cevaplamak için gereken çalışma türüne ve onu uygulamak için uygun bir yönteme karar vermektir. Bu aşama eyleme geçirilebilir araştırmayı, yöntemin teorik konseptle tutarlı olarak uygulanmasını, rastgeleleştirmeyi, krlemeyi, örnekleme tekniklerinin uygulanmasını, veri toplamayı ve istatistiksel analizi içerir .

### **Klinik Araştırmanın Sınıflandırılması**

Çalışma tasarımına bağlı olarak, klinik araştırmalar prensip olarak niceliksel veya niteliksel olarak kategorize edilebilir. Klinik araştırma yöntemlerinin daha ileri sınıflandırması, örneğin zaman ilişkileriyle gösterildiği gibi, veri toplama tekniklerine ve araştırılan nedenselliğin yönüne dayanabilir. Klinik araştırmalar, aşağıda gösterildiği gibi, tanımlayıcı veya analitik olarak sınıflandırılabilir.



### **Kanıt Dayalı Klinik Uygulama ve İlaç Geliştirmede Biyoistatistik:**

Biyoistatistiksel analiz, yeni klinik araştırmalar yürütmenin anahtarıdır ve kanıt dayalı klinik uygulamanın temellerinden biridir. Önceki araştırma bulgularını tam olarak yeni araştırmalar için değerlendirir ve uygular. Yeni bileşiklerin yüzde 10'dan azının pazara ulaşmasıyla, ileri biyoistatistiklere olan ihtiyaç her geçen gün artış göstermektedir. Çünkü gönderim kalitesini artırarak zaman çizelgelerini kısaltır, maliyetleri ve riskleri azaltır. En gelişmiş istatistiksel yöntemler artık ilaç geliştirme sürecinin tüm adımlarında önemli bir rol oynamaktadır.

### **Klinik Araştırmanın Çeşitli Alanlarında Biyoistatistik Uygulaması:**

Klinik araştırmalar, hastaların tedaviye yanıtlarındaki değişkenliğin kaynaklarına ilişkin resmi bir açıklama sağlamak için biyoistatistik yöntemlerinden yararlanır. Ayrıca araştırmacıların, belirsizlik zamanlarında olağanüstü kararlar alabilmeleri için toplanan bilgilerden makul ve kesin çıkarımlar yapmalarına olanak tanır. Verilerin toplanması, analiz edilmesi, sunulması ve yorumlanması gibi çeşitli alanlarda uygulama bulmasını sağlar.

- Epidemiyoloji
- Klinik denemeler
- Popölasyon genetiği
- Sistem biyolojisi

Biyoistatistik, klinik araştırmalara başlangıcından itibaren aşağıdaki konularda yardımcı olur:

- Tasarım
- şeflik
- Analiz

- Raporlama
- Önyargıları en aza indirmek
- Kafa karıştırıcı faktörler
- Rastgele hataların ölçülmesi
- Araştırmayı anlamak
- Hipotez testi ve analizine ilişkin önerilerde bulunun
- Örnek boyutunun hesaplanması
- Çalışmanın gücünü belirleyin
- Araştırma boyunca sürekliliğin sağlanması
- Sonuçların istatistiksel önemini değerlendirin
- İlacın etkinliği ve güvenliği
- Tedavi hattı
- Terapi

Biyostatistiksel akıl yürütme şu şekilde karakterize edilir:

- Soruşturmaları yürütmek için nesnel bir çerçeve oluşturur
- Verileri ve teoriyi eşit bilimsel temele yerleştirir
- Veri üretimi deneyler yoluyla tasarlanır
- Şansın etkisini ölçer
- Sistemik ve rastgele etkileri tahmin eder
- Teoriyi ve verileri resmi yöntemlerle birleştirir

Biyostatistik, P değeriyle büyük ilerleme kaydetti:

Son birkaç yüzyılda biyostatistik yöntemlerin sürekli gelişmesiyle birlikte, artık ileriye dönük bir yaklaşımla deneysel tasarımda yardımcı olabilirler. Sadece 80 yıl önce ortaya çıkan p değeri, Biyostatistiğin kapsamını ve kullanımını çığır açmıştır. P değeri, gözlemlenen verilerin tesadüfen meydana gelip gelmediğini özetlemektedir ve aşağıdakileri içeren klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır:

- Önerilen tıbbi tedavilerin araştırılması
- Rakip tedavilerin göreceli faydalarının değerlendirilmesi
- Optimum tedavi kombinasyonlarının oluşturulması

### **Biyostatistiğin Klinik Araştırmalardaki Rolü ve Önemi:**

Klinik araştırmalarda protokol geliştirmede biyostatistikçinin rol ve so-



rumlulukları şunlardır:

- **Hedefler:** Bilimsel makalenin amacına bağlı olarak, biyoistatistikçilerin test edilecek hipotezin net bir spesifikasyonunu sunması gerekir. Başka bir deyişle test edilecek parametreleri sağlamak zorundalar. Ayrıca klinik araştırmalarda son noktaların seçilmesi ve tanımlanmasından da sorumludurlar.

- **Çalışma tasarımı:** Biyoistatistikçinin çalışma tasarımı aşağıdaki gibi hedeflere cevap vermek için gereken verileri sağlamalıdır: Seçim yanlılığını en aza indirecek prosedürlerin tanımlanmasını hayata geçirmelidir.

Örnek boyut: Örneklem boyutunu hesaplamak için kullanılan yöntem ve analizler, tutarlı olmalı ve aynı zamanda tasarıma uygun olmalıdır. Varsayımların uygun tarihsel verilerle desteklenmesi gerekmektedir.

**Analiz planı özeti:** Plan özeti analiz edilmesinin amacı, ulaşılabilecek hedeflerin garanti altına alınması ve aşağıdaki gibi tasarım ve veri toplama yollarının gerekçelendirilmesidir: Test prosedürleri ve istatistiksel hipotezler gibi temel hedeflerin değerlendirilmesi için istatistiksel metodoloji sağlamaktır.

- **Çalışma İzleme:** Kalitenin, güvenliğin ve etkinliğin izlenmesini içerir
- **Veri Analizi:** Analiz hiyerarşisi ile birlikte test edilecek tüm hipotezleri içeren ayrıntılı bir analiz planı yazısı hazırlanmalıdır. Sonuçların geçerliliği ve güvenilirliğinin yanı sıra raporlamaya ve makale yazmaya hazırlanmaya yardımcı olur.

### **Tanımlayıcı Araştırma**

Tanımlayıcı çalışmalar, örneğin bir ailede bir hastalığın veya sendromun yaygınlığı gibi olağandışı veya yeni olayları kaydeder ve bildirir ve olayları olası açıklamalarla ilişkilendirir. Bu tür araştırmalar ne rastgele ne de önceden tasarlanmış olup bir vaka raporu, vaka serisi veya gözetim çalışması olarak sunulmaktadır.

### **Vaka Raporları / Vaka Serileri**

Bunlar belirli klinik özelliklere sahip bireysel hastaların raporlarıdır. Bu tür raporlar, tek hastalar için kaydedilen ve değerlendirilen temel özellikleri popülasyon değerleriyle karşılaştırarak sunar. Bazen bu çalışmalar, belirli bir tedavinin bir bireye uygulanması için kaydedilen gözlemlerden oluşabilir. Vaka serileri, ortak özelliklere sahip ardışık klinik vakaların incelenmesini içerebilir. Örneğin, belirli aralıklarla belirli bir ilaca veya ilaç grubuna maruz kalan hastaların gözlemlerini sunabilirler ve olası neden-sonuç ilişkilerini tespit etmek için benzer sonuçlara sahip hastaların önceki geçmişlerini içerebilirler.

### **Sürveyans Çalışmaları**

Bu tür bir çalışma, bir popülasyonda hastalık oluşumunun sürekli izlenmesini içerir. İlgilenilen bir sağlık sorununa ilişkin bilgiler veri tabanlarında

toplanır, belirli bir süre boyunca analiz edilir ve gözlemlenen korelasyonlara dayanarak çıkarımlar yapılır.

### **Analitik / Açıklayıcı Çalışmalar**

Betimleyici ve analitik çalışmalar arasındaki en önemli fark, ikincisinde karşılaştırmalı değerlendirmelerin yapılmasını sağlayan kontrol gruplarının bulunmasıdır. Analitik klinik çalışmalar ayrıca deneysel (müdahale) çalışmalar ve gözlemsel (müdahalesiz) çalışmalar olarak sınıflandırılabilir.

### **Gözlemsel Çalışmalar**

Gözlemsel çalışmalar, hastalara teşhis ve tedavi ihtiyaçlarına dayalı olarak belirli bir tedavinin reçete edildiği müdahalesiz çalışmalardır. Bunlar terapötik, prognostik, gözlemsel ilaç çalışmalarını, ikincil veri analizlerini, vaka serilerini ve tek vaka raporlarını içerir ve retrospektif, prospektif veya iki yönlü olabilir. Müdahale dışı çalışmalarda, "ilaç kullanan kişilerin kayıtlarında belirtilen kullanım talimatlarına uygun olarak tedavisinden elde edilen bilgiler, epidemiyolojik yöntemler kullanılarak analiz edilir". "Teşhis, tedavi ve izleme önceden belirlenmiş bir çalışma protokolüne göre değil, yalnızca tıbbi uygulamaya göre gerçekleştirilir". Gözlemsel çalışmalar, çalışma katılımcılarına ait verilerin doğal veya gerçek dünya ortamlarında toplanmasını içerir. Bunlar genellikle veri toplamaya kesitsel bir yaklaşımla tanıs ve prognostik çalışmalardır. Karşılaştırmalı etkililik çalışması deneysel olmayan araştırmanın ayırt edici özelliğidir ve sonuç etkilerini yorumlamak için karşılaştırılabilir grupların karşılaştırılmasını içerir. Bu tür çalışmalar aynı zamanda emsal karşılaştırma unsuru nedeniyle kıyaslama kontrollü çalışmalar olarak da bilinir.

Gözlemsel çalışmalar genel olarak bireysel ve toplu çalışmalar olarak kategorize edilebilir. Toplu gözlem çalışmaları: Coğrafi alan, yıl veya başka herhangi bir parametreye göre toplanan bireysel düzeydeki veriler, toplu veriler olarak adlandırılır. Bulaşıcı hastalıkların salgınları ve salgınları ile bunların tedavi rejimleri hakkındaki gözlemleri kaydetmek için toplu çalışmalar yürütülür; örneğin belirli bir ülkedeki COVID-19 hakkındaki toplu veriler veya sitmanın ortaya çıkışı ve etkili tedavisi ve belirli bir coğrafi bölgede nüksetmesi. Bulaşıcı olmayan hastalıklara ilişkin veriler de, örneğin kanser kayıtlarında olduğu gibi, belirli popülasyonlardaki hastalıkların dağılımına ilişkin öngörüler oluşturmak için aynı şekilde bir araya getirilir.

Bireysel gözlem çalışmaları: Bireysel çalışmalar, ayrıştırılmış bireysel sonuçlara dayanmaktadır ve alt gruplar arasındaki farklılıkları tahmin etmeye yönelik analizleri içermektedir. Bireysel gözlemsel çalışmalarda denekler bireysel olarak gözlemlenir ve daha sonra sonuçlara, maruziyetlere veya her ikisine göre gruplar halinde toplanır. Gruplandırma kriterlerine dayalı olarak, bireysel gözlemsel çalışmalar vaka kontrol, kohort veya kesitsel çalışmalar şeklinde olabilir.

### **Vaka Kontrol Çalışmaları**

Seçilen sonuçlara göre deneklerin gruplanmasını içeren bireysel gözlemsel çalışmalara vaka kontrol çalışmaları denir. Bu çalışmalarda, vaka grubunun (ilgili sonuca sahip denekler) maruz kalma deneyimi, kontrol grubununkiyle (maruziyeti olmayan denekler) karşılaştırılır; örneğin, diyabetik hastalarda böbrek yetmezliğinin veya kalp krizinin meydana gelip gelmemesi. Bu tür çalışmaların tasarımı retrospektiftir ve maruziyetler ile sonuçlar arasındaki olası ilişkileri değerlendirir. Uygulanmaları hızlı ve ucuzdur ve sonuçlar olasılık oranları (OR) ve risk oranı/göreceli risk olarak ifade edilir. Vaka kontrol çalışmaları, belirli bir sonuç için birden fazla maruz kalma değişkeninin incelenmesine olanak tanır, ancak sıralı nedenlerin ve etkilerin sonuçla korelasyonuna izin vermez.

### **Kohort Çalışmaları**

Bu tür çalışmalarda denekler maruz kalma durumuna göre gruplandırılır. Kohort çalışmaları, belirli bir maruziyet için birden fazla sonucun çalışılmasına olanak tanır. Maruziyet iyi tanımlanmıştır, ancak sonuç değişebilir, bu nedenle tek bir maruziyetin birçok sonucunu izleme fırsatı sağlar. Kohort çalışmaları, kohortların geçmiş bir maruziyet temelinde tanımlandığı geriye dönük veya kohortların mevcut bir maruziyete göre tanımlandığı prospektif olabilir.

Retrospektif kohort çalışmaları: Geriye dönük kohort gözlemsel çalışmalarda araştırmacılar, maruz kalan ve maruz kalmayan hastalardaki sonuçları karşılaştırmak için arşivlenmiş veya kişisel olarak bildirilen verilere geçmişe bakarlar. İki grup retrospektif olarak tanımlanır ve prospektif olarak incelenir. Bu tür bir çalışma hızlı ve ucuzdur [25, 26] ancak hatırlama yanlılığına eğilimlidir.

Prospektif kohort çalışmaları: Prospektif bir kohort çalışması, üzerinde çalışılan faktörlere maruz kalma açısından farklılık gösteren kohortların, sonuçlar üzerindeki etkiyi belirlemek için önceden belirlenmiş zaman aralıklarında takip edildiği uzunlamasına bir kohort çalışmasıdır. Bu tür bir çalışma, belirli bir maruziyet ile sonuçlar arasındaki ilişkilerin belirlenmesine yardımcı olur. Nadir sonuçlar için çok sayıda denek ve uzun takip süreleri gereklidir, dolayısıyla bu tür çalışmalar çok pahalı olma eğilimindedir. Ek olarak, eğer randomizasyon ve körleme düzgün bir şekilde yapılmazsa, önyargı ve kafa karıştırıcı etmenlerin olasılığı artar.

### **Kesitsel Çalışmalar**

Kesitsel çalışmalar çapraz çalışma tasarımına sahiptir ve maruziyetlerin ve sonuçların herhangi bir takip gerektirmeden eş zamanlı değerlendirilmesini içerir. Bu çalışmalar esasen anketlere dayanmaktadır ve bu nedenle yaygınlığın belirlenmesi için uygundur ancak nedenselliğe ışık tutamazlar.

### **Deneyisel Çalışmalar**

Deneyisel çalışmalar müdahale çalışmalarıdır ve insanlar üzerinde yapılan

klirik çalışmaların yanı sıra hayvanlar üzerinde yapılan klinik öncesi çalışmaları da içerir. Bu çalışmalarda bir müdahalenin etkisi başka bir müdahalenin veya plasebonun etkisi ile karşılaştırılmaktadır. İncelenen müdahaleler arasında örneğın tıbbi cihazların kullanımı, cerrahi, fiziksel veya psikoterapötik prosedürler, psikososyal müdahaleler, rehabilitasyon önlemleri, akupunktur, fizyoterapi eğitimi veya diyet yer alabilir. Deneysel alışmalar çoğunlukla minimal içsel farklılıklar sergileyen bir grup hastada tedavi prosedürlerinin sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlamaktadır. Önyargıyı önlemek için hastalar rastgele tedavi ve kontrol gruplarına ayrılır. İlaç araştırmalarının etik kurullardan onay alması gerekmektedir. Hastadan ve etik açıdan savunulabilir bir kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam alınmalıdır. Kontrol grubuna başka bir tedavi rejimi ve/veya plasebo verilir ve bu, çalışmanın temel sorularının yanıtlanmasını sağlamalıdır.

Biyomedikal araştırmalardaki bazı deneysel çalışmalar, genotipler ve fenotipler arasındaki korelasyonları bulmak için enzimler veya genler gibi olası biyobelirteçlere, manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme tekniklerinin değerlendirilmesine veya gen dizilimi gibi tekniklere odaklanabilir. İstatistiksel testlerin ve matematiksel modellerin geliştirilmesi de deneysel çalışmalar olarak değerlendirilebilir. Genel olarak biyomedikal çalışmaların tasarımı amaç ve hedeflere dayandırılmalıdır.

### **DeneySEL alışmaların Tasarımı**

DeneySEL bir çalışmanın tasarımı, aranan bilginin türüne, çalışmanın amaçlarına ve nihai uygulamaya bağlıdır. Tasarımlar, herhangi bir müdahalenin olmadığı bir kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kontrollü çevresel koşullar altında çalışma popülasyonunun seçilmiş gruplarına yapılan müdahalelerle karakterize edilebilir. Deneysel çalışmalarda kullanılan ana tasarımlar, yarı deneysel çalışmalar olarak da bilinen randomize kontrollü çalışmalar ve randomize olmayan klinik araştırmalardır.

### **Randomize Olmayan alışmalar**

Rastgele olmayan çalışmalarda, çalışma popülasyonu önceden belirlenmiş seçim kriterlerine göre seçilir; tedavi(ler) açısından randomize değildir ancak hastalığın seyrine göre tedavi reçete edilir. Yalnızca belirli hasta gruplarına uygun olan cerrahi müdahaleyi içeren birçok deneysel çalışmada randomizasyon ya mümkün değildir ya da etik değildir. Genel olarak bir klinik araştırmanın IV. Aşaması randomize olmayan bir tasarıma sahiptir. Randomize olmayan çalışmalar ayrıca şu şekilde sınıflandırılabilir:

Yarı deney: Araştırmacı, randomize kontrollü bir çalışmada olduğu gibi müdahaleye maruz kalmayı belirler, ancak denekler randomize değildir.

Saha denemesi: Bunlar terapötik müdahalelere ilişkin büyük ölçekli çalışmalardır; örneğın, COVID-19 aşılarının COVID-19 ile mücadeledeki etkin-

liği. Özellikle popülasyonda belirli bir hastalığın görülme sıklığı düşük olduğunda, etkinliği belirlemek için çok sayıda numuneye ihtiyaç vardır.

**Topluluk denemesi:** Bu denemelerde tedaviler bir topluluk grubuna tahsis edilir. Örneğin, suyun florlanması etkisi, bazı toplulukların florüre maruz bırakılması ve sonuçların florüre maruz kalmayan topluluklarla karşılaştırılması yoluyla test edildi.

### **Randomize Kontrollü Çalışmalar**

Rastgele kontrollü çalışmalar (RKÇ'ler), deneklerin deney ve kontrol gruplarına rastgele atıldığı denemelerdir. Deney grubuna test edilen tedavi verilir ve kontrol grubuna alternatif bir tedavi veya plasebo verilir veya hiç tedavi uygulanmaz. Deneysel klinik çalışmaların çoğu RCT'lerdir ve denekler ya sağlıklı gönüllüler ya da hastalardır. Yeni bir ilaç klinik öncesi denemeyi geçtikten sonra RCT'ler aracılığıyla test edilir. RCT'nin çeşitli yönleri, deneme başlamadan önce dikkatli bir şekilde düşünülmesini gerektirir; örneğin çalışma tasarımı, hasta popülasyonu, kontrol grubu seçimi, randomizasyon, örneklem, körleme veya tedavilerin ve sonuçların açık etiketlenmesi.

**Dahil edilme kriterleri:** Deneklerin (hastalar veya sağlıklı gönüllüler) seçim kriterleri yaş, vücut kitle indeksi, cinsiyet, etnik köken, prognostik faktörler ve tanısal kabul kriterlerine dayanmaktadır. Deneklerin seçilmesi ve daha sonra sonuçların karşılaştırılması için bunları rastgele çeşitli tedavilere atamak için kullanılırlar.

**Hariç tutma kriterleri:** Bunlar, örneğin hastalığın ciddiyeti, eşzamanlı ilaç kullanımı, alerjiler, altta yatan sağlık koşulları ve çok daha fazlası gibi deneklerin belirli bir deneyden hariç tutulmasına yönelik kriterlerdir.

### **Kontrol Grubu**

Herhangi bir bilimsel araştırmada belki de en önemli faktör bir kontrol grubunun belirlenmesidir. Bir kontrol grubunun başarılı bir şekilde konuşlandırılması olmadan bir çalışma özgün olamaz. Randomize kontrollü çalışmalar plasebo, tedavi uygulanmayan, geçmiş veya aktif kontrolleri içerebilir.

**Plasebo kontrolü:** Plasebo, değerlendirilmekte olan ilacın hiçbir farmakolojik etkisi olmayan sahte veya inert bir versiyonudur. Plasebolar, ilaç dağıtımının hastalığın ilerlemesi üzerindeki her türlü psikolojik etkisinin üstesinden gelmeye yardımcı olur ve araştırmacının, kafa karıştırıcı psikolojik faktörlerden arınmış bir tedavinin etkinliğini tahmin etmesine olanak tanır.

**Tedavi kontrolü yok:** Bu, deneklere tedavi amacıyla herhangi bir şeyin, hatta plasebonun bile vermediği, en az tercih edilen kontrol türüdür. Bu tür kontroller, araştırılmakta olan tedaviyi alan deney grupları için tarafsız bir referans grubu görevi görür. Bu yaklaşım, sonuçları etkileyebilecek psikolojik faktörlerden kaynaklanan önyargıları önler.

Tarihsel kontrol: Bazı çalışmalarda eş zamanlı kontrollerden vazgeçilip sadece geçmişe dönük kontrol verileri kullanılmaktadır. Bu özellikle yüksek mortaliteye sahip nadir hastalıkları içeren çalışmalar için yapılır. Bu gibi durumlarda, bir kontrol grubundan tedaviyi esirgemek çok önemli etik sonuçlara yol açacaktır. Geçmiş kontroller önceki çalışmalarda kullanılan kontrollerdir. Araştırmanın genel maliyetinin azaltılmasına yardımcı olarak ilaç geliştiricilerinin yatırım yapma olasılığını artırır. Geçmiş kontroller aynı zamanda gerekli hasta sayısını azaltarak nadir hastalık araştırmalarına katılımı daha uygulanabilir hale getirir.

### **Rastgeleleştirme**

Rastgeleleştirme, deneklerin bir araştırmanın terapi kollarına tahsis edilmesinin en uygun yöntemidir. Deneklerin tedavi ve kontrol gruplarına rastgele atanması, tüm değişkenlerin ve genetik değişkenlikler, risk faktörleri ve komorbiditeler gibi karıştırıcı faktörlerin tüm gruplarda eşit dağılımını sağlayarak önyargıyı azaltır. Randomizasyon, gruplar arasında karşılaştırılabilirliği sağlamayı amaçlamaktadır ve özellikle olumlu prognoza sahip hastalara spesifik bir tedavi tahsis etme şansını azaltır. Rastgeleleştirme, rastgele sayı tabloları, sözde rastgele sayı üretimi için matematiksel algoritmalar, madeni paralar ve kartlar gibi fiziksel rastgeleleştirme cihazları veya elektronik rastgele sayı gösterge ekipmanı gibi karmaşık cihazlar kullanılarak gerçekleştirilir.

RKÇ'larda kullanılan ana rastgeleleştirme teknikleri basit rastgeleleştirme, küme rastgeleleştirme ve katmanlı rastgeleleştirmedir.

Basit rastgeleleştirme: Tek bir rastgele atama dizisini içeren rastgeleleştirme, basit rastgeleleştirme olarak bilinir. Seçim kriterlerine göre seçilen hastaları çeşitli tedavi gruplarına randomize eder.

Küme rastgeleleştirmesi: Kümelenmiş randomize çalışmalar, bireylerden ziyade denek kümelerine (gruplarına) tahsis edilen tedavileri karşılaştırmak için kullanılır. Seçim kriterlerine uyan hasta grupları rastgele bir şekilde tedaviyi alan gruba veya bir kontrol grubuna atanır. Karmaşık müdahaleleri değerlendirmek için randomize kontrollü çalışmalar kullanılır.

Tabakalı rastgeleleştirme: Bu iki adımlı bir prosedürdür. Adından da anlaşılacağı gibi, klinik araştırmaya katılan denekler ilk önce durumlarının sonucunu etkileyebilecek klinik özelliklere göre katmanlara (gruplara) ayrılır ve daha sonra onları çeşitli tedavi gruplarına atamak için grup içi rastgele seçime tabi tutulur.

### **Örnekleme Yöntemi**

Örnekleme, hedef popülasyondan örnek popülasyon seçme işlemidir. Örnekleme, hedef popülasyondaki her bireyin özelliklerini araştırmaya gerek kalmadan, popülasyonun bir alt kümesinin istatistiksel analizine dayalı olarak

hedef popülasyon hakkında bilgi elde edilmesini sağlar. Örneklem teknikleri genel olarak olasılıklı ve olasılıksız örneklem olarak kategorize edilir.

Örneğin bir anket araştırması yaparken tüm popülasyonu incelemek normalde pratik değildir. Örneklem, araştırmacıların her bireyi araştırmak zorunda kalmadan, popülasyonun bir alt kümesinden elde edilen sonuçlara dayanarak bir popülasyon hakkında bilgi çıkarmasına olanak tanıyan bir yöntemdir. Bir çalışmadaki birey sayısını azaltmak, maliyeti ve iş yükünü azaltır ve yüksek kaliteli bilgi elde etmeyi kolaylaştırabilir, ancak bunun, gerçek bir ilişkiyi tespit etmek için yeterli güce sahip, yeterince büyük bir örneklem büyüklüğüne sahip olmakla dengelenmesi gerekir.

Hangi yöntemle seçilirse seçilsin bir örneklem kullanılacaksa, seçilen bireylerin tüm popülasyonu temsil etmesi önemlidir. Olasılıklı (rastgele) örneklemede, örnekleminizi seçeceğiniz tüm uygun bireylerden oluşan eksiksiz bir örneklem çerçevesiyle başlarsınız. Bu şekilde, tüm uygun bireylerin örneklem için seçilme şansı olacak ve çalışmanızdan elde ettiğiniz sonuçları daha fazla genelleştirebileceksiniz. Olasılıklı örneklem yöntemleri, olasılıksız örnekleme göre daha fazla zaman alıcı ve pahalı olma eğilimindedir. Olasılıksız (rastgele olmayan) örneklemede, tam bir örneklem çerçevesiyle başlamazsınız, dolayısıyla bazı bireylerin seçilme şansı yoktur. Sonuç olarak, örneklem hatasının etkisini tahmin edemezsiniz ve genelleştirilemeyen sonuçlar üreten, temsili olmayan bir örnekleme sonuçlanma riski yüksektir.

## KAYNAKÇA

1. Zapf A, Hübner M, Rauch G, Kieser M. What makes a biostatistician? (2018) *Stat Med*, 38(4):695–701.
2. Homepage of the German Society of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (GMDS), Section Medical Biometry. <http://www.gmds.de/fachbereiche/biometrie/index.php>. Accessed 24 June 2023.
3. Homepage of the German Society of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (GMDS), Section Medical Informatics. <https://gmds.de/aktivitaeten/medizinische-informatik/>. Accessed 24 June 2023.
4. Homepage of the German Society of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology (GMDS), Section Epidemiology. <https://gmds.de/aktivitaeten/epidemiologie/>. 24 June 2023.
5. Lewis JA. Editorial: statistics and statisticians in the regulation of medicines (1996). *J R Stat Soc Ser A*, 159(3):359–62.
6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1996). Guideline for good clinical practice E6 (R2). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf). 24 June 2023.
7. Mansmann U, Jensen K, Dirschedl P. Good biometrical practice in medical research - guidelines and recommendations (2004). *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie*, 35:63–71.
8. OCEBM. The Oxford 2011 levels of evidence: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. 24 June 2023.
9. Mulrow CD. Systematic reviews: rationale for systematic reviews (1994). *BMJ*, 309:597–9.
10. Gopalakrishnan S, Ganeshkumar P. Systematic reviews and meta-analysis: understanding the best evidence in primary healthcare (2013). *J Fam Med Prim Care*, 2(1):9–14.
11. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013: The GRADE Working Group; 2013. Available from <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>. Accessed 24 June 2023.
12. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MMG, Sterne JAC, Bossuyt PMM, the QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529–36.
13. Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>. Accessed 24 June 2023.



14. Snijders AB, Bosker RJ. Multilevel analysis - an introduction to basic and advanced multilevel modeling. London: SAGE Publications; 1999.
15. Hansen BE, Thorogood J, Hermans J, Ploeg RJ, van Bockel JH, van Houwelingen JC. Multistate modelling of liver transplantation data (1994). *Stat Med*, 13:2517–29.
16. Wadsworth I, Hampson LV, Jaki T. Extrapolation of efficacy and other data to support the development of new medicines for children: a systematic review of methods (2018). *Stat Meth Med Res.*;27(2):398–413.
17. Simon R. Challenges for biometry in 21st century oncology. In: Matsui S, Crowley J, editors. *Frontiers of biostatistical methods and applications in clinical oncology*. Singapore: Springer; 2017. Available from [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-10-0126-0\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-10-0126-0_1). Accessed 24 June 2023..
18. Jaki T, Gordon A, Forster P, Bijmens L, Bornkamp B, Brannath W, Fontana R, Gasparini M, Hampson LV, Jacobs T, Jones B, Paoletti X, Posch M, Titman A, Vonk R, Koenig F. A proposal for a new PhD level curriculum on quantitative methods for drug development (2018). *Pharm Stat.*;17:593–606.
19. Lewis T. Statisticians in the pharmaceutical industry. In: Stonier PD, editor. *Discovering new medicines*. Chichester: Wiley; 1994. p. 153–63.
20. Chuang-Stein C, Bain R, Branson M, Burton C, Hoseyni C, Rockhold FW, Ruberg SJ, Zhang J. Statisticians in the pharmaceutical industry: the 21st century (2010). *Stat Biopharm Res.*;2(2):145–52.
21. Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. CanMEDS: better standards, better physician, better care. <http://www.royalcollege.ca/rcsite/canmeds/canmeds-framework-e>. Accessed 24 June 2023.
22. Alarcón-Soto Y, Espasandín-Domínguez J, Guler I, Conde-Amboage M, Gude-Sampedro F, Langohr K, Cadarso-Suárez C, Gómez-Melis G (2019). *Data Science in Biomedicine*. arXiv:1909.04486v1. Available from <https://arxiv.org/abs/1909.04486v1>. Accessed 24 June 2023.
23. NIH. NIH Peer Review: Grants and Cooperative Agreements, 2015. (<https://grants.nih.gov/grants/PeerReview22713webv2.pdf>)
24. Mayden KD. Peer review: publication's gold standard (2012). *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*; 3(2): 117.
25. Selker HP, Welch LC, Patchen-Fowler E, et al. Scientific Review Committees as part of institutional review of human participant research: initial implementation at institutions with Clinical and Translational Science Awards (2020). *Journal of Clinical and Translational Science* ; 4(2): 115–124.
26. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. *Fundamentals of Clinical Trials*. New York: Springer, 2015.
27. Kistin C, Silverstein M. Pilot studies: a critical but potentially misused component of interventional research (2015). *Journal of the American Medical Association* 2015; 314(15): 1561–1562.

28. Zarin DA, Goodman SN, Kimmelman J. Harms from uninformative clinical trials (2019). *Journal of the American Medical Association* 2019; 322(9): 813–814.
29. Piantadosi S. *Clinical Trials: A Methodologic Perspective*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2017.
30. Dawson NV, Weiss R. Dichotomizing continuous variables in statistical analysis: a practice to avoid (2012). *Medical Decision Making*, 32(2): 225–226.
31. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ* 2006; 332(7549): 1080.
32. Medeiros BC. Interpretation of clinical endpoints in trials of acute myeloid leukemia (2018). *Leukemia Research*, 68: 32–39.
33. Vetter TR, Mascha EJ. Defining the primary outcomes and justifying secondary outcomes of a study: usually, the fewer, the better (2017). *Anesthesia & Analgesia*, 125(2): 678–681.
34. Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? (2003). *Journal of the American Medical Association*, 289(19): 2554–2559.
35. McCoy CE. Understanding the use of composite endpoints in clinical trials (2018). *Western Journal of Emergency Medicine*; 19(4):631.
36. Cordoba G, Schwartz L, Woloshin S, Bae H, Gøtzsche PC. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review. *BMJ* 2010; 341: c3920.
37. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine* 2009; 150(9): 604–612.
38. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS, et al. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *American Journal of Kidney Diseases* 2011; 58(4): 682–684.
39. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney International* 2012; 82(4):445–453.
40. Quanjer P, Lebowitz M, Gregg I, Miller M, Pedersen O. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *European Respiratory Journal* 1997; 10(24): 2s.
41. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *The European Respiratory Journal* 2012:1324–1343.
42. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD) The TRIPOD statement. *Circulation* 2015; 131(2): 211–219.

43. Rosenberger WF, Lachin JM. *Randomization in Clinical Trials: Theory and Practice*. New York: John Wiley & Sons, 2015.
44. Suresh K. An overview of randomization techniques: an unbiased assessment of outcome in clinical research. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2011; 4(1): 8.
45. Ivers NM, Halperin IJ, Barnsley J, et al. Allocation techniques for balance at baseline in cluster randomized trials: a methodological review. *Trials* 2012; 13(1): 1–9.
46. Faillie JL. Indication bias or protopathic bias? *British Journal of Clinical Pharmacology* 2015; 80(4): 779.
47. Michener WK. Ten simple rules for creating a good data management plan. *PLoS Computational Biology* 2015; 11(10): e1004525.
48. Prokscha S. *Practical Guide to Clinical Data Management*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2011.
49. Harris PA, Taylor R, Minor BL, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *Journal of Biomedical Informatics* 2019; 95: 103208.
50. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics* 2009; 42(2): 377–381.
51. Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. *New England Journal of Medicine* 2012; 367(14): 1355–1360.
52. Pomann G-M, Boulware LE, Cayetano SM, et al. Methods for training collaborative biostatisticians. *Journal of Clinical and Translational Science* 2021; 5(1): 1–13.
53. Thomas L, Peterson ED. The value of statistical analysis plans in observational research: defining high-quality research from the start. *Journal of the American Medical Association* 2012; 308(8): 773–774.
54. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials* 2010; 11(1): 32.
55. Johansen M, Thomsen SF. Guidelines for reporting medical research: a critical appraisal. *International Scholarly Research Notices* 2016; 2016: 1–7.
56. Eldridge SM, Ashby D, Feder GS, Rudnicka AR, Ukoumunne OC. Lessons for cluster randomized trials in the twenty-first century: a systematic review of trials in primary care. *Clinical Trials* 2004; 1(1): 80–90.
57. Ivers N, Taljaard M, Dixon S, et al. Impact of CONSORT extension for cluster randomised trials on quality of reporting and study methodology: review of random sample of 300 trials, 2000–8. *BMJ* 2011; 343: 1–14.

58. Demets DL, Lan KG. Interim analysis: the alpha spending function approach. *Statistics in Medicine* 1994; 13(13-14): 1341-1352.
59. Lachin JM. A review of methods for futility stopping based on conditional power. *Statistics in Medicine* 2005; 24(18): 2747-2764.
60. Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials* 2011; 12(1): 1-12.
61. Berger VW, Matthews JR. What does biostatistics mean to us. *Mens Sana Monographs* 2006; 4(1): 89.

## *Bölüm 3*

### **KÖK HÜCRE VE KÖK HÜCRE ÇALIŞMALARINDAKİ GÜNCEL SORUNLAR**

*Murat IHLAMUR<sup>1</sup>*

*Elif DEMİRBAŞ<sup>2</sup>*

*Beyza ARMAĞAN<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Murat IHLAMUR, Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye, ORCID: 0000-0002-0458-5638

<sup>2</sup> Öğr. Gör. Elif DEMİRBAŞ, Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Mülkiyet Koruma ve Güvenlik Bölümü, İstanbul, Türkiye, ORCID: 0000-0003-3326-4822

<sup>3</sup> Öğr. Gör. Beyza ARMAĞAN, Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, İstanbul, Türkiye, ORCID: 0009-0001-2584-9989

## 1. GİRİŞ

Kök hücreler kendilerini yenileyebilen, farklı hücre tiplerine dönüşebilen özelleşmemiş hücre gruplarına verilen isimdir. Kök hücrelerin normal vücut hücrelerine göre birçok farklı özellikleri bulunmaktadır. Ayrıca kök hücreler farklılaşma tiplerine göre ayrılabilir. Kök hücrelerin 1960'lı yıllarda hastalıkların tedavisi için kullanılmaya başlanması ile birlikte birçok hastalıkta kök hücre tedavi yaklaşımları oluşturulmaya başlanmıştır. Kök hücre tedavi yaklaşımlarındaki amaç hasar gören doku veya organların işlevini yenilemek veya tamirini gerçekleştirmektir. Kök hücrelerin kullanıldığı hastalıklar arasında Multiple Skleroz (MS), parkinson, diabet, peridontal hastalıklar yer almaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalarla birlikte kök hücre tedavilerinde ciddi yol katedilmiştir. Gerçekleştirilen tedavi yaklaşımlarında ise bazı zorluklar ve problemler ortaya çıkmaktadır. Bu sorunlar çözüldüğü takdirde kök hücre tedavileri başarıya kavuşabilecektir.

## 2. KÖK HÜCRE

Kök hücreler vücudumuzun doku ve organlarında bulunabilen, kendini yenileme yeteneğine sahip, laboratuvar şartlarında veya vücutta uygun sinyaller alındığı takdirde birçok hücre tipine farklılaşabilen özelleşmemiş hücre gruplarına verilen isimdir (1,2).

### 2.1 Kök Hücre Tarihçesi

*Kolera, Kök hücreler hakkında yapılan çalışmaların tarihsel gelişimi:*

- **1878:** İlk kez vücut dışında memeli hayvan üreme hücrelerinin döllenmesi gerçekleştirildi (3).
- **1908:** Kan hücrelerinin kökenlerini ve farklılaşmasını açıklayan hematopoez teorisi geliştirildi (4).
- **1959:** ABD'de ilk defa hücre dışı döllenme ile ilk hayvan olarak tavşan oluşumu gerçekleştirildi (3).
- **1960:** Farelerde yapılan çalışmalarda karsinomların embriyonik germ hücrelerinden kaynaklandığı gösterildi (3).
- **1963:** Farelerde yapılan çalışmada kemik iliklerinde kendilerini yenileyen hücrelerin varlığı gösterildi (5).
- **1968:** Edwards ve Bavister ilk defa insan yumurtasını in vitro ortamda döllemeyi başardı (3).
- **1978:** İngiltere'de insanda ilk defa in vitro döllenme sonucu oluşturulan bebek dünyaya geldi (3).
- **1978:** İnsanların kordon kanında hematopoetik kök hücrelerin bulunduğu belirlendi (3).

• **1981:** İlk defa in vitro ortamda blastosistlerin iç hücre grubundan fare embriyonik hücrelerini elde edildi (3).

• **1989:** İlk defa insan embriyonal karsinom hücre dizilerini 3 ana germ tabakasından elde edildi (1).

• **1995:** İlk defa embriyonel kök hücreler hayvanlar tarafından sağlandı (3).

• **2006:** İlk defa göbek kordonunda bulunan kök hücrelerden yapay karaciğer hücreleri oluşturuldu (6).

• **2009:** ABD'de ilk defa insanların tedavilerinde embriyonik kök hücrelerin kullanılması için izin verildi (3).

## 2.2 Kök Hücre Tarihçesi

Kök hücreler uzun süre bölünebilme ve çoğalabilme yeteneklerine sahiptir. Bunun nedeni kök hücrelerde yüksek telomeraz enzim aktivitelerinin olmasıdır. Bu sayede kromozom uçlarında bulunan telomerlerin kısaltılması önlenerek hücre yaşlanmasının önüne geçilmektedir (7). Kök hücreler özelleşmemiş hücre topluluklarıdır. Kök hücreler farklılaşmamıştır. Farklı hücre tiplerine farklılaşabilirler (8). Farklılaşma potansiyelleri kök hücrelerin tipine göre farklılık göstermektedir. Farklı kök hücre tipleri sayesinde hasar almış hücrelerin yerine yeni hücreler ile tedaviler yapılabilmektedir (9). Kök hücreler hem simetrik hem de asimetric olarak bölünebilirler. Asimetric bölünmede ortaya çıkan hücrelerden biri kaynak hücrenin tüm özelliklerini korumaktadır. Bu sayede kök hücreler sürekli kendi hücre özelliklerini koruyarak bölünmeye devam ederler. Diğerisi ise progenitor hücre olarak isimlendirilerek farklılaşmaya uğrayıp olgun hücreye dönüşmektedir (10).

## 2.3 Kök Hücre Tarihçesi

Normal hücre;

1) Sınırlı bir seviyede bölünebilme ve çoğalabilme yetenekleri vardır. Bazı hücrelerin (sinir) ise bölünme ve çoğalma yetenekleri olmayabilir.

2) Bu hücreler belli bir görevi yapmak için belli bir doku hücresine özelleşmiş hücrelerdir.

3) Normal hücrelerin başka bir doku hücresine farklılaşma potansiyelleri yoktur.

4) Simetrik bölünme gösterirler.

Kök hücre;

1) Kök hücreler belli sinyaller yardımı ile sınırsız sayıda bölünebilme ve çoğalma yeteneği gösterebilmektedir.

2) Kök hücreler özelleşmemiş hücrelerdir.

3) Kök hücre tiplerine göre farklılaşma potansiyelleri mevcuttur. Bunlar belli sinyaller ile belli görevleri yerine getirmek için farklılaşırlar.

4) Kök hücreler hem simetrik hem asimetrik bölünme gösterirler (11).

## 2.4 Kök Hücre Tipleri

Kök hücreler farklılaşma özelliklerine göre ve elde edildikleri yere göre sınıflandırılmaktadır. Elde edildikleri yerlere göre embriyonal kök hücreler, erişkin kök hücreler ve fetüs kök hücreleri olmak üzere 3'e ayrılmaktadır. Embriyonal kök hücreler, sperm ve yumurtanın döllendikten sonra zigotun oluşturulması ile elde edilir. Fakat bu hücrelerin kullanımında etik sorunlar olduğu için başka alternatif kök hücreler ile çalışmalar da yapılmaktadır (12-13). Erişkin kök hücreler ise yetişkin dokulardaki öncü hücrelere farklılaşma özelliği gösteren hücrelerdir. Erişkin kök hücreler; plasenta, göbek kordon kanı ve kemik iliği gibi yapılardan elde edilebilir. Erişkin kök hücreler de mezenkimal (MKH) ve hemapoetik kök hücreler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Fetüs kök hücreleri ise gebelikte düşük yapmış annelerin fetüslerinden elde edilen hücrelerdir. Bu da günümüzde etik açıdan tartışılan kök hücre kaynaklarından biridir (14).

Farklılaşma özelliklerine göre ise kök hücreler totipotent, pluripotent ve multipotent hücreler olmak üzere 3'e ayrılmaktadır. Totipotent kök hücreler sınırsız plastisiteye sahip olan hücrelerdir. Bunlar embriyonun ilk 5 güne kadar hücrelerdir. 5. Günden sonra ise pluripotent özellik kazanmaktadır. Totipotent hücreler tüm vücut hücrelerine farklılaşabilmektedir. Bu hücreleri bu formda tutabilmek çok zor olduğu için genelde diğer kök hücre kaynakları ile çalışmalar yapılmaktadır (15). Pluripotent hücreler ise döllenmeden 5 gün sonra farklılaşan totipotent hücrelerin oluşturduğu hücrelerdir. Bunlar 3 germ dokusuna dönüşebilmekle birlikte trofoblastları oluşturamazlar. Bunun için pluripotent hücrelerden yeni bir canlı oluşturulamaz. Pluripotent hücrelere embriyonik kök hücreler de denmektedir. Elde edilmesindeki süreçlerden dolayı kullanımında birçok etik sorunlar mevcuttur (16). Multipotent kök hücreler ise yetişkin kök hücrelerdir. Bunlar pluripotentlere göre çok daha az dokuya farklılaşabilir. Multipotent kök hücreler mezenkimal ve hematopoetik kök hücreler olmak üzere ikiye ayrılır. Hematopoetik kök hücreler tüm kan hücrelerinin kaynağı olan hücrelerdir. Mezenkimal kök hücreler ise kemiklerde bulunan kök hücre kaynakları olarak bilinir. Günümüzde yapılan çalışmalar genel olarak multipotent kök hücreler üzerinedir (17,18). Ayrıca yapılan çalışmalarla erişkin somatik hücrelere pluripotent özellik kazandırılmıştır. Erişkin somatik hücrelere Oct3/4, Sox2, Klf4 ve C-Myc genleri aktarılarak uyarılmış pluripotent kök hücreler oluşturulmaktadır (19).



## 2.5 Kök Hücre İzolasyonu

Günümüzde yapılan kök hücre çalışmalarında genel olarak yetişkin kök hücreler kullanılmaktadır. Yetişkin kök hücre çeşitleri ise hematopoetik ve mezenkimal kök hücrelerdir. Hematopoetik veya mezenkimal kök hücreler için üç temel kaynak vardır. Bunlar; kemik iliği, periferik kan ve kordon kanıdır. Bu hücrelerin toplanmasında farklı kaynaklar kullanılmaktadır. Periferik kandan toplamak için G-CSF ile indüksiyon sonrası aferezis yöntemi tercih edilmektedir. Kemik iliği ve kordon kanından toplamak için ise kaynağından direk alım yöntemi kullanılmaktadır. Hücrelerin alınmasında kullanılacak antikoagülan maddeler ise; ACD veya CPD içeren solüsyonlardır (sitrat ve dekstroz içeren solüsyonlar). Hücreler kaynaktan alındıktan sonra izole edilmesi gerekir. İzole etmek için 4 yöntem mevcuttur. Bunlar; Dansite gradient yöntemi ile izolasyon, Basit santrifügasyon ile izolasyon, Pozitif seleksiyon ve Negatif seleksiyon yöntemleridir (20).

Dansite gradient yönteminde kullanılan malzemelerin toksik olması, pozitif ve negatif seleksiyonda ise antikor kullanıldığı için pek tercih edilmemektedir. Bu nedenlerden dolayı pür santrifügasyon yöntemi sıklıkla tercih edilmektedir. Dezavantajı ise ürün bufy-coat tabakasından izole edilirken bir miktar eritrositin de ürün içerisine karışabilmesidir. Ama bu durum kök hücreleri olumsuz etkilemez. Hatta hücre kültürüne destek olduğu da bilinmektedir. Kök hücre izolasyonu sonrasında kalite kontrol testleri yapılmaktadır. Bunlar; hücre sayımı, canlılık testleri, morfolojik analizler, immünofenotipleme, koloni sayımı ve Aerop ve anaerop kültür gibi testlerdir. Kök hücrelerin izole edildikten sonra morfolojilerini değiştirmeden kültür ortamında ihtiyaçlar için çoğaltılması gerekir. Bunun için genelde DMEM gibi besiyerleri kullanılmaktadır. Bu besiyerlerinde gerekli şartlar oluşturularak kök hücre kültürleri yapılmaktadır (21).

## 3. KÖK HÜCRE TEDAVİLERİ

Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde kök hücrelerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Kök hücre nakli genel olarak kemik iliği veya kordon kanından alınan kök hücreler ile akdeniz anemisi, lösemi, löfoma ve bazı kanser türlerinin tedavisinde uygulanabilmektedir (22).

### 3.1 Otoimmün Hastalıklarda Kök Hücre Tedavisi

Otoimmün hastalıklar, vücudun kendi hücre ve dokularına karşı immün reaksiyonlar oluşturması sonucunda enflamasyonlara neden olan, doku ve hücrelere hasar veren hastalıklardır. İmmüntolerans bozulduğu takdirde açığa çıkmaktadır. Bu hastalıklar Kelebek hastalığı, romatoid, Skleroderma, Multiple Skleroz, tip 1 diabet gibi hastalıklardır. Burada vücudun öz antijenlerine karşı antikor gelişimi gözlenmektedir. Bu antijenler protein, glikoprotein, nükleik asit,

fosfolipit, glikosfingolipit gibi yapılarda olabilmektedir. Bu hastalıkların tedavisinde ise anti-enflamatuar ve immünoşüpressif ilaçlar kullanılmaktadır. Ama olumlu sonuçlar genel olarak alınamamaktadır (23). Kök hücre tedavisinde ise hastalardan hematopoietik kök hücreleri alınır, dondurularak saklanır ve belli bir sürece göre hastalara verilerek tedavileri gerçekleştirilmektedir.

### 3.2 Kalp Hastalıklarında Kök Hücre Tedavisi

Miyokart enfarktüsü geçiren ve kalp yetmezliği olan hastalar için embriyonik ve yetişkin kök hücreleri kullanılarak çalışmalar yapılmaktadır. Farelerle ilgili yapılan çalışmalarda hematopoietik kök hücreler kullanılarak ventrikül duvarına enjekte edildiklerinde yeni kardiomyositler, vasküler endotel ve düz kas hücreleri oluşturulmaktadır. Bu sayede koronerleri, arterioller ve kapillerleriyle yeni bir miyokard oluşturulmuştur (24). Kök hücreler dokulara direkt olarak enjekte de edilebilmektedir. Bunun yanında damar yoluyla da kök hücreler vücuda verilebilmekte ve hücreler hasarlı bölgelere giderek hücre ölümlerini engellemekte ve skar dokusunun oluşumunu durdurmaktadır (25).

### 3.3 Sinir Sistemi Hastalıklarında Kök Hücre Tedavisi

Kök hücreler ile parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, multiplskleroz, nörodejeneratif hastalıklar gibi hastalıklara karşı tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir. Günümüze kadar insanlardaki santral sinir sistemi hücrelerinin yenilenemeyeceği düşünülmekteydi. Fakat embriyonik kök hücrelerin nöronlara dönüşme yeteneklerinin belirlenmesi ile birlikte bu hastalıklara karşı tedavi yaklaşımları değişmeye başlamıştır. Etik sorunlar nedeniyle embriyonik kök hücreler kullanılmadığı için hematopoietik kök hücreler uygun koşullarda nöronal hücre diferansiyasyonu gösterebilme yeteneğinden dolayı kullanılabilir. Sinir sistemi hastalıkları ile ilgili en fazla çalışma Parkinson hastalığı ile ilgili yapılmaktadır (26). Bazı araştırmalar ise daha çok miyelin kılıflar üzerine yapılmaktadır. Miyelin kılıflardaki oligodendrositlerin kaybı spinal kord hasarı olan hastalarda gözlenmektedir. Oluşan miyelin kılıfların oligodendrosit kayıplarını kök hücrelerden elde edilen oligodendrositler ile önlemek için yapılan çalışmalar mevcuttur (27).

### 3.4 Kemik-Kıkırdak Hastalıklarında Kök Hücre Tedavisi

Kemik ve kıkırdak hastalıklarında kök hücreler tedavi amacıyla kullanılabilir. Bu tedavilerde embriyonik kök hücreler osteoartrit gibi eklem hastalıklarında kullanılarak kıkırdak zedelenmelerinde oluşan sorunların önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Kıkırdak lezyonlarında ayrıca mezenkimal kök hücreler de kullanılmaktadır. MKH kaynakları olarak son zamanlarda yağ dokusu ön plana çıkmaktadır. Buradan hücre alımlarının kolay olması ve fazla yoğunlukta bulunması bu dokuyu avantajlı kılmaktadır (28). Farelerde yapılan çalışmalarda ise elde edilen embriyonik kök hücreler kullanılarak kas distrofisi

vb. hastalıkların tedavisinde olumlu sonuçlar alınmış olup kasların iyileşmesini sağladığı görülmüştür (29).

### 3.5 Periodontal Rejenerasyonda Kök Hücre Tedavisi

Dişlerin etrafındaki sert veya yumuşak dokulara zarar veren ve iltihaplanmaya neden olan hastalıklara periodontal hastalık ismi verilmektedir. Periodontal hastalıklar erken zamanda tedavi edilmez ise dişi destekleyen birçok dokunun yıkımı ile sonuçlanan bir süreç başlamaktadır. Periodontal hastalıklar erişkin bireylerde diş kayıplarına da neden olabilmektedir.

Kök hücreler günümüzde birçok tedavide kullanılmaktadır. Bu tedaviler arasında periodontal rejenerasyon da mevcuttur. Periodontal rejenerasyon ile kaybedilen periodontal dokuların onarılması ve oluşan yaraların iyileşmesi sağlanmaktadır. Bu sayede periodontal dokuların yapılarını tekrar geri kazanmasını sağlamak ve işlevsel fonksiyonlarını geri getirmek amaçlanmaktadır (30). Diğer kaynaklardan elde edilen kök hücrelere göre diş pulpasından elde edilen kök hücrelerin daha fazla farklılaşma ve proliferasyon yeteneklerinin olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Pulpa kök hücreleri yüksek plastisite yeteneğine sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı da periodontal hastalıkların tedavilerinde diş pulpası kaynaklı kök hücreler kullanılabilir (31).

### 3.6 Endokrin Sistem Hastalıklarında Kök Hücre Tedavisi

Üretilen salgıları yanındaki ya da uzaktaki hedef hücrelere kan ya da lenf sıvıları ile gönderilmesini sağlayan salgı bezlerinin oluşturduğu sisteme endokrin sistemi adı verilmektedir. Burada en çok dikkat çeken beta adacıkları hücreleridir. Bunlar insülin salgılanmasında görev alan yapılarıdır. Fakat bu hücrelerin tahrip olması ya da işlevlerini gerçekleştirememeleri sonucu insülin salgılanması engellenmektedir. Bunun için araştırmacılar kök hücreleri kullanarak bu sorunu engellemek istemektedir. Yapılan çalışmalarda insan embriyonik kök hücreleri kullanılarak insülin sentezlenmesinde görev alan hücrelere farklılaşmaları gerçekleştirilmiştir. Fakat bu çalışmada istenilen miktarda bu hücrelerin insülin salgılanması gerçekleştirilememiştir (32). Yapılan başka bir çalışmada ise yine insülin veya salgılanan hücrelere farklılaştırılması için mezenkimal kök hücreler kullanılmıştır. Bu çalışma diyabetik farelerde uygulanarak istenilen sonuçların alınması ile sonuçlanmıştır (33).

## 4. KÖK HÜCRE TEDAVİLERİNDEKİ SORUNLAR

Kök hücrelerle birçok hastalık tedavi edilebilmektedir. Günümüzde kök hücrelerle ilgili birçok tedavi yaklaşımı yapılmakla birlikte bu hastalıkların tedavi sürecinde birçok sorunla da karşılaşılmaktadır. Fakat bu sorunlar çözülebildiği takdirde kök hücre çalışmalarında istenilen düzeylere gelinerek hastalıklara karşı daha etkin bir şekilde tedaviler sağlanabilecektir.

#### 4.1 Doku Uyumu Sorunu

Doku uyumu sorunu allojenik kök hücre nakillerinde ortaya çıkan bir sorundur. İnsan lökosit antijen tiplemesi, ilik veya kordon kanı nakillerinde hasta ve donörlerin uyumluluğu için kullanılmaktadır. Eğer nakil esnasında HLA uyumu yoksa alıcı dışarıdan verilen hücreleri yabancı madde olarak algılamakta ve nakil başarısızlığa uğramaktadır. Her bir bireyde çok sayıda HLA antijen çifti bulunmaktadır (en iyi bilinenleri A, B, C, DR, DQ ve DP). Ebeveynlerin her birinden bu antijenler birer tane alınır ve çocuklara kalıtsal olarak aktarılır. HLA antijen çiftlerinden yarısı anneden diğer yarısı babadan alınmaktadır. Bu durumda her bir kardeş birbiri ile %25 uyumludur. Yani kardeşler arasında bile bu kadar zor uyum yakalandığı için çok zor donör bulunma ihtimali mevcuttur. Doku uyumu sorununu ortadan kaldırmak için kişinin kendi kök hücrelerinin kullanımı ile olog kök hücre nakilleri kullanılmaktadır (34).

#### 4.2 Graft Versus Host Hastalığı

Graft-versus-host hastalığı (GVHD), allojenik kök hücre nakli sonucunda meydana gelen bir hastalıktır. Donörden alınıp hastaya aktarılan kök hücrelerle birlikte verilen sağlıklı T-lenfositlerinin aracılık ettiği şiddetli immünolojik reaksiyonlar sonucunda organlarda meydana gelen fonksiyon bozukluğu ile ilgili kompleks bir klinik sendromdur. Ciddi bir hastalık olarak kök hücre nakillerinde meydana gelmektedir (35).

#### 4.3 Kök Hücre Tedavisinin Yüksek Doz Kemoterapi ile Kullanımı

Tedavi aşamasında öncelikle hastaya oldukça yüksek dozlarda kemoterapi veya radyoterapi uygulanmaktadır. Kök hücre nakillerinde asıl tedavi edici etki mekanizması, uygulanmakta olan yüksek doz tedavi ile kanser hücrelerinin etkili bir şekilde öldürülmesidir. Fakat bu yüksek doz tedavi, hastanın kemik iliğinde bulunan sağlıklı hematopoetik kök hücrelerin de ölmesine neden olmaktadır (36).

#### 4.4 Çok Yüksek Sayıda Kök Hücre Kullanımının Gerekliliği

Otolog kök hücre nakli yapılabilmesi için önce hastanın hematopoetik kök hücrelerinin toplanması gerekmektedir. Kök hücreler daha çok aferez cihazlarının yardımı ile hastanın damarlarında dolaşan kandan toplanmaktadır. Başarılı bir nakil yapılabilmesi için ise hastanın kilogramı başına ortalama 3 milyon kök hücre toplanması gerekmektedir. Bu hücrelerin ise primer kültür olması gerektiğinden dolayı elde edilmesi zor bir miktardır (37).

#### 4.5 Kök Hücrelerin Elde Edilmesinde Bazı Kimyasal İlaçların Kullanılması

Toplama işleminden önce hastaya kemik iliğinde bulunan kök hücrelerin

dolaşıma katılmasını sağlayan bazı ilaçlar verilmektedir. Bu sayede kök hücreler buldukları dokudan çıkarak dolaşıma geçmektedir. Dolaşıma katılan bu hücreler aferez cihazlar ile toplanmaktadır. Bu yöntem ile verilen ilaçlar uygulanan dokularda hasarlara neden olabilmektedir (36).

#### **4.6 Kök Hücrelerin İstenmeyen Diferansiyasyonları**

Burada 4 farklı istenilmeyen diferansiyasyon yaklaşımı mevcuttur.

1) Aktarılan kök hücreler verilen sinyallere rağmen alınan doku hücrelerine dönüşebilmektedir.

2) Nakledilen kök hücreler tümoral gelişim gösterebilecek yönde çoğalıp değişime uğraması tümör hücrelerini oluşturabilmektedir.

3) Kök hücreler aktarım sonrasında istenmeyen farklı hücre veya doku tiplerine dönüşebilmektedir.

4) Kök hücreler bazı dış faktörler veya genetik faktörler sonucunda kanser kök hücresine dönüşebilme potansiyelleri bulunmaktadır (38).

#### **4.7 Hayvanlar Üzerinde Sonuç Alınan Deneysel Uygulamaların İnsanlar Üzerinde Etkili Sonuçlar Vermemesi**

Günümüzde kök hücre çalışmaları öncelikle hayvanlar üzerinde yapılmakta daha sonra ise insana yönelik klinik çalışmalara geçilmektedir. Genellikle farelerde yapılan deneylerde olumlu sonuçlar alınmaktadır. Fakat bu sonuçlar insanlar üzerinde istenilen tedavi potansiyelini verememektedir.

#### **4.8 Nakillerde Enfeksiyon Problemleri**

Nakil aşamasında kök hücrelerle birlikte uygulanan yüksek kemoterapi veya radyoterapi bağışıklık sistemini olumsuz etkilemektedir. Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda graft versus host hastalığının önlenmesi için verilen ilaçlar bağışıklık yetersizliğine de sebep olmaktadır. Bunun sonucu olarak da enfeksiyonlara neden olmaktadır (39).

#### **4.9 Nakil Sonrası Oluşan Geç Yan Etkiler**

Bakteri, virüs, mantar ve diğer organizmalar veya mikroorganizmalar sonucunda oluşmaktadır. T hücre azalımı ya da CD34 seleksiyonu yapılan hastalarda bu geç enfeksiyon problemleri ortaya çıkmaktadır (39).

#### **4.10 Orijinal Somatik Hücrenin Epigenetik Hafızasının Korunuyor Olması**

Somatik hücreler belli genler (sox2, oct 3/4 vb.) verilerek pluripotent kök hücre yapılmaktadır. Bu sayede indüklenmiş pluripotent kök hücreler oluşmak-

tadır. Oluşan indüklenmiş pluripotent kök hücreler yine somatik hücre içeriklerini korumakta ve bundan dolayı epigenetik yapısı aynı kalmaktadır (40).

#### 4.11 Etik Sorunu

Türk hukukunda embriyo bir kişi olarak kabul edilmemektedir. Fakat embriyonun hak ehliyeti olduğundan dolayı embriyonik kök hücreler klinik çalışmalarda kullanılamaz (41). Ahlaki açıdan ise iki görüş hakimdir. İlk görüşte embriyo sadece bir hücre topluluğu olarak görüldüğünden kök hücre çalışmalarında kullanılmasında bir sakınca yoktur. İkinci görüş ise insan yaşamının manevi bir yönünün bulunması sebebiyle klinik çalışmalarda kullanılmayacağı yönündedir. Dini açıdan bakıldığında ise birçok farklı görüş hakimdir. Protestanlıkta embriyo bu çalışmalarda kullanılabilirken Yahudilikte ise embriyolar 40. güne kadar kullanılabilir. İslamda ve Katolik mezhebinde ise embriyonun klinik çalışmalarda kullanımı yasaklanmıştır (42).

### 5. SONUÇ

Kök hücreler günümüzde birçok hastalıkta tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bu hastalıklar arasında otoimmün hastalıklar, kalp ve damar hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları, kemik ve kıkırdak hastalıkları, periodontal hastalıklar, endokrin sistem hastalıkları gibi hastalıklar vardır. Bu hastalıklarda hasar görmüş doku veya organların kök hücreler ile yenilenmesi veya onarılması ile tedaviler gerçekleşmektedir. Kök hücreler ile ilgili artan bilgiler ışığında farklı tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir. Fakat bu tedavilerde de bazı zorluklar ile karşılaşılmaktadır. Buradaki sorunlar hem kök hücre kaynaklı nakiller aşamasında hem de nakil sonrası enfeksiyonlar şeklinde olabilmektedir. Fakat gelişen teknoloji ve yapılan çalışmalar ile birlikte kök hücre tedavilerindeki sorunlara çözüm önerileri geliştirilmekte ve yeni tedavi yaklaşımları ile şimdi kullanılan tedavilerdeki eksiklikler giderilebilecektir. Bu sayede birçok hastalığa kök hücreler çözüm olabilecektir.

## KAYNAKÇA

1. Fortier LA. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Veterinary Surgery*, 2005; 34(5): 415-423.
2. Lanza RP, Atala A. *Essentials of stem cell biology*. 3rd ed. Amsterdam: Academic Press, 2014:XXIII-93.
3. Trounson AO, Gardner DK, Baker G, Barnes FL, Bongso A, Bourne H, Calderon I, Cohen J, Dawson K. Et al: *Handbook of in vitro fertilization* (Boca Raton, London, New York, Washington, D.C.: CRC Press) (2000 b)
4. Konstantinov IE. In search of Alexander A. Maximow: the man behind the Unitarian Theory of Hematopoiesis. *Perspectives of Biology and Medicine*, 2000; 43 (2): 269-276.
5. Till JE, McCulloch EA, Becker AJ. Cytological Demonstration Of The Clonal Nature Of Spleen Colonies Derived From Trans- Planted Mouse Marrow Cells. *Nature*, 1963; 452-54.
6. Kalra K, Tomar PC. *Stem Cell: Basics, Classification and Applications*, Department of Biotechnology Engineering, Faculty of Engineering and Technology, Manav Rachna International University, Sector-43, Aravalli Hills, Delhi-Surajkund road, Faridabad, Haryana-121004.
7. Gürhan Sİ, Özen MÖ, Sözer P, Lülecı İ. Kök hücreler ve doku mühendisliği. *Sağlıkta Birikim*, 2009;1(5): 143-168.
8. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger CA, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J. *Molecular Cell Biology*, W. H. Freeman and Company, 2004; 1050.
9. . Kouadio F, Kanko C, Juge M, Grimaud N, Jean A, N'Guessan YT, Petit JY. Analgesic and antiinflammatory activities of an extract from *Parkia biglobosa* used in traditional medicine in the Ivory Coast. *Phytother Res*, 2000;14(8): 635-7.
10. Martin E, Watt SM. Stem cell plasticity. *Br J Haematol*, 2003; 122: 877-91.
11. Seçil E. Kök Hücreler Ve Klinikte Kullanımları. *Results in Engineering and Natural Science*, 2014; 3: 1-8.
12. Wobus AM. Potential of embryonic stem cells. *Mol Aspects Med*, 2001; 22: 149-64.
13. Trounson A. The production and directed differentiation of human embryonic stem cells. *Endocr Rev*, 2006; 27: 208-19.
14. Fuchs E, Tumber T, Guasch G. Socializing with the neighbors: Stem cells and their niche. *Cell*, 2004, 116: 769-778.
15. Blau HM, Brazelton TR, Weimman JM. The evolving concept of a stem cell: entity or function. *Cell*, 2001; 106: 829-41.
16. Karaşahin T. Embryonic Stem Cells. *J Fac Vet Med Univ Erciyes*, 2012; 9: 65-71.
17. Gardner RL. Stem Cells: potency, plasticity and public perception. *J Anat*, 2002; 200: 277-282.
18. Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp PM. Stem Cells: Hype and Reality. *Am Soc Hem*

Educ Program, 2002; 369-91.

19. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006; 126(4): 663-676.
20. Klug AC, Jordan CT. Hematopoietic stem cell protocols. Humana Pres Totowa, New Jersey. 2002.
21. Bieback K, Kern S, Klüter H, Eichler H. Critical parameters for isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Stem Cells*, 2004; 22: 625-634.
22. Barry FP, Murphy JM. Mesenchymal Stem Cells: Clinical applications and biological characterization. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2004; 36: 568-584.
23. Taşkın Ş, Zahit B, Hematopoietic Stem Cell Transplantation For Autoimmune Diseases, *T Klin İmmünol Romatol*, 2003; 3: 88-94.
24. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*, 2001; 7: 430-6.
25. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*, 2003; 107: 294-302.
26. Haluk D. Nörolojik Hastalıklarda Kök Hücre Tedavileri. *J Nervous Sys Surgery*, 2008; 1(3): 142-152.
27. Mezey E, Key S, Vogelsang G, Szalayova I, Lange GD, Crain B. Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains. *PNAS*, 2003; 100: 1364-1369.
28. Deniz G, Durdu S, Akar AR, Ozyurda U. Biotechnology and stem cell research: a glance into the future. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2008; 8(4): 297-302.
29. Akgün I, Stem cell applications in musculoskeletal system diseases, *TOTBİD Dergisi* 2017; 16: 266-275.
30. Lütfioğlu M. Periodontal rejenerasyon ve büyüme faktörleri. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* 2007; 17(3): 35-43.
31. Süzergöz F, Erdem AP, Sepet E, Bektaş M, Yalman N, Gürol AO. Dental pulpa kök hücrelerinin izolasyonu, koloni oluşturma yeteneği ve kök hücre içeriğinin belirlenmesi üzerine bir ön çalışma. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.* 2009; 29(1): 128-133.
32. Kim N, Cho SG. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *Korean J Intern Med*, 2013; 28: 387-402.
33. Wang S, Qu X, Zhao RC. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J Hematol Oncol*, 2012; 5: 19.
34. Bearman SI, Mori M, Beatty PG. Comparison of morbidity and mortality after marrow transplantation from HLA genotypically identical siblings and HLA



- phenotypically identical unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*, 1994; 13: 31-35.
35. Yenicesu İ, Uçkan D. Graft versus host disease. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*, 2003; 12(2): 125-31.
36. Sezer O, Multipl Miyelomda Yüksek Doz Kemoterapi Ve Kök Hücre Transplantasyonu. *HematoLog*, 2013; 3:1.
37. Tekeli S, Naghavi E, Gökçe B, Sır G, Yiğittürk G, Çavuşoğlu T, Uyanıkgil Y. Stem cells; mesenchymal stem cells and current clinical applications. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi*, 2016; 1(2): 72-83.
38. Terzi Y, Güran Ş. The biology of stem cells and the role of stem cells in hematological malignancies. *Cumhuriyet Med J*, 2012; 34: 235-241.
39. Şenol E. Stem Cell Transplantation And Infections. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2007; 3(46): 97-105.
40. Noguchi H, Miyagi-Shiohira C, Nakashima Y. Induced Tissue-Specific Stem Cells and Epigenetic Memory in Induced Pluripotent Stem Cells. *Int J Mol Sci*, 2018; 19(4): 930.
41. Çoban A. Türkiye'de İnsan Embriyosu Üzerinde Araştırma Yapmanın Hukuki Sorunları, *TBB Dergisi*, 2009; 86: 204-248.
42. İlkilic I. Dinlerin Gen Teknolojisi, Ötenazi ve Organ Nakline Karşı Tutumlar, İslam Ve Hristiyanlık Dinler Arası Diyalog İçin Dini İçerikler, Tasavvurlar ve Duyguların Karşılaştırılması, Haz. Konrad Adenauer Stiftung, Ankara, 2007.



# *Bölüm 4*

## **SAĞLIK HİZMETLERİNDE DİJİTALLEŞME VE DİJİTAL PAZARLAMA**

*Murat AÇIKGÖZ<sup>1</sup>*

*Abdullah Çetin YİĞİT<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Bilim Uzmanı, [disci66@gmail.com](mailto:disci66@gmail.com), ORCID No: 0000-0002-7943-8234

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi Toros Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü, [cycigit2002@yahoo.com](mailto:cycigit2002@yahoo.com), ORCID No: 0000-0002-0840-6035

## GİRİŞ

Sağlık turizmi, dünya üzerindeki ülkelerin çoğu için mühim bir kazanç kaynağıdır. Bu sektör dünya genelinde hızla gelişmekte ve yaygınlaşmaktadır. Sağlık turizmi sebebiyle sağlık hizmeti almak isteyen sağlık turistleri, ikamet ettikleri ülkede veya yurtdışında istedikleri sağlık hizmetlerini daha uygun fiyata ve daha kaliteli alabilmektedirler. Bu yüzden sağlık turizmi, uluslararası kapsamda mühim bir sağlık hizmeti olarak değerlendirilmektedir.

Dünya nüfusundaki yaşlanmanın artması, sağlık hizmeti yelpazesindeki artış, ülkelerde sağlık sistemlerinde görülen problemler, spesifik tedavi ve cerrahilerde yapılan müdahalelerde değişim, rehabilitasyon hizmetlerindeki gelişmeler ve bireylerin ucuz ve kalifiye sağlık hizmeti alma istekleri sağlık turizmini ön plana çıkarmaktadır. Alınacak bu sağlık hizmetlerine insanların daha kolay ulaşabilmesi ve bilgilendirilebilmesi için diğer birçok sektörde de kullanılan dijital pazarlamanın sağlık turizminde de kullanılması kaçınılmaz olmuştur.

Pek çok sektörde değişime neden olan endüstri 4.0 sağlık turizmi sektöründe de dijitalleşmeye neden olmuştur. Yapısı gereği sağlık turizmi dijitalleşmeden öncelikle etkilenen sektörler arasında yer almaktadır. Uluslararası itibar kazanmak, aktüel haberleri süratle yayınlamak, sağlık turistlerini ülkeye çekebilmek için dijital teknolojiden yararlanmak ucuz maliyetli ve etkin bir yoldur. Son senelerde sağlık hizmetleri konusunda bilgi almak isteyen insanlar dijital kanalları ve Web sitelerini daha sık kullanmaya başlamışlardır. Sağlık turizmi alanında hizmet veren dijital kanallar ve Web siteleri sağlık hizmeti pazarlamasında, insanlarla sağlık hizmetini verenler arasında etkileşime imkân veren bir yapıdadır (Işık, 2019).

Gelişen teknolojiler, değişim gösteren tüketici tutumları ve istekleri birçok sektörde büyük değişime sebep olmuştur. Bunlardan bazıları ortadan kalkmış ve bunların yerlerine daha önce bilinmeyen veya duyulmayan yeni sektörler oluşmuştur. Bu değişimde öncü rolü dijital teknolojiler çekmektedir. Dijital teknolojiler birçok sektörde kabul görürken sağlık sektörünün buna uzak kalması düşünülemez. Dijital teknoloji, sağlık hizmetinde pazarlamada kökten değişimlerin yapılmasına neden olmuştur. Bilhassa son zamanlarda görülen Covid-19 pandemisi Dünya genelinde ve Türkiye’de dijital sağlık hizmetlerinin pazarlanması alanında önemli gelişmelere neden olmuştur. Geçmişte rastladığımız ya da rastlasak bile kullanma ihtiyacı duymadığımız birçok dijital sağlık hizmeti yaşamımıza girmiştir. Verilen dijital sağlık hizmetleri nedeniyle, hastanelere giden hasta sayısında azalmalar görülürken bu durumun sağlık sektöründe hizmet veren insanların iş yükünü de azaltmaktadır.

Bütün hizmet sektörlerinde pazarlamanın yeri önem arz etmektedir. Bunlardan birisi olan sağlık hizmet sektöründe de pazarlama önemli bir konumdadır. Sağlık kurum ve kuruluşlarında rekabetin artması, hasta beklentilerindeki değişim, sağlık hizmetindeki yelpazenin artması, hizmet maliyetlerindeki ar-

tış, bireylerin soruşturma niteliklerindeki değişim vb. nedenlerden sağlık hizmeti veren sağlık kuruluşlarında son yıllarda pazarlamanın önemi daha çok artmıştır. Teknolojideki gelişmeler sağlık sektöründe de dijital pazarlamanın gelişimine neden olmuştur.

Dünya genelinde dijitalleşmede gerçekleşen gelişmeler işletmeleri de müşterilerin isteklerini karşılamak maksadı ile dijital pazarlama anlayışını benimsemeye yönlendirmiştir. Dünyada globalleşme ile birlikte rekabet artmış ve yoğunlaşmıştır. Bu süreç işletmeleri pazarlama konusunda yeni politikalar geliştirmeye yöneltmiş ve dijital pazarlamaya rağbet artmıştır. Dijital pazarlamada, pazarlama sürecinin tamamı dijital ortamlarda yapılmaktadır.

Dünya üzerinde tüketici davranışlarında gelişmelere bağlı olarak pazarlamaya olan düşünce ve bakışta değişimler olmuştur. Hastalılardaki artışlar, tıptaki ve teknolojideki gelişmeler, toplumdaki bilinçlenme, sağlık hizmetlerindeki yelpazenin artması, dijital ortamda hasta-doktor görüşme olanakları vb. durumlar sağlık sektöründe dijital pazarlamanın önemini artırmış ve dijital pazarlama konusunda gelişmeleri zorunlu hale getirmiştir. Türkiye’de dijital pazarlama sağlık sektöründe yasal zorunluluk ve kısıtlamalara dikkat ederek, sağlık hizmeti veren sağlık kuruluşları tarafından hedef topluluğu doğru oryante etmeyi hedeflemektedir.

## SAĞLIK HİZMETLERİNDE DİJİTALLEŞME VE DİJİTAL PAZARLAMA

### Pazarlama Görüşü ve Tanımı

Pazarlama, birden çok biçimde ele alınmış bir görüştür. Araştırmacıların bazıları pazarlamayı, satım veya dağıtım boyutunda ele almış, diğer bazıları reklam boyutunda ele almışlardır. Bunlara ilaveten bazı araştırmacılar da pazarlamayı, alıcıların gereksinimlerini karşılamak olduğunu savunan araştırmalar yapmışlardır. Pazarlama, sadece satış işleminden ibaret değildir. İşletmelerin pazarlama bölümleri hâlihazırda olan veya olası müşterilerinin gereksinim ve arzularına göre mal veya hizmet üretimini sağlayarak daha sonra verimli bir şekilde müşterilere ulaştırmakla beraber pazarlama konusunda üretilen mal ve hizmetlerin reklam işlerini de yürüterek müşterilerin bu mal veya hizmeti satın almasını sağlamaktan mesuldürler. Sonuçta satılan mal veya hizmetin müşterilerce beğenilip beğenilmediği konusunda araştırma işlemini de aynı bölüm tarafından yapmaktadır.

Türk Dil Kurumu (TDK)’nun tanımına göre pazarlama, bir ürün, mal veya hizmetin satışını geliştirmek maksadıyla tanıtım, paketleme, satış personeli yetiştirme, piyasanın gereksinimini belirleme ve karşılamayı kapsayan çalışmaların tümüdür (sozluk.gov.tr).

### **Dijital Pazarlama Tanımı**

İşletme ve hizmet sunucularının, ürünlerini veya hizmetlerini etkin bir şekilde geniş topluluklara iletmek amacıyla internet aracılığıyla dijitalleşmenin bütün olanaklarından yararlanılarak hizmet sunmayı hedefleyen pazarlama türüne dijital pazarlama denilmektedir (Merisavo, 2006).

Süreci ve yenilikleri takip eden üretici veya hizmet firmaları müşterilerine en hızlı ve doğru yoldan ulaşabilmek için interneti seçmekte ve her geçen gün kullanımlarını arttırmaktadır. Bu durum çoğu insan tarafından bilinen dijital pazarlama sürecinde hızlanmaya neden olmuştur (Yönder ve Karabeyoğlu, 2018).

Son zamanlarda pazarlama fikri dinamik yapısından dolayı reformcu yaklaşımlarla büyüyen dünya üzerinde gelişim göstermektedir. Son pandemi dijital pazarlamanın önemini bir kez daha göz önüne koymuştur. Teknolojinin gelişimine paralel olarak internet, akıllı cihazlar ve telefonların kullanma oranlarındaki artış müşterilerde satın alma alışkanlığı, yaşam şekli gibi konularda değişime neden olmuştur (Kingsnorth, 2019).

Üretici ve hizmet işletmeleri, firmalarına erişimi arttırmak ve pazarlama planlarından etkili netice almak için dijital pazarlamayı kullanmaktadır. Dijital pazarlamayı üretici veya hizmet işletmeleri, müşterileri ile uzun süreli bağlantı kurmak, ilerletmek, tanıttıkları hizmet veya malın bilinirliğini arttırmak, müşterilerden feedback alarak onlara teknik destek vermek amacıyla kullanmaktadır (Subramaniam vd. ,2019).

İşletme ve hizmet sunucularındaki dijitalleşme yalnız konuşlandıkları bölgede değil dünya genelinde tüketicilere ulaşma imkânı sağlamaktadır. Bunun yanı sıra tüketiciler de yalnızca hizmet veya mal aldıkları firmalar ile değil o hizmetten faydalanan veya ürünü alan müşteriler ile de irtibat içerisinde bulunabilmektedir. Dijital pazarlamayı konvansiyonel pazarlamadan ayıran en önemli özelliği alıcıların interaktif olarak bütün sürece hakim olmalarıdır.

### **Dijital Pazarlama ve Elektronik Pazarlama**

Bu iki kavram aslında birbirlerine nispeten benzemektedirler. Her iki pazarlama şeklide pazarlama eylemlerini kablosuz medya, Web, interaktif Televizyon veya E-mail gibi dijital ortamları kullanarak yapmaktadırlar. Bu iki pazarlamanın esası aşağıdaki ilkeleri barındırır (Akar ve Kayhan, 2007).

- Birinci aşama, farklı kanal şekillerine başvurmak.(Kablosuz uygulamalar, veri tabanları, e-mail, Web teknolojisi vb.),
- İkinci aşama, gelir getiren müşterileri interaktif pazarlama ve reklamlar ile etkileyerek kaybetmemek,
- Üçüncü aşama, geleneksel ve elektronik haberleşme araçları ile alıcılara ulaşarak reklam ve pazarlama gayesi ile tekrardan yerleştirme boyutunda tasarlanan yöntemlerden yararlanmasını sağlamak.

### **Dijital Pazarlamada Güven Unsuru**

İnsanların davranış ve beklentilerine benzer şekilde olan emin olma haline güven denilmektedir ve insanların daha önceki tecrübeleri kapsamında oluşmaktadır (Gefen, 2000).

Günümüzde bireylerin bilgi teknolojileri ile kurdukları bağlantılarda güvenin önemi çok fazladır. Bilgi teknolojileri güven konusunda mühim bir görev üstlenmektedir (Vance, Elie-Dit-Cosaque ve Straub, 2008).

Dijital pazarlamada kullanılan araçlar da bilgi teknolojileri araçları arasında en fazla kullanılanlardan birisidir. Bireyler iletişimden alışveriş işlemlerine kadar geniş bir yelpazede dijital pazarlamayı kullanmaktadırlar. Bu yüzden bireylerin dijital hizmetleri kullanırken kafalarında güven ile ilgili tereddütlerinin olmaması gerekir. Bu husus dijital pazarlama da en önemli konudur.

### **Dijital Pazarlamada Kolaylık Unsuru**

Bireylerin şahsi rahatlıklarını arttıran ya da işlerini kısaltmaya yardımcı olan uygun araçları uygulama ve hizmetlere kolaylık denilmektedir. Pazarlamada kolaylık hizmet alıcıların satın almada davranışlarını etkilemede mühim bir rol oynadığı kabul edilmektedir (Seiders vd. ,2007).

Kolaylık, alıcılar ile hizmeti sunanlar arasında bağlantıyı rahatlatma, müşterilerin ürün ya da hizmetlere ulaşmasını arttırmak olarak söylenebilir. Kolaylık, sağlık turistlerinin ülkelere sağlık hizmeti almak için gittiklerinde alacakları sağlık hizmetlerinin tümünü kapsayacak tüm prosesi problemsiz ve konforlu bir biçimde geçirmesi için sağlanan imkânlardır.

### **Dijital Pazarlamada Fiyat Boyutu**

Fiyatın belirlenmesi pazarlama karması yönetiminde en mühim faktörlerdendir. Hizmet alıcılar ürün/hizmet satın almak için avantajlı fiyat aramaktadırlar (Kerin, Hartley ve Rudelius, 2009). Hizmet alıcıların herhangi bir ürün ya da hizmeti satın almaya karar vermeleri durumunda, alınacak hizmetin fiyatının alıcılarca uygun olmasını, indirimleri, promosyonları, kampanyaları vb. durumları kapsamaktadır (Martin, Ponder ve Lueg, 2009). Bu durumlar dijital pazarlama kapsamında iyi değerlendirilmeli ve sağlık turistlerine en uygun, anlaşılır ve cezbedici şekilde dijital ortamlardan ulaşılmalıdır.

Bilhassa, sağlık turistlerinin, sağlık hizmeti almak için kendi ülkelerinden başka ülkelere seyahat etmesinin önemli sebepleri arasında maliyet en ön sırada olduğundan, alınacak sağlık hizmetinin fiyatının uygun ve değer yansıtan bir ayrıcalığı olmalıdır (Polat ve Omar, 2022).

### **Dijital Pazarlamanın Avantajları**

Dijital pazarlama, işletme ve markalara büyük yararlar sağlamaktadır. Mal veya hizmete çok sayıda müşterinin ucuz maliyetli, hemen ya da çok kısa süre-

de ulaşması olanağı sağlamaktadır.

Dijital ortamlarda özellikle sosyal medya aracılığı ile yapılan reklam ve pazarlama işlemleri işletmelere pazarlama maliyetlerinde avantaj sağlamaktadır. Bu durumda işletmelere daha az maliyetle daha fazla insana ulaşma olanağı sağlamaktadır. Ayrıca bu yolla yapılan satış ve hizmetlerde mal veya hizmetlerde yapılan değişiklikler ve yenilikler reklamlar vasıtası ile en hızlı şekilde insanlara ulaştırılabilmektedir (Yükselen, 2016).

Dijital pazarlama alıcılar (müşteri) tarafından değerlendirilir ise, aynı zaman aralığında birden fazla firma veya markanın ürün ya da hizmetlerini değerlendirme, kıyaslama, fiyatlarını karşılaştırma ve en uygun fiyatlı ürün veya hizmete ulaşabilme imkânlarına sahip olmalarıdır.

### **Sağlık Hizmetinin Pazarlanması**

Hedefteki topluluğun fiziksel ve ruhsal sağlıklarıyla alakalı sorunları algılayarak bu sorunlara çare bulmak, ne şekilde fayda sağlanabileceğini izah ederek hedefteki topluluğu etki altına almak için yapılan bütün eylemlere sağlık hizmeti pazarlaması denilmektedir. Burada hedef sağlık hizmeti alacak bireyler ile sağlık hizmeti veren kurumları en hızlı ve kaliteli düzeyde alınacak/verilecek sağlık hizmeti konusunda sorunsuz bir şekilde birbirleri ile iletişime geçirmektir.

Verilecek hizmet, ürün, ücret ve yerler konusunda gerekli imtina gösterilmesi, hasta bireylere seçimleri hakkında bilgi verilmeli ve bu kişilerin tutumlarını cezbetmek için gerekli çalışmalar ve önlemler alınmalıdır.

Sağlık hizmeti, hastaya özgü ve çok fazla sıklıkla görülmediği için sağlık hizmetlerinin pazarlamasında zorluklarla karşılaşmaktadır. Hastalarda kendi hastalık ya da hastanelere karşı ön yargılar oluşabilmekte bunun neticesinde sağlık pazarlamaları konusunda ciddi problemlerle karşılaşabilmektedir. Bu alanda yapılacak pazarlama işlemlerinde dikkat edilmesi gereken hususlar, bireylerin hastalıklarından çok verecekleri hizmet kalitesi, hizmetin çabukluğu, hastanın faydasına olması ve hastanın bu tedavilerden yarar görmesi olmalıdır. Sağlık hizmeti veren kuruluşlar, bütün sağlık hizmet pazarını ve dijital sağlık hizmeti alan hastaların süreç içerisinde kazanabileceği kar ve yararları göz ardı etmemelidirler.

Verilen/alınan sağlık hizmetinin hastaların sağlıkları ve hayatlarında yaptığı/yapacağı değişimler hakkında malumat sahibi olmak için hastalar tedavi sonrasında takip edilmeli ve son birkaç aylık veriler gözlemlenmelidir. Dijital sağlık hizmetleri pazarlamasında, bireylere aldıkları sağlık hizmeti hakkında bilgi vermek ilerde alacakları sağlık hizmeti için yardımcı olmakla beraber hasta ve hasta yakınları ile iletişim ve ilişkide önemli bir rol oynamaktadır. Sağlık hizmetini alan hastalar, sağlık hizmeti pazarı ve sağlık hizmeti veren kuruluşlar için önemli bir gelir kaynağı ve devamlılığı uzun süreli olabilen bir öneme sahiptirler (Çetin, 2018).



## Dijital Sağlık Hizmetleri

Günümüzdeki dijitalleşme önkelerinin devamı olarak görülebilir. Bu dijital gelişmeler sağlık hizmetlerinin de dijital ortamda yapılmasının önünü açmıştır. Sağlık hizmeti alıcılarının bilgi düzeylerindeki artış bu konularda daha araştırmacı olmaya itmiş ve dijital sağlık hizmetleri pazarlamasının yaygınlaşmasına neden olmuştur. Dijital sağlık hizmetleri pazarlaması geleneksel pazarlamaya göre tedavi olanaklarında daha fazla bilgiye ulaşmada kolaylık sağlamaktadır.

E-sağlık veya dijital sağlık, sağlık ile alakalı hizmet ve proses’de bilgi iletişim teknolojilerinin kullanılması için genelleyici bir tabir olarak kullanılmaktadır (Wernhart, Gahbauer ve Haluza, 2019). Dünya genelinde uygulanan çağdaş sağlık hizmet sistemlerinin kullanılması için mühim konumda olan sağlık hizmetleri aşağıdaki teknolojileri de içerecek biçimde genişletilmiştir (Mathews vd. ,2019).

- Genom bilimi,
- Yapay zekâ,
- Analitik,
- Giyilebilir teknolojiler,
- Mobil uygulamalar,
- Tele-tıp uygulamaları.

XXI. Yüzyılda dijital sağlık hizmetlerinin sunum şeklinde sistemli değişimler başlamıştır. Özellikle tele-tıp gibi dijital sağlık hizmetlerinin gelişmesi sonucunda, hastalara daha kolay ulaşım ve teşhis koyma olanağı sağlanmıştır. Buna ilaveten mobil cihaz uygulamaları ile verilen sağlık hizmeti de hastalıkların teşhis ve tedavilerinde rol oynamaktadır. Dijital ortamda alınan sağlık hizmetleri hekim-hasta ilişkisinin sınırlarını ortadan kaldırmış aynı ülke veya başka ülkelerde yaşayan hastalar bu ortamlarda tedavi olma şansı bulmaktadırlar. Bu hizmetlerin tümü dijital sağlık hizmetleri kapsamında değerlendirilmektedir (Özen, 2021).

Verilen bu sağlık hizmetlerini hastalara kolay bir şekilde bilgilendirmek ve ulaştırmak için dijital sağlık hizmetleri pazarlaması kullanılmaktadır.

Dijital sağlık hizmetlerinde kullanılan dijital sağlık teknolojilerinin kapsamı geniştir. Bu çerçevede, dijital sağlık kayıtları, mobil sağlık hizmetleri, yapay zekâ uygulamaları, giyilebilir teknolojiler ve tele-tıp gibi dijital teknolojiler düşünülebilir (Bektaş ve Şimşek, 2016).

Tele-tıp hizmeti, hekimlerin sağlık hizmetlerini uzaktan sunmaları için bilgi teknolojilerinden, video görüntüleme ve telekomünikasyon bağlantılardan faydalanarak yaptıkları sağlık hizmeti olarak tanımlanabilir. Tele-sağlık ise, tele-tıp,

tele-eğitim ve tele-farmasi gibi geniş bir yelpazede hekimler dışında diğer sağlık personellerinin de dijital ortamda verdikleri sağlık hizmetlerini kapsamaktadır.

World Health Organization (WHO), tele-tıp'ı mesafelerin kritik olduğu durumlarda toplum ve insanların sağlıklarını iyileştirmek maksadıyla sağlık çalışanlarının hastalık veya yaralanmaların teşhis, tedavi, önleme, araştırma, değerlendirme ve devamlı eğitim konularında teknoloji ve bilgileri kullanmak suretiyle sağlık hizmeti vermesi olarak tanımlamaktadır (WHO, 2010).

Tele-tıp esas olarak hasta ile sağlık hizmeti sunucularının aynı ortamda olmadıkları zamanlarda sağlık hizmetlerinin bilgi iletişim teknolojileri sayesinde verilmesidir (Wernhart vd. ,2019).

Mobil sağlık hizmetleri, akıllı telefonlar, şahsi dijital asistan, kablosuz hasta takip cihazları, el bilgisayarı gibi iletişim araçları aracılığıyla destek olunan hizmetleri kapsamaktadır. Bu nedenle tele-tıp kapsamındaki bütün sağlık hizmetleri mobil cihazlar üzerinden de yapılabilmektedir ve tele-tıp hizmetlerini mobil sağlık hizmetleri içerisinde değerlendirmek çokta yanlış bir düşünce olmaz.

Mobil sağlık hizmetlerinin en büyük üstünlüğü dijital sağlık hizmetlerindeki gibi dijital teknolojilerin hastalara süreç içerisinde etkin bir şekilde dahil olmasını sağlamasıdır. 2022 yılında dünya genelinde akıllı telefon kullanan insan sayısının yaklaşık 6,64 milyar olduğu tahmin edilmektedir. Buda dünya nüfusunun yaklaşık %83'üne denk gelmektedir. 18-29 yaş aralığındaki insanların yaklaşık %77'si sağlık durumlarını takip etmek amacıyla mobil sağlık hizmeti uygulamalarını kullanmaktadır. 2019 yılında yaklaşık olarak 37 milyar dolar olan mobil sağlık uygulamaları pazarının 2030 yılında yaklaşık olarak 136,9 milyar dolar olması beklenmektedir.

Hekimlerin %93'ü mobil sağlık hizmetlerinin hasta bireylerin sağlıklarına yardımcı olacaklarına inanmaktadırlar (Gromenko, 2021).

Dijital ortamlarda verilen sağlık hizmetlerindeki yükselmeyi gösteren çok sayıda done bulunmakta bunların biriside mobil sağlık uygulamalarıdır. Bu mobil sağlık uygulamaları 2015 yılından sonra giderek artan bir süreç içerisine girmiştir. Özellikle son yıllarda dijital ortamlarda mobil sağlık uygulamaları sayılarında önemli sayılarda artışlar görülmektedir.

Dünya genelinde sağlık hizmetleri teknolojilerinde kullanımda artış görülse de bu ortam içerisinde girmek isteyen sağlık kuruluşların önünde birtakım engellemeler ile karşılaştıkları gerçektir. Bu engeller şu şekilde sıralanabilir.

- Sağlık hizmetlerindeki resmiyetçilik (bürokrasi),
- Teknolojilerin maliyetleri,
- Doğru teknolojilerin bulunmasındaki zorluklar,
- Dijital teknolojileri kullanacak personellerin eğitimlerindeki eksikler.

## **Sağlıkta Dijital Pazarlama Hizmetleri**

Sağlık hizmetini öteki hizmet şirketlerinden ayıran en önemli özelliği insan sağlığı ile ilgilenmesidir. Çünkü sağlık hizmetinde en mühim etmen insandır. Bu sebepten dolayı insanın algısını cezbeden hizmet arz talep alanları ve etkinlikler sağlık hizmet pazarlamasının tamamlayıcısıdır. Sağlık hizmetlerinin pazarlamasında duyarlı davranılmalı toplumsal ve yasal kurallara dikkat edilmelidir.

Doktor hasta ilişkisindeki değişimler, hastalarda beklenti artışları, koruyucu sağlık hizmetlerinde rağbetin artması, memnuniyet seviyesindeki değişimler, teknolojik gelişmeler, hastaların daha dikkatli olmaları sağlık hizmetlerinde pazarlama gereksinimini arttırmıştır (Gümüş, 2017).

Teknolojik gelişmelerin son senelerde artması sonucunda alıcı beklentisi değişim göstermiş ve hizmet veren sağlık kuruluşlarında dijital iletişim kullanımını mecburi hale gelmiştir. Sağlık hizmetlerinde dijital pazarlama, Web siteleri, mobil uygulamalar, video paylaşımları, dijital alanlar ve mobil uygulamalar gibi dijital iletişim yoluyla hastalara ulaşmaktadırlar (Taiminen ve Karjaluoto, 2015).

Dijital değişimdeki proses ile hasta doktor arasında bilgi alışverişinde oluşan sorunlar azalmıştır. Hastaların beklentileri, mobil veya çevrimiçi iletişimlerin gelişmesi sonucunda davranış ve değişim göstermeye başlamıştır. Bu değişimlerin olması hizmeti veren sağlık kurumlarında, hizmetlerinde yapısal değişikliğe, çeşitliliğe, iletişim süreçlerinde ve fiyatlamada değişime neden olmaktadır (Horner, 2017).

Sağlık hizmetleri, insanların hayatları ile alakalıdır. Bu yüzden, hatalı bilgilendirme veya yönlendirmeye meydan verebilecek ya da kazanç düşüncesi ile yapılacak tanıtım etkinliklerine mani olmak için yasal bazı kısıtlamaları vardır. Sağlık kuruluşları bu yasal sınırlamalara uyarak dijital pazarlama şekillerini oluşturmak zorundadır.

## **Dijitalleşmenin Sağlık Turizmine Yansıması**

Dijital Çağ diye nitelendirilen dönem teknolojinin ve sanayinin gelişmesi sonucunda başlamıştır. Dijital çağ tüm sektörleri etki altına almış ve geleneksel metotlar yerini teknolojik dijital ortamlara bırakmışlardır. Teknolojik gelişmelerle dijital ortamlarda bilgi alış-verişi, iletişim vb. gibi konularda ihtiyaçlar hızlıca karşılanılabilmektedir. Bunların neticesinde bireylerde yaşam tarzlarında değişim, konforlarında artış olmuş bu durumda dijital çağı başlatmıştır (Kayıkçı ve Bozkurt, 2018).

İletişim teknolojisi ile bilginin medya ile karışımı olarak da nitelenen yeni medya döneminde mühim teknolojik tamamlayıcılardan birisi olan dijitalleşme, bilgilerin çeşitli iletişim araçları vasıtası ile dolaşımında olmasıdır. Dijital-

leşme sebebiyle geleneksel olarak kişilere yapılan yazılı, sesli ya da görüntülü iletişimler bundan sonra tek bir iletişim aracıyla yapılabilmektedir (Değirmencioğlu, 2016).

Özellikle son yıllarda sağlık hizmeti almak ya da bilgilere ulaşmak isteyen insanlar bu hizmeti veren dijital ortamlardan faydalanmaktadırlar. Sağlık hizmeti veren kuruluşların buldukları ülkelere ekonomik olarak sağladığı yararlar göz ardı edilmemelidir. Ülkelerin dışından sağlık hizmeti almak için o ülkeye gelecek hastaların öncelikle sağlık hizmeti veren ülkenin var olmasından haberdar olması ve alacağı sağlık hizmetinin kalite düzeyini bilmesi neredeyse kaçınılmaz bir hal almıştır (Tontuş, 2018). Sağlık turizmi alanında hizmet veren ülkeler için dijitalleşmenin sağladığı yararlar bu konuda şüphesiz ki büyük faydalar sağlamaktadır.

Sağlık turizminde dijital ortamlardan sağlık hizmeti alacak insanlara ulaşmak önemli bir konudur. Son zamanlarda internet platformunda sağlık turizmine olan ilgi daha da fazlalaşmıştır. Sağlık hizmet alıcıları internet sayesinde dijital ortamda sağlık turizmine ve sağlık hizmetlerine ait bütün bilgilere dünya genelinde kolayca ulaşabilmektedir. Sağlık turizmi hizmeti veren sağlık kuruluşları internetin sunduğu teknolojiler sayesinde dünya genelindeki potansiyel sağlık turistleri ile iletişim kurabilmektedirler (Filiz, 2019). Konuya başka bir açıdan bakılacak olursa, dünyanın herhangi bir yerinden sağlık hizmeti almak isteyen bireyler kendi mobil cihazları, bilgisayarları, sağlık turizmi veren sağlık kuruluşları ve acenteleri sayesinde araştırma ve hizmet alma olanaklarına ulaşabilmektedir (Yılmaz ve Yılmaz, 2022).

Bu olanaklara ortam hazırlayan dijitalleşme süreci sağlık turizmi boyutunda ülke dışına yapılan yolculukların da daha fazla yayılmasına neden olmaktadır. Konu bu bakımdan değerlendirildiğinde sağlık turizminin tutulmasının ana nedeni sağlık hizmetleri enformasyon ve tanıtımlarına erişimin sağlanabildiği internet ortamındaki Web siteleridir. Bu Web sitelerini örnek olarak;

- Bilgi ve yardımcı hizmetler sağlayıcı Web siteleri,
- İletişim ortamları (Medya),
- Bilgilendirme maksatlı internet portalları,
- Devletlerin sağlık hizmeti ve tanıtımı için kurdukları Web siteleri, sayılabilir.

Yukarıda sayılan internet ortamındaki Web siteleri sağlık turizmi için önemli roller oynamaktadır. Bu dijital ortamlar sayesinde, dünya üzerinde sağlık turizmi yapan ülkeler verdikleri sağlık hizmetlerini tanıtılabilmekte ve bu konudaki sürekliliğini sağlamaktadırlar.

Sağlık turizmini ülkelerin sınırları dışına taşıyan dijital ortamdaki Web siteleri sağlık hizmetini veren ülkeler ile bu hizmeti almak isteyen sağ-

lık turistlerini birbirleri ile iletişimde tutan mühim irtibat noktalarıdır. Sağlık turistlerinin sağlık turizmi kapsamında alacakları sağlık hizmetleri, o ülkenin sağlık sistemi, hekimleri ve verdikleri sağlık hizmetinin uzmanlık alanlarına ait bilgileri almalarına yardımcı olur. Buna ilaveten bu Web siteleri sağlık turizmi dijital pazarlamasında da önemli bir rol oynamaktadır.

Sağlık turizminin odağında ticarileşme yatmaktadır. Bu ortamın dijital çerçevesinde sağlık hizmeti alıcılara, bilgi, pazar ortamı sağlama, reklam hizmeti, sağlık hizmeti veren kuruluşlara ulaşım için Web tabanlı internet portallarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konular göz önünde bulundurulduğunda dijital pazarlamada Web sitelerinin önemi, rolü ve fonksiyonu ön plana çıkmaktadır.

Sağlık turizmi dijital pazarlamasında bilhassa medikal turizmde internet ortamında bir hayli fazla Web sitesi bulunmaktadır. Bunların genel olarak içeriklerinde de değişiklikler görülmektedir. Bu internet sitelerinin bazıları sağlık turizmi konusunda bilgilendirme yapmakta ve sağlık turistlerine hastalık tedavileri hakkında arama, karşılaştırma, maliyet konularında bilgi sunmaktadır. Bazıları ise özellikli tedavi hizmetlerinin sunumu için faaliyet göstermektedir. Bu tip sitelerde sağlık hizmetini veren personellerin eğitim alanı, deneyim düzeyi ve işlemin yapılacağı sağlık kuruluşu hakkında bilgilere yer verilmektedir.

Sağlık turizmi dijital pazarlamasında kullanılan bu siteler, sağlık turistlerinin birbirinden farklı bilgilere ulaşmalarında çok önemli bir rol oynamaktadırlar.

### **Sağlık Turistlerinin Bağlılığı**

Bağlılık, davranışsal ve tutumsal bütün reaksiyonları muhteva eden bir kavram olarak tanımlanabilir (Hill ve Alexander, 2017).

Sağlık hizmeti veren kuruluşlara olan bağlılığa “hasta bağlılığı” denilmektedir (Sumaedi vd. ,2015). Sağlık hizmetleri alımında hizmeti alan hastaların aldığı hizmetten memnun kalması durumunda aldığı hizmeti aile üyeleri, arkadaşları ve diğer bireyler ile paylaşabilir. Bu yüzden hasta bağlılığı hazır hizmet alıcılarını kaybetmek istemeyen sağlık hizmeti veren kurumlarca mühim bir konudur. Bu alanda hizmet veren kurumların devamlılığını sağlamak için verdikleri ürün/hizmetleri hizmet alıcıların tekrardan almalarına bağlıdır (Tosyalı vd. ,2019).

Dijital pazarlama sayesinde hizmet alıcılara yapılacak bilgilendirme, reklam, promosyon, kampanya vb. dijital yolla ulaşımın hizmet sunucularına bu konuda yardımcı olmaktadır.

### **Dünya’da Sağlık Hizmetlerinde Dijitalleşme ve Dijital Pazarlama**

Bir arama motorunun yaptığı araştırmalara göre Dünya’da üç sağlık kuruluşundan minimum bir tanesinin mobil uygulama kullanan cihazlara özgü Web siteleri mevcuttur. Bu uygulamalarda anahtar kelimeler ile sağlık hizmeti

alacaklara kolaylıklar sağlanmaktadır. Sağlık kuruluşlarında dijital pazarlama biçimde arttırılmaktadır.

Sağlık kuruluşlarının Web sitelerinin yabancı dilde olması bu kuruluşların uluslararası alanda da tanınmasına yardımcı olmaktadır. Sağlık kuruluşlarının geleneksel pazarlama da kullanılan karşılıklı konuşma ile yapılan pazarlama dijital pazarlama da sosyal medya aracılığı ile yapılmaktadır. Sağlık hizmeti alacak bireyler bu hizmet ile alakalı bilgileri sadece sosyal medya ortamındaki yakınlarından değil o hizmeti almak isteyen ve ilgili sağlık kuruluşunu dijital ortamda takip eden diğer insanlardan da alabilmektedirler (Öksüz ve Altıntaş, 2017).

Amerika Birleşik Devletlerinin (ABD) arkansas eyaletindeki Willis Kinghton Memorial Hastanesi 1970 yılında billboard la reklama başlamış günümüze geldiğimizde ise medya aracılığı ile dijital pazarlamada reformcu yenilikler kullanmaya başlayarak tıbbi teknolojileri bu yolla tanıtmaya başlamıştır. Hastane yönetimi zaman içerisinde dijital panolar ile hastalarla daha iyi iletişim kurmayı başarmışlardır. Bu sağlık kuruluşu tüm gün istediği reklamı veriyor, hasta talebine göre hemen mesajlarını değiştirebiliyor, bu işlemler için medya şirketlerine fazla ihtiyaç duymuyor ve bağımlı kalmıyorlardı. Bu durum sağlık kuruluşuna birçok fayda sağladığı gibi hizmet verdiği yerdeki halkın anlık görüş ve isteklerine tam şekilde karşılama olanakları sorun olabiliyordu (Elrod ve Fortenberry Jr. ,2018).

ABD Arizona'daki diğer bir sağlık kuruluşu olan Mayo Clinic hekimlerini sosyal medyada aktif olarak bulundurmuş mobil ve hastane ortamına katmışlar, hekimler buna istinaden kemdi markalarını kontrol etmeye başlamışlardır. Dijital ortamlarda hekimler ile tıp uzmanları arasında kurulan iletişim sayesinde uzmanlık ve eğitim alanları tanımlanmaktadır. Sağlık hizmeti almak isteyen insanlar bu ortamlarda uygulamaları takip ederek ilgili hekimler ile iletişim kurabiliyorlardı (Jhon vd. ,2017).

ABD Kaliforniya eyaletinde de dijital sağlık hizmetleri kapsamında bazı uygulamalar yapılmıştır. Bu bölgede öncelikle engelli insanlar için daha önce kullanılan sistemler yenilenerek kullanımlarına sunulmuştur. Engelli insanlar bir araya getirilip onlar için bakım personelleri temin edilmeden önce dijital ortamda başlangıç programlarını destekleyici internet üzerinden uzaktan erişim servis hizmeti verilmiştir. Diğer bir hizmet ise cilt hastalıkları olan insanlara Casa A adında bir cihaz rehberi verilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Cilt hastalığı bulunan insanlar bu sayede kendileriyle alakadar olarak tele sağlık uygulamasını kullanabilmişlerdir (Muhos vd. ,2018).

ABD'de sosyal medya kullanımı yetişkin ve çocuk hastaneleri bakımından değerlendirildiğinde en fazla ABD News'de olduğu tespit edilmiştir. Sosyal medya kanalını aktif ve iyi düzeyde kullanan hastaneler daha prestijli hastane olarak görülmektedir. Dünya genelinde en iyi hastaneler sıralamasında sosyal

medya ortamını en iyi düzeyde kullanan hastaneler ilk sıralardadır (Triemstra, Poeppelman ve Aror, 2018).

İspanya'daki kamu ve özel hastanelerin internet kullanım oranları karşılaştırıldığında özel hastanelerde kullanımın daha fazla olduğu görülmüştür. Bu ülkedeki hastanelerin sosyal medya ortamındaki potansiyeli diğer birçok ülkeye göre düşük seviyede olsa da bu ortamlardaki faaliyetleri giderek artmaktadır. Sosyal medya ile alakalı hastanelerde eğitimler gösterilerek bu konudaki yeterlilikleri yükseltilmeye çalışılmaktadır. Sosyal medya mecrasında bulunan hasta bireyler yardımıyla hastaneler verdikleri sağlık hizmetlerinin kalitesini denetim altında tutabilmektedirler (Llatas vd. ,2017).

Kanada'da hamile kadınlar gittikleri hekimler ile yaptıkları görüşmelerde bazen eksik bilgi olduğunu düşünerek dijital ortamlardaki Web sitelerinden bu konularda bilgi ve takviye aldıklarını beyan etmişlerdir. Buna istinaden bu insanların dijital ortamda ulaşabildikleri bilgilerin güvenilirliğinin gerçekçi olmama riskini düşünen sağlık kuruluşları maliyeti düşük ve güvenilir bilgileri kapsayan dijital sağlık platformları oluşturmuşlardır. Bu konuda bilgi almak isteyen hastalar bu platformlara yönlendirilerek sağlık kuruluşları dijital pazarlama gerçekleştirmişlerdir (Graham vd. ,2019).

Sağlık turizmi, dünya çapında medikal turizmden wellness ve SPA turizmine, termal turizmden ileri yaş ve engelli turizmine kadar uzanan geniş bir kapsamda sağlık hizmeti veren bir sektördür. Bu sebepten dolayı dünya çapında hızla büyümektedir. Özellikle son zamanlarda gelişen internet hizmetleri sayesinde sağlık turizminden faydalanmak isteyen sağlık turistleri internet ortamında bulunan Web siteleri, mobil uygulamalar aracılığı ile uygun fiyatlı ve kaliteli hizmet veren sağlık kuruluşlarına ilişkin bilgilere daha kolay ulaşabilmektedirler. Sağlık turizmi amacıyla seyahat eden sağlık turistleri internet ortamında ulaştıkları bilgiler sayesinde alacakları sağlık hizmetleri hakkında daha bilinçli hale gelmektedirler. Bu durum sağlık hizmeti veren ülkelerin dijital ortamlara daha fazla önem vermesi gerektiğini de göstermektedir.

Dünya genelindeki sağlık turizmi veren ülkeler, teknolojinin sağladığı faydalar ve verdikleri sağlık hizmetinin kaliteli, uygun fiyatlı olması sayesinde bu hizmetlerin dünya çapına yayılmasında yardımcı olmaktadır. Dünyada Güney Avrupa, Güney Asya, Güney Amerika sağlık turizmi konusunda öncü olan bölgeler olarak göze çıkmaktadır.

İnsanların sağlık hizmetini alabilmek için ülkeleri dışına seyahat etmelerinin birçok nedeni olabilir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri vatandaşları için neden alacakları sağlık hizmetlerinin ülkelerinde pahalı olması iken, Birleşik Karalık'taki vatandaşlar için sağlık hizmetleri alım süresinin uzun olmasıdır.

Sağlık turizmi alanında hizmet veren gelişmiş ülkelere ilaveten bu alanda gelişmekte olan ülkelere de bu alanda kendilerini göstermeye başlamışlardır. Bu

ülkeler genellikle uygun fiyat, kolay erişim, kalite ve hasta memnuniyeti vb. konular sayesinde tercih sebebi olmaktadır (Öztürk, 2019).

Sadece tıbbi sağlık hizmeti almak için değil ayrıca yaşlı bakım merkezleri, kronik hastalığı olan insanların tedavileri ile termal sağlık hizmeti veren tesislerin rehabilitasyon hizmetlerini de kapsayan sağlık turizmi, Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere Malezya, Tayland, Singapur, Almanya, Polonya, Macaristan, Türkiye ve Ürdün gibi otuzun üzerindeki dünya ülkelerinde uluslararası sağlık turistlerine sağlık hizmeti vermektedirler (Tengilimoğlu ve Işık, 2019).

ABD'nin birçok alanda yapmış olduğu teknolojik buluşlar ve dünya genelindeki ülkelerden ileri seviyede teknolojilere sahip olması sağlık turizmi alanında da öncü ülkelerden başta gelen ülke olmasını sağlamaktadır. Bu alanda hizmet kalitesi ve teknolojik yatırımlar konusunda büyük yatırımlar yapan Avrupa ülkeleri ABD'yi takip etmektedir. Bunları da Uzak doğu ve Asya kıtasında yer alan ülkeler izlemektedir. Uzak doğu ve Asya'da sağlık turizminde önde olan ülkelere Hindistan, Tayland, Singapur, Malezya gibi ülkeler örnek gösterilebilir. Ülkemiz ise sağlık turizminde gelişmekte olan ülkeler arasındadır. Son yıllarda sağlık sektörüne yapılan yatırımlarda artış gözlemlenmektedir. Özellikle özel sağlık kuruluşlarının yapmış olduğu bu yatırımlar Türkiye'yi sağlık turizmi ve pazarlamasında ileri seviyelere taşımaktadır.

Dünya genelindeki sağlık turizmi kapsamında yapılan seyahatlerin birçoğu medikal turizm kapsamında yapılmaktadır. Medikal turizmi ülkeleri dışında yapmak isteyen sağlık turistlerinin ülkeleri dışında sağlık hizmeti alma sebepleri arasında ülkelerindeki sağlık hizmetlerinin pahalı olması, alacakları sağlık hizmetlerinde bekleme sürelerindeki uzamalar, sağlık hizmetlerinin hepsinin sağlık sigortaları tarafından karşılanmaması vb. nedenler olarak sıralanabilir. Bu nedenlerden sağlık turistleri ülkeleri dışında daha uygun fiyatlı ve kaliteli hizmet alabilmek için sağlık sektöründe gelişmekte olan ülkelere seyahat etmektedirler.

### **Türkiye'de Sağlık Hizmetlerinde Dijitalleşme ve Dijital Pazarlama**

Günümüzde, çoğu insan işlerinin büyük bir kısmını internet haberleşme araçlarını kullanarak dijital olarak yapmaktadır. İnsanlar internet ortamında birden çok işlemi aynı anda yapabilmektedirler. Fakat bu durum insanların bir konuya odaklanma noktasına gelince yaklaşık olarak en fazla on beş dakika ile sınırlı kalmaktadır. Bu yüzden üretici firma ve hizmet sektörü hali hazırdaki müşterilerinin ve olası müşterilerin ilgisini kısa zaman içerisinde çekmelidirler.

İnternet kullanan insanların günümüzde çoğalmasına ilaveten devamlı büyüyen ve gelişmekte olan sosyal ağlar sayesinde medya ortamında da değişimler gözlenmektedir. Dünya genelinde internet kullanan insanların sayısı 2023 yılında 5.16 milyarı geçmiş durumdadır. Bu dünya nüfusunun yaklaşık



%64,4'üne tekabül etmektedir. Türkiye'de ise, 2023 yılının ilk aylarında internet kullanan kişi sayısı 71,38 milyona ulaşmıştır. Bu da Türkiye nüfusunun yaklaşık olarak %83,4'üne denk gelmektedir. Türkiye'de internet kullanımının yüksek olması üretici firmalarını cezbetmektedir. Bu durum sağlık sektöründe hizmet veren sağlık kuruluşlarının da dikkatini çekmektedir.

### **Türkiye'de Sağlık Sektöründe Dijital Pazarlama Uygulamalar**

Ülkemizde sağlık hizmeti sunumu konusunda son zamanlarda dijital pazarlama uygulamaları yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu yolla kişilerin sağlıklarının geliştirilmesi ve korunması konularında bilgilendirme yapılmaktadır. Türkiye'de son senelerde özellikle hastanelerin ve ilaç sektöründe hizmet veren firmaların dijital pazarlama uygulamalarını daha fazla kullanmaya başladığı görülmektedir (Tosyalı ve Sütçü, 2016).

Sağlık sektöründeki istenilen ve beklenen dijital pazarlama uygulamaları ve bu uygulamaların pazarlama konusundaki yaklaşım ve stratejilerine nasıl destek olduğunu açmak gerekebilir. Bunları şöyle sıralayabiliriz.

- Web siteleri hazırlamak,
- Sosyal medya kullanım mevcudiyetini üst seviyeye taşımak (Facebook, Twitter vb.),
- Arama motor optimizasyonu yapmak,
- Mobil uygulamaları kullanmak,
- Dijital yaklaşımların yeterliliğini incelemek için, müşteri incelemesi ve çözümsel bilgi uygulamaları kullanmak,

dijital pazarlamada mühim konulardır.

Yukarıda sayılan dijital pazarlama yetenekleri olmayan sağlık hizmeti veren sağlık kuruluşları sağlık pazarında dezavantajlı duruma düşmektedir. Bu kuruluşlar, hedef kitle ile iletişimlerinde hızlı olamazlar ve bağlantılarını kaybederler.

Türkiye'deki sağlık hizmetlerinin sunumunun, hem kamu hem de özel sektör tarafından verilmesi dijital sağlık hizmetlerinin pazarlamasında değişik iki boyutun olmasına sebep olmaktadır. Dijital pazarlama konusuna özel sektörün daha çok önem verdiği görülmektedir. Bu sebepten dolayı dijital pazarlamada özel sağlık sektörünün kamu sağlık sektörüne göre daha etkin sağlık hizmeti pazarlama stratejisinin olduğu ve bu konudaki beceri, eksik ve hatalarının daha az seviyede olduğunu söylemek mümkündür. Yine de bu konuda kesin bir söz söylemek için bu konuda yapılacak incelemelere dayandırılması daha gerçekçi olabilir.

### **Sosyal Medya Kullanımı ve Pazarlaması**

Sosyal medyayı ürün/hizmet pazarlanan alan olarak saymak kurum ve kuruluşlara müşteri bağlılığı ve marka değeri sağlar (Ashley ve Tuten, 2015).

Firma ve hizmet veren kuruluşlar sosyal medyayı modern pazarlama kapsamında etkin bir şekilde kullanmalıdırlar (Zengin, Ünal ve Taş, 2019).

Sosyal medya alıcıların fikirlerini paylaştığı ve ürün veya hizmet satın alma tavırlarını direkt etkilemektedir. Bu yüzden sosyal medya, firma ve hizmet sunucuların alıcılar tarafından daha göz önünde olmasını sağlamalıdır.

Firma ve hizmet sunucuları, sosyal medyayı alıcılar ile ani iletişim kurmak, marka değeri ve imajı oluşturmak/geliştirmek, yeni alıcılar kazanmak, güvenilirliklerini yükseltmek maksadıyla kullanmaktadırlar.

Sosyal medya aracılığı ile hizmet veya ürün alıcıları fikir ve düşüncelerin müspet/menfi olarak paylaşma olanağı bulmaktadırlar. Sosyal medya hızlı yayılım iletişimi ve pazarlama olanakları sağladığı için firma ve hizmet kuruluşlarının bu durumu göz ardı etmemelidir. Bu sebepten dolayı firma ve hizmet kuruluşları verdikleri hizmetlerin avantaj ve dezavantajını beraber göz önünde bulundurmalı ve sosyal medya tehlikelerini birlikte değerlendirmelidir.

Sosyal medya pazarlaması son yıllarda sağlık hizmetleri sektöründe sık kullanılan pazarlama şekillerinden birisi olmuştur.

### **Arama Motor Optimizasyonu ve Pazarlama**

Arama motorlarında firma veya hizmet sunucularının Web sitelerinde üst sırada olmasına arama motoru optimizasyonu denilmektedir (Kritzinger, 2017).

İnternet ortamında geniş olarak kullanılan bu yöntem arama motorlarında içerik iyileştirilmesi olarak adlandırılabilir. Bu sayede istenilen kriterlere alıcılar kolay ulaşabilir ve ilgileri çekilebilir. Arama motoru optimizasyonunun ana hedefi anahtar sözcüklerle alıcıların beklentilerine en uygun içeriğe zaman kaybı olmadan ve en hızlı bir şekilde ulaşmasını sağlamaktır. Bu durum hizmet sunucularına rekabet yönünde avantaj sağlar.

Dijital pazarlamanın mühim konularından birisi de ürünü alacak ve hizmeti kullanacak alıcıları bu konular hakkında bilgiye en hızlı bir şekilde ulaşmasıdır. Hizmet kullanıcıları arama motorları sayesinde ürüne/ hizmete hızlı ve kolay bir şekilde ulaşabilmektedirler. Bu kanallar alıcılar tarafından devamlı bir şekilde ziyaret edilmektedir.

Bu pazarlama şekli sayesinde Web siteleri ürünü/hizmeti dijital ortamda ön plana çıkarır. Hizmet/ürün alıcıları alacakları ürünü veya hizmeti arama motorlarında aradıklarında üst sıralarda o ürün veya hizmetin yer alması tercihlerinde değişikliklere sebep olmakta ve etkilenmektedirler. Buna ek olarak arama motorları, pazarlamada hedef topluluğa hızlı çözümler sağladığından dijital pazarlamanın en etkin yöntemlerinden birisidir.

Arama motor optimizasyonu, çoğu sektörde olduğu gibi sağlık sektöründe de en etkin pazarlama tekniklerinden birisi olarak görülmektedir. Olası

sağlık hizmeti alacak kişiler arama motor optimizasyonunu ilerletmek için her hangi bir uzmanlık gereksinimi duymazlar. Bu yüzden hastalar Web sitelerinde kolayca dolaşabilir veya onlara ulaşılabilir. Kullanıcılara eğitim içerikleriyle veya konu ile alakalı anahtar kelimelerle ulaşarak pazarlamayı arttırmak ve sonuca ulaşmak mümkündür (Zengin ve Can, 2017).

### **Mobil Pazarlama**

Mobil pazarlama, hizmet veren firmaların müşterilerine yararlı olacağını düşündükleri hizmetlerini/ürünlerini mobil cihazlar aracılığı ile kablosuz bir şekilde ulaştırması olarak tarif edilebilir. Bu pazarlamada iletişimde mobil kanalların kullanılması, bu kanallardan hizmet alan bireylere ürün, hizmet, marka ve fikirler ile alakalı ihtiyaç duyacakları konularda bilgi verilmesi ayrıca zaman ve mekân konusunda da hem hizmeti alanlara hem de hizmeti verenlere sağladığı avantajlar nedeniyle iki taraflı bir kıymet oluşturmaktadır.

Mobil pazarlama dijital pazarlamanın ciddi gelişmelerinden birisidir. Mobil pazarlama sayesinde firmalar veya hizmet veren kurumlar etkin ve olası müşterileri ile hemen o anda iletişim kurabilirler ve hizmetleri, ürünleri, markaları, yaptıkları kampanya ve indirimler ile alakalı haber paylaşımında bulunabilirler (Karagöz ve Çağlar, 2011).

Dijital pazarlamanın içinde olan mobil pazarlama hizmeti de sağlık hizmetleri içerisinde çok kullanılan pazarlama türlerindedir.

### **Mobil Cihazlara Özgü Web Siteleri Hazırlama**

İnternet arama motorlarından Google'ın yaptığı araştırma, üç hastadan en az bir tanesinin tablet bilgisayar veya akıllı telefon kullandığı yönündedir. Hastalar randevulara veya randevular için gerekli bütün tıbbi taleplere bu tür mobil cihazlardan ulaşabilmektedir. Bu nedenle, sağlık kuruluşları Web sitelerini planlarken mobil cihazları da dikkate alarak yapmalıdırlar. Bu durum insanlara ulaşımı kolaylaştırır ve daha fazla kişiye ulaşma imkânı sağlar (Kılıçaslan, 2019).

### **Türkiye'de Dijital Sağlık**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ),” ülkeler vatandaşlarına verecekleri sağlık hizmetinin yüksek kalitede planlanmalıdır. Sağlık hizmetleri idame ettirilebilir, karşılanabilir ve toplum tarafından kabul edilecek bir şekilde olmalıdır. Dünyadaki ülkeler vatandaşlarına bu kriterleri göz önünde bulundurarak kendilerine has sağlık sistemlerini geliştirmelidirler” önerisinde bulunmuştur. Bu öneriye istinaden, T:C. Sağlık Bakanlığı 2003 yılından itibaren sağlık sisteminde iyileştire sürecine başlamış ve bu süreçte sağlıkta dönüşüm projesini devreye sokmuştur.

Aslında sağlıkta dönüşüm projesi doksanlı yılların başında Türkiye genelindeki bütün hastaneleri ortak bir dijital ağda birleştirmek ve Hastane Bilgi

Yönetim Sisteminin (HBYS) devreye alınması planlanmış fakat bu oluşum 2010 senesinde devreye alınabilmiştir.

Bundan sonraki süreçte dijitalleşme amacıyla birçok değişik dijital sistem devreye sokulmuştur. Bunlar şu şekilde sıralanabilir (Peker, Giersbergen ve Biçersoy, 2018).

- Ulusal Sağlık Veri Sözlüğü (USVS),
- Aile Hekimliği Bilgi Sistemleri (AHBS),
- Elektronik Belge Yönetim Sistemi (EBYS),
- Engelsiz Sağlık İletişim Sistemi (ESİM),
- İlaç Karar Destek Sistemi (İKDS),
- Kişisel Sağlık Sistemi (e-Nabız),
- Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS),
- Sporcu Sağlığı Bilgi Sistemi (SSBS).

Karar Destek Sistemi (KDS), sağlık hizmetleri için daha fazla, sağlıklı veri toplayabilmek ve tıbbi karar verme sürecinde iyileştirmeler için ülkemiz tarafından kurulan dijital bir sistemdir.

Yukarıda sayılan bütün uygulamalar, ülkemizin sağlık hizmetlerinde dijitalleşme temeline dayalı bir süreç içerisinde olduğunu göstermektedir.

Avrupa Birliği Sağlık Komisyonu, e-sağlık hizmetlerini beş ana başlıkta ele almıştır. Bunlar;

- Tele Tıp Uygulamaları,
- Mobil Sağlık Uygulamaları,
- Robotik Uygulamalar,
- Dijital Hastaneler,
- Veri/Elektronik Sağlık Kayıtları (Kosif, 2019).

### **Türkiye'deki Mobil Sağlık Uygulamaları**

IPSOS tarafından dünya üzerindeki yirmi sekiz ülkede yapılan bir araştırmada ülkemiz vatandaşlarının dijital sağlık hizmeti alma konusunda istekli ilk üç ülke arasında olduğu neticesine ulaşılmıştır. Bu araştırmadan sonra bu zamana kadar geçen sürede yaşanan gelişmeler, insanların internet kullanımındaki artışlar değerlendirildiğinde ülke vatandaşlarımızın dijital sağlık hizmeti teknolojisini kullanmaya hazır ve istekli olduğu söylenebilir.

Ülkemiz son zamanlarda özellikle Covit-19 döneminde mobil sağlık hizmeti konusunda büyük gelişim göstermiş ve sağlık kuruluşları yeni dijital uy-

gulamaları devreye sokmuşlardır. Türkiye’de dijital ve mobil sağlık hizmetleri konusunda özellikle özel hastaneler büyük atılımlarda bulunmuşlardır.

Dijital ve mobil sağlık hizmetleri ile tele-tıp hizmeti alanında özel hastanelerin hizmete sunduğu bazı uygulamalar şu şekilde sıralanabilir.

- **Whole Medics:** Bu sitede çevrimiçi olarak yurt içi ve dışındaki hastalara bilgisayar ve mobil cihazlar ile hasta-hekim arasında yüz yüze sağlık hizmeti verilmektedir. Ayrıca sağlık turizmi hizmeti, sağlık bilgi sistemi yönetimi, hastaların evlerinde tetkik imkânı gibi hizmetlerde verilmektedir (wholemedics.com.tr/).

- **Lokman Online Hekim:** Bu sistem her branşta çevrimiçi olarak uzman hekim hizmeti sunulmasını sağlamaktadır. Hasta-hekim görüşmeleri görüntülü olarak yapılmakta, risk grupları, kronik hastalık takibi ve diğer hizmetler bilgisayar ve akıllı mobil cihazlar sayesinde yapılabilmektedir. Ayrıca psikolog ve diyetisyen hizmetleri de aynı şekilde verilmektedir (lokmanhekim.com.tr/haber-online-doktor/).

- **Doctor Turkey:** Türk Telekom tarafından desteklenen ve hastalar ile sağlık hizmeti veren profesyonel kişileri dijital ortamda buluşturan bu uygulama Türkiye’de hizmete geçen ilk video görüşmeli sağlık hizmeti veren internet ortamı olarak görülmektedir. Bu ortamda günün her saatinde istenilen zaman aralığında hasta - sağlık çalışanı ilişkisi kurulabilmektedir (doctorturkey.com.tr).

- **Telemedico:** Dijital olarak sağlık hizmeti veren bu platform yurtdışı merkezlidir. Bilgisayar ve mobil uygulama ile sağlık hizmeti vermektedir. Hasta-hekim görüşmeleri internet ortamında yapılabilmekte, hastalara randevu, danışmanlık, e reçeteli tele-tıp, uzaktan hasta izleme olanağı sağlanmaktadır (<https://telemedi.biz/solutions/whitelabeled-digital-healthcare-platform-ecosystem>).

- **Acibadem Evinizde/ Online Doktor:** Bu hizmete ulaşım Web sitesi veya mobil uygulama ile gerçekleştirilebilmektedir. Bu sitede hastalar hekimler ile hastaneye gitmeden randevu alabilmekte, çevrimiçi olarak hekimleri ile görüşebilmekte, kontrol hizmeti ve gerekli tanı ve tedavi işlemlerini yapabilmektedir. Tetkik işlemi gerekiyor ise evde örnek alma işlemi de gerçekleştirilmektedir (acibadem.com.tr/acibadem-evinizde).

- **Medicana Online Hekim:** Bu uygulama sağlık hizmetini internet ortamında hastalara sunmak için tasarlanmıştır. Hastalar dünyanın her yerinden hastaneye gitmeden hekimler ile irtibat kurulmasını sağlamaktadır. Bu uygulama sayesinde, hastaların ve ailelerinin sağlık problemleri, hastaların kronik hastalıklarının takibi, destek ihtiyacı duyduğunuz her türlü sağlık sorunlarının çözümü için hastaneye başvurmadan istenilen branşa ait hekimler ile bilgisayardan veya akıllı mobil cihazlardan görüşme olanağı sağlanmakta ve sağlık sorunları ile alakalı danışmanlık hizmeti verilmektedir (medicana.com.tr/OnlineHekim).

- **Memorial E-Doktor Hizmeti:** Bu uygulama sayesinde kronik hastalıklar, ihtiyaç duyulan her türlü sağlık problemleri her branşta uzman hekimler tarafından hasta-hekim arasında çevrimiçi olarak canlı ve görüntülü yapılabilir. Bu uygulama bilgisayar ve mobil cihazlardan her gün ve her saatte ulaşılabilecek şekildedir. Ayrıca psikolog ve diyetisyen hizmeti de çevrimiçi olarak verilebilmektedir ([memorial.com.tr/memorial-evinizde](http://memorial.com.tr/memorial-evinizde)).

- **Medical Park Görüntülü Doktor:** Bu uygulama sayesinde Medical Park Hastanelerinde hasta-hekim çevrimiçi ortamda uzaktan video sistemi ile görüşme gerçekleştirebilmektedir. Ayrıca hastalar ihtiyaç duyulması halinde diyetisyen ve psikolog hizmetinden de yararlanabilmektedir. Bu hizmetler bilgisayar ya da mobil cihazlar aracılığı ile alınabilmektedir ([medicalpark.com.tr/online-doktorgorusmesi](http://medicalpark.com.tr/online-doktorgorusmesi)).

Bu sitelerden başka ülkemizde birçok online sağlık hizmeti veren yerel sağlık kuruluşu da bulunmaktadır. Ayrıca bazı sigorta şirketleri de sağlık hizmeti vermek amacıyla dijital ortamlarda siteler oluşturmuşlardır.

Ülkemizde kamu da hizmet veren sağlık kuruluşları da özellikle Covid-19 döneminde online sağlık hizmeti vermişler ve halen devam eden sağlık kuruluşları vardır. Kamu ve özel sağlık kuruluşlarında randevu sistemi online ortamlardan gerçekleştirilebilmektedir.

Ülkemizde kullanılan Google Play veya Apple Store'da bulunan uygulamaların indirilme sayısı ve puanlamaları ile yorum kısımları incelendiğinde buradan indirilen uygulamalar hakkında bilgi sahibi olabilme olasılığı varken, başka uygulamalar üzerinden indirilen dijital sağlık hizmetleri veren sağlık kuruluşları hakkında bu durum çok olanaklı değildir (Özen, 2021). Ancak bu uygulamaların dijital ortamda uygulanmasından dolayı bazı sorun ve engeller ile karşılaşılabilir. Bu sorun veya engeller, ülkelerin dijital sağlık hizmeti verilmesi alanındaki bürokratik engeller, dijital teknoloji konusunda personel ve eğitim eksikliği, doğru teknolojilerin bulunmasında zorluklar ve bu teknolojilerin maliyetleri olarak söylenebilir.

## KAYNAKÇA

- Açıkgöz, O. ve Biçer, D. F. (2022). Sağlık kuruluşları dijital pazarlama kanallarının incelenmesi: şehir hastaneleri örneği, *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, Cilt:8, Sayı:2, S:224-238.
- Akar E. ve Kayahan C. (2007). *Elektronik ticaret ve elektronik iş*, Nobel Yayın Dağıtım, İstanbul.
- Ashley, C. ve Tuten, T. (2015). Creative strategies in social media marketing: an exploratory study of branded social content and consumer engagement, *Psychology & Marketing*32(1)15-27.
- Bektaş, G. ve Şimşek, F. (2016). İleri yaş sağlık turizminde mobil sağlık hizmetlerinin önemi, *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 3(4), 179-185.
- Çetin, L. (2018). *Sağlık hizmeti veren kurumlarda güncel pazarlama teknikleri*, Yüksek Lisans Tezi, Sivas.
- Değirmencioglu, G. (2016). Dijitalleşme çağında gazeteciliğin geleceği ve inovasyon haberciliği, *TRT Akademi*, 1(2): 590-606.
- Elrod, J. K. ve Fortenberry Jr. , J. (2018). Healthcare Establishments As Owneroperators Of Digital Billboards: Making The Most Of Excellent Roadside Visibility And High Traffic Counts To Better Connect With Patients. 30-48.
- Filiz, Ş. (2019). Sağlık diplomasisi açısından Türkiye’de dijital sağlık turizmi uygulamaları, E.Y. Altuntaş (Ed.), *Sağlık Hizmetleri Uygulamalarında Dijital Dönüşüm* (1. baskı) içinde (s. 131-159). Eğitim Yayınevi, Konya.
- Gefen, D. (2000). E-commerce: The role of familiarity and trust, *Omega*, 28(6), 725-737.
- Graham, J. , Moore, J. , Bell, R. ve Miller, T. (2019). Digital Marketing To Promote Healthy Weight Gain Among Pregnant Women İn Alberta: An Implementation Study. 1-10.
- Gromenko, A. (2021). 7 points checklist for mobile health app development, <https://code-care.com/blog/healthcaremobile-application-development/>
- Gümüş, S. (2017). *Hizmet pazarlaması (sağlıkta güncel konular, inceleme ve deneyimler)*, Hiperyayın, İstanbul.
- Hill, N. ve Alexander, J. (2017). *The handbook of customer satisfaction and loyalty measurement*. London: Routledge.
- <https://www.acibadem.com.tr/acibadem-evinizde/> Erişim Tarihi: 25/07/2023.
- <https://www.doctorturkey.com.tr/> Erişim Tarihi: 25/07/2023.
- <https://lokmanhekim.com.tr/haber-online-doktor/> Erişim Tarihi: 28/07/2023.
- <https://www.medicana.com.tr/OnlineHekim> Erişim Tarihi: 25/07/2023.
- <https://www.medicalpark.com.tr/online-doktorgorusmesi/n-230> Erişim Tarihi: 25/07/2023.

- <https://www.memorial.com.tr/memorial-evinizde> Erişim Tarihi: 28/07/2023.
- <https://telemedi.biz/solutions/whitelabeled-digital-healthcare-platform-ecosystem/> Erişim Tarihi: 25/07/2023.
- [https://www.wholemedics.com.tr/?gclid=EAIaIQobChMIuYDl7Ob-\\_wIVVtnVCh1s-bQlKEAAYAAEgJkafD\\_BwE#](https://www.wholemedics.com.tr/?gclid=EAIaIQobChMIuYDl7Ob-_wIVVtnVCh1s-bQlKEAAYAAEgJkafD_BwE#) Erişim Tarihi: 28/07/2023.
- Horner, B. (2017). Healthcare Marketing in The Digital Age, <https://pyxl.com/resource/healthcare-marketingdigital-age>.
- Işık, T. (2019). Türkiye’de sağlık kurumlarında dijital dönüşüm adımları, E.Y. Altuntaş (Ed.), Sağlık Hizmetleri Uygulamalarında Dijital Dönüşüm (1. baskı) içinde (s. 11-39), Eğitim Yayınevi, Konya.
- John T. Wald, J. , Farris K. , T. ve Kotsenas, A. (2017). Managing Physicians' Medical Brand. 92, 685-686.
- Karagöz ve Çağlar, (2011). Perakende sektöründe mobil pazarlama uygulamalarına karşı tüketici davranışlarının incelenmesi, AJIT-E / Academic Journal of Information Technology, Cilt: 2, Sayı: 4, 1-17.
- Kayıkçı, M. Y. ve Bozkurt, A. K. (2018). Dijital çağda z ve alpha kuşağı, yapay zekâ uygulamaları ve turizme yansımaları, Sosyal Bilimler Metinleri, 54-64.
- Kerin, R. , Hartley, S. ve Rudelius, W. (2009). Marketing (9. baskı), México: McGraw-Hill.
- Kılıçarslan, M. (2019). Dünya da ve Türkiye’de sağlık hizmetlerinin dijital pazarlanması, Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi, (17), 1145-1149.
- Kingsnorth, S. (2019). Digital Marketing Strategy: An Integrated Approach to Online Marketing, Kogan Page Publishers.
- Kritzinger, W. T. (2017). Development of a search engine marketing model using the application of a dual strategy. The Cape Peninsula University of Technology. Doctor of Technology, Informatics in the Faculty of Informatics and Design, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Cape Town.
- Kosif, K. F. (2019). Kurumların dijital dönüşüm süreçlerinin incelenmesi: bir sağlık kurumu için öneri, (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi), İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Enformatik ABD, İstanbul.
- Llatas, C. F. , Millana, A. M., Bilbao, I. B. , Salcedo, M. T. ve Salcedo, V. T. (2017). Evaluating The Social Media Performance Of Hospitals In Spain: A Longitudinal And Comparative Study.1-11.
- Martin, W. C. , Ponder, N. ve Lueg, J. E. (2009). Price fairness perceptions and customer loyalty in a retail context. Journal of Business Research, 62(6), 588-593.
- Mathews, S. C. , McShea, M., Hanley, C. L. , Ravitz, A. , Labrique, A. B. ve Cohen, A. B. (2019). Digital health: a path to validation. NPJ Digital Medicine, 2, 1-9, <https://doi.org/10.1038/s41746-019-0111-3>.
- Merisavo, M. (2006). Effects of Digital Marketing Communication on Customer Loyalty: An Integrative Model and Research Propositions, Helsinki School of



Economics Working Papers, Helsinki.

Muhos, M., Saarela, M., Foit Jr, D. ve Rasochova, L. (2018). Management Priorities Of Digital Health Service Start-Ups İn California. 43-62.

Öksüz, B. ve Altıntaş, V. (2017). Sağlık turizminde dijital iletişim kanallarının kullanımı, Seyahat ve Otel İşletmeciliği Dergisi, 14(1): 59-75.

Özen, H. (2021). Dijital sağlık hizmetlerinin sürdürülebilir kalkınma hedefleri açısından değerlendirilmesi, OPUS © Uluslararası Toplum Araştırmaları Dergisi, S:5442- 5472.

Öztürk, K. (2019). Sağlık turizminde hasta hakları ve etik sorunsalı üzerine bir araştırma, Atılım Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı.

Peker, S. V, Giersbergen M. Y. V. ve Biçersoy, G. (2018). Sağlık bilişimi ve Türkiye’de hastanelerin dijitalleşmesi, Sağlık Akademisi Kastamonu, 3(3), 228-267.

[http://auzefkitap.istanbul.edu.tr/kitap/saglikyonetimilt\\_ao/](http://auzefkitap.istanbul.edu.tr/kitap/saglikyonetimilt_ao/) saglikturizmiyonetimi.pdf.

Polat, V. ve Omar, H. A. M. (2022). Medikal turizmde dijital pazarlama güveni ve medikal turist sadakati ilişkisi: uluslararası turistler üzerine bir araştırma, Anadolu Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 23(3), 22-42.

Seiders, K., Voss, G., Godfrey, A. ve Grewal, D. (2007). SERVCON: development and validation of a multidimensional service convenience scale. Journal of the Academy of Marketing Science, 35(1), 144-156.

Subramaniam, R. K., Singhal, A. ve Hopkinson, P. (2019). Role of Digital Marketing to Enhance Medical Tourism in Hospitals of Dubai, In 2nd International Conference on Tourism Research, 330.

Sumaedi, S., Bakti, G. M. Y., Rakhmawati, T., Astrini, N. J., Yarmen, M. ve Widianti, T. (2015). Patient loyalty model: An extended theory of planned behavior perspective (a case study in Bogor, Indonesia), Leadership in Health Services, 28(3), 245-258.

Taiminen, H. M., Karjaluo, H. (2015). The Usage of Digital Marketing Channels in SMEs, Journal Of Small Business and Enterprise Development, 22(4), 633-651.

TDK, <https://sozluk.gov.tr/> Erişim Tarihi: 19/06/2023.

Tengilimoğlu, D. ve Işık, O. (2019). Sağlık Turizmi Yönetimi.

Triemstra, J., Poepelman, R. S. ve Aror, V. (2018). Correlations Between Hospitals’ Social Media Presence And Reputation Score And Ranking: Cross-Sectional Analysis. (11).

Tosyalı, H. ve Sütçü, C.S. (2016). Sağlık iletişiminde sosyal medya kullanımının bireyler üzerindeki etkileri, Maltepe Üniversitesi İletişim Fakültesi Dergisi.

Tosyalı, H., Sütçü, C. S. ve Tosyalı, F. (2019). Patient loyalty in the hospital patient relationship: The mediating role of social media, Erciyes İletişim Dergisi, 6(1), 783-804.

- Tontuş, H. Ö. (2018). Sağlık turizmi tanıtımı ve sağlık hizmetlerinin pazarlanması ilkelere üzerine değerlendirme, *Disiplinlerarası Akademik Turizm Dergisi*, 3(1): 67-88.
- Vance, A. , Elie-Dit-Cosaque, C. ve Straub, D. W. (2008). Examining trust in information technology artifacts: The effects of system quality and culture, *Journal of Management Information Systems*, 24(4), 73-100.
- Wernhart, A. , Gahbauer, S. ve Haluza, D. (2019). eHealth and telemedicine: practices and beliefs among healthcare professionals and medical students at a medical university. *Plos One*, 14(2)xx-xx, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213067>.
- WHO, World Health Organization-a (2010). Telemedicine: Opportunities and developments in Member States. Report on the second global survey on eHealth Global Observatory for eHealth series - [https://www.who.int/goe/publications/goe\\_telemedicine\\_2010.pdf](https://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf)
- Yılmaz, H. ve Yılmaz, N. (2022). Dünyada ve Türkiye’de dijital sağlık turizmi uygulamaları, *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 9(1), 64-72.
- Yöndar Karabeyoğlu, D. (2018). Türkiye’de dijital pazarlamada marka ve tüketici ilişkisinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi.
- Yükselen, C. (2016). Pazarlama ilkeler-yönetim örnek olaylar, Detay Yayıncılık, Ankara.
- Zengin, S. ve Can, P. (2017). Hastanede dijital pazarlama. Türkiye’deki özel hastanelerin dijital pazarlama faaliyetleri ve internet sitelerinin pazarlama amaçlı kullanım analizi, 30-31. Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul.
- Zengin, B. , Ünal, A. ve Taş, M. (2019). Sosyal medyanın turistlerin satın alma kararları üzerindeki etkisi: Erzincan Kemaliye örneği. *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*, 2226-2250.

# *Bölüm 5*

## **VASKÜLER KALSİFİKASYON İLE OKSİDATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİ**

*Suat ÇAKINA<sup>1</sup>*

## 1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve/veya diabetes mellitusta önemli mortalite ile yakından ilişkili olan vasküler kalsifikasyon (VK), arter duvarında hidroksiapatit minerallerinin anormal birikimi ile karakterizedir. Oksidatif stresin (OS) VK'nin başlangıcı ve ilerlemesi üzerindeki etkisi iyi tanımlanmamıştır. Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazlar, ksantin oksidazlar, miyeloperoksidaz (MPO), nitrik oksit sentazlar (NOSs), süperoksit dismutaz (SOD) ve paraoksonazlar (PONs) reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini etkileyen ilgili faktörlerdir. Ayrıca, aşırı ROS kaynaklı OS, fosfat dengesi, vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC'ler) farklılaşması, inflamasyon, DNA hasarı ve hücre dışı matris yeniden şekillenmesi dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla VK'yi teşvik eden kritik bir aracı olarak ortaya çıkmıştır. OS, VK'nin önemli bir düzenleyicisi olduğundan, antioksidanlar yeni tedavi seçenekleri olarak düşünülebilir (Hu et al., 2021).

Kardiyovasküler yapılarda masif kalsiyum-fosfat birikiminin neden olduğu yaygın bir ektopik kalsifikasyon şekli olan vasküler kalsifikasyon (VK), kronik böbrek hastalığı (KBH), hiperkolesterolemi ve diabetes mellitus ile ilişkili kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin güçlü bir belirleyicisidir. VK'nin bir zamanlar pasif bir süreç olduğuna inanılmasına rağmen, artık VK'nin dolaşımdaki kalsifikasyon inhibitörlerine, genetik faktörlere, hormonlara ve benzerlerine yanıt olarak bir dizi hücrel sinyal yolunun dahil olduğu, tersine çevrilebilir ve yüksek düzeyde düzenlenmiş bir patofizyolojik süreç olduğu kabul edilmektedir (Hu et al., 2021; Kooman, Kotanko, Schols, Shiels, & Stenvinkel, 2014).

Oksidatif stres (OS) nükleik asitler, lipidler, proteinler ve karbonhidratlarda oksidatif hasara yol açabilir ve bu da yerel antioksidan kapasiteyi aşan reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminden kaynaklanır. Oksidan üretimi ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik, üretim ve dağılımdan kaynaklanan eksik antioksidan kapasitesinden veya endojen kaynaklardan veya çevresel stres faktörlerinden üretilen ROS miktarındaki artıştan kaynaklanabilir. Artan kanıtlar, endojen antioksidan savunma etkinliğinin azalması, yüksek ROS üretimi veya her ikisinin de diyabetik hastalarda vasküler komplikasyonların ilerlemesi ve gelişmesi için kritik olan başlıca mekanizmalar olduğunu göstermektedir. ROS dengesi karmaşık bir mekanizma tarafından kontrol edilir; uygun şekilde düzenlenmezse, aşırı ROS DNA, lipidler ve proteinlerde oksidatif hasara neden olabilir (Jeong & King, 2011; Liu, Lu, & Huang, 2010; Yamada et al., 2012).

## 2. OKSIDATIF STRES İLE VASKÜLER KALSİFİKASYON ARASINDAKİ YAKIN İLİŞKİ

VK multifaktöriyel bir hastalıktır ve aşırı OS, diyalize bağlı son dönem böbrek hastalıkları, diabetes mellitus ve hiperkolesterolemi gibi birçok kronik

hastalıkta önemli bir olay olan VK patogenezinde rol oynamaktadır (Hu et al., 2021; Kooman et al., 2014; Shioi, Ikari, & thrombosis, 2018).

OS'nin KBH patolojisinin bir uyarıcısı olduğu düşünülmektedir. KBH hastalarında hastalığın ilerlemesiyle birlikte kandaki OS biyobelirteçlerinde artışlar gözlenmiştir. KBH'li sıçanların aortlarında şu unsurlar bulunmuştur: yüksek mitokondriyal ROS üretimi, kalsiyum birikimi ve vasküler düz kas hücrelerinin (VSMC'ler), kasılma belirteç ekspresyonunun (örn. düz kas proteini 22α (SM22α) ve kalponin) azaldığı ve osteojenik belirteç ekspresyonunun (örn. runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü 2 (Runx2) ve kolajen I) arttığı osteoblast benzeri hücrelere fenotipik geçişinin artması. Ayrıca, resveratrol, tempol ve Mn(III)tetrakis (1-metil-4-piridil), porfirin pentaklorür (MnTMPyP) gibi antioksidanlar, VK'nin ilerlemesini baskıladıkları için KBH'li sıçanlarda potansiyel koruyucu etkilere sahiptir (Modaresi, Nafar, & Sahraei, 2015). Antioksidanların VK'ye karşı faydalı etkiler göstermesinin altında yatan mekanizmalar, Runx2 ve osteokalsin ekspresyonunun baskılanması ve sıçan aortundaki net OS seviyesinin azaltılması ile ilgilidir. Güçlü bir mitokondri hedefleyici antioksidan olan mitokinonun, OS'yi baskılayarak ve Keap1/Nrf2 yolağını aktive ederek VSMC'lerin apoptozunu azaltarak VK'yi hafiflettiği gösterilmiştir; bu da KBH hastalarında VK'ye karşı koruma sağlamak için kullanılabilir. Ayrıca, sıçan modellerinde yapılan daha yeni bir çalışma, KBH ve DM birlikteliğinin, her bir hastalığın ayrı ayrı predispozan etkisine kıyasla daha yüksek OS, osteoblast farklılaşması ile ilgili belirteçlerin ekspresyonu ve aortların kalifikasyonu için predispozan bir faktör olarak hareket ettiğini göstermiştir; sıçan modelleri antioksidan apocynin ile tedavi edildiğinde VK derecesi önemli ölçüde azalmıştır (Dounousi et al., 2006; Hu et al., 2021).

Diabetes mellitus (DM), insülin hormonu salgılama ve/veya kullanma yeteneğinin bozulması sonucu ortaya çıkan, yüksek kan glikoz seviyeleri ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabette gözlenen hiperglisemi, muhtemelen kemik matriks proteinlerinin yukarı regülasyonu nedeniyle VK'de sinerjik etkiler yaratabilir. İleri glikasyon son ürünlerinin (AGE) ve bunların AGE reseptörlerinin (RAGE) VSMC'lerin fenotipik olarak osteoblast benzeri hücrelere dönüşmesini teşvik ettiği ve NADPH oksidaz (NOX)-1 aracılı OS'yi artırarak diyabetle ilişkili VK'yi indüklediği öne sürülmüştür. Kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına önemli ölçüde katkıda bulunan hiperkolesterolemi, serumda total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün yükselmesi ile karakterize edilir (Kay, Simpson, & Stewart, 2016). Deneysel hiperkolesterolemili sıçanlarda süperoksit dismutazın vasküler aktivitesinin azaldığı ve damar kalsiyum birikiminin arttığı gözlenirken, antioksidan E vitamininin zararlı hiperkolesterolemik etkileri bloke ettiği gösterilmiştir. Buna ek olarak, oksitlenmiş LDL (ox-LDL) birikimi VSMC'lerde hızlanan kalsiyum birikimi için kritik öneme sahiptir. Ayrıca ox-LDL'nin VSMC'lerde osteoblast benzeri hücrelere doğru fenotipik değişiklikleri tetiklediği ortaya çıkmıştır. Bu

kanıtlar, ox-LDL'nin OS kaynaklı hasar üzerine hiperkolesterolemi ile ilişkili VK'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Dounousi et al., 2006; Modaresi et al., 2015; Shioi et al., 2018).

### 3. VASKÜLER KALSIFİKASYONA BAĞLI OKSİDATİF STRESTE ROL OYNAYAN ANA FAKTÖRLER

#### 3.1. ROS üretim sistemi

##### 3.1.1. NOX

NOX'lar, plazma membranı boyunca elektron transferi ve NADPH'den serbest radikal süperoksit üretimi için kritik olan ve VK patogeneziye katkıda bulunabilecek yedi membrana bağlı enzim grubunu (NOX1- 5 ve dual oksidaz (DUOX)1/2) oluşturur. Damar duvarındaki süperoksit anyonlarının en önemli kaynağı olarak kabul edilen vasküler NOX, transmembran alt birimi p22-phox (phox fagosit oksidazda rol oynar), sitozolik düzenleyici alt birimi (p40-phox ve p47-phox/NOX düzenleyici (NOXO)1), aktivatör alt birimi (p67-phox/NOX aktivatörü (NOXA)2, NOXA1 ve p40-phox) ve küçük bir G-proteini olan Rac'tan oluşur. NOX1-3 tarafından süperoksit üretimi büyük ölçüde aktif Rac GTPazların varlığına bağlıdır ve NOX4 aktivasyonu, ROS'un yapısal üretimi için sadece p22-phox'un katılımını gerektirirken, NOX5 ve DUOX1/2 kalsiyum ve fonksiyonel EF hand motiflerine bağlı olarak intramoleküler olarak aktive edilir (Bedard & Krause, 2007). Klinik aterosklerozu olmayan yetişkin erkeklerden oluşan bir popülasyonda, fagositik NOX aracılı süperoksit üretimi, yaş, cinsiyet ve diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri dahil olmak üzere birçok önemli karıştırıcı değişkene göre ayarlandıktan sonra bağımsız olarak koroner arter kalsifikasyonu (CAC) ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, NOX alt birimlerinin ifadesi p22-phox ve p47-phox, KBH'li sıçanlarda kalsifiye VSMC'lerde artmıştır. NOX alt birimleri NOX2, NOX4, p22-phox ve protejin disülfid izomeraz insan kalsifiye odaklarında bol miktarda ifade edilmiştir. Özellikle, NOX1'in VSMC'lerde üretilen hücre içi ROS'un ana kaynağı olduğu, çünkü NOX izoformları arasında NOX1'in VSMC'lerde baskın olduğu öne sürülmüştür (Gao, Zhou, & Hong, 2012). Kanıtlar, erken evre KBH'li sıçanların arterlerinde NOX1 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını ve buna belirgin şekilde yüksek kalsiyum birikimi ve OS'nin eşlik ettiğini göstermektedir; bunun aksine, osteojenik belirteçlerin OS ile indüklenen artmış ekspresyonu VSMC'lerde NOX1 inhibitörü tarafından ortadan kaldırılmıştır (Rastogi, Geng, Li, & Ding, 2017).

Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hücrel oksidatif sinyalizasyonun önemli bir aracı olarak kabul edilmektedir. Hücrelerdeki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> seviyesi, fizyolojik koşullar altında süperoksit anyonlarının parçalanması yoluyla NOX ve SOD dahil olmak üzere bir dizi enzim tarafından korunur; ancak bu süreç patolojik du-

rumlarda daha da kötüleşebilir. Vasküler hücrelerden üretilen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin aterosklerotik lezyonlarda OS'ye önemli bir katkıda bulunduğu gösterilmiştir ve Yüksek ROS üretiminin (özellikle H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ağırlıklı olarak kalsifiye odakların çevresinde olduğu tespit edilmiştir (Satoh, Godo, Saito, Enkhjargal, & Shimokawa, 2014; Sumimoto, 2008).

### 3.1.2. Ksantin oksidaz

Çeşitli hücre tiplerinde (örn. endotel hücreleri ve VSMC'ler) ve plazmada bulunan ksantin oksidazların, süperoksit anyonları ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üreterek OS aracılı çeşitli hastalıkların ilerlemesine katıldığı gösterilmiştir. Ksantin oksidazlar, elektron alıcısı olarak moleküler oksijen gerektiren bir süreç olan hipoksantin ksantine oksidasyonunu, atomik veya moleküler orbitalde eşleşmemiş bir elektron içeren ROS üretimi ile birlikte katalize eder. Ksantin oksidazların hücre içi OS'yi artırabildiği ve VSMC'lerin osteoblastik farklılaşmasını geliştirebildiği, ksantin oksidazların etkilerinin ise Trolox ve pirolidin-ditiyokarbamat gibi antioksidanlarla yapılan tedavilerle engellenebildiği keşfedilmiştir. Bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinolün insanlarda OS yükünü azaltarak fayda sağladığı öne sürülmüştür. OS'yi azaltmak için spesifik tedavilerde uygulanan rasyonel bir terapötik seçenektir (George & Struthers, 2009; Liu et al., 2010; Radi, Rubbo, Bush, & Freeman, 1997).

### 3.1.3. Myeloperoksidaz

Aktive monositler tarafından salgılanan mieloperoksidaz (MPO), pro-inflamatuar ve pro-oksidatif aktivitelere sahip bir heme proteinidir. MPO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve klorür substratlarından hipoklorit üretimini teşvik eder ve MPO ekspresyon seviyelerinin CAC, akış aracılı dilatasyon, karotis plağı ve karotis intima-media kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterdiğini öne sürer. Yüksek MPO seviyeleri, bozulmuş endotel hücre fonksiyonu ile ilişkili olan oksidantların üretiminin artmasına yol açmıştır. MPO'nun tripeptid inhibitörü olarak bilinen N-asetil-lisiltirosilsistein-amid'in (KYC) aort duvarında MPO'ya bağlı vasküler OS'yi azalttığı gösterilmiştir (L. Y. Cao et al., 2013; Klebanoff, 2005; Zhang et al., 2013).

### 3.1.4. Nitrik oksit sentetaz

Nitrik oksit sentaz (NOS) ailesinin üç üyesi endotelial NOS (eNOS), indüklenebilir NOS (iNOS) ve nöronal NOS (nNOS) olarak tanımlanmıştır. Artmış eNOS ifadesi, 3',5'-siklik guanozin monofosfat (cGMP) bağımlı dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) sinyal yolu aracılığıyla VSMC'lerin osteoblastik farklılaşmasını inhibe edebilir. Ayrıca, AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK)/eNOS/nitrik oksit (NO) sinyal yolunun kritik bir mekanizmasının, tip 2 diyabetli hastaları tedavi etmek ve in vitro VSMC kalsifikasyonunu önlemek için kullanılan bir ilaç olan metforminin etkisine aracılık ettiği de bil-

dirilmiştir (Kanno, Into, Lowenstein, & Matsushita, 2008; Luo, Lei, Qin, & Xia, 2014). Buna karşılık, iNOS konstitütif olarak ifade edilmez ancak VSMC'lerde inflamatuvar uyarılarla yüksek oranda indüklenebilir ve antioksidan bir flavonoid olan kuersetin, iNOS/p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla OS kaynaklı VK'de koruyucu bir rol oynar. Ayrıca, artan iNOS ifadesinin ve NO üretiminin osteoblastların farklılaşması sırasında çekirdek bağlayıcı faktör alfa-1 (Cbfa-1) ve Cbfa-1'e bağlı matris metalloproteinaz (MMP)-13 üretimini indüklediği bulunmuştur. Ek olarak, iNOS-nakavt farelerde aort dokularında MMP-9 ekspresyonunda azalma gözlenmiştir. Kalsifiye arteriyel duvarda bulunan MMP-9'un artmış ekspresyonunun VK'yi düzenlemek için teşvik edici etkiler gösterdiği kanıtlanmıştır. Dolayısıyla, iNOS'un damar duvarı yeniden şekillenmesinin hücre dışı matrisini düzenleyerek VK'nin ilerlemesinde bir uyarıcı olduğu düşünülmektedir (X. Cao et al., 2013; Soskić et al., 2011).

## 3.2. ROS eliminasyon sistemi

### 3.2.1. Süperoksit dismutaz

Metal iyonlarına bağlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD), O<sub>2</sub>'nin parçalanması sonucu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üreterek antioksidan savunma sisteminde önemli bir rol oynar. İnsanlarda SOD ailesi şu üç üyeden oluşur: sitozolik Cu/ZnSOD (SOD1), mitokondriyal MnSOD (SOD2) ve ekstraselüler Cu/ZnSOD (SOD3). Önemli antioksidanlar olarak SOD1 ve SOD2, kronik böbrek yetmezliğine neden olan sıçan aortlarında Pi-indüklü kalsiyum birikimini ve ROS üretimini azaltabilir. Diabetes mellituslu sıçanlarda AGE ile indüklenen VK'de, baskılanmış aktivitesi ve SOD1 ekspresyonu gözlemlendi, ancak bunlar SOD1'deki değişiklikler AGE reseptörlerinin bloke edilmesiyle tersine çevrilebilir. Dahası, bir SOD taklitçisi AGE kaynaklı ROS üretimini büyük ölçüde bastırmıştır (Griess, Tom, Domann, & Teoh-Fitzgerald, 2017; Jung et al., 2019). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda femoral arterin kalsifikasyonunda rol oynayan en önemli antioksidan mekanizmanın SOD1 değil SOD2 olduğu keşfedilmiştir. Başlangıçta ıstakozdan izole edilen bir karotenoid türeviden olan astaksantin, günümüzde su ürünleri yetiştiriciliği, ilaç, kozmetik ve nutrasötik endüstrileri gibi çeşitli endüstrilerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Astaksantin, antidiyabetik, immünomodülatör, antioksidan, anti-inflamatuvar, antikanser ve ultraviyole (UV) hasarına karşı koruyucu etkiler de dahil olmak üzere çeşitli yararlı biyolojik etkilere sahiptir. Astaksantin, yüksek Pi ile muamele edilmiş VSMC'lerde kalsifikasyonun erken aşamalarında SOD2'yi teşvik ederek ROS üretimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir, bu da astaksantin VK'nin potansiyel bir tedavisi olarak hizmet edebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, sadece birkaç çalışma SOD3'ün VK'nin ilerlemesi üzerindeki etkisini aydınlatmıştır (Griess et al., 2017; Hu et al., 2021; Jung et al., 2019).



### 3.2.2. Paraoksonazlar

Paraoksonaz (PON), ROS'u temizleyerek LDL oksidasyonuna ve lipid peroksidasyonunun neden olduğu oksidatif hücre hasarına karşı koruyucu etkileri olan PON1, PON2 ve PON3'ten oluşan bir protein ailesini oluşturmaktadır. PON1 ve PON3'ün aktiviteleri, her ikisinin de anti-inflamatuar işlevlere sahip HDL ile ilişkili antioksidan enzimler olduğunu göstermektedir. Ayrıca, diyabet hastalarının plazmasındaki PON1 ve PON3'ün HDL'ye bağlanmasının KAK ile güçlü ve negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hu et al., 2021; Yılmaz et al., 2013).

## 4. Vasküler kalsifikasyonda oksidatif stresin moleküler mekanizmaları

### 4.1. Fosfat dengesi

Serum inorganik fosfat (Pi) seviyesinin 2 mM/L'yi aştığı bir durum olan hiperfosfatemi, vasküler hastalıklarda ölüme önemli bir artış ve KBH hastalarında VK gelişimi ve derecesi ile yakından ilişkilidir. Normal koşullar altında serum fosfat seviyesi, diyetle alınan Pi'nin ince bağırsakta emilimini, böbrekte atılımını ve hücre içi depolarla dengelenmesini düzenleyen karmaşık mekanizmalar aracılığıyla fizyolojik bir aralıkta tutulur. Fosfatın VSMC'lere girişi iki tip III sodyum bağımlı fosfat kotransporter tarafından düzenlenir: fosfat taşıyıcı (Pit)-1 ve Pit-2. Yüksek düzeyde fosfat ile muamele edilen Pit-1 eksikliği olan hücrelerde osteojenik belirteçlerin ekspresyonunun azaldığı, kalsifikasyon düzeylerinin düştüğü ve fosfat alımının azaldığı gözlenmiştir (McGovern et al., 2013; Shao et al., 2019).

Anormal derecede yüksek fosfat seviyelerinin VSMC'lerde doza ve zamana bağlı bir şekilde kalsifikasyonu indüklediği gösterilmiştir. VSMC'lerde hücre içi fosfat alımı ve kalsifikasyon, yüksek fosfat seviyelerinin varlığında hızlanmıştır. Bu, osteojenik sinyal ekspresyonunda (osteopontin ve Runx2/Cbfa1) artış ve VSMC'nin osteokondrojenik benzeri bir fenotip edinme değişimlerini içeren bir süreçti. Bir başka çalışmada, hücrel Ca<sup>2+</sup> alımındaki artışın yüksek Pi-indüklü hücre içi OS ve VSMC kalsifikasyonu için kritik olduğu bulunmuştur (Block & Port, 2000; Hu et al., 2021).

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin, protein kinaz B (AKT) sinyalizasyonuna bağlı bir şekilde osteojenik transkripsiyon markeri Runx2'nin ekspresyonunu düzenleyerek fare VSMC'lerinin Pi-indüklü kalsifikasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin kalsifikasyonu hızlandırdığı ve düz kas hücrelerinin moleküler imzasını inhibe ettiği ve osteojenik genlerin ekspresyonunu indüklediği öne sürülmüştür. Runx2 eksikliği olan hücrelerde, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tarafından indüklenen kalsifikasyon engellenmiştir, bu da H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin bozucu etkilerinin Runx2'ye bağlı olduğunu göstermektedir. Kalsiyum birikimi, kültür ortamı H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile desteklendiğinde

Pi-indüklenmiş kalsifikasyon hücre modellerinde zamana bağlı bir şekilde önemli ölçüde artmıştır (Hu et al., 2021; Tsao et al., 2014).

Fosfat dengesi hormonal modülatörleri olan fosfatoninler, paratiroid hormonu (PTH), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) ile kofaktörü kloho ve D3 vitamini. Plazma FGF-23 düzeyleri vasküler sertlik, vasküler kalsifikasyon ve bozulmuş vasküler gevşeme ile ilişkilidir. Buna ek olarak, esas olarak vaskülatürde eksprese edilen FGF-23'ün NO'ya bağlı vazodilatasyonu azalttığı ve OS'yi desteklediği öne sürülmüştür. Fibulin-3, apuridik/apirimidinik endonükleaz 1 (APE1)/redoks faktörü-1 (Ref-1) ve Kelch benzeri eritroid hücre kaynaklı protein ile CNC homolojisi (ECH) ilişkili protein 1 (KEAP1)/NF-E2 ile ilişkili faktör 2 (NRF2)/P62 sinyali dahil olmak üzere diğer bazı moleküller OS'yi baskılayarak fosfat kaynaklı VK ile ilişkilendirilmiştir (Lee et al., 2017; Luong et al., 2018).

Önceki bir çalışma, mitokondriyal ROS ile indüklenen nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) sinyal aktivasyonunun, kronik böbrek yetmezliği olan sıçanlarda hiperfosfatemi ile indüklenen VK ve yüksek Pi ile indüklenen VSMC (sığır aortlarından türetilen birincil hücreler) kalsifikasyonunda merkezi rol oynadığını gösteren ek ipuçları sağlamıştır. Fosfat donörü  $\beta$ -gliserofosfat (BGP), NF- $\kappa$ B yolunun aktivasyonu yoluyla mitokondriyal ROS üretimini indükler (DeBerardinis, Lum, Hatzivassiliou, & Thompson, 2008; Wei, Enaka, & Muragaki, 2019). Bu,  $\kappa$ B kinaz alt birimi  $\beta$  (IKK $\beta$ ) inhibitörlerinin fosforilasyonunun artmasına, nükleer faktör  $\kappa$ B  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ) degradasyonuna ve p65'in nükleer translokasyonuna neden olur. Bununla birlikte, diğer kanıtlar Pi-indüklü VSMC (sığır aort A7r5 hücre hattı) kalsifikasyonunda vasküler NOX'a bağlı ROS üretiminin kritik bir rol oynadığını, ancak mitokondriyal ROS'un rol oynamadığını göstermiştir. Bu sonuçlardaki tutarsızlık tam olarak açıklanamamıştır; ancak olası bir neden farklı hücre tiplerindeki farklı metabolik özelliklerle ilgili olabilir. Sığır aortik A7r5 hücre hattı, aerobik glikoliz veya Warburg etkisi olarak adlandırılan düşük mitokondriyal oksidasyon kapasitesi ve yüksek glikoliz oranlarından oluşan tümör benzeri bir metabolik fenotip sergilemektedir. Buna karşılık, sığır primer VSMC'leri glikozu trikarboksilik asit döngüsü yoluyla metabolize eder ve mitokondriyal oksidasyon yoluyla daha yüksek oksijen kullanımı sergiler (DeBerardinis et al., 2008; Sutra et al., 2008; Wei et al., 2019).

#### 4.2. DNA hasarı

DNA hasar yanıtı (DDR), stres faktörlerine yanıt olarak histon varyantı H2AX ve mayotik rekombinasyon 11 homolog 1 (MRE11)-ATP-bağlayıcı kaset-ATPaz (RAD50)-fosfopeptit-bağlayıcı Nijmegen kırılma sendromu proteini 1 (NBS1) (MRN kompleksi) dahil olmak üzere çeşitli sensör proteinlerinin aktivasyonunu kolaylaştıran bir dizi aktif sinyal yolu aracılığıyla gerçekleştirilir. Histon varyantı H2AX'ın Ser-139'daki fosforlanmış formu, DNA çift iplikçik kırılmalarının (DSB'ler) varlığını gösterme özelliğinden dolayı DDR'de

merkezi bir oyuncu olarak ortaya çıkmıştır. DNA hasarının “altın standart” belirteci olarak tanımlanan  $\gamma$ H2AX, DSB’ler üzerine histon H2AX karboksi terminus fosforilasyonu ile hızla üretilir (Turinetti & Giachino, 2015).  $\gamma$ H2AX birikimi ve pro-kalsifikasyon faktörleri ALP, Runx2 ve p53 bağlayıcı proteinin aktivasyonu, VSMC’ler replikatif yaşlanmaya uğramadan önce gözlenmiş ve DNA hasarı ile VK arasında bir korelasyon olduğunu ima etmiştir. Ayrıca, VSMC’lerin osteojenik farklılaşmasının ve kalsifikasyonunun artması kalıcı DNA hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak, yakın zamanda yapılan bir çalışma, diyabeti olmayan hastalarinkine karşılaştırıldığında, diyabetli hastalarda kalsifiye popliteal damarların artmış DNA hasarı belirteçleri sergilediğini doğrulamıştır. Diyabetik kalsifiye arterlerin bulunduğu bölgelerde p21 gibi yaşlanma belirteçlerinin ifadesinin önemli ölçüde artması da artan DNA hasarının kalsifikasyon gelişimiyle ilişkili olduğuna dair güçlü bir gösterge sağlamıştır. Buna karşılık, kalsifikasyon, yaşlanma, glikoz metabolizması ve uzun ömür üzerinde bazı etkileri olan bir histon deasetilaz olan Sirtuin 1 (SIRT1), DNA hasarını iyileştirerek diyabetli hastalarda VK’ye karşı koruma sağlamıştır (Hu et al., 2021; Turinetti & Giachino, 2015).

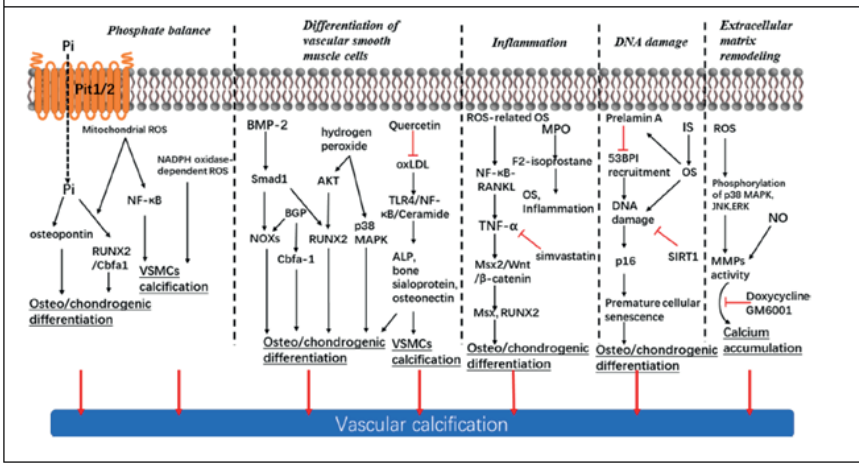
OS ile DNA hasarı arasında da pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Koroner arter hastalarında, antioksidan savunma kapasitesi ile ROS üretimi arasındaki dengenin bozulması DNA hasarını artırabilir. Yüksek ROS üretimi sadece lipid ve protein peroksidasyonunu indüklemekle kalmaz, aynı zamanda DNA kırılmaları ve nokta mutasyonları gibi DNA’da oksidatif hasarı uyarır ve telomer bütünlüğünü tehlikeye atar (Rawat, Bortolussi, Gazzin, Tiribelli, & Muro, 2018).

Nükleer lamina ailesi, nükleer zarfın altında yatan ara filament proteinlerinden, yani lamin A, C, B1 ve B2’den oluşur. Nükleer lamina ailesi transkripsiyon, DNA hasarı onarımı ve nükleer bütünlükte rol oynar. Lamin A’nın öncü proteini olan Prelamin A, proteolitik bölünme ve farnesilasyonu içeren işleme metaloproteinaz enzimi FACE1 / Zmpste24 aracılı posttranslasyonel modifikasyonlar yoluyla lamin A’yı üretir (Burke & Ellenberg, 2002; Hu et al., 2021). Prelamin A, DNA’nın hasar gördüğü bölgeye p53 bağlayıcı protein 1 (53BP1) alımını geciktirerek DNA hasarı onarımına müdahale eder. Bu nedenle, onarılamaz hücrel hasarın meydana geldiği bir domino etkisini zorlar ve hücreler sonunda p16’ya bağlı yollarla erken hücrel yaşlanmaya uğrar ve sonuçta VSMC’lerin osteojenik farklılaşmasına neden olur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, indoksil sülfat (IS) ile tedavi edilen hipertansif sıçanlardan elde edilen aortik kesitlerin kalsifiye alanlarında prelamin A ve osteoblasta özgü proteinlerin yüksek ekspresyonu gözlenmiştir. Ayrıca, VSMC’lerde bir DNA hasarı belirteci olan yüksek 8-hidroksi-2’-deoksiguanozin (8-OHdG) seviyeleri ile yansıtılan artmış OS gözlenmiştir. Tüm bu sonuçlar, OS kaynaklı DNA hasarının VK progresyonunda hayati bir mekanizma olabileceği görüşünü desteklemektedir (Burke & Ellenberg, 2002; Muteliefu et al., 2012).

## 5. SONUÇ

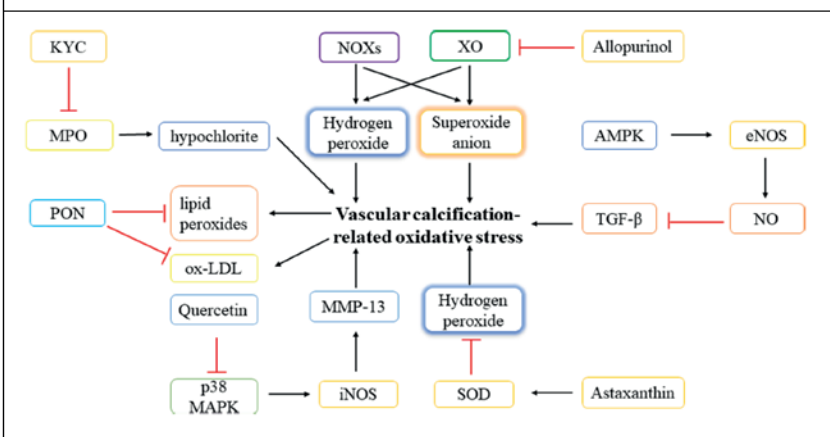
OS'nin VK ile nasıl etkileşime girdiğinin aydınlatılması, VK ve VK ile ilişkili hastalıkların patogenezi ve yönetimi konusunda kritik bilgiler sunar (Şekil 1.) (Hu et al., 2021).

Şekil 1: OS, VK riskini temel olarak aşağıdaki mekanizmalar yoluyla artırır (Hu et al., 2021)



Bu derleme, VK ve OS arasındaki ilişkiyi aydınlatmak ve antioksidanların VK ve VK ile ilişkili hastalıkların tedavisindeki iyileştirici rolünü vurgulamak için OS'nin VK başlangıcını ve ilerlemesini nasıl etkilediğine dair bazı önemli mekanizmalara ve ROS üretimi ve ortadan kaldırılmasında yer alan bazı faktörlere odaklanmaktadır (Şekil 2.) (Hu et al., 2021).

Şekil 2: OS'yi indükleyen ve ortadan kaldıran birçok faktör VK patogenezi ve progresyonu ile ilişkilidir (Hu et al., 2021).



OS'nin VK oluşumu ve gelişimindeki merkezi rolü göz önüne alındığında, temel düzenleyici mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına artan bir önem verilebilir. VK'nin ilerlemesinde kilit bir mekanizma olan hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesi, VK'nin gelişimini geciktirmeyi ve klinik sonuçları iyileştirmeyi amaçlayan müdahaleler için bir hedef olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, hücre dışı matris yeniden şekillenmesi ve OS hala tam olarak anlayamamıştır ve OS koşulları altında VK indüksiyon mekanizmalarının nasıl değiştiğini araştırmak hastalık tedavisi için avantajlıdır. Dahası, çabalar aynı zamanda kolayca bulunabilen OS kaynaklı VK belirteçlerini keşfetmeye odaklanmıştır. klinik uygulamada tespit edilmiştir. Birçok hastalıkta yer alan patolojik bir süreç olarak hastalıklar, hastaya özgü hastalık durumlarında VK gelişimi çok anlamlı bir çalışma konusudur çünkü yeni antioksidanlar arayışı VK gelişiminde OS'ye karşı mücadele devam eden bir süreçtir.

## KAYNAKÇA

- Bedard, K., & Krause, K. H. (2007). The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 87(1), 245-313. doi:10.1152/physrev.00044.2005
- Block, G. A., & Port, F. K. (2000). Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *American Journal of Kidney Diseases*, 35(6), 1226-1237. doi:https://doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70064-3
- Burke, B., & Ellenberg, J. (2002). Remodelling the walls of the nucleus. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 3(7), 487-497. doi:10.1038/nrm860
- Cao, L. Y., Soler, D. C., Debanne, S. M., Grozdev, I., Rodriguez, M. E., Feig, R. L., Korman, N. J. (2013). Psoriasis and cardiovascular risk factors: increased serum myeloperoxidase and corresponding immunocellular overexpression by Cd11b(+) CD68(+) macrophages in skin lesions. *Am J Transl Res*, 6(1), 16-27.
- Cao, X., Li, H., Tao, H., Wu, N., Yu, L., Zhang, D., Zhu, Q. (2013). Metformin Inhibits Vascular Calcification in Female Rat Aortic Smooth Muscle Cells via the AMPK-eNOS-NO Pathway. *Endocrinology*, 154(10), 3680-3689. doi:10.1210/en.2013-1002
- DeBerardinis, R. J., Lum, J. J., Hatzivassiliou, G., & Thompson, C. B. (2008). The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metabolism*, 7(1), 11-20. doi:https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.002
- Dounousi, E., Papavasiliou, E., Makedou, A., Ioannou, K., Katopodis, K. P., Tselepis, A., Tsakiris, D. (2006). Oxidative Stress Is Progressively Enhanced With Advancing Stages of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 48(5), 752-760. doi:https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.08.015
- Gao, H.-M., Zhou, H., & Hong, J.-S. (2012). NADPH oxidases: novel therapeutic targets for neurodegenerative diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(6), 295-303. doi:https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.03.008
- George, J., & Struthers, A. D. (2009). Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress. *Vasc Health Risk Manag*, 5(1), 265-272. doi:10.2147/vhrm.s4265
- Griess, B., Tom, E., Domann, F., & Teoh-Fitzgerald, M. (2017). Extracellular superoxide dismutase and its role in cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 112, 464-479. doi:https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.013
- Hu, C.-T., Shao, Y.-D., Liu, Y.-Z., Xiao, X., Cheng, Z.-B., Qu, S.-L., Zhang, C. (2021). Oxidative stress in vascular calcification. *Clinica Chimica Acta*, 519, 101-110. doi:https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.04.012
- Jeong, I. K., & King, G. L. (2011). New perspectives on diabetic vascular complications: the loss of endogenous protective factors induced by hyperglycemia. *Diabetes Metab J*, 35(1), 8-11. doi:10.4093/dmj.2011.35.1.8

- Jung, C.-H., Kim, E. M., Song, J.-Y., Park, J. K., Um, H.-D. J. E., & Medicine, M. (2019). Mitochondrial superoxide dismutase 2 mediates  $\gamma$ -irradiation-induced cancer cell invasion. *51*(2), 1-10.
- Kanno, Y., Into, T., Lowenstein, C. J., & Matsushita, K. (2008). Nitric oxide regulates vascular calcification by interfering with TGF- $\beta$  signalling. *Cardiovascular Research*, *77*(1), 221-230. doi:10.1093/cvr/cvm049
- Kay, A. M., Simpson, C. L., & Stewart, J. A. (2016). The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. *Journal of Diabetes Research*, 2016. doi:10.1155/2016/6809703
- Klebanoff, S. J. (2005). Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol*, *77*(5), 598-625. doi: 10.1189/jlb.1204697
- Kooman, J. P., Kotanko, P., Schols, A. M. W. J., Shiels, P. G., & Stenvinkel, P. (2014). Chronic kidney disease and premature ageing. *Nature Reviews Nephrology*, *10*(12), 732-742. doi:10.1038/nrneph.2014.185
- Lee, K. M., Lee, E. O., Lee, Y. R., Joo, H. K., Park, M. S., Kim, C.-S., Jeon, B. H. J. I. j. o. m. s. (2017). APE1/Ref-1 inhibits phosphate-induced calcification and osteoblastic phenotype changes in vascular smooth muscle cells. *18*(10), 2053.
- Liu, H., Lu, Q., & Huang, K. (2010). Selenium suppressed hydrogen peroxide-induced vascular smooth muscle cells calcification through inhibiting oxidative stress and ERK activation. *J Cell Biochem*, *111*(6), 1556-1564. doi:10.1002/jcb.22887
- Luo, S., Lei, H., Qin, H., & Xia, Y. (2014). Molecular Mechanisms of Endothelial NO Synthase Uncoupling. *Current Pharmaceutical Design*, *20*(22), 3548-3553. doi:http://dx.doi.org/10.2174/13816128113196660746
- Luong, Trang T. D., Schelski, N., Boehme, B., Makridakis, M., Vlahou, A., Lang, F., Voelkl, J. (2018). Fibulin-3 Attenuates Phosphate-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Inhibition of Oxidative Stress. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *46*(4), 1305-1316. doi:10.1159/000489144
- McGovern, A. P., de Lusignan, S., van Vlymen, J., Liyanage, H., Tomson, C. R., Gallagher, H., Jones, S. J. P. o. (2013). Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. *8*(9), e74996.
- Modaresi, A., Nafar, M., & Sahraei, Z. (2015). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, *9*(3), 165-179.
- Muteliefu, G., Shimizu, H., Enomoto, A., Nishijima, F., Takahashi, M., & Niwa, T. (2012). Indoxyl sulfate promotes vascular smooth muscle cell senescence with upregulation of p53, p21, and prelamin A through oxidative stress. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, *303*(2), C126-C134. doi:10.1152/ajp-cell.00329.2011
- Radi, R., Rubbo, H., Bush, K., & Freeman, B. A. (1997). Xanthine Oxidase Binding to Glycosaminoglycans: Kinetics and Superoxide Dismutase Interactions of Immobilized Xanthine Oxidase-Heparin Complexes. *Archives of Biochemistry*

and Biophysics, 339(1), 125-135. doi:<https://doi.org/10.1006/abbi.1996.9844>

- Rastogi, R., Geng, X., Li, F., & Ding, Y. (2017). NOX activation by subunit interaction and underlying mechanisms in disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10. doi:10.3389/fncel.2016.00301
- Rawat, V., Bortolussi, G., Gazzin, S., Tiribelli, C., & Muro, A. F. (2018). Bilirubin-induced oxidative stress leads to DNA damage in the cerebellum of hyperbilirubinemic neonatal mice and activates DNA double-strand break repair pathways in human cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. doi:10.1155/2018/1801243
- Satoh, K., Godo, S., Saito, H., Enkhjargal, B., & Shimokawa, H. (2014). Dual roles of vascular-derived reactive oxygen species—With a special reference to hydrogen peroxide and cyclophilin A—. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 73, 50-56. doi:<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2013.12.022>
- Shao, B., Zelnick, L. R., Wimberger, J., Himmelfarb, J., Brunzell, J., Davidson, W. S., Heinecke, J. W. (2019). Albuminuria, the High-Density Lipoprotein Proteome, and Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39(7), 1483-1491. doi:10.1161/atvbaha.119.312556
- Shioi, A., Ikari, Y. J. o. a., & thrombosis. (2018). Plaque calcification during atherosclerosis progression and regression. 25(4), 294-303.
- Soskić, S. S., Dobutović, B. D., Sudar, E. M., Obradović, M. M., Nikolić, D. M., Djordjevic, J. D., . . . Isenović, E. R. (2011). Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and its Potential Role in Insulin Resistance, Diabetes and Heart Failure. *Open Cardiovasc Med J*, 5, 153-163. doi:10.2174/1874192401105010153
- Sumimoto, H. (2008). Structure, regulation and evolution of Nox-family NADPH oxidases that produce reactive oxygen species (*FEBS Journal* (2008) 275, (3249-3277)). *The FEBS journal*, 275, 3249-3277. doi:10.1111/j.1742-4658.2008.06488.x
- Sutra, T., Morena, M., Bargnoux, A.-S., Caporiccio, B., Canaud, B., & Cristol, J.-P. (2008). Superoxide production: A procalcifying cell signalling event in osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells exposed to calcification media. *Free Radical Research*, 42(9), 789-797. doi:10.1080/10715760802400766
- Tsao, C. W., Pencina, K. M., Massaro, J. M., Benjamin, E. J., Levy, D., Vasan, R. S., Mitchell, G. F. (2014). Cross-sectional relations of arterial stiffness, pressure pulsatility, wave reflection, and arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(11), 2495-2500. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303916
- Turinetto, V., & Giachino, C. (2015). Multiple facets of histone variant H2AX: a DNA double-strand-break marker with several biological functions. *Nucleic Acids Research*, 43(5), 2489-2498. doi:10.1093/nar/gkv061
- Wei, R., Enaka, M., & Muragaki, Y. (2019). Activation of KEAP1/NRF2/P62 signaling alleviates high phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells by suppressing reactive oxygen species production. *Scientific Reports*, 9(1). doi:10.1038/s41598-019-46824-2



- Yamada, S., Taniguchi, M., Tokumoto, M., Toyonaga, J., Fujisaki, K., Suehiro, T., Kitazono, T. (2012). The antioxidant tempol ameliorates arterial medial calcification in uremic rats: Important role of oxidative stress in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(2), 474-485. doi:<https://doi.org/10.1002/jbmr.539>
- Yılmaz, N., Simsek, N., Aydın, O., Yordan, E., Aslan, S., Eren, E., Büyükbas, S. (2013). Decreased paraoxonase 1, arylesterase enzyme activity, and enhanced oxidative stress in patients with mitral and aortic valve insufficiency. *Clinical Laboratory*, 59(5-6), 597-604. doi:10.7754/Clin.Lab.2012.120629
- Zhang, H., Xu, H., Weihrauch, D., Jones, D. W., Jing, X., Shi, Y., Pritchard, K. A. (2013). Inhibition of myeloperoxidase decreases vascular oxidative stress and increases vasodilatation in sickle cell disease mice [S]. *Journal of Lipid Research*, 54(11), 3009-3015. doi:<https://doi.org/10.1194/jlr.M038281>



# *Bölüm 6*

## **HEMANJİOMLAR VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

*Ayşe İrem İSKENDEROĞLU<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Op. Dr. Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Uzmanı, İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, İstanbul/Türkiye Orcid ID: 0000-0003-2972-0506

### **Patogenez - Epidemiyoloji:**

Hemanjiomlar; hızlı büyüyen, yavaş gerileyen ve hiçbir zaman tekrarlamayan endotelial tümörlerdir. Çocukluk yaş grubunun en sık gözlenen benign tümörleridir. Zamanında doğmuş bebeklerde %1,1-2,6 oranında görülürken; bu oran 1 yaşında %10-12 olarak bildirilmektedir. Prematür bebeklerde ise sıklık, zamanında doğan bebeklere göre daha fazladır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kızlarda erkeklerden 3-5 kat daha sık görülür.

Hemanjiomlar en sık sırasıyla kraniyofasyal bölgede (%60), gövdede (%25) ve ekstremitelerde (%15) görülmektedir. Kutanöz hemanjiomların %80'i tek iken %20 kadarında birden fazla lezyon vardır. Bu lezyonlara genellikle diğer organ sistemlerinde özellikle de karaciğerde eşlik eden tümörler bulunmaktadır. Daha nadir olarak da ekstrakutanöz hemanjiomlar kutanöz hemanjiomların yokluğunda da görülebilir.

Hemanjiomlar genellikle doğumdan yaklaşık iki hafta sonra açığa çıkarlar. Derin veya subkutanöz lezyonlar infant birkaç aylık olana kadar fark edilmeyebilir.

Hemanjiomların yaşam döngülerinde 3 evre mevcuttur; hızlı büyüme dönemi (1 yaşa kadar), gerileme dönemi (1 ile 5 yaş arası) ve tam gerileme dönemi (5yaş ve üzeri).

Hemanjiomları patolojik olarak incelediğimizde hızlı büyüme ve gerileme döneminde farklı histolojik özellikler gösterdikleri dikkati çekmektedir. Hızlı büyüme döneminde hemanjiomlarda lümen oluşturan ya da lümen oluşumu olmaksızın hızlı bir şekilde bölünen endotel hücreleri dikkati çekmektedir.

Bu dönemde bazal membranda da multilaminasyon gözlenmektedir. Gerileme döneminde ise vasküler lümende genişleme, endotel hücrelerinde düzleşme ve fibröz doku depolanması ile hemanjiomların lobüler bir yapı oluşturduğu gözlemlenir. Tam gerileme döneminde ise az sayıda kapiller benzeri yapılar ve bunu drene eden düzleşmiş endotel hücreleri, perisit, fibroblast, interstisyel hücreler ve mast hücrelerinin olduğu gözlemlenmektedir. Olağan patolojik incelemeler dışında hemanjiomların yapısını daha iyi anlayabilmek için yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda hemanjiomların tüm aşamalarında endotel hücrelerinde CD31, von Willebrand faktör ve ürokinaz belirlendiği saptanmıştır. Büyüme çağında endotel hücreleri ve perisitlerde proliferen olan hücre nükleer antijeni belirlenmektedir ve bu belirlenmenin de hücre döngüsü ile orantılı olduğu dikkati çekmektedir. Damar gelişiminde önemli etkileri olan Tip IV kollejenaz ve matriks metalloproteinazlar da benzer şekilde hemanjiomlarda belirlenmektedir.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) proliferen olan hemanjiomlarda belirgin olarak gözlemlenirken, temel fibroblast büyüme faktörü büyüme ve gerileme fazında saptanmaktadır. Çoğalmakta olan endotel hücrelerinde aynı zamanda E-selektin ve düz kas hücresi ve makrofajlarda monosit

kemoatraktan protein-1'de belirlendiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Anjiogenez inhibitörü olan doku metalloproteinaz inhibitörlerinin ise gerileme fazında belirlendiği saptanmıştır.

Beyin, retina, plasenta ve endonöryum gibi kan-doku bariyerinde olan mikrovasküler endotelde belirlenen bir glukoz taşıyıcısı olan GLUT1'in hemanjiomlarda saptanmasına karşın, vasküler anomaliler, piyojenik granülom, granülasyon dokusu ve birçok tip hemanjioendotelomada belirlenmediği; hemanjiomun her evresinde saptanan özgül bir belirteç olduğu bildirilmektedir.

### **Klinik Bulgular ve Doğal Öykü:**

Hemanjiomlar heterojen bir kliniğe sahiptir, yerleşim yerlerine, büyüklüklerine, yüzeysel ya da derinde oluşlarına, hücre çoğalması açısından evrelerine göre farklı özellikler sergilemektedirler. Hemanjiomların yaklaşık %50- 60'ı baş boyun bölgesinde, %25'i gövdede, %15'i ekstremitelerde yerleşmektedir. Hemanjiomların yaklaşık %55'i doğumda mevcuttur. Bununla birlikte çoğu kez yaşamın ilk haftaları içinde belirginleşir. Başlangıç döneminde eritem, telenjektazi, soluk plaklar şeklinde öncü lezyonlar halinde belirlenirken ilerleyen dönemde tipik hemanjiom görüntüsü oluşabilir. Bu erken bulgular pigment anomalileri, vasküler malformasyonlar ve travmatik ekimozlar ile karışabilmektedir. Hemanjiomlar yüzeysel, derin ve karma tipte olabilir. Yüzeysel hemanjiomlar canlı kırmızı renkte, keskin sınırlı plak ya da nodül şeklindedir. Derin hemanjiomlar ise normal cilt renginde veya hafif mavi- mor renkte, sınırları tam belirgin olmayan lezyonlardır. Bu lezyonu besleyen ya da drene eden damarlar görülebilir. Bu tip hemanjiomlarda bebek ağladığında renk koyulaşması ve çap artışı görülebilir. Bu tip görünümde olan hemanjiomlar 'kavernöz hemanjiomlar' olarak isimlendirilmişlerdir.

İlk kez 1938 yılında Lister tarafından hemanjiomlarda büyüme ve bunu izleyen bir gerileme dönemi olduğu tanımlanmıştır. Yüzeysel hemanjiomlarda genellikle hızlı büyüme 6-8 ay kadar sürerken, derin yerleşimli olan hemanjiomlarda bu süre 12-14 aya kadar hatta bazı olgularda 24 aya kadar uzama gösterebilmektedir. Böylece gergin, kabarık ve parlak kırmızı görüntü oluşur. Gerileme aşamasının ne zaman başlayacağını baştan kestirebilmek güç olmakla birlikte ortalama olarak ikinci yaşta başlar. Ancak daha erken ya da geç görülebilir. Gerileme döneminde ilk bulgu olarak parlak kırmızı renk kaybolur, mat ve morumsu bir renk dikkati çekmeye başlar.

Lezyonun merkezinden başlayan renk solması, basıklaşması, yumuşaması ilerleyen dönemlerde çevreye doğru yayılır. Bu süreç oldukça uzun sürer ve 5-7 yıl kadar devam edebilir. Yaklaşık olguların %20-40'ında ciltte rezidüel değişiklikler kalır. Burun ucu, dudak ve parotis bölgesinde yerleşim gösteren hemanjiomlarda involüsyon daha yavaş olmaktadır.

Konjenital hemanjiomlar doğumda en büyük boyutuna ulaşmış, hızlı bü-

yüme fazını göstermeyen vasküler tümörleri ifade etmektedir ve infantil hemanjiomlardan farklı davranış sergilemektedir. Bu tip hemanjiomlar baş ve dudak köşesinde görülürler. Daha morumsu renktedirler. Konjenital hemanjiomların hızlı gerileme gösteren, gerileme göstermeyen olmak üzere iki farklı alt grubu tanımlanmıştır. Mulliken ve Enjolras'a göre infantil hemanjiomlarda glukoz taşıyıcı 1 proteini pozitifken, konjenital hemanjiomlarda bu protein saptanamamaktadır.

Hemanjiomlar çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Yerleşim yerleri oluşabilecek komplikasyonların önceden tahmin edilmesini sağlar. Yerleşim yerleri dikkate alınarak hastaların gelişebilecek komplikasyonlar açısından dikkatle izlenmesi gereklidir. Çünkü yaşamsal öneme sahip yapılarda basılara neden olabilirler.

Hemanjiomlarda yerleşim yerlerine göre oluşabilecek komplikasyonlara bakacak olursak; orbita komşuluğunda gelişen hemanjiomlar görüşü engelleyerek ya da göz küresinde itilmelere neden olarak çeşitli görme problemlerine neden olur. Kalıcı görme kayıpları 2 hafta kadar kısa sürede gelişebileceğinden riskli bebeklerin ilk gören hekim tarafından tanımlanması oldukça önemlidir. Perioküler hemanjiomların çoğu kozmetik problemlere neden olurken önemli bir yüzdesinde de görmeyi etkileyen oftalmik komplikasyonlar tanımlanmaktadır. Göz kapağında çekilme, kapanma ve şaşılığa neden olan ambliyopi, pitozis, gözün kitle nedeniyle itilerek yer değiştirmesi, astigmatizm ve optik sinire bası orbital yerleşimli hemanjiomlarda gözlenen başlıca komplikasyonlardır.

Hemanjiomlar dış kulak yolunu tıkayarak sık otit gelişimine sebep olabilmektedir. Ayrıca oluşan iletim kaybı nedeniyle konuşma bozuklukları görülmektedir. Lumbosakral hemanjiomlarla spinal anomaliler birlikte görülebilmektedir. Bu bebeklerde medulla spinaliste gerilme, kalıcı nörolojik hasarlar, lipomeningomyelose rapor edilmiştir. Lumbosakral hemanjiomlarda imperfore anüs, rektal fistül, renal anomali, anormal genitalya ve diğer spinal kord anomalileri de gözlenebilmektedir. Sakral yerleşimli hemanjiomlarla birlikte sakral kemik anomalileri ve cilt parçası (skin tag) da rapor edilmiştir. Lumbosakral yerleşimli hemanjiomlarda başlangıçta nörolojik kayıp olmasa da nörolojik bulgular yakından izlenmeli ve kalıcı sekel oluşmadan cerrahi girişim planlanmalıdır. Ayrıca perine ve anal bölgeye yerleşen hemanjiomlar sürtünme nedeniyle ülserasyon ve enfeksiyonlara yatkındırlar. Gaita ile bulaşan bölgelelerin bakımı aileye anlatılmalıdır. Hava yoluna yerleşen hemanjiomlar proliferatif fazda obstrüksiyona neden olabilirler. Yine subglottik yerleşimli lezyonlar horlamaya, stridora neden olur ve bebek 6-12 hafta olduğunda hızla büyüyerek solunum yetmezliğine neden olmaktadır. Bu bebeklerin yaklaşık yarısında kutanöz hemanjiomlar da görülmektedir. Bu nedenle burun solunumu yapan bir bebekte kutanöz hemanjiom da varsa mutlaka hava yolunun direkt incelenmesi önerilmektedir. Yine çene, dudak, mandibula ve boyun bölgesinde büyük hemanjiomları olan hastalar yakından izlenmelidir. Çünkü bu olgu-

ların %60'ında hava yollarında asemptomatik hemanjiomlar bulunmaktadır.

Multipl kutanöz hemanjiomlar (diffüz hemanjiomatozis) ve büyük faysal hemanjiomlar visseral hemanjiomlarla birlikte olabilir. Bu nedenle çok sayıda kutanöz hemanjiomu olan bebekler visseral hemanjiomun bulgu ve belirtileri açısından dikkatli bir şekilde gözlemlenmelidir.

Visseral hemanjiomlar yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olabileceklerinden dolayı bu olgularda abdominal USG, doppler USG ile inceleme yapılmalı ve ayırıcı tanıya gidilmelidir. Örneğin karaciğerdeki lezyonlarda yüksek akımlı kalp yetmezliği ve anemi gelişme riskinin fazla olması nedeniyle karaciğerde saptanan lezyonların vasküler malformasyonlardan farklı prognostik özellikleri nedeniyle mutlaka ayırt edilmeleri gerekmektedir. Hemanjiomlar birçok organ sistemini etkileyerek agresif yaklaşımların uygulanmasına neden olur.

### **Hemanjiomlara Eşlik Eden Sendromlar:**

Hemanjiomlar birçok sendroma eşlik edebilmektedir. Hemanjiomların birlikte olduğu sendromlara bakacak olursak baş ve boyundaki yaygın hemanjiomlarda aort koarktasyonu, ventral orta hat defektleri ve merkezi sinir sistem anomalileri tanımlanmıştır. Frieden ve Cohen ise buna benzer anomalilerin eşlik ettiği PHACE(S) sendromunu tanımlamışlardır. Bu sendromda posterior fossa malformasyonları, servikofasyal bölge hemanjiomları, arteriyel anomaliler, aort koarktasyonu ve kardiyak anomaliler, göz anomalileri, orta hat sternal yarık defektleri bulunmaktadır. Olguların %90'ı kızdır. Bu anomalinin gestasyonun 8. ve 10. Haftalardaki gelişimsel defekt nedeniyle olduğu düşünülmektedir. PHACES sendromlu olgularda Dandy-Walker malformasyonu en sık gözlenen beyin anomalisidir. Ayrıca bu olgularda posterior fossa kisti, serebellar vermis hipoplazisi, 4.ventrikülde kistik dilatasyon tanımlanmıştır. Arteriyel anomalilerden baş boyun bölgesinde internal karotid arter dallarında anevrizma ve anomaliler oldukça yaygındır. Merkezi sinir sistemi ve arteriyel anomalilere bağlı olarak epileptik nöbetler ve gelişme geriliği saptanmaktadır. Aort koarktasyonu dışında ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus gibi kardiyak anomaliler bildirilmektedir. Göz anomalileri olarak artmış damarlanma, mikroftalmi, konjenital katarakt ve optik sinir hipoplazisi tanımlanmıştır. PHACE(S) sendromu nadir görülmekle birlikte sekelleri ciddidir bu nedenle segmental fasyal hemanjiomu olan çocuklar bu açıdan multidisipliner olarak yakın takibe alınmalıdır.

Tablo 1 Çocukluk Çağı Hemanjiomlarında Lokalizasyona Göre Eşlik Eden Riskler

Anatomik lokalizasyon, morfoloji	Eşlik eden risk
Büyük segmental fasyal	PHACE sendromu
Nazal, kulak, büyük fasyal (özellikle belirgin dermal komponenti varsa)	Kalıcı skar ve şekil bozukluğu
Periorbital ve retrobulber	Oküler aks oklüzyonu, astigmatizm, ambliyopi, göz yaşı kanalında tıkanıklık
Sakal bölgesinde, segmental ve çenenin merkezinde	Hava yolu tıkanıklığı
Perioral, dudak	Ülserasyon, şekil bozukluğu
Lumbosakral bölge	Tedheret kord, genitoüriner anomali
Perianal, aksilla, boyun, perioral	Ülserasyon
Multipl hemanjiomlar	Organ tutulumu (yüksek oranda kalp yetmezliği riski ile özellikle karaciğer, gastrointestinal kanal tutulumu)

Hemanjiomlu olgularda görülen diğer bir sendrom da ilk kez 1940 yılında tanımlanan infantil vasküler tümörlere bağlı olarak trombositopeni, hemolitik anemi ve tüketim koagülopatisi ile karakterize olan Kasabach- Merritt sendromudur. Bu tüketim koagülopatisi hemanjiom içindeki endotel defektine bağlı trombosit aktivasyonuna, trombositlerin fibrinle tromboz oluşturmaya, koagülasyon faktörlerinin harcanmasına bağlı azalması şeklinde gelişmektedir. Genellikle geniş retroperitoneal hemanjiomlarla birlikte rapor edilmiştir. Eskiden basit hemanjiomlara eşlik ettiği sanılmakta iken günümüzde bu sendromun çoğunlukla kaposiform hemanjioendotelyoma ve tufted anjioma bağlı olduğu tanımlanmıştır. İnfantil hemanjiomlara bağlı Kasabach-Merritt sendromu tüm olguların yaklaşık olarak %23'ünü oluşturmaktadır.

Kasabach-Merritt sendromu tipik olarak küçük süt çocuklarında tanımlanmıştır, olguların %80'den fazlası bir yaşın altındadır. Hastaların yarısında doğumda vasküler cilt lezyonu fark edilmektedir. En sık üst ekstremitelerde, gövde ve retroperitoneal bölgedeki vasküler lezyonlarda Kasabach-Merritt sendromu tanımlanmaktadır. Baş -boyun, karaciğer ve dalakta yerleşen lezyonlarda daha az sıklıkta görülmektedir. Kasabach- Merritt sendromuna neden olan lezyonlar genellikle tek, büyük ve hızlı büyüme özelliğindedir. Lezyonlar cilt altında ya da derin dermiste olabilir. Sık görülen özellikler purpura, ödem, endurasyon ve ilerleyici ekimotik sınırlardır. Bu özellikler genel hemanjiomlardan farklıdır. Kalp yetmezliği özellikle vasküler lezyonun görülmediği durumlarda ilk başvuru yakınması olabilir. Kasabach-Merritt sendromunda mortalite oranı %10-37 arasında bildirilmektedir. Laboratuvar bulgularında trombositopeni, anemi ve hipofibrinojenemi görülmektedir. Doppler ultrasonografide yüksek akımlı lezyonlar saptanır. Prognoz lezyonun invazyon derinliğine, anatomik bölge ve büyüklüğüne göre değişmektedir. Bu olgularda ölüm nedeni kanama, vital yapılara invazyon, kalp yetmezliği ve sepsistir. Yerleşim yerleri arasında



retroperitoneal bölge en kötü prognoza sahiptir. Tedavisinde multidisipliner yaklaşım gereklidir. Tıbbi, cerrahi ve lokalize tedavilerin beraber uygulanması ağır koagülopatili hastalarda gerekli olmaktadır. Hematolojik değerler dikkatle izlenmelidir. Eritrosit, taze donmuş plazma, kriyopresipitat transfüzyonları ile ani kanamaya engel olmak veya komplikasyonları azaltmak amaçlanır. Fazla verilen trombositler olayın da ha hızlı seyretmesine neden olmaktadır. Tıbbi tedavi, yüksek doz kortikosteroidler, antifibrinolitikler ve tümör büyümesini azaltan ve veya durduran kemoterapi ilaçlarını içerir. Alfa interferon anjiogenik bir protein olan bFGF'yi baskılayarak anjiogenezisi inhibe eder ve yaşamsal tehlikesi olan çocuklarda Kasabach-Merritt tedavisinde kullanılmaktadır. İnterferon kullanımına bağlı ciddi nörolojik komplikasyonlar görülmüştür. Spastik dipleji, çocuklarda bu tedaviye bağlı komplikasyonlar arasında en ağır olanıdır. Ayrıca ateş, lökopeni, immün sendrom, karaciğer transaminazlarında artma ve nefrotik sendrom gibi farklı yan etkiler bilinmektedir. Cerrahi eksizyon ve embolizasyon hastanın izleminde yararlı olabilir. Geniş cerrahi eksizyon teorik olarak yararlıdır. Bu hastalarda multidisipliner ekibin erken dönemde tedaviyi planlaması önemlidir.

#### **Ayırıcı Tanı:**

Fin, Mulliken ve Glowacki'nin oluşturduğu rehber göre vasküler anomalilerin %90'ında sadece öykü ve fizik inceleme ile tanı koymak mümkündür. Olguların küçük bir kısmında ise tanı şüphelidir. Bazı durumlar ise hemanjiomlara benzerlik gösterebilir. Bazı hemanjiom öncülü lezyonlar nevüs anemikus ya da kapiller malformasyonlar gibi vasküler anomalilerle karışabilmektedir. Klinik gözlemler ile stabil kalan bu lezyonlarla hemanjiomların ayırt edilebilmesi mümkündür. Küme şeklinde anjiomlar (tufted anjioma), kaposiform hemanjioendotelyoma ve hemanjioperisitoma gibi diğer vasküler tümörler yaygın hemanjiomlarla karışabilmektedir.

Lenfatik ve venöz malformasyonlar bazen derin hemanjiomlarla karışabilir. Derin hemanjiomlar infantil myofibromatozis, fibrosarkom, rabdomyosarkom, nöroblastom, nazal gliom ve lipoblastoma gibi daha az görülen yumuşak doku tümörleri ile karışabilmektedir. İnvaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda yardımcı olmakla birlikte ayırıcı tanının yapılamadığı durumlarda kitlenin eksizyonu gerekebilir.

Tablo 2 Hemanjiomların Ayırıcı Tanısı

Diğer Vasküler Anomaliler ve Tümörler
Kapiller malformasyon
Venöz malformasyon
Lenfatik malformasyon
Arteriyovenöz malformasyon
Konjenital hemanjiomlar
Lobüler kapiller hemanjiom (pyojenik granülom)
Küme şeklinde hemanjiom
İğsi hücreli hemanjioendotelyoma
Kaposiform hemanjioendotelyoma
Fibrosarkom
Rabdomyosarkom
Miyofibromatozis
Nazal glioma
Ensefalosel
Lipoblastoma
Dermatofibrosarkoma protuberans ve dev hücreli fibroblastom
Nörofibrom

### Görüntüleme Çalışmaları:

Hemanjiomlu olgularda zaman zaman radyolojik incelemelerin yapılmasına gerek duyulmaktadır. Bu olguların belirlenmesi gereksiz radyolojik incelemelerden kaçınılmasını sağlayacaktır. Tipik cilt hemanjiomları için radyolojik incelemeye gerek duyulmamaktadır. Radyolojik tetkikler hemanjiom, vasküler malformasyon ve diğer yumuşak doku tümörlerinin ayırımında yardımcıdır. USG derin hemanjiomların diğer yumuşak doku kitlelerinden ayrılmasını sağlar. Doppler USG ayırıcı tanıda tercih edilecek yöntem olup hemanjiomlarda yüksek damar dansitesi, değişken ekojenite, yüksek akım ve düşük direnç beklendiği bildirilmektedir. Çok sayıda cilt hemanjiomu olan çocuklarda abdominal USG önerilmektedir. Dörtten fazla hemanjiom varsa beyin dokusu taranmalıdır. BT ve MRI lezyonun yaygınlık derecesini gösterir. Geniş baş-boyun hemanjiomlarında solunum yoluna bası düşünülüyorsa, spinal ya da perianal bölgeye komşu hemanjiomlarda ayrıntılı görüntüleme gereklidir. Anjiyografi embolizasyon planlanıyorsa yapılmalıdır.

### Tedavi Prensipleri:

Çok farklı klinik seyir göstermeleri nedeniyle hemanjiomların tedavisi tartışmalıdır. Bazı hekimler tarafından hemanjiomların tedavisinde agresif yaklaşımlar tercih edilirken bazılarınca da involüsyona uğramaları nedeniyle takip ya da daha az agresif tedavi yöntemleri tercih edilmektedir.

**Gözlem:**

Hemanjiomların çoğu küçük ve zararsız tümörler olduğundan hızlı büyüme ve gerileme dönemlerinde yakın takiple beraber konservatif tedavi uygulanabilir. Görme aksı, hava yolu ya da dış kulak yolunda belirgin obstrüksiyon varsa, lokal travmaya bağlı ülserasyon ya da hemoraji oluyorsa, Kasabach-Merritt fenomeni mevcut ise, estetik kaygılar varsa tedavi endikasyonu oluşmaktadır.

**Ülser Tedavisi:**

Ülserasyon en sık görülen komplikasyon olup, ağrılıdır ve enfeksiyon, kanama ve skar dokusu gelişmesi gibi riskleri beraberinde taşır ve görülme oranı %5-13 arasında değişmektedir. Ülserasyon nekroz sonucu oluşur ve tipik olarak derin, hızlı büyüyen hemanjiomlarda görülür. Sıklıkla kronik olarak irritasyona maruz kalan dudak, perioral bölge ve perirektal bölgede görülür. Ülsere lezyonlarda süperenfeksiyonların gelişme riski artar. Sellülit, osteomyelit ve bazı olgularda ölümcül sonuçlara neden olabilen septisemi gelişebilir. Ayrıca yüzeysel bütünlüğün bozulması ve hafif travmayı izleyen kanamalar genel olarak kolay kontrol edilebilir. Lokal bakım pratikte ilk uygulanabilecek tedavi yöntemidir. Kompresler aracılığı ile ülser yüzeyi kibarca debride edilir. Topikal antibiyotikler ikincil enfeksiyonların önlenmesi amacıyla uygulanır. Ülsere yüzeyi kaplayan malzemeler ile çevre ile olan etkileşim kesilir. Yara bakımı dışında diğer bir hedef de ülserasyonun tedavisidir. Ülserasyonun tedavisinde lazer önerilen bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

**Sistemik Kortikosteroid:**

Hemanjiom tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ajandır. Kutanöz hemanjiomlarda tedavi etme oranı %84 olarak bildirilmektedir. Önerilen doz 2-5 mg/kg prednisolon (sabahları tek dozda) 3-6 haftadır. Yüksek dozlar hava yolu obstrüksiyonu yapan hemanjiom gibi ciddi olgularda tercih edilmektedir. Eğer cevap varsa büyümenin durması ya da gerilemenin başlaması 2 hafta içinde olmaktadır. Etki mekanizması olarak, vazokonstrüksiyon, hormonal etkiler ve anjiogenezisin inhibisyonu üzerinde durulmaktadır. Yan etkileri arasında cushingoid görünüm, hipertansiyon, gastrointestinal rahatsızlık yer alır.

**Intralezyoner ve Topikal Kortikosteroidler:**

Sistemik kortikosteroidlerin istenmeyen yan etkilerinden korunmak amacıyla intralezyoner ya da topikal steroid uygulamasına geçilmiştir. İlk kez Kushner tarafından periorbital hemanjiomda intralezyoner steroidin etkinliği gösterilmiştir. Bazı otörler eşit oranda 40 mg/ml konsantrasyonda triamsinolon asetonid ve 6 mg/ml konsantrasyonda beksametazon sodyum fosfat, ya da eşit oranda beksametazon sodyum fosfat ve betametazon asetat, ya da 4mg deksametazonsodyum fosfat kullanımını önermektedir.4-8 haftada bir uygulama tekrarlanabilir.

Topikal klobetasol propiyonat perioküler lezyonların tedavisinde önerilmektedir. Ciltte atrofi, deri nekrozu yapabilmektedir.

### **Propranolol:**

Propranololün infantil hemanjiomların gerilemesi üzerindeki dikkate değer etkileri tesadüfen keşfedilmiş ve 2008 yılında yayımlanmıştır. Etki mekanizması halen tam anlaşılammış olmasına rağmen, pek çok merkezde komplike infantil hemanjiomlar için propranolol ilk seçenek haline gelmiştir. Etkili doz genellikle günde üç sefere bölünmüş şekilde 2 mg/kg olarak uygulanmaktadır. Bu tedavi, hemanjiomun proliferatif fazı bitene dek sürdürülür ve azaltılarak sonrasında 2 aylık bir süreç içerisinde kesilir. Ayrıca propranolol tedavisi oral sistemik kortikosteroid tedavisinden fayda görmeyen geniş fasyal hemanjiomlarda da etkili bulunmuştur. Bunun yanı sıra, hayatı tehdit eden havayolu tıkaçıcı, göz çevresi yerleşimli, hatta yaygın neonatal hemanjiomatozisli hepatik hemanjiomlarda bile propranolol tedavisinin başlangıcından itibaren ilk haftada dahi dramatik iyileşme görülmüştür. Tipik olarak hemanjiomun yüzeysel beyazlaşma gösterirken sonrasında hızlı bir involüsyon fazı meydana gelir. Birçok çalışmada semptomatik hipoglisemi, bradikardi ve hipotansiyon gibi istenmeyen etkiler de bildirilmiştir. Propranololün hemanjiomlar üzerindeki etki mekanizmasının anahtar noktası, hipoksi indükleyici faktör 1 alfa-VEGF sinyal yolunun inhibisyonu ile anjiogenez mediatörlerinin downregülasyonu ve tübülogenezi ve endotelial hücre migrasyonunu azaltarak sonrasında apoptoza sebep olan direkt sitotoksik etkidir.

### **İnterferon Alfa:**

İlk kez 1989'da interferon ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hemanjiom olgusu bildirildikten sonra, interferon alfa -2a ve -2b'nin tedavide kullanımı ile ilgili olarak yayınlar çıkmaya başlamıştır. İnterferon anjiogenezi inhibe ederek etki göstermektedir ve etkisi kortikosteroidlerden daha fazladır. Subkutan olarak 2-3 milyon U/m<sup>2</sup> dozda önerilmektedir. Yan etkileri grip benzeri tablo, ateş, halsizliktir ve asetaminofen ile tedavi edilir. Ayrıca nötropeni, karaciğer enzimlerinde yükselme yapabilir. Nadiren spastik dipleji yapabilir ve bulgular zaman içinde gerileyebilirken kalıcı nörolojik bulgulara da yol açabilir.

### **Diğer Sistemik Ajanlar:**

Vinkristin, interferonun potansiyel nörolojik komplikasyonları olması ve Kasabach-Merritt sendromunda etkinliği nedeni ile tedavide kullanılmaktadır. Önerilen doz 10 kg altındaki çocuklarda 0,05 mg/kg, 10 kg üzerindeki çocuklarda ise 1,5mg/m<sup>2</sup> haftada bir iv'dir. Diğer kullanılan bir ajan ise siklofosfamid. Düşük dozda kullanılan siklofosfamid ve vinkristinin hayvan modellerinde anjiogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir.

### **Lazer:**

Vasküler malformasyonlar ya da neoplazmların içinde bulunan kan damarlarının selektif fototermolizisi ile fotokoagülasyon prensibi ile vasküler lazer kullanılır. Proliferatif fazda olan, ülser olan ve involüsyon olduktan sonra kalan telenjektazilerin tedavisi olmak üzere 3 farklı endikasyonda kullanılır. Pulsed dye lazer tedavisi ülserasyonda etkin bir tedavi yöntemidir. Flashlamp pulsed dye lazer yüzeysel deri vasküler lezyonlarını tedavi etmek amacıyla geliştirilmiştir. Bu tedavide dalga uzunluğu yaklaşık olarak 585-595 nm olan, deride 1,2 mm derinliğe kadar etki eden lazer ışınları kullanılır. 2-6 haftada bir tekrarlanabilir.

### **Embolizasyon ve Operasyon:**

Erken çocukluk döneminde kalıcı değişikliklere yol açabilecek hemanjiomlarda cerrahi tedavi tercih edilebilir. İnatçı kanama ya da ülserasyon diğer bir cerrahi endikasyonu oluşturmaktadır. Ayrıca üst göz kapağında yer alan ve medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda küçültme operasyonu ya da total eksizyon yapılabilir. Okul çağında ise psikojenik sorunları önlemek için uygulanmaktadır. Geleneksel olarak embolizasyon ve rezeksiyon medikal tedavi ile düzelmeyen konjestif kalp yetmezliğine neden olan hemanjiomlarda bir tedavi seçeneğidir. Özellikle hepatik hemanjiomlarda portosistemik, arteriyovenöz ya da ikisinin birlikte bulunduğu şantlarda kalp yetmezliğini önleyebilmek için embolizasyonla birlikte cerrahi girişim endikedir.

### **Diğer Tedavi Yaklaşımları:**

Aralıklı pnömatik ve sürekli kompresyon semptomatik hemanjiomlarda kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem lezyon ekstremitede yer aldığı iyi sonuç vermektedir. Sıvı nitrojen ile  $-32C^0$ 'ye kadar soğutarak yapılan kriyocerrahi de Avrupa'da bazı merkezlerde uygulanmaktadır. Ancak bu tedavi yönteminin standart tedavilerle karşılaştırılmalı çalışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKÇA

- S.J. Mathes, “Plastic Surgery”, 2 nd Edition, Elsevier, Volume 5:20-34 (2006).
- Grabb, Smith, “Plastic Surgery”, 6 th Edition, Lippincott-Raven Publishers, 191-195 (1997).
- E. Ç. Çıtak, A. Oğuz, “Çocukluk Çağı Hemanjiomlarının Klinik Özellikleri ve Tedavi Yöntemleri”, Gaziantep Tıp Dergisi, Cilt 15:71-78 (2009).
- M. Richards, “Plastik Cerrahide Temel İlkeler”, Nobel Matbaacılık, 158-162 (2007).
- S. Wharton, A. Soueid, H. Nishikawa, A. V. Sridhar, “Endangering Cutaneous Infantile Hemangioma Treated With Vincristine: a Case Report”, Eur J Plast Surg, 32:157–161(2009)

# *Bölüm 7*

## **YAŞAMA SAYGI BAĞLAMINDA ÇOCUKLARDA ÖTANAZİ**

*Güzin Yasemin TUNÇAY*<sup>1</sup>

*Nesrin ÇOBANOĞLU*<sup>2</sup>

1 Dr. Öğr. Üyesi. Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, gyasemintuncay@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4872-1096

2 Prof. Dr. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanı, nesrinc@gazi.edu.tr, ORCID: 0000-0001-5080-0987

## GİRİŞ

Bundan 30 yıl öncesine kadar ötanaziden konuşulduğunda toplum tarafından dehşet ile karşılanırken günümüzde bunu kabul eden ve/veya bunun yapılmasını anlayanların ve hatta olması gerektiğini savunanların sayısında artış olmuştur. Ötanazi hasta ve yakınlarının gözünden bakıldığında bazı durumlarda bir kurtuluş olarak görenler de vardır. Ötanazi, “ölüm hakkı”, “sınırlı kaynaklarının kullanımı”, “tıbbi kaynaklarının etkin kullanımı” “buzda kaymak” çerçevesinde tartışılan etik sorun kümelerinden biridir. Ötanazi (ya da ülkelere göre kabul edildiği adıyla “hekim yardımlı intihar”, “yardımlı intihar”) bazı ülkeler tarafından yasal olarak kabul edilmiştir. Ancak ötanazinin yasal olarak kabul edilmesi etik tartışmaları bitirmemiş; aksine yeni etik sorun ve ikilemler doğmasına neden olmuştur (Çobanoğlu, 2009 s. 203-205). Günümüzde artık sadece ötanazi değil; ötanazinin kabulü ve uygulaması ile ilgili konular tartışılmaktadır. Aydınlatılmış onam ve özerkliğe saygı ilkesi gereği birey kendisi ile ilgili durumlarda kendisi karar vermelidir. Dolayısıyla yeterliliği olan erişkin bir bireyin ötanaziye talep etmesi anlaşılabilir. Tedavisi mümkün olmayan ve şiddetli ağrıları olan bir birey için ötanazi belki de onun için en iyisidir. Peki, yeterliliği olmayan birey söz konusu olduğunda ne olacak? Yeterliliği olmayan bir birey adına vasisi, çocuklarda da büyük oranda vasisi olarak ebeveynleri karar vermektedir. Birincil öncelik bireyin iyiliğidir, çocuğun üstün yararadır. Günümüzde erişkinlerin yanı sıra çocuklar için de ötanaziden söz edilmeye başlanmıştır. Çocuklarda ötanazinin konuşuyor olmasının nedeni bunun olması gerektiğini savunanların olmasıdır. Savunmanın temelinde erişkin hastalar için savunulan aynı gerekçelere dayanmakta; hasta olan çocuğun boşuna acı çekmesi ve kaçınılmaz olan sona daha uzun ıstıraplı bir süreçte ulaşacak olmasıdır. Ötanazi kavramının yeterliliği olmayan bireyler için konuşulmasının yanı sıra “sınırlı kaynaklar” ve “yaşamaya değer olmayan yaşamlar” kapsamında konuşuluyor olması (Brick ve ark., 2020) durumu farklı boyutlara taşımaktadır.

## ÖTANAZİ

Bugün sağlık alanında geldiğimiz noktada birçok hastalığın tedavisi mümkündür. Böylece insan ömrü uzamıştır (Samancı Tekin, Kara, 2018). İnsanların “ölememesi” söz konusu olabilmektedir. Buna David Goodall isimli 104 yaşında bir adamın ötanaziye istemesi buna örnek olarak verilebilir. David Goodall kendi yaşındaki insanların hatta daha genç olanların ölümünü tercih etmek konusunda özgür olmalarını istediğini ifade etmiştir (euronews., 2018). Bunun dışında evinde “eceli ile öldü” şeklindeki olgu tarihe karışmış ve insanlar genellikle evinde değil hastanede ölmektedirler. Çünkü birçok hasta ventilatör ve destek tedavileri ile “yaşatılmak”tır. İşte bu nedenle ötanazi kavramı konuşulmaya başlanmıştır.

Ötanazi, Yunanca kaynaklı bir kelimedir ve “iyi ölüm” ve “rahat ölüm”



anlamına gelmektedir Çobanoğlu, 2009 s. 204). Kavram Ötenazi olarak da bilinmektedir. Türk Dil Kurumu Sözlüğünde Ötenazi: ölme hakkı (Fransızca euthanasie) olarak ifade edildiği görülmektedir (TDK, 2023). Bu nedenle kavramının Ötenazi olarak kullanılmasının daha doğru olacağı düşünülmektedir.

Birçok batı ülkesinin kabul ettiği şekli ile “bir bireyin açık isteği üzerine genellikle bir hekim tarafından yaşamına son verilmesi” olarak tanımlanmaktadır. Eylemin ötenazi olarak kabul edilmesi için kişinin ölme istediği açıkça dile getirmesi gerekir. Bunun yanı sıra hastaya yararlı olmadığı düşünüldüğü için hekim tedaviye devam etmek istemeyebilir. Yararsız tedavi olarak adlandırılan bu durum, ülke kanunlarında yasal olarak kabul edilmiyorsa hekimin hukuki sorun yaşamaması mümkündür (Dorscheidt, 2023). Geçmişte ötenazi kavramının tanımı yapılırken “hastanın ölmek için girişimde bulunamaması” şeklinde bir ifade kullanılmaktaydı (Akdur 2001, s. 197). Bazı ötenazi uygulamalarında ölmesi için gerekli olan ilacı hasta kendisi içmekte, yani girişimi kendisi yapabilmektedir (Tanrıverdi, 2021). Günümüzde ötenazinin uygulanabilmesi için değerlendirilen kriterler farklı ve çok yönlüdür.

Ötenaziyi katı koşullarla 2002 yılında yasallaştıran ilk ülke Hollanda'dır (Yenerer Çakmut, 2003; Reuters, 2023). Hollanda'dan sonra ötenaziyi kanunlarında kabul eden ikinci ülke Belçika olmuştur (Lemiengre ve ark., 2008). Sonrasında bu konuyu iç hukuklarında düzenleme yapan başka birçok ülke olmuştur. Hekim yardımlı intihar veya tıbbi yardımlı intihar hakkında yasal düzenlemeler yapan ülkeler arasında Kanada (Ontario, Quebec eyaletleri), ABD (Oregon, Washington, Montana, Vermont, California, Colorado eyaletleri), İsveç, Kolombiya, Hollanda, Belçika, Lüksemburg ve İspanya bulunmaktadır. Avustralya Yeni Güney Galler eyaleti dışında diğer eyaletlerde de gönüllü yardımlı ölüm [Avustralya'nın kabul ettiği tanımla Voluntary Assisted Dying (VAD)] yasal kabul edilmiştir. Yeni Güney Galler eyaletinde de 28 Kasım 2023 tarihinden itibaren yasal olacaktır (QUT 2023, Dorscheidt, 2023). Ötenazinin yasal olması bu konuda hukuki bir sürecin yaşanmayacağı anlamına gelmemektedir. Uygulamanın hukuki açıdan kabul edilmesi için her ülkenin belirlenmiş olduğu kriterleri yerine getirmesi beklenir (De Hert, Loos, Van Assche, 2023).

Türkiye kanunlarına göre ötenazi suç sayılmaktadır. Doğrudan ötenazi ifadesi yazılı olmasa bile durum Türk Ceza Kanununun 81.-85. maddelerine göre değerlendirilmektedir. Buna göre ötenazi, kasten öldürme, taksirle öldürme kapsamında değerlendirilmektedir. Kanunun 84. maddesi de 2005 yılında yapılan değişiklik ile maddenin başlığı *İntihar* iken *İntihara yönlendirme* şeklinde olmuştur (TCK, 2004). Böylece bazı ülke kanunlarında ötenazinin kabul edildiği şekliyle olan yardımlı intihar da Türkiye kanunlarına göre suç kapsamında değerlendirilmektedir. Hasta Hakları Yönetmeliği'nde ise ötenazi kavramı kullanılmakta yönetmeliğin 13. maddesi “ötenazi yasaktır” şeklindedir (Hasta Hakları Yönetmeliği, 1998).

Bunun yani 24 Kasım 2019 tarihinde yapılan Türk Tabipleri Birliği Olağanüstü 71. Büyük Kongresi'nde Yaşamın Sonuna İlişkin Bildirgesi kabul edilmiştir. Bildirgede sınırlı ve pahalı tıbbi kaynaklarının yararlı ve adil bir şekilde kullanılması gerektiğinden söz edilmekte ve hastanın dindirilemeyen ağrı ve acı çekmesine izin verilmesinin etik açıdan savunulamayacağı ifade edilmektedir. Bildirgede ayrıca Boşuna Tedavi'den de söz edilmektedir. Boşuna Tedavi, tedavinin yararsız ya da etkisiz olduğu durumlar için kullanılan bir kavramdır. Bildirgeye göre uygulanan tedavi hastanın sağlığını düzeltmediği gibi, ağrı ve ıstırabını daha da artıyorsa ve bu sıkıntılı süreci uzatıyorsa tedavinin yapılmaması etik açıdan savunabilir (TTB, 2020).

## ÖTANAZİNİN ÇEŞİTLERİ

Ötanazi denildiğinde genellikle akla gelen hastaya yapılan bir işlem neticesinde yaşamın sonlandırılması şeklindedir. Çünkü genellikle haberlere yansıyan ötanazi şekli bu şekilde olmaktadır (BBC News Türkçe, 2017; euronews., 2018; Tanrıverdi, 2021). Halbuki uygulama yöntemine ve hastanın özelliklerine göre ötanazinin çeşitleri vardır (Çobanoğlu, 2009):

Uygulama yöntemine göre;

**Pasif Ötanazi (Passive Euthanasia):** Ölümcül hastalığı olan bir hastanın ölümü geciktirecek herhangi bir şey yapılmaması yani yaşamı uzatan tıbbi tedavinin geri çekilmesi veya durdurulmasıdır. Bu uygulamada hastanın ölmesi için bir işlem yapılmamakta, hastanın ölmesine izin verilmektedir. Örneğin hastanın kardiyak ve/veya solunum arrest geçirmesi durumunda müdahale edilmemektedir. Burada temel amaç hastanın hastalığı nedeniyle yaşadığı acılarının süresini kısaltmak ve kaçınılmaz ölümünü hızlandırmaktır. Pasif ötanazi, yararsız tıbbi tedavi kapsamında da ele alınmaktadır (Garrard ve Wilkinson, 2005, Sofyan, 2017).

Ayrıca hastanın tedaviyi reddetmesi söz konusu olabilir. Gerekli tıbbi bilgiler verildikten sonra yeterliliği olan bireyin tedavi olmak istememesi kabul edilebilir. Yeterlilik, bireyin verilen bilgileri anlayabilmesi, değerlendirebilmesi ve bu bilgileri ışığında karar vermek yetisine sahip olmasıdır. Bu yaklaşım aydınlatılmış onam ve özerkliğe saygı ilkesine dayanmaktadır (Çobanoğlu, 2009, s. 65-78).

Pasif ötanazide tedavisi durulmakta ancak bakımı aynı şekilde devam ettirilir. Hastanın onuruna uymayan tutumda bulunulmaz, hasta tamamen ya da kısmen bağımlıysa öz bakımına yardım edilir. Hastanın ihtiyacı varsa palyatif bakımı verilmeye devam edilir.

Palyatif bakım, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, ağrı, fiziksel, psikososyal ve ruhsal sorunları olan hastaların desteklenmesi ve ağrıyı önleyerek ya da en azından hafifleterek hastanın yaşam kalitesinin artırılmasına dayanan

bir bakımdır. Bazen palyatif bakım kapsamında hastanın yaşadığı semptomları azaltmak için ve hastanın son zamanları olduğu da düşünülerek palyatif sedasyon (terminal sedasyon) uygulanır. Palyatif sedasyon, düzenli tıbbi tedavi kataloğunun bir parçasıdır, yani hastanın onayını gerektirir (Dorscheidt, 2023). Belçika'da Brüksel Vrije Üniversitesi'nde Tıp ve Eczacılık Fakültesine bağlı 2013 yılında Onurlu Yaşam Sonu Kürsüsü (Vrije Universiteit Brussel Dignified End-of-life Chair) kurulmuştur. Bu kürsünün çalışma alanları da sadece ölüm hakkı ile ilgili değil, aynı zamanda terminal dönemdeki bireylerin onurlu yaşamaları ve yaşam kalitelerinin artırılmasına yöneliktir (VUB, 2023).

**Hekim Yardımlı İntihar/Ölüm (Physician Assisted Suicide, Physician-Assisted Death):** Bu uygulamada hekim hastaya ölmesi için ilaç temin etmekte ya da konuyla ilgili bilgilendirerek hastayı yönlendirmektedir. Hekim, acısız ve onurlu olarak hayatını sonlandırabilmesi için hastaya gerekli araç ve bilgiyi sağlanmaktadır. Hekim yardımlı intihar, Hollanda, Belçika, İsviçre, Lüksemburg ve Kanada'da ve ayrıca birkaç Amerika'nın bazı eyaletinde yasal olarak kabul edilmiştir (Kim, De Vries ve Peteet 2016, Dorscheidt, 2023).

**Tıbbi Yardımlı İntihar/Ölüm (Medical Assistance in Dying):** Bazı ülkeler (İsviçre, Kanada gibi) yasal olarak ötanaziye yardım eden kişinin hekim olmasının yanı sıra pratisyen hemşirenin (ülkenin eğitim sistemine göre bazı tanıları koyma ve bazı ilaçları reçete etme yetkisi olan hemşire, lisansüstü eğitimli hemşire) de olabileceğine karar vermiştir. Bu durumda uygulamanın adı "hekim yardımlı" yerine "tıbbi yardımlı" olmuştur (Davies, 2018).

Hastanın özelliğine göre;

**Gönüllü Aktif Ötanazi (Voluntary Active Euthanasia):** Hastanın isteğiyle, doğrudan hastanın ölümünün gerçekleştirilmesidir.

**Gönüllü Olmayan Aktif Ötanazi (Non-Voluntary Active Euthanasia):** Onam verme yeterliliğinde olmayan bir hastanın, ölümün tıbbi işlemlerle yapılmasıdır. Böyle bir durumda hastanın karar verebilecek yeterliliği yoktur. Hastanın yaşı çok küçük, bilinci kapalı ya da mental retardasyonu vardır.

Bu grupların dışında Aktif Ötanazinin doğrudan ve dolaylı, aynı şekilde Pasif Ötanazinin de doğrudan ve dolaylı olarak adlandırıldığı görülmektedir (Tablo 1). Buna göre bunlar Doğrudan aktif ötanazi, Dolaylı aktif ötanazi, Doğrudan pasif ötanazi, Dolaylı pasif ötanazi olarak adlandırılmaktadır (Ach ve ark., 2008).

**Doğrudan Aktif Ötanazi:** Bu ötanazi çeşidi bilinen aktif ötanazi olmaktadır. Hastaya doğrudan yaşamını sonlandıracak bir uygulama yapılmakta ya da hasta ölmesini sağlayacak olan ilacı içmektedir (Sofyan, 2017).

**Dolaylı Aktif Ötanazi:** Bu ötanazi çeşidinde hastanın ölmesi için doğrudan bir eylemde bulunulmaz. Ancak yapılan eylem nedeniyle hastanın ölme

riski vardır. Şiddetli ağrısı olan hastaya ölme riski olmasına rağmen yüksek dozda sedasyonun (morfin gibi) verilmesi buna bir örnektir Hastanın yüksek doz morfin ile solunumun durması söz konusu olabilir (Schreiber, 2008). Yapılan bu eylem için çift etki denilmektedir. Burada eylem hastanın şiddetli ağrısını dindirirken, diğer yandan hastanın ölümüne neden olabilir (Ersoy, Özcan, 2012).

Başka bir kaynağa göre (Sofyan, 2017) de hastanın oksijen tedavisi durdurulması veya diğer yaşam destek tedavilerinin kesilmesi de dolaylı aktif ötanazi olarak değerlendirilmektedir. Ki bu başka bir kaynakta (Ach ve ark., 2008) doğrudan pasif ötanazi olarak adlandırılmıştır.

**Doğrudan Pasif Ötanazi:** Literatüre (Garrard ve Wilkinson, 2005; Ach ve ark., 2008; Schreiber, 2008; Sofyan, 2017) bakıldığında dolaylı aktif ötanazi ile doğrudan pasif ötanazinin birbirine çok yakın olduğu anlaşılmaktadır. Burada oksijen ve/veya ventilatör gibi doğrudan hastanın yaşamasını sağlayan değil de parenteral beslenmenin kesilmesi gibi dolaylı yaşam desteğinin kesilmesi şeklinde bir örnek verilebilir. Ya da terminal dönemdeki bir hastanın tedaviyi reddetmesi ve son zamanlarını evde geçirmek istemesi nedeniyle hastaneden taburcu olmayı talep etmesi buna örnek verilebilir.

**Dolaylı Pasif Ötanazi:** Bu ötanazi çeşidi için kardiyak ve/veya solunum arrest sırasında hastaya müdahale edilmemesi örnek olarak verilebilir (Garrard ve Wilkinson, 2005, Sofyan, 2017). Burada yaşayan bir hastanın yaşam desteğinin kesilmesi değil, ölmekte olan bir hastaya müdahale edilmemesi söz konusudur. Bu aslında DNR (Do Not Resuscitate) (canlandırmama) emri ile aynı anlama gelmektedir (Annadurai, Danasekaran, Mani, 2014). Ancak kavramsal açıdan temel bir farklılığa dikkat etmek gerekir. Bu da beyin ölümü kavramıdır. Beyin ölümü tanısı konulmuş bir hastanın DNR uygulanması ötanazi değildir. Çünkü beyin ölümünde kişi zaten tıbben ölmüş olarak kabul edilir. Nitekim Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği (2022)'nde beyin ölümünün tanımını "tüm beyin ve beyin sapı fonksiyonlarının tam ve geri dönüşümsüz kaybını" şeklinde yapmıştır.

Sözü edilen bu ötanazi çeşitleri yapma-yapmama öğretisine dayanmaktadır. Bir eylemde bulunarak ile bir eylemde bulunmayarak aynı sonuca varılabileceği durumlar olabilir. Yapma/yapmama, burada öldürme amacıyla bir eylemde bulunmak ile eylemsiz kalarak ölümüne neden olma şeklinde ele alınabilir (Ersoy, Özcan, 2012).

Tablo 1. Ötanazinin Çeşitleri

	Öldürmek (Aktif)	Ölüme Terk Etmek (Pasif)
Bilinçli yapılan (Doğrudan)	Açık bir biçimde ölüm işleminin gerçekleştirilmesidir.	Tıbbi tedavinin kesilmesi ile hastanın ölüme terk edilmesidir.
İzin vermek (Dolaylı)	Hastanın aldığı tedavinin yan etkisi ile ölümün gerçekleşmesidir. Örneğin şiddetli ağrısı olan hastaya zarar vereceği bilinerek yüksek doz ağrı kesicinin verilmesidir.	Doğrudan ölüme neden olmayan uygulamaların kesilmesidir

Kaynak: Ach ve ark., 2008

Yapılan bir araştırmaya göre Hollanda 2011-2014 yılları arasında ötanazi vakalarının %70'i kadın, %44'ü 50-70 yaş aralığında ve %32'i 70 yaş üstü bireylerde oluşmaktadır (Kim, De Vries ve Peteet 2016). Ötanazi başta hiçbir şekilde çocuklar kapsamında düşünülmezken günümüzde geldiğimiz noktada çocuklarda ötanazi kavramı tartışılmaya başlanmış ve uygulanan ülkeler de olmuştur (Haber Türk, 2015, Özkan, 2016, Campbell vd., 2022).

## ÇOCUKLARDA ÖTANAZİ KARARI

Doğumun ilk 24 saatinde yenidoğanın öldürülmesi işlemi literatüre “Neonatisid (Neonaticide)” adıyla kabul edilmiştir. İlk kez bu kavram Adli Psikiyatri olan Resnick tarafından kullanılmıştır (Resnick, 1970; Craig, 2004; Brennan ve Milne, 2018). Neonatisid, sosyal, adli, kriminoloji, hukuk, etik gibi birçok yönü olan bir konudur (Brennan ve Milne, 2018). Neonatisid oranını kesin olarak belirlemek zordur. Neonatisid uygulamasını çoğunlukla bebeği istemeyen ve genellikle de hamileliğini gizleyen anne tarafından gerçekleştirilmekte, yüzde olarak daha az da olsa babanın da sorumlu olduğu vakalar bulunmaktadır (Craig, 2004; Brennan ve Milne, 2018). Yenidoğanın yaşamının bir hekim tarafından kasıtlı olarak sonlandırılmasına da “tıbbi neonatisid (medical neonaticide)” olarak adlandırılmaktadır (Dorscheidt, 2023).

Aztekler, eski Çinliler, Avustralya Aborjinleri ve bazı Afrika kültürlerinde konjenital anomalili, estetik olarak güzel olmayan, zayıf bebeklerin öldürüldüğü bilinmektedir. Antik Yunan ve Antik Roma'da sakat ve zayıf olan bebeklerin devlete yük olacağı gerekçesi ile yasalara dayandırılarak öldürülmekteydi. Günümüzde (elde güvenilir veriler bulunmamakta birlikte) bazı kültürlerde bu uygulamalar devam etmek ve ayrıca ataerkil toplumlarda erkek bebeklerin tercih edilmesi yaygın bir tutumdur. Bu tutumu, yapay seçim ve bir çeşit öjeni olarak düşünmek mümkündür. Bebek cinayetlerini üç temel konuya dayandırılmaktadır. Bunlar konjenital anomali, bebeğin cinsiyeti ve ekonomidir

(Craig, 2004). İnsan haklarına aykırı olarak kabul edilen bu uygulamalar günümüzde etik gerekçe olarak konuşulmaya başlanmıştır. Anomalisi olan çocuklar ilerleyen yıllarında yaşamlarını tek başına idame ettiremeyecekse ya da sınırlı kaynakların paylaşımı konusunda sorunlar yaşıyorsa ötanazi kararı bu etik gerekçeler sunularak savunulmaktadır.

Amerika bir politikacı para biriktirmek için özel bakım gerektiren çocukların kürtaj yaptırılmasını önermiştir. 7 Şubat 2023'te belediye meclisi sırasında, Massachusetts Demokratı ve Framingham Demokratik Komitesi başkanı Michael Hugo, gebelik sırasında bebekte anomalilerin teşhis edilmemesinden yaşadıkları endişeyi dile getirdi. Vasıfsız olarak adlandırdığı bu bireylerin organ yetmezliği, spina bifida, ensefalopati gibi hastalıkların teşhis edilmemesi durumunda bunun yerel bir sorun olduğunu söyledi. Çünkü bu çocuklar için ayrı bir bütçe ayırmak zorunda kalınmaktadır. Hugo'nun bu yorumu hem diğer politikacılar hem de aileler tarafından eleştirilmiştir. Bu görüş ayrıca başka bir etik sorun kümesi olan öjeni (saf ırk oluşturma çabası) açısından da ele alınabilmektedir. Hugo'nun sonrasında özür dilemesine rağmen istifası istendi (Right to Life, 2023). Her ne kadar, bu görüş tepki ile karşılanmış olsa da konunun dile getirilmiş olması endişe vericidir.

Geçmişte buna benzer görüşlerin dile getirilmiş olduğu da görülmektedir. 1920 yılında Karl Binding (Hukukçu) ve Alfred Hoche (Psikiyatrist) tarafından yazılmış olan "Yaşanmaya Değmeyen Hayatı Ortadan Kaldırma Yetkisi (Die Freigabe der Vernichtung lebensunwerten Lebens)" bununla ilgilidir (Binding, Hoche, 1920). Onlara göre tedavisi mümkün olmayan, örneğin felçli olan ve her geçen gün durumu kötüleşen veya zihinsel geriliği olan bireylerin durumları sorundur. Bu insanlar ne yaşama ne de ölme iradesine sahiptir. Dolayısıyla bunların öldürülmesi halinde de yaşama iradesinin ihlali söz konusu değildir. Binding'in konuyla ilgili şu sözleri bulunmaktadır (Agamben, 2013):

*"Bizler, bir yandan en değerli hayatlara karşı genellikle sorumsuzca davranıyor, öte yandan ise artık yaşanmaya değmeyen hayatları kurtarmak için, doğanın kendisi genellikle gecikmişliğin gaddarlığıyla bunlara son verene dek (çoğunlukla tamamen boş yere) özen ve sabır gösteriyor ve enerji harcıyoruz. Bir, binlerce pırl pırl gencin cesetleriyle kaplı bir muharebe alanını ya da yüzlerce sağlıklı ve çalışkan işçiye mezar olan bir maden ocağını düşünün. Bir de akıl hastaları için çalışan kurumları ve bunların hastaları için savurdıkları zaman ve masrafları düşünün. Burada, en değerli insanların kurban edilmesi ile sadece değerden yoksun olmakla kalmayıp aynı zamanda aslında olumsuz değerlere tanımlanması gereken varlıklara gösterilen akıl almaz özen arasındaki meşum çarpıklık karşısında sarsılmamak elde değil."*

Buna göre bu bireylere ötanazinin uygulanması hak olarak görülmektedir (Agamben, 2013). Hollanda'nın mevcut ötanazi kanununda yapılacak düzenlemeler ile kanun, 1-12 yaş arasındaki ölümcül hasta çocuklarını da kapsayacaktır.

caktır. Mevcut kanun 12 yaş üzeri çocukları kapsamaktaydı. Ötanazinin yeni kurallarına göre hastalığı nedeniyle dayanılmaz acı çeken, iyileşme umudu olmayan ve palyatif bakım ile yaşam kalitesini artırmanın mümkün olmadığı çocuklara hekim yardımlı ölüm uygulanabilecektir. Bu şekilde yılda 5-10 sayı aralığında çocuğun olacağı düşünülmektedir. Her yaş grubunda ötanaziyi kabul eden tek ülke Hollanda değildir, Belçika 2014 yılından beri buna izin vermektedir (Reuters, 2023). Bu şekilde yeterliliği olmayan ve dolayısıyla bir konu hakkında karar verecek yetisi olmayan bireyler ötanazi uygulaması yapılabilmektedir.

Çocuklarda ötanazinin uygulanabilmesi konusunda etik kaygılar olmasına rağmen ötanazi kanunu çocukları da kapsayacak şekilde güncellenmiştir. Bununla ilgili ifade edilen etik endişelerinin gerekçeleri şu şekildedir (Samanta, 2015):

1. Ötanazinin tamamen yanlış bir uygulama olduğu ve hiç yasal olması gerektiği,

2. Ötanazi seçeneğinin olması ile bazı bireylerin tek seçenek olarak bunu görmeye zorlanmaları, örneğin anomalili doğan çocuklarda bu seçenek dışında başka seçenek görülmemeye zorlanması

3. “Buzda kaymak” kavramı ile açıklanan izin verilen ötanazi vakaları ile kısıtlılar/savunmasız bireylere de ötanazinin uygulanması (Samanta, 2015).

Biyoetik bir kavram olan buzda kaymak, sonucunun ne olacağı tam tahmin edilemeyen ve sınırlarının çizilmesi konusunda zorluk yaşanan durumları açıklamak için kullanılır. İyi amaçlarla atılan bir adım, olayın sonrasında istenilmeyen bir noktaya varmasına neden olabilir. Ötanazi, yaşama hakkının olduğu gibi ölme hakkının da olduğu ve “Onurlu yaşa, onurlu öl” (İsveç’teki Ötanazi kliniği olan Dignitas merkezinin sloganı, Dignitas, 2023) görüşüne dayanmaktadır. Ancak günümüzde ötanazinin çocuklarda da uygulanmaya başlaması başta belirlenmiş olan sınırlarının aşıldığı anlamına gelmektedir.

Brick ve ark. (2020) yapmış olduğu araştırmada “Yaşamaya değer olmayan yaşamlar” görüşünü ele almışlardır. Araştırmada online bir platformda ciddi sağlık sorunları olan bebeklerle ilgili vakalar vermiş ve insanların bu konudaki görüşlerini sormuşlardır. Buna göre çoğu kişinin prognozu iyi olmayan bebeklerin yaşamasının yararlı olmayacağını dile getirmişlerdir. Sadece prognozu diğer vakalara göre biraz daha iyi olan bir bebekte bu görüşe sahip olan kişilerin sayısı daha az olmuştur. Tıp fakültesi öğrencileriyle yapılan bir araştırmada (Çobanoğlu ve Tunçay, 2022) da öğrenciler çoğunluğu kürtaja olumsuz bakıyor olsa da küçük yüzde farkı ile olsa da zihinsel anomalili bir bebeğin kürtaj edilmesini, bedensel anomalili bir bebeğe göre daha olumlu bakmışlardır.

Literatüre baktığımızda çocukların yanı sıra kısıtlı/savunmasız olan engelli ve demans olan bireylere ötanazi uygulanması konusunda da endişele-

rin olduğu görülmektedir (Colburn 2022; Marijnissen ve ark., 2022). Demans hastalığında, özellikle de hastalığın ileri evresinde ötanazinin uygulamasında temel etik sorun çocuklarda olduğu gibi bireylerin yeterliliklerinin olmamasıdır. Konuyla ilgili Hollanda ve Belçika'da hukuki düzenlemeler yapılmaya çalışılmaktadır (Marijnissen ve ark., 2022). Ötanazi bireyin bağımsız olarak öz idaresi ile aldığı karar olmalı, kültürün ona sunduğu tek seçenec olmamalıdır. Herhangi bir yaşamın başka bir yaşamdan daha değerli ya da değerli olmadığına dair karar vermek etik açıdan kabul edilemez. Bu kararı birey, kendisi için yine kendisi vermelidir. Hiçbir etik ilke farklı yaşamların ne kadar değerli olduğuna ilişkin karşılaştırmalı yargı içermez. İngiltere'nin hukuk alanındaki otoritelerden biri olan Baroness Hale'nın konuyla ilgili şunları söylemiştir (Colburn 2022):

*“İnsanlara kendi hayatlarında neye değer vermeleri gerektiğini söylemek toplumun görevi değildir... Eğer özerkliğe saygı konusunda ciddiyseniz, özerk bir bireyin kendi hayatında neyin yaşanmaya değer olduğu konusunda farklı görüşleri kabul etmek zorundayız.”*

Konu doğrudan yapay seçim ve öjeni ile ilgilidir. Bu konu Arınma Gecesi (The Purge, 2013, yönetmen: James DeMonaco) film de geçmektedir. Filmde güçsüz olan kişilerin ortadan kaldırılması ekonomik gereçlerle kabul edilmektedir. Güçsüz olan kişiler toplum için bir yük olduğu kabul edilmektedir. Filmin senaryosuna göre Amerika'da yılda bir gece 19:00-07:00 saatleri arasında cinayet dâhil her türlü suçun işlenebilmekte ve bu eylemlerinin hiçbirinin cezai bir yaptırımı yoktur. Bu geceyi uygulamadaki amacı suç oranını düşürmek, ekonomiyi daha iyi hale getirmektir. Arınma Gecesi'nde hasta, fakir ve muhtaç olan kişiler, yani topluma yük olduğu düşünülen kişiler öldürülmektedir. Bu şekilde bu kişilerin topluma olan yükleri azalmakta ve ekonomi gelişmektedir (Tunçay, 2017). Film dünyanın sınırlı kaynakları ve engel olunamayan dünya nüfusundaki artış nedeniyle günümüzde yaşanan durumlarının sembolik bir gösterisi olarak düşünülebilir. Bu da geçmişte üretime katkı vermediği düşüncesiyle ve insan hakları açısından kabul görmeyen çocuk ve/veya yaşlı bireylere karşı olan tutumların (İnal 2014) yüz yıllar içinde geri döndüğünü bize göstermektedir.

## SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Hasta olan bireyin çocuk olması, erişkinlerle aynı haklara sahip olmadığı anlamına gelmemektedir. Erişkin ötanazisinde olduğu gibi yine katı kurallar çerçevesinde çocuğun boşuna ve uzun süreli ıstırap çekmesinin durdurulması insan haklarının gereği ve etik açıdan kabul edilebilir. Konuyla ilgili kanunların çıkarılması, belirlenmesi önemlidir ancak yeterli değildir. Kanunlarda sınırlarının belirgin bir şekilde çizilmesi, uygulamada da şeffaf olunması gerekir. Şeffaflık, istenildiğinde bilginin verilmesi, yapılanların sorumluluğunu üstlenmek ile olur.



Çocukta ötanazi, çok hassas bir konudur, çünkü çocuk adına ciddi bir konuda karar verilmektedir. Ancak demokratik ve denetlenebilir bir ortamda ölme hakkı tartışılabilir, ötanazi düşünülebilir. Aksi durumda amacının tamamen tersi olarak insan haklarına, sağlık etiğine ve toplumun değerlerine aykırı durumlarla karşı karşıya kalınabilir. Sağlığın her alanında olduğu gibi burada da etik ilkelere uygun olarak karar vermek ve uygulamaya yansıtılmak gerekir.

Geçmişte çocuklara güçsüz oldukları için yapılan muameleler insan haklarına aykırı olması nedeniyle kanunlar ile koruma altına alınmaya çalışılmıştır. Anomalili ve güçsüz olan bireyler devlet kanunları ve ilerleyen yıllar içinde gelişen toplumsal değerler ile koruma altına alınmıştır. İnsan hakları, sonrasında hasta hakları geliştirilmiştir. Engelsiz yaşam için birçok uygulama ve etkinlikler yapılmakta, okul öncesi kurumlardan itibaren verilen eğitimlerle bireysel farklılıklara anlayış ve hoşgörü göstermek, günlük yaşamlarında zorluk yaşayan bireylere yardım etmek öğretilmektedir. Ancak günümüzde ne yazık ki yaşama saygı ilkesi göz ardı edilerek bazı kesimler tarafından doğrudan savunulmasa bile düşünülen ve küçük harflerle de olsa dile getirilen (“etik” gerekçelere dayandırılarak) düşünce bu bireylerin topluma ve sınırlı kaynaklar için bir yük olduğu yönündedir. Bu bağlamda da dile getirilen görüş *yaşamaya değer olmayan yaşamların* olduğu şeklindedir. Bu şekilde benimsenecek bir tutum geçmişte gücünün hayatta kalabildiği doğal seçimden, yine gücünün yaşayabileceği yapay seçim hali olacaktır.

## KAYNAKÇA

- Ach J., S., Wiesing U, Marckmann G. (2008). Sterbehilfe, Einführung, Ethik in der Medizin, Ein Studienbuch, Philipp RECLAM jun. Stuttgart, s.216.
- Agamben, G. Kutsal İnsan, Çev.: İsmail Türkmen, 2. Baskı, Ayrıntı Yayınları, s. 163-171.
- Akdur R, Aydın E, (2001). Tıbbi Etik ve Meslek Tarihi, Ankara.
- Annadurai K, Danasekaran R, Mani G. (2014). Euthanasia: right to die with dignity. J Family Med Prim Care. 3, 4, s. 477-478. doi: 10.4103/2249-4863.148161.
- BBC News Türkçe, 65 yıllık evli, 91 yaşındaki çift el ele ötanazi yaptı, 16.8. 2017 tarihli haber, <https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-40951775>, erişim tarihi: 9.10.2023
- Özkan, Y. (2016). BBC News Türkçe, Belçika'da ilk kez bir çocuk için ötanazi uygulaması, 17.9.2016 tarihli haber, <https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-37395462>, erişim tarihi: 9.10.2023.
- Binding K., Hoche A. (1920). Die Freigabe der Vernichtung lebensunwerten Lebens, Verlag von Felix Meiner in Leipzig, <http://www.th-hoffmann.eu/archiv/binding/binding.hoche.1920.pdf>, erişim tarihi: 11.10.2023.
- Brennan, K., Milne, E. (2018). Criminalising Neonaticide: Reflections on Law and Practice in England and Wales. In: Milne, E., Brennan, K., South, N., Turton, J. (eds) Women and the Criminal Justice System. Palgrave Macmillan, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-76774-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-76774-1_5)
- Brick C., Kahane G., Wilkinson D., Caviola L., Savulescu J. (2020). Worth living or worth dying? The views of the general public about allowing disabled children to die, Journal of Medical Ethics 2020; 46: 7-15.
- Campbell S, Moola FJ, Gibson JL, Petch J, Denburg A. (2022). The Unspeakable Nature of Death & Dying During Childhood: A Silenced Phenomenon in Pediatric Care. Omega (Westport). 14, 302228211067034. <https://doi.org/10.1177/00302228211067034>.
- Colburn, B. (2022). Disability-based arguments against assisted dying laws, bioethics, 36, 6, s. 680-686. <https://doi.org/10.1111/bioe.13036>
- Craig M. (2004). Perinatal risk factors for neonaticide and infant homicide: can we identify those at risk? J R Soc Med. 97, 2, s. 57-61. <https://doi.org/10.1177/014107680409700203>.
- Çobanoğlu, N. (2009). Kuramsal ve Uygulamalı Tıp Etiği, Eflatun Yayınevi, Ankara.
- Çobanoğlu, N., Tunçay G., Y. (2022) Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Kürtaj ile İlgili Görüşleri (Gazi Üniversitesi Özelinde), Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, Cilt 11, Sayı 3, s. 969-983. <https://doi.org/10.37989/gumussagbil.1001080>
- Davies D. (2018). Medical assistance in dying: A paediatric perspective, Paediatrics & Child Health, 23, 2, s. 125-130. <https://doi.org/10.1093/pch/pxx181>

- De Hert M., Loos, S. Van Assche, K. (2023). The Belgian euthanasia law under scrutiny of the highest courts, *The Lancet Regional Health-Europe*, 24, 100549, 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100549>.
- Dignitas, <http://www.dignitas.ch/?lang=en>, erişim tarihi: 7.10.2023
- Dorscheidt, J.H.H.M. (2023). The legal relevance of a minor patient's wish to die: a temporality-related exploration of end-of-life decisions in pediatric care. *HPLS* 45, 2 <https://doi.org/10.1007/s40656-022-00554-3>.
- Ersoy, N., Özcan, M. (2012). Yenidoğan Etiği, *İstanbul Tıp Kitabevi*, s. 11-12.
- euronews. 104 yaşında kendi isteğiyle hayata veda etti, 10.05.2018 tarihli haber, <https://tr.euronews.com/2018/05/10/104-yas-nda-kendi-istegiyle-hayata-veda-ediyor>, erişim tarihi: 8.10.2023
- Garrard E, Wilkinson S, (2005). Passive Euthanasia, *Journal of Medical Ethics*, 31, 2, s. 64-68.
- Haber Türk, 12 yaşındaki İngiliz kıza ötanazi yapıldı! 27 Ekim 2014 tarihli ve 04 Ekim 2015 tarihinde güncellenen yazı, <https://www.haberturk.com/galeri/diger/444150-12-yasindaki-ingiliz-kiza-otanazi-yapildi>, erişim tarihi: 7.10.2023
- Hasta Hakları Yönetmeliği, Resmi Gazete Tarihi: 1. 8. 1998, Sayı: 23420.
- İnal K. (2014). *Çocuk ve Demokrasi. Ayrıntı Yayınları*, birinci basım, İstanbul.
- Kim SYH, De Vries RG, Peteet JR. (2016). Euthanasia and Assisted Suicide of Patients With Psychiatric Disorders in the Netherlands 2011 to 2014. *JAMA Psychiatry*. April, 2016; 73, 4, s. 362-368. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2887.
- Marijnissen RM, Chambaere K and Oude Voshaar RC (2022) Euthanasia in Dementia: A Narrative Review of Legislation and Practices in the Netherlands and Belgium. *Front. Psychiatry* 13:857131. doi: 10.3389/fpsyt.2022.857131.
- Lemiengre J., Dierckx de Casterle B., Verbeke G., Van Craen K., Schotsmans P., Gastmans C. (2008). Ethics Policies on Euthanasia in Nursing Homes: A Survey in Flanders, Belgium. *Social Science & Medicine*, 66: 376-386.
- Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği, Resmi Gazete tarihi: 9 Aralık 2022, sayı : 32038.
- QUT, About the Australian Centre for Health Law Research, Voluntary Assisted Dying, <https://end-of-life.qut.edu.au/assisteddying>, erişim tarihi: 14.09.2023.
- Resnick P, (1970). Murder of the Newborn: A Psychiatric, Review of Neonaticide, *Amer. J. Psychiat.* April, 126 (10): 1414-1420
- Reuters, Dutch to widen 'right-to-die' to include terminally ill children, 14 Nisan 2023 sayılı haber, erişim adresi: <https://www.reuters.com/world/europe/dutch-widen-right-to-die-include-terminally-ill-children-2023-04-14/>, erişim tarihi: 15.9.2023
- Right to Life news, Politician faces calls to resign after suggesting babies with disabilities should be aborted to save money, 27 Şubat 2023 tarihli haber, erişim adresi: <https://righttolife.org.uk/news/politician-faces-calls-to-resign-after-suggesting-babies-with-disabilities-should-be-aborted-to-save-money>, erişim tarihi:

4.8.2023.

- Samancı Tekin, Ç., Kara, F. (2018). Dünyada ve Türkiye’de Yaşlılık. Uluslararası Bilimsel Araştırmalar Dergisi (IBAD), 3 (1), 219-229. <https://doi.org/10.21733/ibad.370584>
- Samanta J. (2015). Children and euthanasia: Belgium’s controversial new law, Diversity and Equality in Health and Care, 12, 1, s. 4-5.
- Schreiber, H. L. (2008). Gesetzgeberische Initiativen zur Sterbehilfe, Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 102, 3, s. 208-214
- Sofyan A. (2017). Euthanasia: Concept and Rule of Law in Indonesia, Journal of Law, Policy and Globalization, 58, s. 27-32.
- Tanrıverdi, Ç. İsviçre’de Ötanazi ile Hayatına Son Veren Adamın İnsanda Şok Etkisi Yaratan Son Dakikaları, Webtekno, 23 Eylül 2021 tarihli yazı, <https://www.webtekno.com/otanazi-ile-hayatina-son-veren-peter-smedley-h115222.html>, erişim tarihi: 8.10.2023.
- TTB, Türk Tabipleri Birliği (2019). Yaşamın Sonuna İlişkin Bildirge, 07.05.2020 tarihli yazı, [https://www.ttb.org.tr/makale\\_goster.php?Guid=7269de24-9040-11ea-9b7d-6d38d16eb233](https://www.ttb.org.tr/makale_goster.php?Guid=7269de24-9040-11ea-9b7d-6d38d16eb233), erişim tarihi: 26.9.2023.
- Tunçay, G., Y. (2017) Medya Tanıtım, “The Purge (Arınma Gecesi, Film, 2013) Yönetmen: James DeMonaco ABD, 85 dakika” Filmi Hakkında” Folklor/Edebiyat, cilt 23, sayı: 91, 2017/3, s. 341-344.
- TDK, <https://sozluk.gov.tr/>, erişim tarihi: 10.10.2023
- Türk Ceza Kanunu (TCK), Kanun No: 5237, Kabul Tarihi: 26. 9. 2004.
- VUB (2023) Vrije Universiteit Brussel, Human tissue waste a possible solution for cruelty-free research into male infertility, <https://www.vub.be/en/support-vub/chairs-vub/dignified-end-life-chair>, erişim tarihi: 24.9.2023
- Yenerer Çakmut Ö. (2003). Tıbbi Müdahaleye Rızanın Ceza Hukuku Açısından İncelenmesi, 1. Baskı, İstanbul, s. 140-156.

# *Bölüm 8*

## **SAĞLIK TURİZMİNDE YENİLİKÇİLİK VE DİJİTALLEŞME**

*Fuat YALMAN<sup>1</sup>*

*Yalçın KARAGÖZ<sup>2</sup>*

1 Dr. Öğr. Üyesi, Düzce Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü ORCID: 0000-0002-1041-1837

2 Prof. Dr., Düzce Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü ORCID: 0000-0001-5642-6498

## Bölümün Amaçları

- Sağlık turizmi hizmetlerinde yenilikçilik ve dijitalleşmenin kapsamı
- Sağlık turizmi hizmetlerine yenilikçilik ve dijitalleşme bakış açısıyla sunulan hizmetlerin türleri
- Sağlık turizminde yenilikçilik ve dijitalleşme faaliyetlerinin ortaya konulması

## Giriş

Dijitalleşme ile birlikte tüketici kavramı son yıllarda dijital tüketici kavramına dönüşmüştür. Yeni teknolojik araçların gelişmesi, bireylerin işletmelerle doğrudan iletişim kurarak daha aktif hale gelmesine neden olmuştur (Happ ve Ivancso-Horvath, 2018). Dünya genelinde turizm alanındaki gelişmelerin hızla değişmesinde tüketicilerin birbirleriyle deneyimlerini paylaşmalarının yanı sıra dijital ortamların da etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (Guttentag, 2010). Bunun yanı sıra araştırmalar, sosyal medyayı kullanan müşterilerin/tüketicilerin rakiplerinden daha etkili ve başarılı olduğunu ortaya koymuştur (Dülgeroğlu, 2021). Son yıllarda tüketicilerin Facebook, Twitter, Instagram gibi sosyal medya araçlarında belirli bir ürünleri/hizmetleri aradığı ve bu sosyal medya platformlarını kullanarak ürünler/hizmetler hakkında daha kolay bilgi toplayabildikleri, bunun yanı sıra deneyimlerini paylaşarak görüş alışverişinde buldukları bildirilmiştir (Kapan, 2019).

Küreselleşme, insanların hizmet satın almak için arzu ettikleri ürünleri aramalarına olanak tanıyarak tüketici davranışları üzerinde etkili olmuştur. Bu doğrultuda sağlık turistlerinin hizmet satın almadan önce her türlü bilgiyi dijital ortamdan alıyor olması sağlık turizminde dijital iletişimin önemini ortaya koymuştur (Güzel ve Arı, 2022). Dünya nüfusunun artması ve yaşam standartlarının iyileşmesi ile birlikte insanların bir hastalık ile karşı karşıya kaldıklarında tedavileri için daha uygun maliyetli ve kaliteli sağlık hizmeti sunan ülkeleri tercih etmeleri sağlık turizminin ortaya çıkmasına neden olmuştur (Kantar ve Erdoğan, 2014). Sağlık turizmi temel olarak bireylerin koruyucu, tedavi edici, rehabilite edici ve sağlığı geliştirici hizmetler almak amacıyla yaşadıkları yerden başka bir yere seyahat etmesi olarak tanımlanmaktadır (Öksüz ve Altıntaş, 2017). Sağlık turizminde hedef kitle, sağlığı bozulmuş kişiler ile sağlığını korumak ve sağlıklı durumunu sürdürmek isteyen kişilerdir. Bu durumda söz konusu kişiler sadece sağlığını kaybedenler değil, sağlığını korumak ve geliştirmek isteyenlerin yanı sıra tatil ihtiyaçlarını karşılamak ve boş zamanlarında rekreasyonel faaliyetlerden yararlanmak isteyenleri kapsar (Tütüncü vd., 2011).

Günümüz dijital gelişmeleri ile birlikte sağlık turizminin de bu bağlamda değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Güzel ve Arı, 2022). Birçok sektörde

olduğu gibi sağlık alanı da teknolojideki sürekli değişim ve gelişmelerden önemli derecede etkilenmektedir (Uysal ve Ulusinan, 2020). Aynı zamanda sağlık hizmetleri açısından internetin önemli bir bilgi kaynağı olarak görüldüğü belirtilmiştir (Toygar, 2018). Dijital sağlık hizmetleri ile bireyler ve sağlık profesyonelleri yer ve zamandan bağımsız olarak hızlı bir şekilde buluşabilmektedir (Özen, 2021). Bunun yanı sıra dijital sağlık uygulamalarının yaygınlaşmasıyla birlikte hız, sürdürülebilirlik ve verimliliğin artmasıyla, bireylerin/hastaların beklentilerinin de artmakta olduğu ifade edilmiştir (Uysal ve Ulusinan, 2020).

Sağlık turizmi, inovasyon ve bilgi yönetimine büyük ölçüde bağımlı olan, büyüyen küresel bir olgudur. Sağlık turizminde hem yenilikçi hem sistematik olmak, sağlık kuruluşlarında bilgi yönetimi konusunda düşünce zenginleştirmeyi gerektirmektedir (Subasinghe vd., 2020). Bu mobil sağlık hizmetleri, sağlık hizmetlerini daha uygun fiyatlı, erişilebilir ve sağlık kayıtlarının kolayca ulaşılabilir ve güvenli hale getirmiştir. Geleceği şekillendirmeye yardımcı olan bazı mobil sağlık cihazları ve altyapısı arasında teletıp, giyilebilir cihazlar, dijital sensörler ve biyoteleometri, uzaktan hasta izleme, sanal rehabilitasyon ve yapay zeka yer almaktadır. Bu uygulamaların yalnızca birçok hastaya fayda sağlamakla kalmadığı, aynı zamanda sağlık hizmeti sağlayıcılarının süreçleri kolaylaştırmasına, bilgileri sentezlemesine ve gerçek zamanlı güncellemeler sağlamasına olanak sağladığı belirtilmiştir. Sağlık teknolojilerindeki en son yenilik, özellikle daha hızlı ve daha etkili tedavi geliştirmede çok daha fazla rekabet avantajı sağlayacağı öngörülmektedir (Bernasconi, 2016).

## 1. Sağlık Turizmi ve İnovasyon

Turizm, refahın üretilmesine veya iyileştirilmesine katkıda bulunabilecek bir faaliyettir. Sağlık turizmi ise, temel motivasyonu tıbbi ve sağlıklı yaşam temelli faaliyetler aracılığıyla fiziksel, zihinsel ve/veya ruhsal sağlığa katkı sağlayan, bireylerin kendi ihtiyaçlarını karşılama kapasitelerini artıran ve yaşamlarında birey olarak daha iyi işlev gösterebilen turizm türlerini kapsamaktadır. Sağlık turizmi, sağlıklı yaşam turizmi ve medikal turizm gibi alt türlerin şemsiye terimidir. Wellness turizmi, insan yaşamının fiziksel, zihinsel, duygusal, mesleki, entelektüel ve ruhsal olmak üzere tüm temel alanlarını iyileştirmeyi ve dengelemeyi amaçlayan bir turizm faaliyetidir. Wellness turistinin temel motivasyonu, fitness, sağlıklı beslenme, rahatlama ve iyileştirici tedaviler gibi önleyici, proaktif, yaşam tarzını geliştiren faaliyetlerle meşgul olmaktır. Medikal turizm ise, kanıta dayalı tıbbi iyileştirme kaynaklarının ve hizmetlerinin kullanımını içeren bir turizm faaliyeti türüdür. Bu sağlık turizmi türü; teşhis, tedavi, iyileştirme, önleme ve rehabilitasyonu içerebilir (World Tourism Organization and European Travel Commission, 2018).

Yenilikler, modern pazarların şekillenmesi ve geliştirilmesinde önemli bir faktördür. J. Schumpeter (1960) tarafından piyasanın işleyişine ilişkin olarak formüle edilen yenilik kavramına ilişkin geleneksel görüşlere göre yenilik

terimi; yeni ürünler piyasaya sürmek veya mevcut olanları iyileştirmek, yeni hizmet sağlama yöntemleri de dahil olmak üzere yeni veya gelişmiş üretim teknolojisi uygulamak ve uygun müşteri hizmetleri sistemleriyle birlikte müşterilerle etkileşim kurmanın yeni yolları da dahil olmak üzere yeni satış ve satın alma yöntemleri sunmak gibi faktörlerin işlevsel bağımlılıklarıyla birlikte birleşimi anlamına gelir (Niedzielski, 2008: 230–232).

Yenilikler, bilgiye dayalı ekonomide rekabet gücünü artırmanın ve pazar başarısına ulaşmanın temel unsurlarından biridir. Genel olarak bakıldığında inovasyon, yeni ürünlerin, fikirlerin veya davranış biçimlerinin ortaya konulması süreci olarak değerlendirilebilir (Kalinowski, 2010: 13–18). Aynı zamanda yenilikler, yeni pazar teklifleri üretmekle bağlantılıdır. Ancak normalde bunlar tamamen yeni ürünler değil, daha ziyade mevcut ürünlerin iyileştirmeleridir (Westland, 2008: 42–43). Bu nedenle, yeniliklerin büyük çoğunluğu mevcut çözümlerin üretken bir şekilde taklit edilmesinden ibarettir. Dolayısıyla üretken taklit özellikle tüketici ihtiyaçlarına odaklanır ve ürünü değil pazarı gözlemlemekle ortaya çıkar (Drucker, 2000: 254–255).

Literatürde hizmetler açısından tipik yenilikçi girişimlerin; yeni hizmet konseptleri ortaya koymak, müşteriyle yeni işbirliği biçimleri oluşturmak, hizmet sağlamak için yeni sistemler geliştirmek ve modern BT çözümlerini kullanmak gibi girişimleri içerdiği ifade edilmiştir (Den Hertog, 2002: 226–231). Benzer şekilde, diğer pazarlarda olduğu gibi, turizm pazarında da inovasyon, pazarın arz tarafındaki kuruluşların sürdürülebilir rekabet avantajı elde etmesinde kilit bir rol oynamaktadır (Szymańska, 2013: 146–148).

Devam eden küreselleşme süreçleri, yalnızca turizm işletmelerinden değil, aynı zamanda turistik destinasyonlardan da inovasyon faaliyetlerinin artmasını gerektirmektedir. Çünkü böyle inovasyon faaliyetlerinin onların hayatta kalmasında, daha fazla büyümesinde ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. İşletmelerin turizm pazarındaki ticari faaliyetleri, farklı türdeki yenilikleri tamamlayıcı olarak geliştirme zorunluluğunu dayatmaktadır (Gołembski, 2007). Turizm işletmeleri (çoğunlukla mikro, küçük ve orta ölçekli), diğer faktörlerin yanı sıra kullanılan iş stratejisine, iş türüne, personel niteliklerine ve pazar ortamına bağlı olan yenilik düzeyleri bakımından farklılık göstermektedir (Gancarczyk, 2012: 105). Turizm işletmeleri, turizm pazarındaki inovasyonun geliştirilmesinde belirleyici bir role sahiptir. Turizm işletmelerinin yenilikçiliği, bu kuruluşların bağımsız eylemleri tarafından belirlendiği gibi aynı zamanda tedarikçilerden, rakiplerden, çalışanlardan, tüketicilerden ve danışmanlık firmalarından gelen yenilik kaynakları tarafından da belirlenir (Peters ve Pikkematt, 2005).

Turizm politikası kuruluşlarının eylemleri, turizm pazarını, özellikle de turizm girişimcilerini hedef alan yenilik yanlısı politikalar geliştirdikleri için bu durum turizm organizasyonları açısından bir yenilik kaynağı olabilir. Ayrıca turizm



politikası birimleri kendi başlarına yenilikçi eylemler gerçekleştirebilirler. Turizm pazarı kuruluşlarının faaliyetlerine yenilik getirmenin ana araçlarından birinin modern bilgi teknolojileri olduğu unutulmamalıdır (Prahalağ ve Krishnan, 2010: 15). Turizm pazarındaki yenilik süreçleri aynı zamanda turistik destinasyonların gerçekleştirdiği eylemlerin de bir sonucudur (Panasiuk, 2013: 267–277). Ayrıca turizm pazarındaki yenilik politikasının temel amacı, devletin stratejik eylemler yoluyla o pazarın yapısı üzerindeki etkisini içermelidir (Panasiuk, 2014a).

Bunun yanı sıra yenilikler, esas olarak kalite açısından, o pazarın sağlayıcılarının pazar konumunu belirleyen ve tüketicilerin-turistlerin ihtiyaçlarını daha büyük ölçüde karşılayan yeni bir turizm pazarının gelişmesine yol açmaktadır. Dolayısıyla yenilikler pazar yapısını doğrudan etkilemekte ve hem teklif yaratma hem de tüketim açısından pazar gelişimini yönlendirmektedir (Panasiuk, 2014b: 246–247). Ayrıca bir sağlık turizmi ürününün, sağlık turizmi pazarında yeniliklerin geliştirilmesine doğrudan etkisi bulunmaktadır. Bu tanım, sağlık tesisleri de dahil olmak üzere sağlık turizmi destinasyonlarında satın alınabilecek, turistlerin (hastalar, spa misafirleri) buraya gelip orada kalmalarını (turizm hizmetleri) ve sağlık hizmetlerinden (tıbbi hizmetler) yararlanmalarını sağlayacak tüm mal ve hizmetleri kapsamaktadır (Kraśniński, 2001: 29).

## 2. Sağlık Turizmi ve Dijitalleşme

Sağlık turizminin gelişmesi için verilen hizmetlerin uluslararası pazarlarda tanıtılması büyük önem taşımaktadır. Sağlık turizminin başarılı bir şekilde uygulanması, potansiyel hastayı; süreçler, prosedürler, alternatifler, tedavi hizmetleri, turizm fırsatları, seyahat organizasyonu ve hedef ülkeler hakkında bilgilendirmeye bağlıdır. (Crooks vd., 2011: 727). Bu bilgilendirmeler, broşür, el ilanı, fuar gibi geleneksel pazarlama araçlarının yanı sıra web siteleri, sosyal medya platformları ve mobil uygulamalar gibi dijital pazarlama araçları sağlık turizminin tanıtımına yardımcı olur (Kannan & Li, 2016: 23).

Dijital pazarlama en basit tanımıyla pazarlama faaliyetlerinin dijital ortamlarda yürütülmesi eylemidir (Kannan ve Li, 2016: 23). Holder (2008: 374) dijital pazarlamayı; “müşteri kazanmak, dijital teknolojileri kullanmak, müşteri tercihleri oluşturmak, markayı tanıtmak ve müşteri ile ilişkileri sürdürmek ve böylece satışları artırmak” olarak tanımlamaktadır. Bir başka deyişle dijital pazarlama; “müşteri bilgisini geliştirmeye yönelik planlı bir yaklaşımla müşteriyi elde tutma ve karlılığı hedefleyen pazarlama faaliyetlerine katkı sağlamak amacıyla dijital teknolojileri oluşturan dijital kanalların pazara yönelik olarak kullanılması” olarak tanımlamaktadır (Yasmin vd., 2015: 71). Dolayısıyla dijital pazarlama; kanallar kullanarak müşteri ile tek taraflı iletişim kurmayı sağlayan geleneksel pazarlamanın aksine, çevrimiçi reklamlar, e-posta hazırlama, arama motorunu pazarlama, sosyal medya siteleri, web sitesi, mobil uygulama gibi çift yönlü etkileşime izin veren kanallar aracılığıyla müşterilere ulaşmaktadır (Güzel, 2017: 298).

Uluslararası hedef pazarlara yönelik sağlık kuruluşları için hedef pazardaki potansiyel müşterilere ulaşmak açısından web siteleri oldukça önemlidir. Bir sağlık kurumu için web sitesi, kendi dijital dünyasının merkezidir ve belki de tüm dijital pazarlama stratejisinin en önemli parçasıdır. Web sitesi, özelleştirilmiş metinler, resimler, animasyonlar, videolar ve uygulamalar aracılığıyla bilgi aktaran ve e-ticaret, sosyalleşme, haritalar, haberler, bloglar, bankacılık gibi çeşitli hizmetler sunan ve birbiriyle bağlantılı tüm sayfaları içeren belgeler bütünüdür. Burada amaç, müşteriye bir kez ziyaret için para ödeyip sonra ayrılmak değil, web sitesinin tekrar tekrar ziyaret edildiği ve ziyaretçilerin sayfa aktivitelerine dahil olduğu sürekli bir ilişki kurmaktır (Güzel, 2017: 316).

Web sitesi içeriği, ziyaretçiyi müşteriye dönüştürmek ve müşteriye elde tutmak açısından çok önemlidir. Perdue (2001) web sitesi içeriğinin ve pazarlama özelliklerinin, mesajların daha etkili olmasına, ürün ve hizmetlerin kalitesinin artmasına ve marka imajının iyileştirilmesine yardımcı olduğunu ifade etmiştir (Cormany ve Baloglu, 2011: 710). Aynı zamanda hedef pazar ve hedef kitlenin özelliklerini bilmek, onlarla ortak dil konuşmak kadar içeriğin oluşturulması ve istenilen hedeflere ulaşılması açısından önemlidir. Oluşturulan içeriğin profesyonel bir imaj iletmesi, güncel bilgiler içermesi, fotoğraf yayınlaması, dikkat çekecek başlıklar kullanması, kolay yönlendirmeler sağlaması, veri güvenilirliğini sağlaması ve süreçlerin basitliği gibi konuların ele alınması gerekmektedir. Bunun yanı sıra hekim ile online görüşme yapma, online rezervasyon yapma, sonuçları online öğrenme gibi çeşitli işlemlerin online olarak gerçekleştirilmesi de müşterilere kolaylık sağlamaktadır (Kemp, 2017).

Sonuç olarak dijital platformlar, işletmeler için önemli iletişim kanallarıdır ve kuruluşların aynasıdır. Bu platformlar, müşterilerin işletmeyle iletişime geçmesine ve bilgileri almasına olanak tanır. Bu etkileşim sonunda işletme ile müşteri arasında yaşanan deneyim, müşterilerin zihnindeki imajı olumlu ya da olumsuz etkileyebilmektedir. Sağlık turizmi açısından bu platformlar, herhangi bir zaman ve mekan kısıtlaması olmaksızın oldukça düşük maliyetli platformlardır ve dünyanın farklı bölgelerinde bulunan potansiyel müşterilere ulaşmak için birçok kanala olanak sağlar. Ayrıca dijital platformlar, bilgi arayan ve bilgiye ihtiyaç duyan müşterilerle etkileşime geçmenin en kolay yollarından biridir (Osatuyi, 2013).

### 3. Sağlık Turizmi ve Yapay Zeka

Mobil sağlık hizmetleri, sağlık hizmetlerini daha uygun fiyatlı, erişilebilir ve sağlık kayıtlarının kolayca ulaşılabilir ve güvenli hale getirmiştir. Geleceği şekillendirmeye yardımcı olan bazı mobil sağlık cihazları ve altyapısı arasında teletıp, giyilebilir cihazlar, dijital sensörler ve biyotelemetri, uzaktan hasta izleme, sanal rehabilitasyon ve yapay zeka yer almaktadır. Bu uygulamaların yalnızca birçok hastaya fayda sağlamakla kalmadığı, aynı zamanda sağlık hizmeti sağlayıcılarının süreçleri kolaylaştırmasına, bilgileri sentezlemesine

ve gerçek zamanlı güncellemeler sağlmasına olanak sağladığı belirtilmiştir. Sağlık teknolojilerindeki en son yenilik, özellikle daha hızlı ve daha etkili tedavi geliştirmede çok daha fazla rekabet avantajı sağlayacağı öngörülmektedir (Bernasconi, 2016).

Yapay zekanın zaman zaman var olmasına rağmen sağlık sektöründe uygulanması henüz başlangıç aşamasındadır (Liu vd., 2019). Davranışsal ve zihinsel sağlık hizmetleri alanları ve teşhis, test ve hasta bakım yönetimi gibi daha iyi klinik kararlar almak amacıyla öğrenmek, anlamak ve akıl yürütmek için yapay zekayı kullanır. Ayrıca yapay zeka teknolojileri ve teknikleri, gelişmiş kişisel bakım araçlarıyla hastaların yaşamlarını da iyileştirmektedir (Wong ve Hazley, 2020). Örneğin etkileşimli mobil sağlık uygulamaları kullanıcıların kalıplarını ve tercihlerini incelemektedir. Bunu yaparak yapay zeka, sağlık risklerini tespit ederek ve müdahaleler önererek halk sağlığını iyileştirebilir. Dolayısıyla yapay zeka kullanımı, sağlık profesyonelleri ile bakım arayanlar arasında uzaktan etkileşime olanak sağlayarak ve gerekli tedavi önerilerini sunarak, sağlık turistleri ile yurt dışındaki sağlık profesyonelleri arasında çok faydalı bir iletişim ve etkileşim aracı olabilir (Luxton, 2016).

Dünya Ekonomik Forumu (2018), yapay zeka teknolojilerinin sağlık hizmetlerini daha verimli ve uygun fiyatlı hale getirebileceği yönünde önemli önerilerde bulunmuştur. Bunlar; hasta sonuçlarını iyileştirecek ve dolayısıyla tedaviden kaynaklanan komplikasyonlarla ilişkili maliyeti azaltacak özel tedavi planları sağlamak; insan hatasını azaltan daha iyi ve daha erken teşhise izin vermek; hızlandırılmış ilaç geliştirmeleri sağlanmak ve hastaların sağlıklarını yönetmede daha aktif rol almalarını sağlamaktır. Yapay zeka, hastaların/tüketicilerin sağlık ve esenlik düzeylerini kontrol etmelerine olanak sağlar, sağlık profesyonellerinin önemsedikleri kişilerin günlük gereksinimlerini ve ihtiyaçlarını daha iyi anlama yeteneklerini artırır ve bu anlayışla sağlıklı kalmak için daha iyi geri bildirim, rehberlik ve destek sağlar (Ghassemi vd., 2020, Horne vd., 2020). Ayrıca yapay zeka teknolojileri ve teknikleri, ileri öz bakım araçlarıyla hastaların yaşamlarını da iyileştirmektedir (Wong ve Hazley, 2020).

Yapay zekanın başlıca ilgi çekici noktalarından biri, sağlık sektörüne getirebileceği potansiyel tasarruflardır. Yapay zeka, önlenabilir ve düzeltilebilir sistem verimsizliklerini (aşırı tedavi, uygunsuz bakım sağlama veya aslında bakım sağlama hataları gibi) en aza indirmeye yardımcı olarak önemli ölçüde daha düzenli ve uygun maliyetli sağlık ekosistemleri sağlayabilir (Accenture, 2017). Sonuç olarak yapay zeka, tüketicilere sağlık ve refahın kontrolünü verir ve aynı zamanda sağlık profesyonellerinin, bakım verdikleri kişilerin günlük kalıplarını ve ihtiyaçlarını daha iyi anlama yeteneğini artırır, sağlıklı kalabilmeleri için rehberlik ve destek sağlar ve bu anlayışla tüketiciler de daha iyi bir geri bildirim sağlamış olurlar (Ghassemi vd., 2020, Horne vd., 2020). Yapay zeka sağlık endüstrisinin geleceği gibi görüldüğü için bu önemlidir (Mann, 2013). Ancak diğer rehabilitasyon teknolojileri arasında robotik ve yardımcı

teknolojiler de yer almaktadır. Aslında yardımcı teknolojiler, engelli bireylerin (örneğin ağır felçlilerin) mesajlarını ve/veya niyetlerini çevrelerindeki diğer cihazlara (örneğin bilgisayarlar) iletmelerine olanak tanıyan aracı bir rol oynar (Ghovanloo ve Huo, 2014). Bu teknolojiler, Dünya Ekonomik Forumu (2020) zirvesinde tartışıldığı gibi, sağlık turistlerini cezbetmek için sağlık turizmi destinasyonlarının tekliflerini ve rekabet gücünü daha da artırmaktadır.

Bunun yanı sıra sağlık turizminde hizmet sunumu, tarih boyunca teşhis, tıbbi tedavi veya cerrahi işlem aracı olarak hasta ve doktorun fiziksel etkileşimini gerektirmiştir. Bu durum sağlık teknolojilerinde meydana gelen gelişmeler ile zamanla değişmiş ve farklı bir hasta-hekim ilişkisini (tele sağlık) gündeme getirmiştir. Günümüzde artırılmış ve sanal gerçeklik (AR/VR) gibi teknolojiler sağlık turizminde hizmet sunumuna yönelik var olan paradigmatayı etkilemiştir. Bu teknolojilerin uyarılma, uyumluluk, maliyet, erişilebilirlik, motivasyon ve kolaylık açısından sahip olduğu avantajlar, sağlık hizmetlerinde kullanım potansiyelinin artmasına katkı sağlamaktadır. Bu durum kullanıcılara zengin, gerçeğe yakın etkileşimler ve deneyimler sağlayabilecek, inanılmaz bir potansiyele sahip olan bu teknolojilerin dijital bir gerçeklik olan Metaverse ile bütünleştirilmesine yönelik çabaların yoğunlaşmasına yol açmıştır (Balasubramanian, 2021; Liu vd., 2022).

Sağlık turizminde yapay zeka teknolojilerinin kullanımı sayesinde turistler ilgili sağlık hizmet programına daha önce katılmış kişilerin deneyimlerinden, destinasyon hakkındaki görüşlerine kadar birçok bilgiye ulaşabilmektedirler (Li vd., 2017). Sağlık turistlerinin bilgiye kolay erişim sağlayabilmesi (Buhalis ve Amaranggana, 2015) ve turistlere kişiselleştirilmiş hizmet sunulması için yapay zeka önemli olmaktadır (Zhang ve Sun, 2019). Bu doğrultuda sağlık turizminde kullanılan yapay zekâ sistemleri dijital olanlar (chatbot-sohbet robotları) ve dijital-fiziksel (robot) olanlar şeklinde iki grupta incelenmektedir (Zlatanov ve Popesku, 2019; Geisler, 2018). Bu nedenle, yapay zeka tarafından yönlendirilen akıllı seyahat, turistlerin temel davranış ihtiyaçlarına ve psikolojik duygularına önem vermektedir. Yapay zeka gibi yeni teknolojilerin yardımıyla sağlık turizmi, sürdürülebilir kalkınma için daha büyük bir itici güç olabilir (Li vd., 2021).

Aynı zamanda yapay zeka, COVID-19 küresel salgını döneminde sağlık turizmi endüstrisinde kişiye özel hizmet sunmanın etkili bir yolu haline gelmiştir (Yuan vd., 2019). Teknik bir kalkan olarak akıllı robotlar, insanlar arasında yakın temas olmadan gerekli hizmeti sunabilir ve bu da turistlerin daha fazla güvenlik ve rahatlık duygusu kazanmasına yardımcı olabilir (Seyitolu ve Ivanov, 2021). Bu nedenle, yapay zeka tarafından gerçekleştirilen hizmet sunumu, sağlık turistlerinin beklentilerini karşılayabilir (Seyitolu ve Ivanov, 2020; Fan vd., 2020). Dolayısıyla yapay zekanın uygulanması, sağlık turizminde yıkıcı bir dönüşüme yol açabilir ve turistlerin beklentilerini önemli ölçüde değiştirebilir (Ivanov, 2020).

Wang vd. (2020) yapay zeka kullanarak hasta risklerinin belirlenmesi ve hastane kaynaklarının daha verimli kullanılması konusunda olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Benzer şekilde, Kim vd. (2021) yapay zeka tabanlı bir teşhis yöntemi geliştirerek akciğer kanserini erken aşamada tespit etmeyi başarmışlardır. Diğer taraftan hastaların tıbbi kayıtlarının yönetimi ve hastane envanterinin yönetimi gibi alanlarda yapay zeka teknolojilerinin kullanılarak işlemlerin daha hızlı ve daha doğru bir şekilde gerçekleştirilebileceği gözlemlenmiştir (Grimson vd., 2020). Yapay zeka teknolojileri ayrıca sağlık turizmi sektöründe hasta memnuniyeti artırıcı uygulamalar için de kullanılabilir. Örneğin, bir hastanın tedavisi sırasında yapay zeka algoritmaları ile takip edilerek, hastanın tedavi süreci hakkında geri bildirimler verilebilir ve bu sayede hastanın tedavi sürecindeki deneyimi iyileştirilebilir (Thompson vd., 2020).

Yapılmış bir araştırmaya göre, yapay zeka teknolojilerinin sağlık turizmi sektöründe tıbbi teşhis ve tedavi planlaması, hastane yönetimi ve tıbbi görüntüleme gibi alanlarda kullanılabileceği ifade edilmiştir (Chen ve Li, 2020). Ayrıca, yapay zeka teknolojileri sayesinde hastaların tedavi sürecinde karşılaştığı zorlukların çözülebileceği ve hastaların ihtiyaçlarına daha hızlı ve etkili bir şekilde cevap verilebileceği bildirilmiştir (Lin ve Yang, 2020). Yapay zeka teknolojileri ayrıca tıbbi görüntüleme alanında da kullanılarak daha doğru ve hızlı bir teşhis yapılmasını sağlayarak tedavi sürecini iyileştirebilir (Patel ve Patel, 2020). Sağlık turizmi sektöründe yapay zeka teknolojileri ayrıca hastaların tedavi planlaması için kullanılabilir. Bu sayede hastalara daha önceden belirlenmiş tedavi planları sunulabilir ve tedavi süreci daha verimli hale getirilebilir (Wang vd., 2020). Ayrıca yapay zeka teknolojilerinin sağlık turizmi sektöründe kullanımı hizmet kalitesini artırarak hastaların memnuniyetini sağlayabilir. Sonuç olarak yapay zeka teknolojileri sayesinde sağlık turizmi sektörü daha da gelişebilir ve hastaların tedavi süreci daha kolay hale gelebilir (Koufi ve Schroeder, 2021).

## SONUÇ

Sağlık turizminde hizmet sunumu, tarih boyunca teşhis, tıbbi tedavi veya cerrahi işlem aracı olarak hasta ve doktorun fiziksel etkileşimini gerektirmiştir. Bu durum sağlık teknolojilerinde meydana gelen gelişmeler ile zamanla değişmiş ve farklı bir hasta-hekim ilişkisini (tele sağlık) gündeme getirmiştir. Günümüzde artırılmış ve sanal gerçeklik gibi teknolojiler sağlık turizminde hizmet sunumuna yönelik var olan paradigmayı etkilemiştir. Bu teknolojilerin uyarılma, uyumluluk, maliyet, erişilebilirlik, motivasyon ve kolaylık açısından sahip olduğu avantajlar, sağlık hizmetlerinde kullanım potansiyelinin artmasına katkı sağlamıştır. Bu gelişmeler kullanıcılara zengin, gerçeğe yakın etkileşimler ve deneyimler sağlayabilecek, inanılmaz bir potansiyele sahip olan bu teknolojilerin dijital bir gerçeklik olan “metaverse” ile bütünleştirilmesine yönelik çabaların daha da yoğunlaşmasına imkan sağlayacaktır.

Sanat, eğlence, spor ve eğitim gibi birçok alanda yapay zeka altyapısını kullanmaya yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiş olup, bu girişimlere yeni yönler kazandırılmaya çalışılmaktadır. Bu kapsamda sağlık sektörü özelindeki gelişmeler incelendiğinde ise, dijitalleşme ve inovasyon uygulamalarından ziyade yapay zeka uygulamalarının oldukça sınırlı sayıda girişim tarafından hali hazırda yürütüldüğü ve henüz geliştirilmeye açık bir alan olduğu görülmektedir. Buna göre tıbbi gözlem ve takip, hasta-hekim görüşmeleri, hastalık kontrolü, tıbbi danışmanlık ve konsültasyon gibi hizmetlerin iki boyutlu olarak uzaktan sunulmasına yönelik girişimler mevcut olmakla birlikte, yapay zeka ortamında gerçeğe yakın deneyimler sunacak girişimler henüz yeterli düzeyde değildir. Bu kapsamda Türkiye’de sağlık hizmetlerinin yapay zeka ortamında sunulmasına yönelik henüz bilinen bir girişim mevcut olmamakla birlikte, dünyada XRHealth ve DeHealth gibi yapay zeka ortamında sağlık hizmeti sunumuna başlayan girişimler bulunmaktadır. Bu gelişmelerden yola çıkarak yapay zeka ortamında sağlık turizmi hizmetleri sunmaya yönelik girişimlerin hem ulusal hem de uluslararası düzeyde ciddi oranda artış göstermesi ve yakın gelecekte yapay zekanın sağlık turizmi hizmetleri sunumunda önemli bir yere sahip olması beklenmektedir.

## KAYNAKÇA

- Accenture (2017). Artificial Intelligence: Healthcare's New Nervous System, [https://www.accenture.com/\\_acnmedia/PDF-49/Accenture-Health-Artificial-Intelligence.pdf#zoom=50](https://www.accenture.com/_acnmedia/PDF-49/Accenture-Health-Artificial-Intelligence.pdf#zoom=50) Erişim Tarihi: 13.09.2023.
- Balasubramanian, S. (2021). The next frontier for healthcare: Augmented reality, virtual reality, and the metaverse. *Forbes*. <https://www.forbes.com/sites/saibala/2021/11/29/the-next-frontier-for-healthcareaugmented-reality-virtual-reality-and-the-metaverse/?sh=11b7f67c2894> Erişim Tarihi: 13.09.2023.
- Bernasconi, S. (2016). The role of medical technology in the 4th Industrial Revolution. <https://www.medtechviews.eu/articles/role-medical-technology-4th-industrial-revolution/> Erişim Tarihi: 13.09.2023.
- Buhalis, D. & Amaranggana, A. (2015). Smart tourism destinations enhancing tourism experience through personalisation of services. Tussyadiah, I. ve Inversini, A. (Ed.), *information and communication technologies in tourism içinde* (s. 377-389). Cham: Springer.
- Chen, J. & Li, H. (2020). Artificial intelligence in health tourism: Opportunities and challenges. *Journal of Hospitality and Tourism Management*, 43, 94-101.
- Cormany, D. & Baloglu, S. (2011). Medical travel facilitator websites: An exploratory study of web page contents and services offered to the prospective medical tourist. *Tourism Management*, 32, 709-716. doi:10.1016/j.tourman.2010.02.008.
- Crooks, V. A., Turner, L., Snyder, J., Johnston, R. & Kingsbury, P. (2011). Promoting medical tourism to India: Messages, images, and the marketing of international patient travel. *Social Science & Medicine*, 72, 726-732. doi:10.1016/j.socsci-med.2010.12.022.
- Den Hertog, P. (2002). Co-producers of innovation: on the role of knowledge-intensive business services in innovation. In: J. Gadrey, E. Gallouj, E. Elgar (eds.), *Productivity, innovation and knowledge in services*. MA, Cheltenham-Northampton: New economic and socio-economic approaches.
- Drucker, P. (2000). *Myśli przewodnie Druckera*. Warszawa: MT Biznes.
- Dülgaroğlu, O. (2021). Digitalization in Tourism: Smart Tourism Applications, Digital Tourism and Tourism 4.0. *Journal of Tourism and Management*, 2(1), 01-15. doi:10.29329/jtm.2021.421.1
- Gancarczyk, J. (2012). Innowacje w małych i średnich przedsiębiorstwach turystycznych. *Ekonomiczne Problemy Usług*, 91.
- Ghassemi, M., Nejad, M.G. & Aghaei, I. (2020). Knowledge management orientation and operational performance relationship in medical tourism (overview of the model performance in the COVID-19 pandemic and post-pandemic era). *Health Serv. Manag. Res.*, 1-15.
- Ghovanloo, M. ve Huo, X. (2014). 'Wearable and non-invasive assistive technologies, chapter 7.3. in Sazonov, E. and Neuman, M.R. (Eds), *Wearable Sensors: Fundamentals, Implementation and Applications*, Academic Press, MA.

- Gołembski, G. (ed.) (2007). *Przedsiębiorstwo turystyczne. Ujęcie statyczne i dynamiczne*. Warszawa: PWE.
- Grimson, J., Maeda, J. & Mandl, K. D. (2020). Harnessing digital health data for better health. *New England Journal of Medicine*, 383(10), 967-969.
- Guttentag, D.A. (2010). Virtual Reality: Applications and Implications for Tourism. *Tourism Management*, 31(5), 637-651. doi: 10.1016/j.tourman.2009.07.003
- Güzel ve Arı, (2022). *Int Journal Of Health Manag. And Tourism 2022*, 7(2),245-264.
- Güzel, A. (2017). Sağlık Turizminde Dijital Pazarlama. D. Tengilimoğlu içinde, Sağlık Turizmi (s. 297-328). Ankara: Siyasal Kitabevi.
- Happ, E. & Ivancso-Horvath, Z. (2018). Digital Tourism is the Challenge of Future a New Approach to Tourism. *Knowledge Horizons-Economics*, 10(2), 9-16.
- Holder, D. (2008). What do we mean by direct, data and digital marketing? M. J. Baker, & S. Hart içinde, *The Marketing Book* (s. 372-390). Butterworth-Heinemann, Elsevier.
- Horne, B.D., Nevo, D., Adali, S., Manikonda, L. & Arrington, C. (2020). Tailoring heuristics and timing AI interventions for supporting news veracity assessments. *Computers in Human Behavior Reports*, 3, 1-16.
- Ivanov, S. (2020). The impact of automation on tourism and hospitality jobs. *Information Technology & Tourism*, 22(2), 205- 215.
- Kalinowski, T.B. (2010). *Innowacyjność przedsiębiorstw a systemy zarządzania jakością*. Warszawa: Oficyna.
- Kannan, P. & Li, H. (2016). Digital marketing: A framework, review and research agenda. *International Journal of Research in Marketing*, 34, 22-45. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ijresmar.2016.11.006.
- Kantar, G. & Erdoğan, I. (2014). Health tourism in Turkey. *Journal of Health Academics*, 1 (1), 15-20.
- Kapan, S. (2019). *Health tourism in Turkey and in the world*. Inspector's Thesis. Ministry of Health Inspection Board, Ankara.
- Kemp, S. (2017). Digital 2017: Global Digital Overview. <https://datareportal.com/reports/digital-2017-global-digital-overview> (Erişim Tarihi: 13.09.2023).
- Kim, D.W., Kim, K.A., Choi, J.Y., Lee, J.Y. & Kim, S. (2021). Artificial intelligence-based screening for lung cancer using thoracic computed tomography: A retrospective study. *PloS One*, 16(1), e0245604.
- Koufi, V. & Schroeder, J. (2021). Utilizing Artificial Intelligence in Health Tourism: An Overview of Opportunities and Challenges. *Journal of Hospitality and Tourism Insights*, 4(1), 69-78.
- Krasiński, Z. (2001). *Rynek usług uzdrowiskowych w Polsce*. Poznań: Wyższa Szkoła Zarządzania i Bankowości.
- Li, M., Yin, D., Qiu, H. & Bai, B. (2021). A systematic review of AI technology-based service encounters: Implications for hospitality and tourism operations. *International Journal of Hospitality Management*, 95(1), 102930.
- Li, Y., Hu, C., Huang, C. & Duan, L. (2017). The concept of smart tourism in the context of tourism information services. *Tourism Management*, 58, 293-300.



- Lin, J. & Yang, Y. (2020). Chatbot Application in Medical Tourism Service: A Literature Review. In Proceedings of the 2020 International Conference on Business, Management and Industrial Engineering (BMIE2020) (pp. 311-319).
- Liu, S. (2019). Artificial Intelligence (AI) worldwide - Statistics & Facts. Retrieved from: <https://www.statista.com/topics/3104/artificial-intelligence-ai-worldwide>.
- Liu, Z., Ren, L., Xiao, C., Zhang, K. & Demian, P. (2022). Virtual reality aided therapy towards health 4.0: A two-decade bibliometric analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1525.
- Luxton, D.D. (2016). An introduction to artificial intelligence in behavioral and mental health care, chapter 1, in Luxton, D.D. (Ed.), *Artificial Intelligence in Behavioral and Mental Health Care*, Academic Press, MA, 1-26.
- Mann, S. (2013). Vision 2<sup>o</sup>, 0<sup>o</sup>, IEEE Spectrum, 50(3), 42-47, doi: 10.1109/MSPEC.2013.6471058.
- Niedzielski, P. (2008). Zarządzanie innowacjami w przedsiębiorstwach usługowych. In: B. Filipiak, A. Panasiuk (ed.), *Przedsiębiorstwo usługowe. Zarządzanie*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.
- Osatuyi, B. (2013). Information sharing on social media sites. *Computers in Human Behavior*, 29, 2622-2631.
- Öksüz, B. & Altıntaş, V. (2017). Use of Digital Communication Channels in Health Tourism. *Journal of Travel and Hotel Management*, 14(1), 59-75. doi:10.24010/soid.303662
- Özen, H. (2021). Evaluation of Digital Health Services in Terms of Sustainable Development Goals, *OPUS International Journal of Society Researches*, 17(38), 5440-5472.
- Panasiuk, A. (2013). European Union funds in the development of regional sustainable tourism economy in 2007–2013. 2nd International Scientific Conference Tourism in Southern and Eastern Europe 2013. Opatija: University of Rijeka.
- Panasiuk, A. (2014b). Rynek turystyczny. Studium strukturalne. Warszawa: Difin.
- Panasiuk, A. (ed.) (2014a). Fundusze Unii Europejskiej w gospodarce turystycznej. Warszawa, Difin.
- Patel, N. & Patel, N. (2020). Role of Artificial Intelligence in Medical Imaging. In *Emerging Trends in Radiology and Imaging* (pp. 73-86).
- Peters, M. & Pikkematt, B. (eds.) (2005). *Innovation in hospitality and tourism*. New York: Routledge.
- Prahalad, C.K. & Krishnan, M.S. (2010). *Nowa era innowacji*. Warszawa: Wydawnictwa Profesjonalne PWN.
- Seyitolu, F. & Ivanov, S. (2020). A conceptual framework of the service delivery system design for hospitality firms in the (post-)viral world: The role of service robots. *International Journal of Hospitality Management*, 91, 102661.
- Seyitolu, F. & Ivanov, S. (2021). Servicerobotsasatoolforphysical distancing in tourism. *Current Issues in Tourism*, 24(12), 1631– 1634.
- Subasinghe, M., Magalage, D., Amadoru, N., Amarathunga, L., Bhanupriya, N. & Wi-

- jekoon, J.L. (2020). Effectiveness of artificial intelligence, decentralized and distributed systems for prediction and secure channelling for Medical Tourism. 11th IEEE Annual Information Technology, Electronics and Mobile Communication Conference (IEMCON), 314-319.
- Szymańska, E. (2013). Procesy innowacyjne przedsiębiorstw świadczących usługi w zakresie organizacji imprez turystycznych. Białystok: Oficyna Wydawnicza Politechniki Białostockiej.
- Thompson, T. A., Farahani, S. & Fedorov, A. (2020). Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *American Journal of Roentgenology*, 215(1), 21-31.
- Toygar, Ş.A. (2018). E-Health Applications. *Legislative Journal*, (37), 101-123. TR. General Directorate of Health Services, General Presidency of Health Tourism.
- Uysal, B. & Ulusinan, E. (2020). Review of Current Digital Health Applications. *Selçuk Health Journal*, 1(1), 46-60.
- Wang, Y., Huang, J., Zhang, X. & Gao, H. (2020). Study on the Application of Artificial Intelligence in the Medical Tourism Industry. In 2020 International Conference on Information Science, Parallel and Distributed Systems (ISPDS) (pp. 368-371). IEEE.
- Wong, B.K.M., Hazley, S.A.S. (2020). The future of health tourism in the industrial revolution 4.0 era. *Journal of Tourism Futures*, 7(2). 267-272, <https://doi.org/10.1108/JTF-01-2020-0006>.
- World Economic Forum (2020). Latin America and Caribbean Travel & Tourism Competitiveness Landscape Report: Assessing Regional Opportunities and Challenges in the Context of COVID-19. Retrieved from: <https://www.weforum.org/reports/latin-america-and-caribbean-travel-tourism-competitiveness-landscape-report-in-the-context-of-covid-19>.
- World Tourism Organization and European Travel Commission (2018). Exploring Health Tourism – Executive Summary, UNWTO, Madrid, <https://doi.org/10.18111/978928442030.8>.
- Yasmin, A., Tasneem, S. & Fatema, K. (2015). Effectiveness of Digital Marketing in the Challenging Age: An Empirical Study. *International Journal of Management Science and Business Administration*, 1(5), 69-80.
- Zhang, L. & Sun, Z. (2019). The Application of artificial intelligence technology in the tourism industry of Jinan. *Journal of Physics: Conference Series IOP Publishing*, 1302(3), 1-5.
- Zlatanov, S. & Popesku, J. (2019). Current applications of artificial intelligence in tourism and hospitality. International Scientific conference on information technology and data related research içinde (s. 84-90). Singidunum University.

# *Bölüm 9*

## **KANSER TARAMA PROGRAMLARI FARKINDALIĞI VE SAĞLIK HİZMETLERİ**

*Pelin ZİVDİR YEŞİLYURT<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Öğr. Gör.; Tarsus Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, pelinzvdr@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3232-6991.

## 1. GİRİŞ

Kanser; morfolojisi, klinik davranışı, yerleşim yeri, tedaviye verdiği yanıt ve moleküler özellikleri açısından farklılıklar gösterebilen, anormal olarak hücre çoğalmasına neden olan heterojen hastalık grubunda değerlendirilir (Sağlık Bakanlığı, 2021). Dünya Sağlık Örgütü kanseri, geniş hastalık grubuna dahil vücudun herhangi bir bölümünü etkileyen şeklinde genel bir tanımlamada bulunmuştur (Baran Deniz, 2022).

Kanserler 2020 yılında dünya çapında yeni vaka sayısı 19,3 milyon, kanser nedeniyle ölümler 10 milyon olarak tahminde bulunulmuştur (Sung ve ark., 2021). Kansere bağlı ölümler ikinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde 2019 yılına ait verilere incelendiğinde 435941 ölüm mevcut olup %18,4'ünü kanserler oluşturmaktadır (TÜİK, 2019). Toplumda aileler, bireyler, toplumlar ve sağlık sistemleri kanser yükü artarak devam etmektedir (Baran Deniz, 2022). Kanser farkındalığı düşük toplumlarda tanının geç konulması için risk oluşturmaktadır (Macleod, Mitchell, Burgess, Macdonald, Ramirez, 2009). Bu sebepten kanser hususunda toplumda farkındalık oluşturulması, toplum bilincinin geliştirilmesi ve kanser taramaları, kanserle mücadelede en etkili yöntemlerin başında gelmektedir (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2023).

Tarama programları koruyucu hizmetler kapsamında yer almakta olup mortalite ve morbiditeyi en aza indirmeyi hedeflemektedir (İkişik ve Sakarya, 2022). Erken dönemde hastalıkların ilerlemesinin önüne geçmek ve önlem almak ikincil koruma kapsamında ele alınmaktadır. Bu şekilde sağlık hizmetleri maliyetleri düşürülmekte ve hastalığın ileri boyutlara taşınmadan önüne geçilerek sakatlık ve ölümler azaltılmaktadır (İkişik ve Sakarya, 2022). Dünyada koruyucu sağlık hizmetleri için yeterli politikaların geliştirilememesi, toplumun konu ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmaması, gelir düzeyi, yaşanılan bölge, yeterli zamana sahip olamama gibi nedenlerden dolayı daha az kullanılmaktadır (Borsky, Zhan, Miller, Ngo-Metzger, Bierman, Meyers, 2018; Levine, Malone, Lekichvili, Briss, 2019).

## 2. KANSER ETİYOLOJİSİ

Kanser, prekanseröz lezyondan malign bir tümöre aşamalı olarak ilerleyen, normal hücrelerin tümör hücrelerine dönüşmesi olarak tanımlanmaktadır.

Kanserin oluşmasındaki en önemli etkenlerden biri genetikdir. Dış etken olarak kanser oluşumunda;

- Bakteri, parazit ve virüslerden kaynaklanan enfeksiyonlar gibi biyolojik kanserojenler,
- Fiziksel kanserojenler olan iyonlaştırıcı ve ultraviyole radyasyon,
- Alkol, asbest, arsenik gibi kimyasal kanserojenler yer almaktadır.

Risk faktörlerinin artmasıyla birlikte belirli kanser türlerinde artma meydana gelmektedir. Risk durumlarından olan yaşlanmanın etkisiyle hücre onarımının etkili şekilde mekanizmalarının çalışmaması kanser durumunu arttırmaktadır (WHO, 2022). Kanser ile mücadelede çevresel, fiziksel ve genetik faktörlerin incelenmesi mücadelede önem teşkil etmektedir. Yapılan araştırmalarda malign tümörlerin etiolojisinde özel durumlara maruziyetlerde oluşma nedenleri arasındadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021). Kanser oluşmasında risk faktörleri arasında beslenme, alkol kullanımı, hava kirliliği, genetik faktörler, enfeksiyon etkenleri, obezite, tütün kullanımı, mesleki riskler ve radyasyon belirtilebilir. Kanser, %30 ila %50 arasında risk faktörlerini en aza indirerek ve önleme stratejileri yapılarak önüne geçilebilmektedir (WHO, 2022).

### 3. DÜNYA'DA VE TÜRKİYE'DE KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ

Karbon Epidemiyolojinin kanser hastalığı ile ilgilenen dalına kanser epidemiyolojisi olarak adlandırılmaktadır (Baran-Deniz, 2022).

Dünyada ve ülkemizde kardiyovasküler hastalıklardan sonra kanser en çok ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Dünyada yaklaşık altı ölümden biri, ülkemizde beş ölümden biri kanser nedeni olmaktadır (WHO, 2022). Mortalite ve morditede oranının yüksek olması kanserin genel olarak önemli bir halk sağlığı sorunu olmasını sağlamıştır (Ersoy ve Saatçi, 2017; Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği, 2017).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanan GLOBOCAN verilerine göre; 2020 yılında dünya çapında yaklaşık 19 milyon 292 bin yeni kanser vakası ve 9 milyon 958 bin kansere bağlı ölümler kayıt altına alınmıştır. 2020 yılında ilk beş kanser türü; meme (%47.8), prostat (%30.7), akciğer (%22.4), kolorektal (%19.5), serviks uteri (rahim ağzı) (%13.3); mortalite oranı en fazla olan kanserler ise akciğer (%18.0), meme (%13.6), kolorektal (%9.0), karaciğer (%8.7) ve mide (%7.7) olarak tespit edilmiştir (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı [IARC], 2020). Ülkemizde 2020 yılı kayıtlarında 233 bin 834 yeni kanser vakası ve 126 bin 335 kansere bağlı ölümlerin olduğu belirlenmiştir. Türkiye'de en çok görülen kanserler 2020 kayıtlarında %17.6 akciğer kanseri, %10.3'ü meme, %9.1'i kolorektal, %8.3'ü prostat ve %5.92'u tiroid kanseri olduğu görülmektedir (IARC, 2020). Erkeklerde sık görülen ilk üç kanser akciğer, prostat ve kolorektal olduğu ve genel olarak görülen kanserlerle benzerlik göstermektedir (Tablo 1) (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017).

*Tablo 1. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı*

	<b>Türkiye*</b>	<b>Dünya</b>	<b>Batı Asya</b>	<b>Orta ve Doğu Avrupa</b>	<b>ABD</b>
1	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Prostat
2	Prostat	Prostat	Prostat	Prostat	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide	Mesane	Mide	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mide	Mesane	Deri Melanomu

\* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017

Kadınlarda dünyada ve ülkemizde en çok görülen kanser meme kanseri olduğu tespit edilmektedir. Ülkemizde dünyadan farklı olarak serviks kanseri görülme durumunda görülmektedir. Dünyada dördüncü sırada yer alan serviks kanseri ülkemizde ilk beş sırada yer almamaktadır. Ülkemizde kadınlarda kolorektal kanserler üçüncü sırada bulunmaktadır (Tablo 2) (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017).

*Tablo 2. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı*

	<b>Türkiye*</b>	<b>Dünya</b>	<b>Batı Asya</b>	<b>Orta ve Doğu Avrupa</b>	<b>ABD</b>
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroit	Kolorektal	Tiroit	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Akciğer	Kolorektal	Uterus korpusu	Kolorektal
4	Akciğer	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Uterus Korpusu
5	Uterus Korpusu	Tiroit	Uterus Korpusu	Uterus Serviksi	Deri Melanomu

\* Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017

#### 4. KANSERDE SAĞLIK HİZMETLERİ

Ülkemizde birinci basamakta yaşa, cinsiyete ve riske göre ayrılan gruplarda yer alan bireylere sürekli izlemlerin yapıldığı bir sistem oluşturulmuştur (Sağlık Bakanlığı, 2015).

Bu izlemler aile hekimliklerinde kayıtlı gebe, lohusa, aşılama, bebek, çocuk gruplarının takipleri sistem içerisinde yer aldığı, cinsiyet, yaş ve hastalık gruplarına göre tarama ve izlemlerin olduğu ve danışmanlık hizmeti verilen sağlıklı geliştirici hizmetler içerisinde yer almaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2015). Tarama testleri ve periyodik sağlık muayeneleri ile birlikte sağlıklı bireylere cinsiyetine, yaşına ve risk durumlarına göre belli aralıklarla değerlendirmelerden oluşmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2015). Erişkinlik, bebeklik, yaşlılık ve çocukluk dönemleri için oluşturulan taramalar ulusal programlar içinde ve genel sağlık sigortası kapsamında ücretsiz olarak yapılmaktadır (Saçıkara ve Koçoğlu-Tanyer, 2021).

Tarama programları Kanser Erken Teşhis ve Tarama Merkezleri (KETEM), Toplum Sağlığı Merkezleri, Sağlıklı Hayat Merkezleri, özel hastaneler gibi ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmet yerlerinde de uygulanmaktadır (Saçıkara ve Koçoğlu-Tanyer, 2021). Dünyada ve Türkiyede tarama programlarının kullanımını düşük düzeyde olup ekonomi, yer, bilgi düzeyleri bireylerin koruyucu sağlık hizmetleri kullanımlarını etkilemektedir (Şahin, Aker ve Arslan, 2017). Tarama programların kanserde erken tanıda önem arz etmektedir (Ersoy ve Saatçi, 2017). Erken tanı, hastalığa yakalanma durumunu azaltmakta, ölüm oranlarını düşürmekte, uygulanan tedaviye yanıtı olumlu olmasını sağlamaktadır (Şahin, 2015). Taramalar, erken dönemde hastalığın tespit edilerek hızlı tedavi edilmesini ve hastanın yaşam kalitesinin bozulmasını önlemeyi sağlamaktadır (Ersoy ve Saatçi, 2017). Kanser taramaları, insidans ve ölüm oranlarını en aza indirmede etkisi olan önemli hizmetlerdendir (Cancino ve ark., 2020). Taramalar; Aile Sağlığı, Toplum Sağlığı ve Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri gibi birinci basamak sağlık kurumlarında yapılabilmektedir (Yaslı, 2022; T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı, 2023).

##### 4.1. Aile Sağlığı Merkezleri ve Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi (KETEM)

Kanserlerin mortalite ve morbidite düzeylerinin yüksek olması erken tanılamayı sağlamaktadır (Uçkaç, 2022). Toplumsal ve bireysel olarak sağlık açısından önemlidir. Tarama programlarında amaç, mortalite ve morbidite oranlarını en aza indirmektir (Eren, 2017).

Tarama testlerinin yapılabilmesi için belli şartların sağlanması gerekmektedir. Tarama yapılacak kişi, kanser türü, tarama test çeşidi gibi durumlar belli kurallara sahiptir ve herkese ve her kanser türüne tarama testi yapılamaz (Uçkaç, 2022).

### Kimlere tarama yapılmalı

- Hedef popülasyonda risk faktörü bulunan kişiler tarama programına dahil edilir.

- Tarama testi yapılacak kişiler asemptomatik olmalıdır.

Hangi kanser türüne tarama yapılmalı (Uçkaç, 2022).

- Yaygın bir sağlık sorunu olmalı, prevalans ve insidansı yüksek olmalıdır.

- Mortalite ve morbiditesi yüksek olmalıdır.

- Preklinik evresi ve latent süresi uzun olmalıdır.

- Klinik seyri tahmin edilebilir ve etkin bir tedavi seçeneği olmalıdır.

- Korunma tedaviden ekonomik olmalıdır (Uçkaç, 2022).

Hangi tarama testi seçilmeli (Uçkaç, 2022).

- Testin, hastalığın preklinik evresinde tanı koydurabilme yeteneği güçlü olmalıdır.

- Yüksek spesifite ve sensiviteye sahip olmalıdır.

- Test basit ve uygun maliyetli olmalıdır.

- Ulaşılabilir olmalıdır.

- Emniyetli olmalıdır.

- Test toplum tarafından kabul oranı yüksek olmalıdır (Uçkaç, 2022).

Tarama programları belli bir strateji dahilinde olması gerekmektedir ve sonuçlar mutlaka kayıt altında tutulmalı, devamlılık, uyum sağlanmalıdır. Birerler tarama sonucunda ileri tetkik ve müdahaleler için yönlendirilmelidir (Uçkaç, 2022). Sağlık otoritelerinin önerdiği beş kanser tarama programı bulunmakta olup her ülkede farklı programlar yer almaktadır. Ülkemizde meme, kolorektal ve serviks kanser taramaları yapılmaktadır. Prostat ve akciğer kanserleri uygulama programları içerisinde yer almamaktadır (Uçkaç, 2022). Dünya Sağlık Örgütü, 2005 yılında kanser kontrol programlarının tüm ülkelere sağlık sistemlerine dahil etmelerini bildirmiştir (Özsöyler, Güzelöz-Çapar ve Keser, 2023). Ülkemizde birinci basamakta taramalar yapılmakta fakat en fazla bu hizmet “Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM)” aracılığıyla yapılmaktadır (Özsöyler, Güzelöz-Çapar ve Keser, 2023).

Meme kanserinin tespit edilebilmesinde en uygun metot iki yılda bir uygulanan mamografi taraması olup bu taramaya ülkemizde 40-69 yaş aralığında kadınlar dahil edilmektedir (Kurtgöz, İncedal-Sonkaya, Keskin-Kızıltepe, 2023). Serviks kanserinin tespit edilmesinde uygun usul beş yılda bir uygulanacak Pap-smear veya HPV testi taramasıdır. Pap-smear veya HPV testi



taramasında hedef grubu 30-65 yaş aralığındaki kadınlar oluşturmaktadır. Kolorektal kanserlerin belirlenmesinde ise 10 yılda bir yapılacak kolonoskopi taraması ve iki yılda bir uygulanacak gaitada gizli kan testi (GGK) uygun metot olarak bilinmektedir. Bu tarama ile 50-70 yaş aralığındaki tüm kadın ve erkeklere toplum tabanlı tarama gerçekleştirilmesi amaçlanmaktadır. (T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı, 2021). Ülkemizde genel olarak prostat kanserinin rutin taranması ve hasta merkezli karar verilmesi önerilmektedir (Özsöyler, Güzelöz-Çapar ve Keser, 2023).

## 4.2. Kanser Tarama Programları

Kanserin erken olarak kontrol altına alınmasında ve buna bağlı ölümlerin önüne geçilmesinde en etkili yöntemlerden biri erken teşhisdir (Uysal ve Ünal-Toprak, 2022). Kanser taramaları ile vakalar prekanseröz aşamada belirlenebilmekte, morbidite oranları azalmakta ve hastalığın kür şansı artmaktadır. (Uysal ve Ünal-Toprak, 2022). Bazı kanserlerin erken teşhisleri tarama programları ile mümkündür.

Ülkemizde kolorektal, serviks ve meme kanseri tarama programları bulunmaktadır (Kurt İnci ve ark., 2020).

Ülkemizde Ulusal Kanser Standartları kapsamında, kadınlarda 50-70 yaş arasında iki yılda bir gaitada gizli kan testi ve her 10 yılda bir kolonoskopi, 40-69 yaş arasında iki yılda bir mamografi, 30-65 yaş arasında beş yılda bir HPV-DNA testi veya smear testi yapılması önerilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2017). Kanser taramalarına katılım değerlendirildiğinde gerekliliği ve önemine rağmen yetrli seviyelerde değildir. Bireylerin taramalara katılımı sosyodemografik faktörler (medeni durum, yaş, gelir durumu, eğitim vb.), bilgi düzeyleri, inançları, kişisel tutumları, bireysel sağlık davranışları, sosyal destek kaynakları ve sağlığa erişim olanakları gibi birçok unsurdan etkilenmektedir (Uysal ve Ünal-Toprak, 2022). Gerçekleştirilen çalışmalarda, kanser taramaları ile ilgili bilgi sahibi olmama, tarama yapılacak işleme yönelik utanma duygusu, semptom olmadan taramaya gerek duymama veya uygulamadan korkunun katılımı etkilediği tespit edilmiştir (Büyükkayacı Duman, Yüksek Koçak, Albayrak, Topuz ve Yılmazel, 2015; Altun, 2020).

Tarama yöntemlerine yönelik duyulan korkular ve kanser taramaları hakkındaki bilgi eksikliği taramalara katılımı azaltan en önemli etkenlerdir. (Uysal ve Ünal-Toprak, 2022).

Kanser taramalarına yönelik yapılan araştırmalara bakıldığında; Şen ve Öztürk'ün (2020) yaptıkları araştırmada katılanların %39.4'ünün kanser taramasını en az bir kez yaptırdıkları bulunmuştur (Karakoyunlu-Şen ve Kılıç-Öztürk, 2020). Yapılan başka bir çalışmada ise %36.8'inin mamografi uygulamasını kırk yaşından büyük kadınlarda en az bir kez mutlaka çektiirdiği tespit edilmiştir (Aker, Öz, Kaynar Tunçel, 2015). Bayçelebi ve ark. (2015) çalışma-

sında, gaitada gizli kan testi, mamografi ve smear testlerinin kadınlarda en çok uygulanan tarama testleri olduğu bulunmuştur (Bayçebe, Aydın, Gökosmanoğlu, Tat ve Varım, 2015). Genel olarak tarama testleri ile ilgili yapılan çalışmalarda eğitim ve gelir düzeyi gibi demografik özelliklerin tarama programlarına katılımı etkilediği belirtilmiştir (Huang ve ark., 2020).

Toplumdaki kişilerin kanser taramalarına katılımını artırmak için halkın sağlık çalışanları tarafından bilgilendirilmesi en etkili metotlardan biridir (Uysal ve Ünal-Toprak, 2022). Yapılan bir çalışmada, bireylerin tarama programlarına katılma durumunu etkileyen tek faktör olarak sağlık profesyonellerinin bilgilendirmeleri olduğu bulunmuştur (Santos, Lourenço ve Rossi, 2011). Huang ve ark. (2020)'nin çalışmasında da kanser taramalarındaki tutumu bilgi düzeyinin etkilediği belirlenmiştir (Huang ve ark., 2020). Siddharthar ve ark. (2014)'nin araştırmasında tarama programlarına ilginin ve farkındalığının düşük olduğu aynı zamanda eğitim durumuna göre farkındalık düzeylerinin önemli ölçüde değişiklik gösterdiği diğer çalışmalarla benzer şekilde bulunmuştur (Siddharthar, Rajkumar ve Deivasigamani, 2014).

## 5. KANSERDE FARKINDALIK

Koruyucu sağlık hizmetlerinin kullanımına dair yapılan uluslararası yapılan araştırmalarda, herkes eşit olarak sağlık hizmetine erişemediği bu durumun genellikle sosyo-demografik farklılıkların çok olduğu ülkelerdeki azınlık popülasyonlarda görüldüğü tespit edilmiştir (Brunner-Ziegler, Rieder, Stein, Koppensteiner, Hoffmann, Dorner, 2013).

KETEM'ler, toplum sağlığı merkezleri, ilçe sağlık müdürlüklerinde görevli kanser birimi sorumluları ve ilçe sağlık müdürlerinin kanser tarama hedefine ulaşmada oynadıkları rol önem teşkil etmektedir (Wardle, Robb, Vernon, Waller, 2015).

Babuş ve Eser'in (2017) ve Akbaş ve ark. (2020) çalışmalarında katılanların tarama testlerini doktor önerisi üzerine yaptırdukları saptanmıştır (Babuş ve Eser, 2017; Akbaş, Gokyıldız-Surucu ve Avcıbay-Vurğec, 2020). Karadağ Çaman ve ark. (2014) yaptığı çalışmada da hekimim önerisi doğrultusunda KETEM'e başvurarak tarama programlarına katılımı etkileyen tek faktör olarak saptanmıştır (Karadağ-Çaman, Bilir ve Özcebe, 2014). Birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında hastalara kanser ve kanseri önlemek için tarama programlarının önemi ile ilgili verilen eğitimler, farkındalık oluşturmada ve tutumlarını olumlu olarak değiştirmektedir (Oruç, Arslan, Bayram, Özen ve Öztürk, 2022). KETEM'lerin etkin şekilde çalışıyor olması ve aile hekimliği uygulamasının gerçek anlamda uygulamalarda bulunması kanser tarama programlarını kolaylıkla başarıya ulaşmasını sağlayacaktır. Aynı zamanda koruyucu hekimlik uygulamaları, gerekli tanıtıcı uygulamalar, eğitimler, toplantılar aile hekimliklerinin kanser tarama programlarına aktif katılmalarını arttırmayı sağlayabilir (Kozan ve Tokgöz, 2016).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser, önemli halk sağlığı sorunlarından olup mücadelede en etkin yöntem kanser tarama programlarının aktif olarak yürütülmesidir. Toplumlarda tarama programlarına farkındalığının artırılması katılımı olumlu yönde etkilemektedir. Kanser tarama programlarının etkinliği araştırmalarla kanıtlanmış olsa da katılım oranının istenen seviyelerde olmadığı görülmektedir. Halkın bu konuya ilişkin bilgi düzeyini ve farkındalığını arttırmak amacıyla tarama testlerine ilişkin eğitim ve danışmanlık hizmetleri bu durumda önemlidir.

## KAYNAKÇA

- Akbas, M., Gokyıldız-Surucu, S., Avcıbay-Vurğec, B. (2020). Identification of women's attitudes towards early diagnosis of cervical cancer. *TJFMPC*, 14: 605-12.
- Aker, S., Öz, H., Kaynar Tunçel, E. (2015). Samsun'da yaşayan kadınların meme kanseri erken tanı yöntemleri ile ilgili uygulamaları ve bu uygulamaları etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *J Breast Health*, 11, 115-22.
- Altun, Y. (2020). Kadınların kanser taramalarına katılımını etkileyen faktörler. *TJFM-PC*, 14(2), 210-215.
- Babuş, S., Eser, E. (2017). Manisâda seçilmiş iki bölgede meme kanseri ve erken tanı yöntemleri açısından bilgi, tutum ve davranış araştırması. *STED*, 26: 221-30.
- Baran Deniz, E. (2022). Kanser Epidemiyolojisi. *Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Dergisi*, 3(2):102-111.
- Bayçelebi, G., Aydın, F., Gökosmanoğlu, F., Tat, T. S., Varım, C. (2015). Trabzon'da kanser tarama testleri farkındalığı. *J Hum Rhythm*, 1(3), 90-4.
- Borsky, A., Zhan, C., Miller, T., Ngo-Metzger, Q., Bierman, AS., Meyers, D. (2018). Few Americans receive all high-priority, appropriate clinical preventive services. *Health Affairs (Project Hope)*, 37(6): 925-8. doi:10.1377/hlthaff.2017.1248.
- Brunner-Ziegler S, Rieder A, Stein KV, Koppensteiner R, Hoffmann K, Dorner TE. (2013). Predictors of participation in preventive health examinations in Austria. *BMC Public Health*, 13:1138. doi:10.1186/1471-2458-13-1138.
- Büyükkayacı Duman, N., Yüksek Koçak, D., Albayrak, S.A., Topuz, Ş., Yılmazel, G. (2015). Kırk yaş üstü kadınların meme ve serviks kanseri taramalarına yönelik bilgi ve uygulamaları. *JAREN*, 1(1), 30-38.
- Cancino, R. S., Su, Z., Mesa, R., Tomlinson, G. E., Wang, J. (2020). The impact of COVID-19 on cancer screening: Challenges and opportunities. *JMIR cancer*, 6(2), e21697. <https://doi.org/10.2196/21697>.
- Eren, DDOÖ. (2017). Kanser Taramaları ve Kanserden Korunma. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 9(2):7-14.
- Ersoy, E., Saatçi, E. (2017). Kanser taramaları: İhtilaflar. *Türkiye Aile Hekimliği Derg*, 21 (3),118-22.
- Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2023). Kanser Taramaları. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari> (Erişim Tarihi:13.08.2023).
- Huang, J., Choi, P., Pang, T. W. Y., Chen, X., Wang, J., Ding, H., et al. (2020). Factors associated with participation in colorectal cancer screening: a population-based study of 7200 individuals. *Eur J Cancer Care*, e13369.
- İkişik, H., Sakarya, S. (2022). Bir üniversite akademisyenlerinin sağlık davranışlarına ve tarama programlarına uyumu: kesitsel bir çalışma. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*, 7(1):98-111.
- Karadağ-Çaman, Ö., Bilir, N., Özcebe, H. (2014). Ailede kanser öyküsü ve algılanan

- kanser riski, kanserden korunma davranışları ile ilişkili mi?. *Fırat Tıp Dergisi*, 19: 95-100.
- Karakoyunlu Şen, S., Kılıç Öztürk, Y. (2020). Sağlık algısı ile kanser taraması farkındalığı arasındaki ilişki. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 24(4), 175-183.
- Kozan, R., Tokgöz, VY. (2016). Türkiye’de meme kanseri farkındalığı ve tarama programı. *ACU Sağlık Bil Dergisi*, 4: 185-8.
- Kurtgöz, A., İncedal-Sonkaya, Z., Keskin-Kızıltepe, S. (2023). COVID-19 pandemisinin kanser erken teşhis tarama ve eğitim merkezleri hizmetlerinin kullanımına etkisi. *BAUN Health Sci J*, 12(1): 195-200. <https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.1075926>.
- Kurt-İnci, B., Gürler, F., Özet, A. (2020). Pandemi sürecinde kanser tanı, tedavi, takibinde karşılaşılabilecek sorunlar ve muhtemel değişiklikler. In Ş. Yalçın, A. Özet (Eds.), *Kanser ve COVID-19 Pandemisi* (ss. 69-73). Ankara: Türkiye Klinikleri.
- Levine, S., Malone, E., Lekiachvili, A., Briss, P. (2019). Health care industry insights: why the use of preventive services is still low. *Prev Chronic Dis.*, 16:E30. doi:10.5888/pcd16.180625.
- Macleod, U., Mitchell, ED., Burgess, C., Macdonald, S., Ramirez, AJ. (2009). Risk factors for delayed presentation and referral of symptomatic cancer: Evidence for common cancers. *Br J Cancer*, 101:S92-101.
- Oruç, MA., Arslan, S., Bayram, N., Özen, Ö., Öztürk, O. (2022). Aile Hekimliği Birimlerinde Kanser Taramalarını Arttırma Çabası- Samsun Örneği. *Fırat Tıp Dergisi*, 27 (2): 87-91.
- Özsöyler, M., Güzelöz-Çapar, Z., Keser, M. (2023). Knowledge and Attitudes About Cancer Screening Tests of 35 Years Old and Over Who Applied to Family Medicine Policlinic. *Forbes J Med.*, 4(1):76-83.
- Saçıkara, Z., Koçoğlu-Tanyer, D. (2021). Kırsal bölgede yaşayan kadınların serviks ve meme kanseri taramalarına katılım ve bilgi durumları . *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 30 (1):43-52 . doi:10.17942/sted.652657.
- Sahin, MK., Aker, S., Arslan, HN. (2017). Barriers to colorectal cancer screening in a primary care setting in Turkey. *J Community Health*, 42(1):101-108. doi:10.1007/s10900-016-0235-1.
- Santos, E. M., Lourenço, M. T., Rossi, B. M. (2011). Risk perception among brazilian individuals with high risk for colorectal cancer and colonoscopy. *Hered Cancer Clin Pract.*, 28, 4.
- Siddharthar, J., Rajkumar, B., Deivasigamani, K. (2014). Knowledge, awareness and prevention of cervical cancer among women attending a tertiary care hospital in puducherry. India. *J Clin Diagnostic Res.*, 8, 8-10.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, J.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2020). Global Cancer Statistics: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71:209-49.

- Şahin, S. (2015). Kanserde erken tanı ve tarama programları. *Ege Tıp Dergisi*, 54 (Ek Sayı), 41-45.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2021). Türkiye Kanser Kontrol Programı. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/yayinlar/raporlar/2021\\_Kanser\\_Kontrol\\_Programi\\_/17.Agustos\\_2021\\_Kanser\\_Kontrol\\_Programi\\_versiyon-1.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/yayinlar/raporlar/2021_Kanser_Kontrol_Programi_/17.Agustos_2021_Kanser_Kontrol_Programi_versiyon-1.pdf) (Erişim Tarihi:05.04.2023).
- T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı. (2021). Ulusal Kanser Tarama Standartları. Erişim Adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari> Erişim Tarihi: 28.06.2023.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Daire Başkanlığı (2017). Kanser taramaları. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari>. (Erişim Tarihi: 26.06.2023).
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2023). Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari>. (Erişim tarihi:07.06.2023).
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2015). Aile Hekimliği Uygulamasında Önerilen Periyodik Sağlık Muayeneleri ve Tarama Testleri, Ankara. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Toplum\\_Sagligi\\_Hizmetleri\\_ve\\_Egitim\\_D\\_b/Dokumanlar/rehberler/psm\\_2019.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Toplum_Sagligi_Hizmetleri_ve_Egitim_D_b/Dokumanlar/rehberler/psm_2019.pdf).
- TÜİK. (2019). Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710> (Erişim Tarihi:13.06.2023).
- Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Derneği. (2017). Kanser İstatistikleri. Erişim Adresi: <https://www.turkkanser.org/uploads/dosyalar/istatistikler/dunya-kanser-istatistikleri.pdf>. (Erişim Tarihi: 26.06.2023).
- Uçkaç, K. (2022). Kanser Taramalarında Sağlık Okuryazarlığı ve Sağlık Hizmetleri. *Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Dergisi*, 3(2):96-101.
- Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC). (2020). *Cancer Today*. Erişim Adresi: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Erişim Tarihi: 01.06.2023.
- Uysal, N., Ünal Toprak, F. (2022). Kadınların Sağlık Algıları, Kanser Taramalarına Yönelik Tutumları ve Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(1); 65-76. doi: 10.46237/amus-bfd.926839.
- Wardle, J., Robb, K., Vernon, S., Waller, J. (2015). Screening for prevention and early diagnosis of cancer. *Am Psychol*, 70: 119-33.
- WHO (2022). *Cancer Key facts*. 3 February. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Erişim:05.08.2023).
- Yaslı, G. (2022). Türkiye’de Servikal Kanser Tarama Programı Saha Değerlendirmesi. *Sağlık ve Toplum*, 32(3):14-22.

# *Bölüm 10*

## **TİP 2 DİYABET HASTALARINDA STİGMATİZASYON**

*Sıddıka ERSOY<sup>1</sup>*

*Şükran ÖZKAHRAMAN KOÇ<sup>2</sup>*

*Havva KUŞÇU<sup>3</sup>*

1 Dr. Öğr. Üyesi, SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

2 Prof. Dr., SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

3 Hemşire, SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

## GİRİŞ

Diyabetes Mellitus özellikle alt tiplerinden Tip 2 diyabet hastalığı, dünya genelinde artarak devam eden bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu kronik hastalık, yaşam tarzı faktörleri, genetik yatkınlık ve obezite gibi etkenlerin birleşimi sonucu ortaya çıkar. Tip 2 diyabet, uzun vadeli sağlık kompli kasyonlarına neden olabilen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir durumdur. Ancak, tip 2 diyabetin sadece fiziksel bir sağlık sorunu olmadığı, aynı zamanda hastalar üzerinde yaygın ve önemli psikososyal etkileri olduğu da bilinmektedir (Kuloğlu,2000). Bu etkilerden biri de stigmatizasyondur.

Stigmatizasyonun tip 2 DM üzerindeki rolünü daha iyi anlamak için öncelikle bu iki kavramın tanımlarının ve birbiri arasındaki ilişkinin ne olduğunun bilinmesi önemlidir.

## DİYABET:

Kronik bir metabolizma hastalığı olan Diyabet de, vücutta yeteri kadar insüline sahip olunmadığı durumlarda organizma karbonhidrat, yağ ve proteinlerden etkin olarak fayda sağlayamamaktadır (Satman,2022). Diyabetin en yaygın formu tip 2 diyabettir. İnsülin salgılanmasında ve insülinin etkinliğinin bozulduğu durumlarda ortaya çıkan bozukluklar ve bulgularla karakterize bir hastalıktır. Tip 2 DM’ de daha az olarak insülin eksikliği yada yokluğu; daha sık olarak ise insülin fazlalığı ve buna rağmen gelişen insülin direnci görülmektedir (Kahn,2008). Literatürde belirtilen verilere dayanarak diyabet tanısı almış hastaların yaklaşık olarak %90-95’i Tip 2 diyabet olarak karşımıza çıkmaktadır. Tip 2 diyabet tüm dünyada milyonlarca insanda görülmekte ve prevalansı beklenilenden daha hızlı artan bir hastalık ve halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Araştırma sonuçlarında sağlıklı beslenme sonucu artış gösteren obezite ve buna bağlı olarak fiziksel hareketlerde azalma, yaşlı nüfusun fazla laşması gibi temel nedenlerden dolayı diyabet prevalansının tahmin edilenden çok daha hızlı ilerlediği görülmektedir (Association,2014).

## STİGMATİZASYON:

Sitigma kelime anlamı olarak kınanmak, başkaları karşısında kişinin kendisini değersiz aciz hissetmesi, hasta bireyin yaşadığı sosyal çevresinden soyutlanması, damgalamak, işaretlemek, kendini diğer insanlardan yetersiz hissetmesi anlamlarına gelmektedir. Stigma kavramı temel olarak bakıldığında çeşitli kronik hastalıklara sahip kişilerdeki yaşam kalitesini düşürüp onların ruhsal durumlarını etkilemesi nedeniyle insanın psikososyal yaşamı için büyük öneme sahiptir (Earnshaw,2013). Yapılan literatür incelemelerinde; çoğunlukla ruhsal hastalıklar, kanserler, HIV/AIDS ve epilepsi hastalığı gibi hastalıklarda stigmanın incelenmiş ve validasyon çalışmalarının yapılmış olduğu görülmüştür (Ak,2015).



## STİGMATİZASYON ÇEŞİTLERİ:

Kişiye atfedilen farklı çok çeşitli damgalanma durumlarında olduğu gibi diyabette stigmatizasyon da üç değişik şekilde karşımıza çıkmaktadır.

- 1- Öz-damgalama (içselleştirilmiş damgalama),
- 2- Toplumsal (kişilerarası) damgalama
- 3- Yapısal ayrımcılık (Goffman,2009;Van Brakel,2006).

Öz-damgalama (kişinin kendini damgalaması); toplumsal damgalamanın kişinin kendisi tarafından onaylanarak benimsenmesi neticesinde ortaya çıkan bir damgalama türüdür. Öz damgalamada kişiler kendilerini çeşitli suçluluk psikolojisine sokarak bu hastalığın kendilerinden kaynaklanan bir suç olduğunu düşünerek, insülin enjeksiyonu ya da kan şekeri ölçümü sırasında çevredeki başka kişiler tarafından küçümseyici ve tuhaf bakışlarına maruz kaldıklarını düşünmektedirler (Irani,2015). Bu düşünce neticesinde bireyler kendilerine yapmış oldukları bu öz damgalamadan dolayı kan şekeri ölçümlerini ve tedavisinde kullanması gerekli insülin enjeksiyonunu toplumdan ayrı, kapalı bir ortamda yalnız ve izole olduklarını hissettikleri yerlerde uygulama girişiminde bulunmaktadır. bahsedilen izole ortamı sağlayamazlarsa tedavi dozunu atlama eğilimi göstermektedirler (Schabert,2013).

Toplumsal (kişiler arası damgalama); Toplum, aile, arkadaş, okul hayatı tarafından damgalanmanın yaşandığı damgalanma çeşididir. Diyabet hastalığı tanısı almış olan kişilerin çevredeki diğer kişiler tarafından kişinin kimliğine ilişkin basmakalıp düşüncelere sahip olup yargılaması sonucu oluşan ve kişinin dışlanması sonucuna varan damgalama biçimidir. En sık karşılaşılan damgalama örneklerine bakıldığında kişinin diyabet hastası olması nedeniyle evliliği sonrası için ise çocuk sahibi olması ile ilgili sorunların olacağına düşünülmesi; kan şekeri ölçümü ve sonrası yapılması gereken gerekli insülin enjeksiyonunun başkaları tarafından görülmesi sonucunda, bu durumun o kişiler tarafından bireylerin madde bağımlısı olarak düşünülmesi; bedene takılabilen kan şekeri ölçüm cihazlarını kullanan kişiler için bulaşıcı hastalıklara sahip olabileceği; ya da tüm bunların haricinde sadece tedavi alıyor olmasına dayandırılan, yapacağı işlerde verimsiz, başarısız veya yetersiz biri olduğu yargısına varılması gibi çeşitli olumsuz durumlar ile karşımıza gelmektedir. Bunun yanı sıra diyabet tanısı konmuş kişilerin, yaşadıkları sosyal çevrelerden, okul veya çalışma ortamlarından soyutlandıkları ve birçok görüşme ortamına (kafe pastane... gibi) davet edilmedikleri belirtilmektedir. Diyabetli kişilerin çevresel veya sosyal etkinlik düzenlenen yerlere katılmaları sağlansa dahi, sahip olduğu bu kronik hastalığa ve onun getirmiş olduğu bozulan metabolik dengeye kişinin aslında kendisinin sebep olduğunun düşünülmesi sebebi ile çevresindeki insanlar tarafından suçlayıcı belki de alaycı tavır ve davranışlara maruz kalabilmektedirler. Kişinin etkilendiği tüm bu çevresel faktörlere bağlı

olarak diyabet tanısına sahip olan kişilerin şekerli yiyecekler yerken başkaları tarafından görülmesi; hasta bireyin olumsuz yargılanması, zorbalık ve alay edilmeye maruz bırakılması neticesinde, kişinin kendi kendine başkalarına yük olduğunu düşünmesine ve çevreden gizlenme çabasına girmesine sebep olduğu bilinmektedir (Abdoli,2013;Stuckey,2014).

Yapısal ayrımcılık ya da yapısal damgalanma; kronik hastalığa sahip olan bireylerin devlet yönetimi, yasalar, diğer kurum ve kuruluşlar ya da iş verenler tarafından damgalanması anlamına gelmektedir (Goffman,2009;Van Brakel,2006). Yapısal damgalamada, işverenin bu hastalığa sahip kişilerin işe alımı, başvuru değerlendirmesi, çalışma saatlerinin ve çalışma yöntemlerinin planlanması ya da iş beklentileri konusunda farklı ve negatif tutumlara sahip olmasıdır (Stuckey,2014).

Literatürden elde edilen bu bilgiler ışığında anlaşılacağı üzere tüm damgalama türleri birbirini etkilemekte, yapılan bu damgalamalardan dolayı da bireyin kimlik yapısının değişmesine neden olup, kişinin kendi kendini damgalamasına ve kendini inkara kadar ileriye gittiği görülmektedir. Artık kendi kendini damgalamaya başlayan bireyler yaşadıkları sosyal çevreden ister istemez uzaklaşmaktadırlar. Kişiler kendilerini sosyal çevrelerinden soyutlayıp uzaklaştıkları için sonuç olarak toplumsal damgalama da giderek artarak içinden çıkılmaz bir kısır döngü haline gelmektedir (Abdoli,2013). Bütün bu etkiler göz önüne alındığında stigmatizasyonun yani damgalamanın önüne geçilebilmesi için farklı stigma çeşitlerinin de önüne geçilmesi gerekmektedir.

## **TİP 2 DİYABET VE STİGMATİZASYON ARASINDAKİ İLİŞKİ:**

Tip 2 diyabeti olan kişiler, hastalığın neden olduğu pek çok komplikasyon ile mücadele ederken, gündelik sosyal yaşamdan kendilerini soyutlamaya başlamaktadırlar. Hastalar çoğu zaman kendilerini zorlayıcı, uğraştırıcı, karmaşık olarak gördükleri tedavi ve bakım uygulamalarından oldukça bunalmış, depresif, endişeli, cesareti azalmış olarak hissedebilmektedirler (Tav,2010). Diyabet hastalarının girmiş oldukları bu ruhsal travmalar sonucunda aile ilişkilerinde zıtlık durumları ve sonucunda ciddi çatışmalar olabileceği gibi; sağlık profesyonelleri ile ilişkilerinde de gerginlikler yaşayabilmektedirler (Ulusoy,2022). Hastalardaki depresyon riskinin bu duygusal travmalara bağlı olarak arttığı ve bireysel diyabet yönetimi kontrol mekanizmasının bozulduğu ise uzun zamandır bilinmektedir (Kahraman,2016). Kronik hastalığa sahip bireyin kendisini damgalayarak, yaşamış olduğu sosyal çevreden uzaklaştırarak, 'ortamı terketme isteği' kendini herşeyden soyutlama durumu kişilerin karşılanmış olduğu bu istenmeyen durumların neticesi olarak sıkça önümüze gelen bir durumdur (Kato,2016;Browne,2011).

Kronik hastalıklarda görülen damgalanma birçok araştırmaya konu olmuştur. Tip 2 diyabet hastalarında da damgalanmanın araştırılması gerek-

mektedir (Kato,2016). Bu etkiyi yaşayan hastalar sosyal ortamlardan kendini soyutlayarak içlerine kapanmakta olup buna bağlı olarak oluşan psikososyal bozukluklar sonucu hastanın kan şekeri regülasyonunda düzensizlikler oluşturduğu gibi, diyet programlarına ve fiziksel egzersiz talimatlarına uymak istememesi gibi diyabet hastalığının takip- tedavi uygulamalarının devamlılığının sağlanması zarfında ciddi istenmeyen durumlar ortaya çıkarmaktadır (Kato,2016). Kato ve ark. (2016) yapmış oldukları çalışmalarında hasta bireyin kendini damgalama durumu ile benlik saygısı arasında benzerlik olduğunu ortaya koymuşlardır (Kato,2016).

Kronik hastalıklardan biri olarak endokrin bozukluklar arasında yerini almış olan diyabet hastalığı, metabolik bir hastalık olmasının fizyolojik değişimlere ve bozulmalara neden olmasının yanı sıra, kişiyi psikososyal ruhsal, duygusal, sosyal, yönlerden de etkileyen bir hastalıktır (Scmbler,2009). Diyabet tanısı almış kişilerin gerek kendileri gerek toplum gerek ailesi tarafından hissettirilen duygular ve davranışlar eşliğinde kabullendikleri damgalamaya diyabette damgalama (stigma) denilmektedir (Scmbler,2009). Tip 2 diyabetli hastaların tedavisinde tedavi ve bakıma uyumu bozacak her türlü sorunun hastalık komplikasyonlarının artmasına etki edeceği aşikardır. Ülkemizde son zamanlarda gündeme gelmeye başlayan Tip 2 diyabette stigmatizasyon kavramı dünyada diyabet sıklığını düşündüğümüzde aslında farklı statülere sahip birçok dünya ülkesi için hayli önemli bir durumdur (Irani,2017). İncelenen literatüre göre insanların diyabet hastalığı ile ilgili sahip oldukları bilgi seviyelerinin HIV, epilepsi... gibi hastalıklara oranla daha fazla olmasına bağlı, diyabet tanılı bireylerin diğer kronik hastalıklara göre daha az stigmatizasyona maruz kaldığı sonucuna varılmıştır. Yine yapılan çalışmalarda farklı ülkelerde diyabet türleri arasında stigmatizasyon değerlendirilmiştir (Kahn,2008;Irani,2017;Fernandes,2007).

Konu ile ilgili ülkemiz eylem planları incelendiğinde ‘Diyabet 2020 Vizyon ve Hedefleri ile Türkiye Diyabet Programı 2015-2020’ vizyonunda belirtilen sonuçta diyabet hastalığına sahip bireylerin toplumdaki soyutlanmasının engellenmesi ve gerekirse buna yönelik ek önlemlerin alınması gerektiği bildirilmiştir (Türkiye diyabet vakfı,2020).

Kronik hastalıkların dünya genelinde giderek yaygınlaşması ve yaşam sürelerinin uzaması getirdikleri tıbbi, sosyal ve ekonomik yükleri arttırmış ve her yönüyle önemli bir sorun haline getirmiştir. Goffman’ın belirttiğine göre stigma kavramı insanlar arasındaki ilişkilerde kullanılmak üzere inşa edilen sosyal bir olgu olarak yorumlanmaktadır. Stigma bir iz veya özellik nedeniyle sosyal itibar kaybı biçiminde tanımlanabilecek bir kavramdır (Ay,2017;Berger,2001; Irani,2017). Kronik hastalık stigmatizasyonunda iz veya özellik; hastalığın teşhisidir. Kronik hastalıklarla yaşayan bireyler sağlıklı dönemleri izleyen atak dönemleri olması nedeniyle öngörülemez, güvenilemez, düşük kaynaklı ve düşük potansiyelli bireyler olarak algılanabilirler. Kronik bir hastalık olan diyabet

tanısına sahip kişilerin; kendilerine yapılan bu stigmatizasyondan kaynaklı bedenlen, ruhen, emosyonel ve sosyal olarak birçok farklı şekilde etkilendikleri bilinmektedir. Hasta bireylere uygulanan bu damgalamanın değerlendirilmesi ve gerekli önlemlerin alınarak bu durumun ortadan kaldırılmasına gerek duyulmaktadır (Irani,2015). Kişini maruz kaldığı stigmatizasyonun varlığı zamanında tesbit edilmediğinde, kişilerin bu durumdan etkilenme seviyeleri giderek artmaktadır. Gerçekte bakıldığında; hastalarda stigmatizasyondan etkilendikleri ölçüde hastalık belirtileri artmakta ve hastalığın etkin yönetme kabiliyetleri ve buna ek olarak tedaviye uyumları oldukça güçleşmektedir (Link,2001). Çeşitli kaynaklardan köken alabilen stigmatizasyon bireyleri farklı şekillerde etkileyebilmektedir. Daha önceki yıllarda kronik hastalığa sahip olan bireylerin kendi aile fertlerinden, (sevdiklerinden ayrı olmak), iş ortamındaki arkadaşlarından, (işyerinde farklı sebeplerden dışlanma) ve tedavi görmüş olduğu kurumdaki sağlık çalışanlarından (kendisine iyi bakılmayacağı kanısına kapılma) gelen çeşitli damgalamalar üzerine farklı araştırmalar yapılmıştır (Chan,2005;Berger,2001). Aile ve arkadaşlar, işveren/iş arkadaşları, sağlık çalışanları alt boyutları ile çeşitli sebeplerden dolayı oluşması beklenen stigmatizasyonu ölçen ilk ölçek Earnshaw ve ark tarafından geliştirilen Kronik Hastalıklarda Beklenen Stigma Ölçeği'dir (Earnshaw,2012).

Bu bilgiler ışığında diyabet tanılı hastalarda da yakın ilişkili olduğu görülen sitigmatizasyon durumunun Kronik Hastalıklarda Beklenen Stigma Ölçeği ile değerlendirilerek kronik hastalığa sahip kişinin tam olarak tümüyle ele alınması neticesinde, hastanın takip ve tedaviye uyumu konusunda fayda sağlayacağını söyleyebiliriz. Ayrıca konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılarak sadece diyabete özgü stigmatizasyon ölçeklerinin geliştirilmesi diyabetteki stigmatizasyonda karşılaşılabilecek ilave farklı sorunları ortaya koymak açısından önemlidir.

Özellikle sağlık çalışanları için stigma ile mücadelenin kaçınılmaz bir gerçek olduğu ortadadır. Bu bağlamda dünya genelinde yapılan yasal düzenlemeler gereği stigma ile savaşmak herkesin olumlu ve etkin bir şekilde katılması gerekmektedir. Bu konuda sağlık çalışanlarına düşen sorumlulukları sıralayacak olursak baktığımızda ise:

- En çok stigmaya maruz bırakılan kronik hastalıkların ve stigmatizasyon yönünden risk oluşturan grupların belirlenmesi,
- Diyabet tanısına sahip bireylerin sağlıklarını geliştirme ve devam ettirmede kendilerine düşen bireysel sorumluluklarının farkına varmalarının sağlanması ve farkındalıklarının da o ölçüde artırılması gerektiği bilincinin kişiye anlatılması,
- Halkın sosyal medya aracılığı ile ve farklı eğitim araçları kullanarak damgalama ve damgalama ile başetme konusunda farkındalıklarının artırılması; diyabetik hastalara özgü durumların altının çizilmesi,

- Hastaların sosyal yaşantılarında buldukları ortamlarda rahat olmalarını ve diğer sağlıklı bireylerin de bu duruma destek olmasını sağlayacak çeşitli düzenlemelerin yapılması,
- Diyabetik hastaların stigma ile başedebilmelerine ve bu süreci en iyi şekilde yönetebilmelerine dair bilgi düzeylerinin artırılması ve onlara bu konuda gerekli profesyonel desteğin sağlanması,
- Yapılacak araştırmalarla, sahip olunan kronik süreğen hastalıklara yönelik yanlış tutum ve ön yargıların tesbit edilmesi ve elde edilen veriler ışığında gerekli tedbirlerin alınıp alınan bu tedbirlerin acilen uygulamaya koyulması,
- Damgalamaya maruz bırakılan diyabetik hastalarda, fiziksel tedaviye ek olarak gerekli sosyal ve psikolojik desteğin verilmesi gerekmektedir.

Tüm bunlara ek olarak diyabetik kişilerin hastalıklarının tedavilerine katılımlarını sağlamak, fiziksel ve psikolojik sağlıklarını yükseltmek, kişilerin psikososyal iyilik hallerinin devamlılığını sağlayarak oluşabilecek psikiyatrik bozukluk risklerini minimuma indirerek, iyilik halinin artmasını sağlamak ve temel sorun olan damgalama ile mücadele etmek sağlık çalışanlarının mesleki görevleri içerisinde yer almalıdır.

## KAYNAKÇA

- 1) Kuloğlu, M., Karaoğlu, A., Atmaca, M., Özkan, Y., Tezcan, A. E. (2000). Tip II diabetik hastalarda psikiyatrik belirtiler ve kan şekeri kontrolü. *Düşünen Adam*.13(1), 19-23.
- 2) Satman İ., Salman S., Özdemir D., ve TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu.(2022). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın, Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. Ankara 15. Baskı,15.
- 3) Kahn C.R., Weir G.C., King G.L., Jacopson A.M., Moses A.C., Smith R.J. (2008). Joslin's Diabetes Mellitus. Yumuk M(çev.ed). İstanbul Medikal Yayıncılık.331-339.
- 4) Association A.D. (2014). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*.37,14-80.
- 5) Earnshaw V.A., Quinn D.M., Kalichman S.C., Park C.L.(2013). Development and psychometric evaluation of the chronic illness anticipated stigma scale. *Journal of behavioral medicine*.36(3),270-282.
- 6) Tav, A. Ş., Özenli, Y., Ünsal, A., Özşahin, A. K. (2010). Tip 2 diabetes mellitus ve obez hastaların anksiyete ve depresif bozukluk açısından karşılaştırmalı değerlendirilmesi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*.14(1), 22-25.
- 7) Ulusoy, E., Bahire, U. L.(2022). Tip 2 Diyabeti Olan Bireylerde Kendini Damgalama Ölçeğinin Türkçe Geçerlik ve Güvenirliği. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*.9(2), 177-184.
- 8) Kahraman G., Güngör Tavşanlı N., Baydur H., Özmen D., Özmen E.(2016).Tip-2 diyabet hastalarında diyabette engeller ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*.17(1),33-44.
- 9) Kato A, Fujimaki Y, Fujimori S, Izumida Y, Suzuki R, Ueki K.(2016). A qualitative study on the impact of internalized stigma on type 2 diabetes selfmanagement. *Patient Educ Couns*.99(7),1233-1239.
- 10) Kato A., Fujimaki Y., Fujimori S., Isogawa A., Onishi Y., Suzuki R.(2020).How self-stigma affects patient activation in persons with type 2 diabetes.A cross-sectional study. *BMJ open*.10(5),734-757.
- 11) Browne J.L., Ventura A.D., Mosely K, Speight J.(2016).Measuring the stigma surrounding type 2 diabetes.Development and validation of the type 2 diabetes stigma assessment scale (DSAS-2). *Diabetes Care*.39(12),2141-2148.
- 12) Kato A, Fujimaki Y, Fujimori S, Isogawa A, Onishi Y, Suzuki R.(2016). Association between self-stigma and self-care behaviors in patients with type 2 diabetes. A cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes ResCare*.4(1).
- 13) Goffman, E. (2009). *Stigma: Şımarık kimliğin yönetimi üzerine notlar* . Simon ve Shuster.
- 14) Van Brakel, W. H. (2006). Measuring health-related stigma;A literature review. *Psychology, Health & Medicine*.11(3), 307– 334.

- 15) Irani, M. D., Abdoli, S., Parvizy, S., Fatemi, N. S., Amini, M. (2015). Breaking stigma within us: the role of people with Type 1 diabetes in overcoming diabetes-related stigma. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*.35( 2), 264–270.
- 16) Schabert, J., Browne, J. L., Mosely, K., Speight, J. (2013). Social stigma in diabetes: A framework to understand a growing problem for an increasing epidemic. *6*(1), 1–10.
- 17) Abdoli, S., Abazari, P., Mardanian, L. (2013). Exploring diabetes type 1-related stigma. *Iran J Nurs Midwifery Res*.18(1), 65–70.
- 18) Browne, J. L., Ventura, A., Mosely, K., Speight, J. (2014). “I’m not a druggie, I’m just a diabetic”: a qualitative study of stigma from the perspective of adults with type 1 diabetes. *BMJ open*, 4(7), 1–10.
- 19) Stuckey, H. L., Mullan-jensen, C. B., Piana, N., Vallis, M., Skovlund, S. E., Peyrot, M. (2014). Personal accounts of the negative and adaptive psychosocial experiences of people with diabetes in the second diabetes attitudes , Wishes and needs study. *Diabetes Care*.37(9), 6–9. Doi:10.2337/dc13-2536
- 20) Scambler G.(2009).Health-related stigma. *Sociology of Health and Illness*.31(3),441–455.
- 21) Irani M.D., Abdoli S, Parvizy S, Fatemi N.S.(2017). Overcoming diabetes-related stigmains Iran: A participatory action research. *Applied Nursing Research [Internet]*.36,115–121.  
Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apnr.2017.06.008>
- 22) Fernandes P.T., Salgado P.C.B., Noronha A.L.A., Barbosa F.D., Souza E.A.P., Sander J.W.(2007). Prejudice towards chronic diseases: Comparison among epilepsy, AIDS and diabetes.16(4),320–323.
- 23) Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet 2020 vizyon ve hedefler, 2010-2020 Ulusal diyabet stratejisi sonuç raporu. [http://www.tsn.org.tr/folders/file/Diyabet\\_2020\\_Sonuc\\_Dokumani.pdf](http://www.tsn.org.tr/folders/file/Diyabet_2020_Sonuc_Dokumani.pdf)
- 24) Kurumu, T. S. B. H. S. (2014). Türkiye diyabet programı 2015-2020. *Ankara*
- 25) Irani M.D., Abdoli S, Bijan I, Parvizy S, Fatemi N.S.(2014). Amini M. Strategies to overcome type 1 diabetes–related social stigma in the Iranian society. *Iranian journal of nursing and midwifery research*. 19(5),456–463.
- 26) Link B.G., Phelan J.C.. Conceptualizing stigma. *Annu Rev Sociol*. (2001)27,363-385.
- 27) Chan F, McMahon B.T., Cheing G, Bezyak J, Rosenthal D.A.(2005). Drivers of workplacdiscrimination against people with disabilities: The utility of attribution theory. *Work:Journal of Prevention, Assessment & Rehabilitation*. 25,77–88.
- 28) Berger B.E., Ferrans C.E., Lashley F.R.(2001). Measuring stigma in people with HIV: Psychometricassessment of the HIV stigma scale. *Research in Nursing & Health*. 24,518–529.

- 29) Ak, P. D., Atakli, D., Yuksel, B., Guveli, B. T., & Sari, H. (2015). Stigmatization and social impacts of epilepsy in Turkey. *Epilepsy & Behavior*, 50, 50-54.
- 30) Ay, R.(2017).Epilepsi ve Damgalanma: Bir Gözden Geçirme. *Klinik Psikiyatri* .20,129-136.
- 31) Berger B.E., Ferrans C.E., Lashley F.R.(2001).Measuring stigma in people with HIV: Psychometric assessment of the HIV stigma scale. *Research in Nursing & Health*. 24,518–529.
- 32) Earnshaw V.A., Quinn D.M., Kalichman S.C., Park C.L.(2012). Development and psychometric evaluation of the Chronic Illness Anticipated Stigma Scale. *J Behav Med*.36(3),270-82.



# *Bölüm 11*

## **BAŞYAYLA KARIN KAYMAĞININ GELENEKSEL ÜRETİMİ**

*Orhan ATAMAN<sup>1</sup>*

*Gürkan UÇAR<sup>2</sup>*

---

1 Vet. Hek. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü,  
ORCID ID: 0009-0002-9743-7139

2 Prof. Dr. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü,  
ORCID ID: 0000-0002-6774-5790

## 1. GİRİŞ

Türkiye, gıda üretim kapasitesi açısından oldukça zengin bir ülke konumundadır. Ülke genelinde üretilen geleneksel gıda ürünlerinin önemini belirleyen faktörlerin başında kültürel çeşitlilik gelmektedir. Hem uluslararası pazarlarda hem de yerli tüketiciler arasında, yeni tatlar, ürün çeşitliliği, güvenilir gıda ve daha az işlenmiş, katkısız gıdalar talep edilmesi, bu alt sektörün ve geleneksel gıda ürünlerinin önemini artırmaktadır (Demirbaş ve ark 2006). Bu taleplere karşılık verecek üretimi gerçekleştiren firmalar ve ülkeler, rekabet güçlerini artırmanın yanı sıra üretim ve kalkınmalarını sürdürülebilir kılmak adına önemli adımlar atmaktadırlar. Ancak, artan talebe hızlı yanıt verme kapasitesine sahip üretim ve pazarlama tekniklerinin öne çıkmasıyla birlikte geleneksel yöntemler ve gıdalar ortadan kaybolmaya başlamıştır (Çoksöyler 2009). Bununla birlikte, sürdürülebilir ekonomik kalkınmanın temelinde kültürel süreklilik büyük bir önem taşır (Albayrak ve ark 2010). Yörelere bu geleneksel ürünlerini değerlendirmesi, kültürel ve geleneksel zenginliği değerlendirmesi açısından büyük öneme sahiptir (Tekelioğlu ve Demirer 2008). Ayrıca, bu ürünlerin üretiminde istihdam edilen iş gücü ve yaratılan bölgesel ekonomik katkı, daha iyi anlaşılacaktır. Bu nedenle, yerel ekonomilerin canlı tutulması ve küreselleşmenin küçük işletmeler üzerindeki olumsuz etkilerinin minimize edilmesi ve yeni stratejilerin belirlenmesi için ihtiyaç vardır (Kan ve Gülçubuk 2008). Bu stratejiler doğru bir şekilde uygulandığında, kırsal kalkınma programlarının başarısını belirlemede büyük bir rol oynayacaktır.

Gıda ve sağlık arasındaki ilişki tüketiciler açısından giderek önem kazandıkça biyoyararlanım ve sağlık üzerine olumlu etkileri bilinen ev yapımı fermente gıdalara ilgi de artmaktadır. Süt ve süt ürünleri bu özelliklere sahip önemli bir gıda grubunu oluşturmaktadır (Biçer ve ark 2022). İçerdikleri yüksek besin değeriyle süt ve süt ürünleri günlük diyetin önemli bir parçasını oluşturmaktadır (Biçer ve ark 2023). Süt ürünlerinin üretim teknolojileri, özellikle 1930'un başlarından bu yana, hızlı bir şekilde geliştirilerek ileri toplumlarda halkın standart ve üstün nitelikli süt ürünlerinden faydalanmasına imkan sağlanmıştır. Ülkemizde süt ürünlerinin büyük bir kısmı ileri teknolojilerden yoksun işletmelerde bilinçsiz bir şekilde üretilmektedir. Özellikle çiğ sütün kalitesi ve üretimi esnasında uygulanan yöntemlerin sebep olduğu çeşitli kusurlar ve üretim kayıpları meydana gelmekte; dolayısıyla süt ürünlerinin arzulan kalite ve üretim düzeyine erişilememektedir. Türkiye'de süt ürünlerinin istenilen seviyede olmaması, bir nebze üretim teknolojisi konusunda uygulamaya yönelik yeterli bir çalışma veya yayının bulunmamasında kaynaklanmaktadır (Tekinsen ve Tekinsen 2005).

Türkiye'de üretilen sütün neredeyse %60'ı dayanıklı süt ürünlerine dönüştürülmektedir. Yoğurt, kaymak, tereyağı, dondurma, süt tozu ve üretilen sütün büyük bir çoğunluğunun dönüştüğü peynir gibi ürünler elde edilmektedir. Bu

ürünlerin neredeyse hepsinde teknolojik gelişimler sayesinde seri üretime geçildiği gibi geleneksel yöntemler kullanılarak da üretimine devam edilmektedir. Geleneksel olarak üretilen ürünlerden bir tanesi olan Başyayla Karın Kaymağı yöresel bir süt ürünüdür. Ürünün coğrafi işaret başvurusu yapılmıştır. Türk Patent ve Marka Kurumu tarafından 07.02.2023 tarihinde coğrafi işaret tescil belgesi almıştır.

Karın kaymağı Türkiye'de özellikle yörük kültürüne sahip topluluklar tarafından üretilmektedir. Yerleşkeleri, Orta Anadolu'nun güneyinde kalan yüksek kesimler, torosların etekleri ve Taşeli Bölgesidir. Taşeli Havzasında yer alan Başyayla ilçesi üreticileri yıllar öncesinde bu ürünün üretimini öğrenmişlerdir ve ürünün üretimini günümüzde geleneksel olarak sürdürmektedirler. Ürün Ülkemizin Doğu Anadolu Bölgesinin bazı kesimlerinde geleneksel olarak ürettiği olan karın kaymağı peyniri, dorak, serito ve tomas peyniri ile karıştırılmaktadır. Bu makalede ürünün geleneksel olarak üretiminden ve isim benzerlik gösteren ürünler ile arasında bulunan farklılıklardan bahsedilecektir.

## 2. SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİ

Sütün türüne bağlı olarak değişen enerji içeriği, karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerden oluşmaktadır. 100 ml sütte yaklaşık olarak 65 kalori, 4,7 gram karbonhidrat, 3,8 gram yağ ve 3,3 gram protein bulunmaktadır. Dengeli ve yeterli beslenme, vücudun büyümesi, yenilenmesi ve çalışması için gerekli olan enerji ve besin öğelerinin her birinin yeterli miktarlarda alınması anlamına gelmektedir (Yıldız 2009).

Süt, birçok besin elementini içeren, yeterli ve dengeli beslenme için gerekli olan ve her yaşta tüketilmesi gereken beslenme değeri yüksek temel bir gıda maddesi olarak ifade edilmektedir (Tekinsen ve Tekinsen 2005). Günlük olarak tüketilen 1 litre süt, kalsiyum ve fosfor ihtiyacının neredeyse tamamını karşılayabilmektedir (Anar 1998, Şimşek ve ark 2005). Sütten; peynir, tereyağı, yoğurt gibi ürünlerin yanı sıra dondurma, kaymak, kefir, süt tozu, ayran gibi ürünler elde edilmektedir. Diğer pek çok süt ürünü ile karşılaştırıldığında, süten en etkili şekilde yararlanmanın sütü doğrudan tüketmek olduğu söylenebilmektedir (Özcan ve ark 1998).

Orta Asya Türklerinin hayvancılığa dayalı mutfak kültürlerinde süt ve süttten elde edilen yiyecekler büyük bir öneme sahiptir. Günümüzde kullandığımız süt işleme teknikleri o dönemlerde de mevcuttu. Süt ve kolostrum, doğrudan içildiği gibi aynı zamanda kaymak, peynir, yoğurt, sogut (çökelek) gibi ürünler elde etmek için de kullanılmaktaydı ve oldukça yaygın bir şekilde tüketilmekteydi. Ayrıca, yağ sadece yemeklerde değil, deriyi yumuşatmak amacıyla da kullanılmaktaydı (Köymen 1982).

Çizelge 1. 2020-2021 Yıllarında Türkiye'deki çiğ süt üretim miktarları (ton)

Hayvan Türü	2020	2021	Değişim(%)
İnek	21.749.342	21.370.116	-1,7
Manda	63.767	63.643	-0,2
Koyun	1.101.065	1.143.762	3,9
Keçi	589.617	622.785	5,6
Toplam	23.503.790	23.200.306	-1,3

Kaynak: TÜİK Çiğ Süt Üretim Verileri

Çizelge 2. 2021 Yılında Türkiye'deki çiğ süt üretiminin hayvan türlerine göre dağılımı

Hayvan Türü	Oran (%)
İnek	92,1
Manda	0,3
Koyun	4,9
Keçi	2,7

Kaynak: TÜİK Çiğ Süt Üretim Verileri

## 2.1. Kaymak

Kaymak, çeşitli hayvan türlerinin sütlerini kullanarak, sütün yağlı kısmının değerlendirildiği bir üründür. Genellikle manda sütü tercih edilir. Bunun nedeni manda sütünün yağ ve kuru madde oranı yanı sıra kaymak bağlama özelliği yüksektir. Yağ renginin beyaz olması, kaymak üretimini hem ekonomik hem de tüketicinin tercih etmesine neden olur. Manda sayısının azalması nedeniyle manda sütü yerine gereksinimi karşılayabilmek için yağ oranı artırılmış çeşitli hayvan türlerinin sütleri kullanılmaktadır (Tekinsen ve Tekinsen 2005).

Kaymak kolay sindirilebilmesinin yanında bazı temel yağ asitleri (linolenik, linoleik ve araşidonik) ve yağda eriyen vitaminleri (A, D, E, K) yüksek düzeyde içermesinden dolayı insan beslenmesinde önemli bir yere sahiptir (Tekinsen ve Tekinsen 2005).

## 2.2. Tereyağı

Tereyağı, yoğurttan veya kremadan fiziksel yol ile yapılan ve içerisinde sütün yağından başka yağ bulunmayan süt ürünüdür. Yoğurttan tereyağı üretilmesi yurdumuza özgü bir yöntemdir. Bu yöntem sanayide kullanılmaz. Tereyağı istenilen lezzet ve kıvama sahip olmasının yanında kolayca sindirilebilir bir üründür. Yapısında bazı temel yağ asitleri (linoleik, linoleik ve araşidonik) ile yağda eriyen vitaminleri (A, D, E, K) bünyesinde barındırması ve önemli bir enerji kaynağı olmasından dolayı beslenmede ayrı bir öneme sahiptir (Tekinsen ve Tekinsen 2005). Tereyağının yağ içeriğinin az miktarda olması

diğer bileşenlerin artmasına sebep olmaktadır. Nem miktarının fazla olması dayanıklılığını azaltmaktadır. Yöresel tereyağlarında genellikle %30'a yakın oranlarda su bulunmaktadır (Tekinsen ve Tekinsen 2005).

Tereyağında sınıflandırma aşağıda belirtilen şekilde yapılmıştır;

Tereyağı: Ağırlıkça en az %80, en fazla %90 oranında süt yağı, en fazla %2 oranında yağsız süt kuru maddesi ve en fazla %16 oranında su içeriğine sahip üründür.

Yayık tereyağı: Üretiminde hammadde olarak yoğurt kullanılmasıyla elde edilen tereyağını ifade eder.

Yarım yağlı tereyağı: Ağırlıkça en az %39, en fazla % 41 oranında süt yağı içeriğine sahip üründür.

Dörtte üç yağlı tereyağı: Ağırlıkça en az %60, en fazla %62 oranında süt yağı içeriğine sahip üründür.

Çeşnili tereyağı: Tereyağına çeşitli baharat, meyve ve sebzeler, bal ve/veya diğer gıda maddeleri katılarak çeşnilendirilmesi ile elde edilen, tat ve koku dışındaki diğer özellikleri tereyağı için verilen özellikleri taşıyan ve son üründe süt yağı oranı ağırlıkça en az %75 olan üründür.

Çeşnili tereyağı karışımı: Tereyağına çeşitli baharat, meyve ve sebzeler, bal ve/veya diğer gıda maddeleri katılarak çeşnilendirilmesi ile elde edilen, tat ve koku dışındaki diğer özellikleri tereyağı için verilen özellikleri taşıyan ve son üründe süt yağı oranı ağırlıkça en az %62, en fazla % 75 olan üründür (Türk Gıda Kodeksi Tereyağı, Diğer Süt Yağı Esaslı Sürülebilir Ürünler ve Sade Yağ Tebliği).

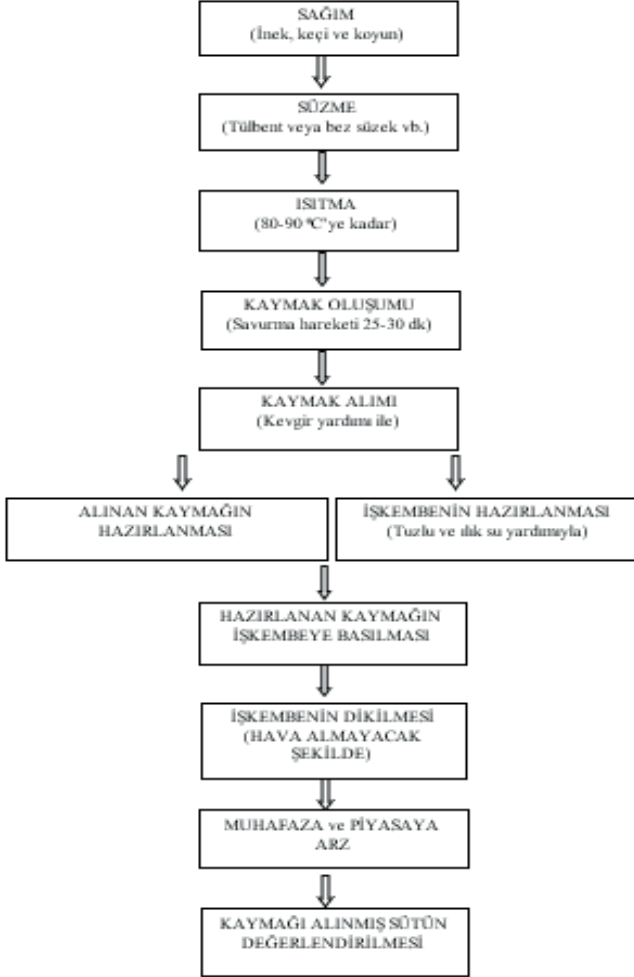
### 3. BAŞYAYLA KARIN KAYMAĞI'NIN GELENEKSEL ÜRETİMİ

Karaman ili Başyayla ilçesinde 21.09.2022 tarihinde Ümmü ÇOKLU, Mustafa ÖZTAŞ, Mehmet COŞKUN ve diğer üreticiler ile yapılmış olan görüşmeler, 28.06.2022 tarihinde Ekrem Güzel ile yapılan görüşme ve video çekiminde Başyayla karın kaymağının geleneksel olarak üretimi hakkında bilgi toplanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda;

Başyayla karın kaymağı; bölgede karın olarak adlandırılan işkembe kaymağın basılmasıyla üretilen, halk arasında alışlagelen adıyla Başyayla karın kaymağı olarak bilinen bir üründür. Başyayla karın kaymağı; coğrafi sınırlar içerisinde daha çok keçi sütünden ya da tercihen koyun ve/veya inek sütlerinden elde edilen kaymağın tuzlanması, yoğrulması ve sonrasında bu kaymağın keçi işkembesine basılıp olgunlaştırılmasıyla tüketime hazır hâle getirilen bir süt ürünüdür. Yaklaşık 1 kg Başyayla karın kaymağı üretimi için en az 30 litre çiğ süt kullanılır. Başyayla karın kaymağı üretildiği bölgeden ismini almakta-

dır. Ürünün hazırlanmasında, aroma ve aroma verici gıda bileşenleri ile gıda katkı maddeleri kullanılmamaktadır.

### 3.1. Üretim Metodu



Şekil 3.1. Üretim Metodu

### 3.2. Başyayla Karın Kaymağı Üretim Aşamaları

#### 3.2.1. Sağım

Sağılan çiğ süt, en kısa sürede ısıtılarak kaymağı alınır. Hemen kaymağı işlenmeyecek ise 0-4 °C olacak şekilde soğuk ortama alınmalıdır. Üretimde özellikle keçi sütü olmak üzere, tercihen inek ve/veya koyun sütü

de kullanılır. Yaklaşık 1 kg taze ham kaymak üretimi için en az 30 litre çiğ süt kullanılır. Burada sağım yapılan hayvanın ırkı, beslenmesi, laktasyonun hangi periyodunda olduğu ayrıca mevsim koşulları ve ortam sıcaklığı elde edilecek süt ve dolayısıyla kaymak miktarı için en önemli değişken faktörlerdir.

### 3.2.2. Süzme

Çiğ süt, temiz bir bez vasıtasıyla süzülür; gıda ile temasa uygun kazanlara/kaplara alınır.

### 3.2.3. Kaymak Oluşumu

Üretimde kazanlara alınan çiğ süt harlı olmayan ateşte yaklaşık 85°C sıcaklığa ulaştıktan sonra ortalama 30 dakika karıştırılarak sütün yüzeyinde kaymak tabakasının meydana gelmesi sağlanır. (Tekinsen ve Tekinsen 2005). Kaymak oluşumunu arttırmak için gıda ile temasa uygun saplı bir alet/ekipman ile kazanın içinden bir miktar süt alınıp tekrar kazanın içine boşaltılarak (savurma hareketi) karıştırma işlemi yapılır. Kaynatılması tamamlanan süt en az 3 saat soğumaya bırakılır.

### 3.2.4. Kaymak alımı ve işlenmesi

Süt üzerinde oluşan kaymak tabakası delikli kepçelerle alınır ve sütü süzülerek gıda ile temasa uygun temiz kaplara konulur. Alınan kaymağa en çok %2 oranında sofralık tuz katılıp yoğrularak ve soğuk bir ortamda bekletilir. Bekletilen bu kaymak kitlesi koyulaşır. Aynı şekilde her gün sağılan sütler kaymak yapılıp yoğrulur. İşkembeye basmaya yeter miktara ulaşan kaymak-tuz karışımı her gün yoğrularak işkembeye basılmaya hazır hâle getirilir.

### 3.2.5. İşkembenin hazırlanması

Geviş getiren hayvanların (inek, koyun, dana gibi) mide bölümleri işkembe, kırkbayır, börkenek ve sırdan olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır (Örs 2007). İşkembe, hayvanın midesinin ilk kısmı olup bu hayvanların midelerindeki tüketilebilir kas duvarlarını ifade etmektedir. İnsan beslenmesinde eksik olan B12 vitamini, çinko ve selenyum açısından zengin olan işkembe, iyi bir niyasin ve manganez kaynağı olarak belirtilmektedir (Axe 2019).

Üretimde kullanılacak küçükbaş işkembesi aylar öncesinden temizlenir, içerisindeki emici istenmeyen yapılar sıyrılarak zarımsı bir yapıya dönüştürülür. Asgari teknik ve hijyenik şartlara uygun olarak özenle temizlenir. Sonrasında şişirilerek kurutulur. Kaymağın basım zamanından 2-3 gün önce kurutulmuş işkembe %5'lik tuzlu su ile ıslatılır, bol su ile yıkanır ve süzülür. Böylelikle işkembe basıma hazır hâle getirilir. Basımın yapılacağı işkembe bütün olabileceği gibi uygun yerlerinden ufaltılarak daha küçük ebatla işkembe parçaları da elde edilebilir.

### 3.2.6. Kaymağın işkembeye basılması

Hazırlanan yoğrulmuş karışım boşluk kalmayacak şekilde işkembeye basılır. Basım işlemi tamamlanmış olan karın kaymağı ağız kısmı sıkı bir şekilde bağlanır ya da gıda ile temasa uygun ip ile dikilir. En az 2 ay süre ve 10°C altındaki sıcaklık değerlerinde serin bir ortamda olgunlaşmaya bırakılır.

### 3.2.7. Muhafaza koşulları ve piyasaya arz

Başyayla karın kaymağının; muhafaza edilmesi, taşınması ve piyasaya arz edilmesi süreci 10°C altındaki sıcaklık değerlerinde serin, kokulardan arı, rutubetsiz ortamlarda gerçekleştirilir. Başyayla karın kaymağı yapıldıktan sonra kalan sütün değerlendirilmesi işlemi;

Sağılan sütler kaynatılıp kaymağı alındıktan sonra geriye kalan süt yoğurt üretiminde kullanılır. Bu yoğurtların büyük bir kısmı tereyağı üretiminde kullanılır. 5-6 günlük yoğurt toplanarak yayık makinesinde yayılır hatta eski dönemlerde tulum ile yayılarak tereyağı elde edilmektedir. Geriye kalan yayık ayranına ısı işlemi uygulanarak çökelek üretimi yapılır. Bu çökelek keselere alınarak 3-5 gün üzerine ağırlık (genellikle taş) konularak peynir altı suyunun çıkması sağlanır. Su uzaklaştırıldıktan sonra çökelek keselerden çıkartılır, kalbur veya elek yardımıyla pütürlü toz hâline getirilir. Toz hâline gelen bu ürün yaklaşık 1 hafta güneşin altına serilerek kurutulur ve kuru keş elde edilmiş olur.

Başyayla karın kaymağı özellikle Doğu Anadolu Bölgesinde üretilen karın kaymağı peyniri, serto, dorak ve tomas peyniri adı verilen ürünler ile karıştırılmaktadır. Karın kaymağı peyniri özellikle koyun sütünden üretilmekle birlikte tulum peynirine benzemektedir. İşkembeye basılarak olgunlaştırılır. Genellikle Gümüşhane ve çevresinde üretimi yapılmaktadır (Çakmakçı ve ark 1995). Yağ oranı çok yüksek bir peynir çeşidi olup yağ oranının fazla olmasından kaynaklı kendine has bir koku, tat ve yapısı vardır (Şengül ve ark 2011).



Çizelge 3.1. Başyayla karın kaymağı ve karın kaymağı peyniri arasındaki farklılıklar

BAŞYAYLA KARIN KAYMAĞI	KARIN KAYMAĞI PEYNİRİ (TOMAS, SERTO, DORAK PEYNİRİ)
Özellikle keçi sütü olmak üzere tercihen inek ve koyun sütü kullanılır.	Özellikle koyun sütü kullanılır.
Genellikle Karaman Başyayla ilçesinde ve Yörük kültürüne sahip çevre ilçeler ve köylerde üretimi sağlanmaktadır.	Genellikle Gümüşhane ve çevresinde üretimi sağlanmaktadır. Ayrıca Doğu Anadolu Bölgesinin birçok ilinde de üretilmektedir.
Yapımında sadece süttten oluşan kaymak ve tuz kullanılır. Maya kullanılmaz.	Yapımında öncelikle yoğurt daha sonra bu yoğurttan elde edilen ayrana ısıtma işlemi uygulanarak çökelek elde edilir. Yani maya kullanılır.
Sadece kaymak ve tuz işkembeye basılır.	Çökeleğe tuz, kaymak, tereyağı ve yoğurt eklenerek deri tulumlara veya işkembeye basılır.
Olgunlaşma süresi damak zevkine göre 2-6 ay arasında değişiklik göstermektedir.	Olgunlaşma süresi 3 aydır.
Yapımında en çok %2 tuz kullanılır.	Yapımında %2-3 tuz kullanılır.
Üretiminde kullanılan işkembe en az 6 ay önceden şişirilerek kurutulmaya bırakılır.	Üretiminde kullanılan işkembe 1-2 ay süre ile kurutulur.

#### 4. SONUÇ

Başyayla karın kaymağı üretimi Karaman ili Başyayla ilçesi sınırları içerisinde yapılmaktadır. Başyayla karın kaymağı Başyayla İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğüne yürütülen çalışmalar ile 07.02.2023 tarihinde coğrafi işaret tescil belgesini almıştır. Bölgede üretim, hayvancılık yapan çiftçilerin yaz aylarında yaylalarda güdülen hayvanların sütlerinden yapılmaktadır.

Üretim küçük işletmelerce geleneksel ve yöresel olarak yapılmaktadır. Üretim geleneksel olduğu için ve yöresel yapıldığı için ürün, bölge halkı haricinde pek fazla tanınmamaktadır. Üretimin artırılması, bölge halkına ve yöreye katma değer vereceği düşünülmektedir. Üretimin modern hale getirilmesi ve gerekli bilimsel çalışmaların artırılması konusunda kamu, sivil toplum kuruluşları ve üniversiteler ile iş birliği yapılması Başyayla karın kaymağı üreticilerine ve bölgeye daha faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

## KAYNAKÇA

- Albayrak, M., Taşdan, K., Güneş, E., Saner, G., Atış, E., Çukur, F., & Pezikoğlu, F. (2010), "Küresel Rekabet Açısından Türkiye'de Tarım ve Gıda Ürünleri Pazarlama Sistemlerine Bakış: Mevcut Yapı, Sorunlar, Fırsatlar, Hedefler", TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası Ziraat Mühendisliği VII. Teknik Kongresi, 11-15 Ocak 2010, Ankara.
- Axe, J. (2019). <https://www.aysetolga.com/iskembe-nedir-faydalari-nelerdir>. Erişim Tarihi: 17.10.2021.
- Biçer, Y., Telli, A. E., Sönmez, G., Turkal, G., Telli, N., & Uçar, G. (2022). Investigation of changes in culturable lactic microflora during freeze storage in cow and goat milk kefirs by high-throughput sequencing. *Journal of Food Processing and Preservation*, 46(7), e16692.
- BİÇER, Y., SÖNMEZ, G., TURKAL, G., YILMAZ, T., ÇULHA, M. H., & Gürkan, U. (2023). Koyun ve keçi sütlerinde inek sütünün TaqMan Real-Time PCR ile tespit edilmesi. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 94(1), 50-58.
- Çakmakçı, S., Şengül, M., ve Çağlar, A. (1995). Karın Kaymağı Peynirinin Üretim Tekniği ve Bazı Kimyasal Fiziksel Özellikleri. *Gıda*, 20(4), 200-203.
- Çoksöyler, N., (2009), Önsöz, II. Geleneksel Gıdalar Sempozyumu, 27-29 Mayıs 2009, Van, Bildiriler Kitabı, s. iii-iv, Korza Basım, Ankara.
- Demirbaş, N., Oktay, D. ve Tosun, D., (2006), AB Sürecindeki Türkiye'deki Gıda Güvenliği Açısından Geleneksel Gıdaların Üretim ve Pazarlaması" *Harran Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 10 (3/4):47-55.
- Kan, M. ve Gülçubuk, B. (2008), "Kırsal Ekonominin Canlanmasında ve Yerel Sahiplenmede Coğrafi İşaretler", *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, C.22, S.2, s.57-66
- KK-1 : Ümmü ÇOKLU, Kadın, Karaman, 21.09.2022
- KK-2 Mustafa ÖZTAŞ, Erkek, Karaman, 21.09.2022
- KK-3 Mehmet COŞKUN, Erkek, Karaman. 21.09.2022
- KK-4 Ekrem GÜZEL, Erkek, Karaman, 28.06.2022
- Köymen, M.A., (1982). "Selçuklular Zamanında Beslenme Sistemi". *Türk Mutfağı Sempozyumu Bildirileri*: 35-46. Ankara Üniversitesi Basımevi. Ankara
- Örs, A. (2007). [https://www.sabah.com.tr/yazarlar/pazar/ors/2007/01/28/sirden\\_mi\\_alirsiniz\\_tuzlamami](https://www.sabah.com.tr/yazarlar/pazar/ors/2007/01/28/sirden_mi_alirsiniz_tuzlamami). Erişim Tarihi: 17.10.2021.
- Özcan, T., Erbil, F., Kurdal, E. (1998), Sütün İnsan Beslenmesindeki Önemi. *İçme Sütü Sempozyumu Bildiri Kitabı*, Tekirdağ, s. 31-41.
- Şengül, M., Erkaya, T., ve Ceyhun, A. E. (2011). Karın Kaymağı Peynirinin Yağ Asidi Kompozisyonu. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 42(1), 57-58
- Şimşek O. Çetin, C. ve Bilgin B. (2005). İstanbul İlinde İçme Sütü Tüketim Alışkanlık-

ları ve Bu Alışkanlıkları Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi Üzerine Bir Araştırma, Tekirdağ Ziraat Fakóltesi Dergisi, 2(1): 23-35

Tekelioğlu, Y. ve Demirer, R., (2008), “Küreselleşme Sürecinde , Yöresel Ürünler ve Coğrafi İşaretlerin Geleceği”, İGEME'den Bakış, Sayı 36, Ankara

Tekinsen, K.K., Tekinsen, O.C. (2005), Süt ve Süt Ürünleri Kitabı Temel Bilgiler, Teknoloji, Kalite Kontrol 975-95678-1-7 1-150

Türk Gıda Kodeksi Tereyağı, Diğer Süt Yağı Esaslı Sürülebilir Ürünler ve Sade Yağ Tebliği Tebliğ No:2005/19

TÜİK 2020-2021 Çiğ süt üretim istatistikleri. Türkiye İstatistik Kurumu. <http://www.tuik.gov.tr/>, Erişim Tarihi: 25.01.2023

Yıldız, N. (2009). Altı – On Dört Yas Grubu Çocukların Süt Tüketim Durumu, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.



# *Bölüm 12*

## **PEDİATRİ HEMŞİRELİĞİ SİMÜLASYON SENARYOLARININ GELİŞTİRİLMESİ İÇİN KAVRAMSAL ÇERÇEVE**

*Sefa SOBCALI<sup>1</sup>*

*Sevda ARSLAN<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Sefa Sobcalı, Öğr.Gör., Kocaeli Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, 0000-0002-1656-7613

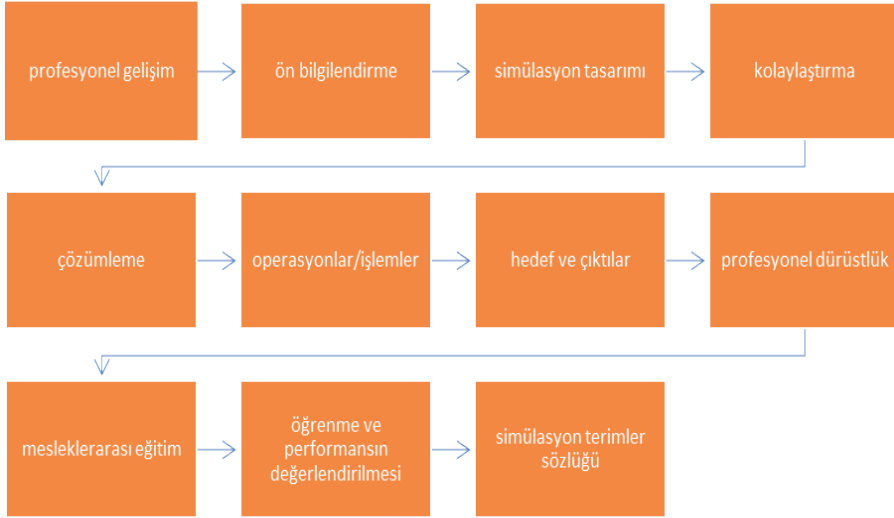
<sup>2</sup> Sevda Arslan, Prof.Dr., Düzce Üniversitesi, 0000-0003-1961-1496

Günümüzde her alanda kullanılan sürekli değişim ve gelişim süreci içerisinde olan teknoloji, eğitim alanında oldukça önemli bir yere sahiptir. Hemşirelik eğitiminin vazgeçilmez bir unsuru haline gelen teknolojinin, kozmopolit bir yapıya sahip olan sağlık sisteminde hemşirelik öğrencilerinin eğitiminde fark yarattığı görülmektedir (Ulupınar, Toygar., 2020). Ülkemizde hemşirelik bölümü öğrenci sayısının her geçen gün artması, öğrenciler için uygun kliniklerin bulunamaması, klinikte yeterli zaman geçirememeleri nedeniyle deneyim kazanamamaları, hasta güvenliği ile birlikte hasta hakları, etik ve yasal sorunların yaşanması klinik uygulama becerilerinin gelişimini olumsuz etkilemektedir (Arslan, Sobcalı, 2023 & Edeer, Sarıkaya., 2015). Hemşirelik eğitiminde son derece yenilikçi bir yöntem olan simülasyon, uygun yöntem ve senaryolar ile öğrencilere interaktif bir eğitim ortamı sunarak çeşitli deneyimler kazanmalarına olanak tanımaktadır. Simülasyon ile öğrenciler gerçekliği istenildiği kadar tekrarlayarak psikomotor-bilişsel ve davranışsal gelişimlerini destekleyerek bilgi ve becerilerini geliştirebilmektedirler (Kapucu, Bulut., 2011). Bu açıdan bakıldığında klinik uygulamaların güvenli bir ortamda yapılmasını sağlayan simülasyon, öğrenme sürecini destekleyen ve kolaylaştıran bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (Billings, Halstead, 2016 & Canbulat Şahiner, Türkmen, Kuşoğlu., 2017). Simülasyonun hemşirelik eğitimine entegrasyonunun sağlanmasında eğitimciler tarafından sıklıkla kullanılan teori ve kurumlar bulunmaktadır (Inacsl.,2016). Bunlardan biri de Jeffries'in teorisidir. Jeffries simülasyon tasarımı, uygulanması ve değerlendirmesi için eğitimcilere kavramsal çerçeve sunmaktadır (Akalin, Şahin.,2019).

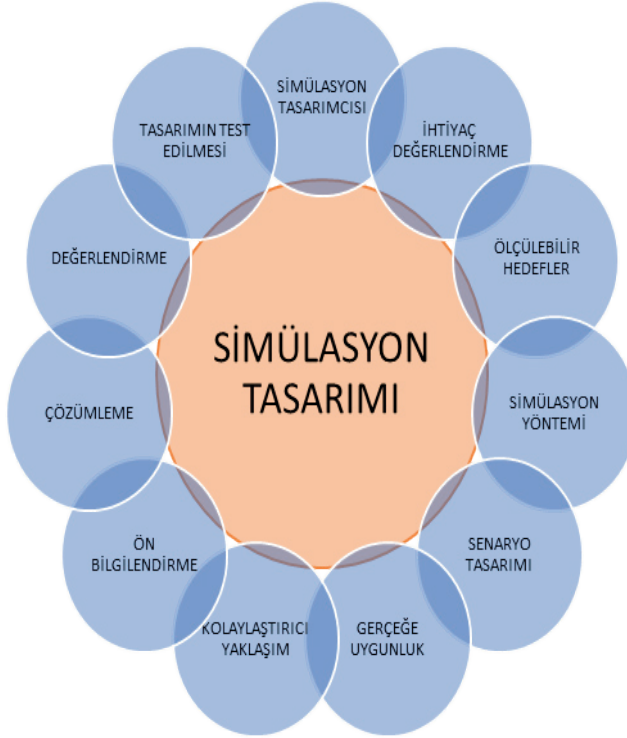
Hemşirelik eğitim alanlarından biri olan pediatri hemşireliği eğitiminde, alanında yetkin bilgi ve beceriye sahip profesyonel pediatri hemşirelerinin yetişmesinde simülasyona dayalı eğitim büyük önem taşımaktadır (Canbulat Şahiner, Türkmen, Kuşoğlu., 2017). Pediatri hemşireliği, yetişkin hemşireliğine kıyasla çeşitli zorlukları olan bir alandır. Öğrenciler anne-çocuk deneyimlerinde fazlaca kaygı duymakta ve özellikle yenidoğan karşısında zorlanmaktadırlar (Hollenbach, P. M. 2015). Teknolojinin gerekliliği olarak eğitime dahil edilen simülasyon, sanal gerçeklik ve senaryoların kullanılması ile klinik uygulama alanlarını olumlu etkilemektedir (Sarvan, Efe., 2021). Bu eğitim yöntemi geleneksel yöntemlerin dışında olan öğrenci merkezli bir eğitimidir, yenilikçi ve yeni anlayışlara zemin hazırlayan yaratıcı bir yaklaşım barındırır. Öğrencilerin bilişsel, duyuşsal, psikomotor alanlarını geliştirir ve sağladığı güvenli ortam sayesinde öğrenciler ekip, hasta çocuk ve ailesi ile iletişimini becerilerini artırabilir. Bu süreç problemlere yaklaşımı, çözümü ve hızlı karar verme becerisini desteklemektedir. Simülasyona dayalı eğitim uygulamaların klinik öncesinde yapılabilmesine, istenildiğinde tekrarına ve bu uygulamalarda yapılan hatalara verilen geri bildirimler ile en aza indirilmesine fırsat vermektedir (Şendir, Doğan., 2015 & Akalin, Şahin.,2020).

## Simülasyonun Tasarlanması ve Kavramsal Çerçeve

Simülasyonun mevcut müfredatlara entegre edilmesi ile birlikte eğitimcilerin bu alanda deneyim kazanmalarının zorunlu hale geldiği görülmektedir. Simülasyona dayalı eğitimde simülasyon; sürecini yönetebilmek için deneyimli eğitimcinin, amaçlanan öğrenme hedefleri ve beklenen sonuçlara ulaşabilmek amacıyla sistematik tasarlanması gereken bir aktivitedir (Huffman, McNeil, Bismilla, et al.,2016 & Inacsl(a),2021). Bu sebeple tasarımda yer alan eğitimcilerin simülasyon eğitimlerine katılmaları ve Uluslararası Klinik Simülasyon ve Öğrenme Hemşirelik Birliği'nin yayınladığı rehberi kullanmaları büyük önem taşımaktadır (Inacsl(b),2021). İlgili rehber incelendiğinde süreci kapsayan 11 standart olduğu görülmektedir. Bunlar;



Standartlar içerisinde bulunan simülasyon tasarımı eğitmen tarafından belirlenen amaç ve çıktılara ulaşılması için önemli bir basamaktır. Uygulamanın simülasyon tasarım standardına göre yapılması, simülasyon deneyimlerinin geliştirilmesi, uygulanması ve değerlendirilmesinde önem taşımaktadır (Inacsl(b),2021). Standartları uygulayan simülasyon eğitimcisinin alanda yeterliliği, uzmanlığı ve deneyimleri de göz önünde bulundurulması gereken noktalardan biridir (Inacsl(a), 2021). Simülasyonun tasarlanmasında bilgi, beceri ve tutum alanlarının gereksinimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Simülasyona dayalı eğitimin amacı öğrencilerin zayıf yönlerini destekleyerek ihtiyacın giderilmesini sağlamak olmalıdır (Nyein, Gregory.,2023).



İhtiyaç değerlendirme aşamasını takiben belirlenen hedeflerin ölçülebilir olmasında öğrencinin düzeyi dikkate alınmalıdır. Senaryonun planlanmasında nerede, nasıl ve ne zaman olacağı önem taşımaktadır. Bu süreçte hedeflerin ölçülebilirliğini ve doğruluğunu belirlemek amacıyla SMART kriterlerinin kullanılması önerilmektedir (Karaçay.,2019).

#### **SMART kriterleri;**

- *S (spesifik): Hedef kesin ve net olarak tanımlanmalıdır.*
- *M (ölçülebilir): Hedef ölçülebilir olmalıdır.*
- *A (ulaşılabilir): Hedef ulaşılabilir olmalı ve kabul görmelidir.*
- *R (gerçekçi): Hedef gerçekliği olmalıdır.*
- *T (zamanlama): Hedefin süreci açık ve net olmalıdır(CDC.,2018).*

#### **Senaryo Tasarımı**

Pediatric hemşireliği simülasyon senaryoları öğrencilerin bilgi, klinik uygulama becerisi ile birlikte eleştirel düşünme, hızlı karar verebilme, problem çözme ve ekip çalışması gibi yeteneklerinin geliştirilmesini sağlamaktadır. Öğrencilerin amaçlanan ve belirlenen hedeflere ulaşabilmesi için simülasyon tasarımcısının geçerli ve güvenilir senaryolar oluşturması ve uygulaması gerekmektedir (Inacsl(b)., 2021).



### **Senaryo tasarımının kavramsal çerçevesi;**

1. Planlanan olay gerçekçi olmalı ve uygun bir hikaye oluşturulmalı,
2. Öğrencilere gerekli bilgiler sözlü ve yazılı olarak verilmeli,
3. Tasarlanan senaryonun tutarlılığını, güvenilirliğini ve tekrarlanabilirliğini sağlamak amacıyla yazılı olarak diyalog oluşturulmalı,
4. Senaryonun ilerleyebilmesi için ipuçları oluşturulmalı,
5. Senaryo için gerekli zaman dilimi oluşturulmalı,
6. Amaçlanan hedeflere ulaşılabilmesi için performans ölçümleri belirlenmeli ve belirlenen ölçümler kanıta dayalı olmalı,
7. Ölçümlerin geçerliğini güçlendirmek için uzman desteği alınmalıdır (Sendir, Dogan, Karacay, et al.,2020 & Inacsl (c),2021 & Rutherford-Hemming.,2015).

Tasarlanan senaryonun fiziksel, kavramsal ve psikolojik gerçekliğe uygunluğu değerlendirilmeli ve katılım gösteren öğrencilerin görüşlerinin alınması belirlenen hedeflere ulaşılmasında dikkate alınmalıdır (Watts, Donna, Alinier et al.,2021). Senaryo uygulama öncesinde öğrencilere güven veren bir ortamın hazırlanması son derece önemlidir. Uygulama öncesi öğrencilere materyaller ve uygulama ile ilgili ön bilgilendirme yapılmalıdır. Simülasyon amacının belirtilmesi, hedeflerin paylaşılması, seçilen simülasyon yönteminin açıklanması, materyallerin tanıtılması ve öğrencinin senaryoda ki rolünün anlatılması kısa bir oryantasyon sürecini ifade eder (McDermott, Ludlow, Horsley, et al., 2021). Simülasyon senaryo uygulamasında sürece kolaylaştırıcı olarak yaklaşan uzman eğitmen, öğrencilerin zayıf yönlerini destekleyerek; eleştirel düşünme, problem çözme ve hızlı klinik karar verme becerilerini geliştirmektedir (Persico, Belle, DiGregorio et al .,2021). Simülasyon uygulamaları esnasında ve hemen sonrasında geri bildirim ile birlikte uygulama kalitesini arttırmak amacıyla çözümleme yapılmalı ve son olarak en iyi uygulama standardı rehberliğinde öğrenme ve performans değerlendirmesi yapılmaktadır (Decker, Alinier, Crawford.,2021 & McMahan, Jimenez, Lawrence.,2021).

Pediatric hemşireliği eğitiminde kullanılan simülasyon uygulamalarında klinikte yaşanan her durum laboratuvar koşullarında uygun şartlarda senaryolaştırılabilir. Literatür incelendiğinde alanda örnek birçok çalışma bulunmaktadır (Bokken,Dalen, Rethans., 2010 & Sanders, Barr, Goldstein., 2020 & Lane,Ziv, Boulet., 1999). Tercih edilen simülasyon uygulamalarının basit, karmaşık ve gerçekliği yüksek birçok çeşidi mevcuttur. Basit teknikler ile başlanarak, uygulamaların yapılması ve yeterlilik kazanılması amacıyla basit simülatörler, vaka çalışmaları, rol-play yapılması ve standart hasta kullanımı, bilgisayar destekli olan gerçekliği yüksek girişim yapılabilen kompleks uygulamaları içeren simülasyonlar, fizyolojik yanıtları içeren tüm vücut mankenle-

rinin kullanıldığı simülasyonlar ve kavramsal çerçeveye uygun olarak senaryoların oluşturulması ile birlikte simülasyon tasarımları uzman eğitimci ve öğrenciler tarafından kullanılmaktadır (Memişoğlu, Kalkan.,2016 & Cant, Cooper., 2010 & Maran, Glavin., 2003 & Decker, Sportsman, Puetz, et al.,2008). Oluşturulan senaryolarda tıbbi hatalara yer verilmesi de önem taşımaktadır. Bu hatalar öğrencilerin daha dikkatli olmalarını destekleyerek farkındalık düzeyini arttırmaktadır. Bununla birlikte hemşirelik öğrencilerinin pediatrik hastaya yaklaşım, aile ile iletişim, pediatrik hastanın fizik muayene ve girişimlerinin tekrarlı uygulamalarla yapılması kendilerini güvende ve kliniğe hazır hissetmelerini sağlamaktadır (Canbulat Şahiner, Türkmen, Kuğuoğlu S., 2017).

Sonuç olarak; hemşirelik eğitiminde ön plana çıkan simülasyonun müfredata uygun şekilde entegre edilmesi ile birlikte alan yeterliliklerinin artması hedeflenmeli ve bu alanda farklı simülasyon yöntem ve tekniklerin kullanıldığı çalışmalara odaklanılması önerilmektedir. Çocuk ve aile iletişiminin ön planda olduğu pediatri hemşireliği eğitiminde kliniğe hazırlık, klinik hataların azaltılması, hasta bakım kalitesinin artması da simülasyona dayalı eğitimin etkin şekilde kullanımı ile mümkün olabilir.

## KAYNAKÇA

- Akalın A, Şahin S., (2020). Using simulation in nursing education: a review on postgraduate theses in turkey. *J Educ Res Nurs*. 2020;17(2):139-47.
- Akalın A, Şahin S., (2019). Kadın sağlığı hemşireliği eğitiminde yenilikçi öğretim : simülasyon kullanımı.Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi. 2019, 5 (1); 58-72.
- Arslan S, Sobcalı S., (2023). Simulation-based training in pediatric nursing. *Journal of Infant, Child and Adolescent Health*. JICAH 2023 3(1) 60-66. Doi:10.5281/zenodo.7876609
- Billings D, Halstead J., (2016). *Teaching in nursing: a guide for faculty* (5th ed.). New York:Saunders., Elsevier, Inc.
- Bokken L, van Dalen J, Rethans, JJ. (2010). The case of “Miss Jacobs”: Adolescent simulated patients and the quality of their role playing, feedback, and personal impact. *Simulation in Healthcare*, 5(6), 315-319.
- Canbulat Şahiner N., Türkmen A,S., Kuşuoğlu S., (2017). Ülkemizde Çocuk Hemşireliği Eğitiminde Simülasyon Nerede?. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Nurs-Special Topics* 2017;3(1)
- Cant RP; Cooper SJ.,(2010). Simulation-based learning in nurse education: systematic review. *Journal of Advanced Nursing* 2010;66(1):3-15.
- Center for Disease Control and Prevention (2018). Evaluation briefs: writing smart objectives. No. 3b. <http://www.cdc.gov/healthyyouth/evaluation/pdf/brief3b.pdf>
- Decker S, Alinier G, Crawford S B, Gordon R M, Jenkins D, Wilson C.(2021). Healthcare Simulation Standards of Best Practice™ The Debriefing Process, *Clinical Simulation in Nursing*, Volume 58,2021,Pages 27-32,ISSN 1876-1399,<https://doi.org/10.1016/j.ecns.2021.08.011>.
- Decker S, Sportsman S, Puetz L, Billings L., (2008). The evolution of simulation and its contribution to competency. *The Journal of Continuing Education in Nursing* 2008;39(2):74-80.
- Edeer D. A, Sarıkaya A. (2015). Hemşirelik eğitiminde simülasyon kullanımı ve simülasyon tipleri.Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi, 2015; 12(2): 121-125.
- Hollenbach, P. M., (2015). Simulation and its effect on anxiety in baccalaureate nursing students.*Nursing Education Perspectives*.doi:10.5480/13-1279
- Huffman JL, McNeil G, Bismilla Z, et al.(2016). Essentials of Scenario Building for Simulation-Based Education. In. Grant VJ, Cheng A. (Eds.). *Comprehensive Healthcare Simulation: Pediatrics*.Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p.19-29.
- INACSL(a),.(2021). Standards Committee, Hallmark B, Brown M, et al. Healthcare simulation standards of best practice™ professional development. *Clinical Simulation in Nursing*. 2021;58:5-8. 4. Society for Simulation in Healthcare.

## Certified Healthcare Simulation Educator.

- INACSL(b) ,(2021). Standards Committee, Miller C, Deckers C, et al. Healthcare simulation standards of best practice™ outcomes and objectives. *Clinical Simulation in Nursing*. 2021;58:40-44.
- INACSL(c) ,(2021). Standards Committee, Persico L, Belle A, et al. Healthcare simulation standards of best practice™ facilitation. *Clinical Simulation in Nursing*. 2021;58:22-26.
- INACSL(d) ,(2021). Standards Committee, Watts PI, Rossler K, et al. Onward and upward: introducing the healthcare simulation standards of best practice™. *Clinical Simulation in Nursing*. 2021;58:1-4.
- INACSL.,( 2016). Standards of best practice: Simulation simulation design. *Clinical Simulation in Nursing*. 2016;12(Suplement):1-50.
- Kapucu, S., Bulut, H. (2011). Turkish nursing students'views of their clinical learning environment: a focus group study. *Pak J Med Sci* 2011; 27(5): 1149-1153.
- Karaçay P., (2019).Simülasyonun en iyi uygulama standartları. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2019;16(3):262-267
- Lambton J, O'Neill SP, Dudum T.(2008). Simulation as a strategy to teach clinical pediatrics within a nursing curriculum. *Clinical Simulation in Nursing* 2008;4(3):79-87.
- Lane JL, Ziv A, Boulet JR. (1999). A pediatric clinical skills assessment using children as standardized patients. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 153(6), 637-644.
- Maran NJ, Glavin RJ.,(2003). Low to high fidelity simulation- a continuum of medical education?. *Medical Education* 2003;37(Suppl 1):22-8.
- McDermott DS, Ludlow J., Horsley E. and Meakim C. (2021). En iyi uygulama™ ön brifinginin sağlık simülasyon standartları: hazırlık ve brifing. *Hemşirelikte Klinik Simülasyon* , 58 , 9-13.
- McMahon E, Jimenez F.A, Lawrence K, Victor, J.,(2021). Healthcare Simulation Standards of Best Practice™ Evaluation of Learning and Performance,*Clinical Simulation in Nursing*,Volume 58,2021,Pages 54-56,ISSN 1876-1399, <https://doi.org/10.1016/j.ecns.2021.08.016>.
- Memişoğlu D, Kalkan B.(2016). Sağlık Hizmetlerinde Yönetişim, İnovasyon ve Türkiye. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi* 2016;21(2):645-65.
- Nyein KP, Gregory ME.(2023). Needs Assessment and Stakeholders in Medical Simulation Curriculum Development. 2023 May 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32119390.
- Persico L, Belle A , DiGregorio H, Wilson-Keates B, Shelton C.,(2021). Healthcare Simulation Standards of Best Practice™ Facilitation,*Clinical Simulation in Nursing*,Volume 58,2021,Pages 22-26,ISSN 1876-1399,<https://doi.org/10.1016/j.ecns.2021.08.010>.

- Rutherford-Hemming T.(2015). Determining content validity and reporting a content validity index for simulation scenarios. *Nursing Education Perspectives*. 2015;36(6):389-393.
- Sanders M, Barr J.L, and Goldstein L., (2020). Development and Implementation of Unfolding Pediatric Simulations. *Journal of Nursing Education*, 2020;59(2):107–110.<https://doi.org/10.3928/01484834-20200122-10>
- Sarvan S., Efe E. (2021). Use of simulation in newborn resuscitation education: systematic review. *The journal of Tepecik Education and Research Hospital*.Doi: 10.5222/terh.2021.03789
- Sendir M, Dogan P, Karacay P, et al.(2020). Healthcare Simulation Dictionary (Turkish version) Sağlık Bakımında Simülasyon Sözlük. 2nd Edition. The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Society Simulation for Healthcare; 2020.
- Şendir M, Doğan P. (2015). Hemşirelik eğitiminde simülasyonun kullanımı: sistematik inceleme. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*.Cilt 23-Sayı. 2015;1:49–56.
- Ulupınar F,Toygar ŞA., (2020). Hemşirelik Eğitiminde Teknoloji Kullanımı ve Örnek Uygulamalar.*Fiscaeconomia* 2020, Vol.4(2) 524-537. DOI: 10.25295/fsecon.2020.02.013
- Watts P I, McDermott D S, Alinier G, Charnetski M, Ludlow J, Horsley E, Meakim C, Nawathe PA.,(2021).Healthcare Simulation Standards of Best Practice TM Simulation Design,Clinical Simulation in Nursing.Volume 58,2021,Pages 14-21,ISSN 1876-1399,<https://doi.org/10.1016/j.ecns.2021.08.009>.



# *Bölüm 15*

## **HEMŞİRELİKTE İNOVATİF YAKLAŞIMLAR**

*Nurdan GEZER<sup>1</sup>*

*Emine ACAR<sup>2</sup>*

---

1 Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi Cerrahi, Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. nurdangezer@yahoo.com ORCID No: 0000-0001-8690-9052

2 Doktora Öğrencisi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. e.acar961@gmail.com ORCID No: 0000-0002 9394-5497

## GİRİŞ

İnovasyon sözcüğü Latince “innovatus” yeni ve değişik bir şey yapmak olarak tanımlanırken; Türk Dil Kurumu ise bu kavramı yenileşim olarak adlandırmıştır (Yapar, 2015; TDK, 2019). Sağlık hizmetlerinde inovasyon kavramı, farklı faydaları olan ve her yerde kullanılan yeni bir fikir, ürün, hizmet veya bakım yolunu ifade etmektedir (Kelly et al., 2017). Hastanelerin varlıklarını devam ettirebilmek, sağlık çalışanları ve hastaların ihtiyaçlarını daha iyi karşılayabilmek için inovasyon kavramına önem göstermeleri gerektiği bildirilmiştir. Sağlık alanında kaliteli ve maliyet etkin bakım verilebilmesi için inovatif yaklaşımların önemli olduğu belirtilmiştir (Acıbozlar, 2006). Uluslararası Hemşireler Birliği’nin (ICN) 2009’da yayımlanmış olduğu raporda sağlığın desteklenmesi, risk faktörlerinin tanımlanması ve daha kaliteli bir bakım verilebilmesi amacıyla hemşirelik alanında inovasyon kavramının önemi vurgulanmıştır (Herdman ve Yazıcı, 2009). Hemşirelik uygulamalarında inovasyon sürecinin temel basamakları arasında; farkındalık yaratmak, fırsat ve motivasyon oluşturmak, yol gösterici süreçleri desteklemek ve süreci cazip hale getirecek modelleri oluşturmak yer almaktadır. Bu basamakların uygulanması, inovasyon sürecinde hemşirelerin daha etkin rol almalarını sağlayarak, sağlık hizmetlerinde kaliteli ve maliyet etkin bir hizmet sunulmasına olanak sağlayacaktır (Doğan Merih ve ark., 2019).

## İNOVASYON KAVRAMI

İnovasyon kavramına Türkçe’de “yenilik”, “yenileme” ve “yenilikçilik” gibi kelimelerle karşılık bulunmaya çalışıldığı fakat; inovasyonun yarattığı değerden dolayı yenilik kelimesinden ayrıştığı belirtilmiştir (Erer ve Şahin, 2020). İnovasyon yenilenme süreci ile birlikte bu süreçte meydana gelen ve katma değer yaratan durumu ifade etmektedir (Duru, 2014). Perioperatif Hemşireler Birliği’nin (AORN) tanımına göre inovasyon, yeni bir fikre dayalı olarak ya da mevcut bir fikri uyarlayarak bir cihaz, yöntem ya da hizmet geliştirme sürecidir (Croke, 2019).

Uluslararası Hemşireler Birliği’nin (ICN) ise sağlık inovasyonunu; bireysel, örgütsel ve toplumsal olarak, sağlığın geliştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve daha kaliteli bir hasta bakımı gibi uygulanabilir bir sonuca dönüştürülme süreci olarak bildirmektedir ([www.icn.ch](http://www.icn.ch)). İnovasyon ile icat sözcükleri günlük hayatta birbirlerinin yerine kullanılmakta olsa da bu sözcüklerin farklı anlamlarının olduğu belirtilmiştir. Bilim insanlarıncı oluşturulan yeni bir tekniğin ortaya çıkartılması icat olarak tanımlanmaktadır. Bir icadın inovasyona dönüştürülebilmesi için; günlük yaşamda kullanılması, toplumdaki bireyler tarafından kabullenilmesi ve kullanım alanlarında yararlı ve verimli bir ticari ürün olarak piyasaya sürülmesi gerekmektedir (Aksel, 2010; Sarıoğlu, 2014).



## İNOVASYONUN ÖNEMİ

İnovasyon içinde bulunulan ortamdaki fırsatların görülmesini, yeni fırsatların oluşturulmasını ve oluşturulan bu fırsatlardan değer yaratılmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda inovasyonun kişilerin becerilerini geliştirmede, öğrenmeye ve bilgi paylaşımına teşvik etmekte etkili olduğu bildirilmektedir (Sarıoğlu, 2014). Bir ülkenin sahip olduğu inovasyon gücü, toplumdaki bireylere sunulan eğitim, sağlık ve ulaşım gibi hizmetlerde önemli gelişmelerin yaşanmasına ve kişilerin yaşam kalitelerinin yükselmesine neden olmakta ve dolayısıyla ülkenin geleceğini şekillendirmektedir (Yıldırım, 2019). Bu bağlamda inovasyonun potansiyelinin başarılı bir şekilde gerçekleştirilmesi için liderler ve öğretim üyeleri tarafından teşvik edilmesi ve inovasyonun klinisyenler tarafından benimsenerek; eğitime, araştırmaya ve düzenlemeye kadar sağlık hizmetlerine dahil edilmesi gerektiği bildirilmiştir (O'Hara, 2023).

## HEMŞİRELİKTE İNOVASYONUN ÖNEMİ VE GELİŞİMİ

Hemşirelikte inovasyon kavramı “teknolojinin ve bilimin toplumsal ve ekonomik katkı sağlayabilecek şekilde yenilenmesi, buluş yaratmak” olarak tanımlanmaktadır (Kartal ve Kantek, 2018). Sağlık hizmetlerinde inovasyon hayati bir öneme sahiptir. Sağlık bakım hizmetlerinin geliştirilebilmesi ve bu alanda yeniliklerin oluşturulabilmesi ancak inovasyon ile mümkündür. Yapılan inovasyon ile birlikte gelişen yenilik, hem ülke ekonomisine hem de topluma fayda sağlamaktadır (Şengün, 2016).

Sağlık alanında verilen hizmetlerde önemli bir rolü olan hemşirelerin sağlık sektörüne uyum sağlayabilmeleri ve verilen bakımın kalitesini arttırabilmeleri amacıyla sürekli yenilik yapmaları gerektiği bildirilmiştir (Gao et al., 2022). Hemşireliğin yeniliğe öncülük etmek için benzersiz bir konuma sahip olduğu, sağlık sisteminde yenilik yapmak için gerekli olan perspektif ve yaratıcılığa sahip olduğu belirtilmiştir (Roddy ve Polfuss, 2020). Sağlık bakım hizmetlerinin maliyetlerindeki artış, sağlık kuruluşlarının ekonomik, etkili ve hasta merkezli bakımın geliştirilmesine yönelik istekleri sağlık alanında inovasyon kavramının gelişmesine neden olmaktadır (Weng et al., 2016).

Hemşirelerin kendilerini sürekli yenilemeleri ve hızla gelişen teknolojinin beraberinde getirdiği yeniliklere uyum sağlayabilmeleri için, inovasyonu bir davranış haline getirmeleri gerektiği belirtilmiştir (Kartal ve Kantek, 2018). Sağlık alanındaki inovatif uygulamaların; verilen sağlık hizmetlerinin kalitesini ve etkinliğini attırdığı, hastanedeki kalış süresini azalttığı, bakım maliyetlerini azalttığı, hastaların daha az ağrı deneyimlemelerine neden olduğu ve dolayısıyla daha konforlu bir bakım almalarına neden olduğu bildirilmiştir (Weng et al., 2016; White et al., 2016; Dinç ve Doğan, 2023). Hemşirelik öğrencilerine öğretilen ilk ilkelerden biri olan ‘hemşire yaratıcıdır’ yaklaşımına göre; hemşirelik mesleğinin yaratıcı olan, araştıran, bilgiye ulaşım yeni bilgiler üreten ve

bu bilgileri kullanabilen meslek üyelerine ihtiyacı vardır. İnsanların geleceğini etkileyen bir alan olan sağlık alanında da inovasyon sürecinin başlatılması ve geliştirilmesi mesleki bir gereksinim olarak bildirilmiştir (Merih ve ark., 2019).

Hemşirelikte inovatif yaklaşımların başlangıcında; Florence Nightingale'in hemşirelikle ilgili ilk kayıtları tutması, bakım ile enfeksiyon arasında bir ilişkinin varlığını ispat etmesi ve yoğun bakım uygulamalarını başlatması yer almaktadır (Kartal ve Kantek, 2018). Sağlık alanında inovasyonun geliştirilmesi ve desteklenmesi amacıyla ICN ve Avrupa Birliği iş birliği yaparak 2009 yılını inovasyon yılı olarak ilan etmiştir. Bu sayede ülkeler arası inovasyon rekabeti arttırılarak sağlık alanında meydana gelecek olan gelişmelere öncülük etmişlerdir. Hemşirelerin farklılık yaratan başarılarının ödüllendirilmesi ve sağlık alanında yapılan inovasyonların yönlendirici olması amacıyla 2010 yılından itibaren Ulusal Hemşirelik Değerlendirme Servisi İnovasyon Ödülü (NNAs Innovation Award) oluşturulmuştur ([www.icn.ch](http://www.icn.ch)).

Sağlık bakımında inovasyonun geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması amacıyla İngiltere'de Ulusal İnovasyon Merkezi, klinik uygulamalarda inovasyonu destekleyip, tedavi maliyetlerini azaltmayı hedeflemektedir (Mcsherry ve Douglas, 2011).

İngiltere'de hemşirelerin inovasyon ile ilgili çalışmalarını ödüllendirmek amacıyla 33 yıldan beri "*Hemşirelik Haberleri Ödülleri (Nursing Times Awards)*" verilmektedir (NTA, 2023). Hemşirelik eğitiminde inovasyon ve yapılan gelişmelerin ödüllendirilmesi amacıyla 2008 yılından beri Amerikan Hemşirelik Okulları Birliği (The American Association of Colleges of Nursing (AACN) tarafından "Profesyonel Hemşirelik Eğitiminde İnovasyon Ödülü" verilirken; 2011 yılından beri ise Hemşirelikte Sürekli Eğitim Dergisi (The Journal of Continuing Education in Nursing) tarafından ödüller verilmektedir (AACN, 2023).

Ülkemizde hemşirelik alanında inovasyon ile ilgili ilk çalışmalar Perihan Velioğlu tarafından gerçekleştirilmiştir. Perihan Velioğlu yeşil ameliyathane tekstilinin kullanılmasını ve hemşirelikte yüksek öğrenimin olması gerektiğini ifade etmiştir (Özbey ve Başdaş, 2018). Türkiye'de hemşirelikteki inovasyon ile ilgili çalışmalara karşı ilgili olan hemşirelere rehber oluşturmak ve bu alandaki inovasyonu geliştirmek amacıyla 2016 yılında İnovatif Hemşirelik Derneği kurulmuştur. İnovatif Hemşireler Derneği, hemşirelik alanında inovasyon ile ilgili yeni fikirlerin geliştirilmesi, uygulanması, patent-yararlı model belgesi alınması, geliştirilen inovatif ürünlerin tanıtımı ve üretim konularında hemşirelere destek olmakta ve ulusal ve uluslararası sempozyumlara katılarak inovatif gelişmelerle ilgili hemşireleri temsil etmektedir (Doğan Merih ve ark., 2019).

## HEMŞİRELERİN İNOVATİF ROLLERİ

Hemşirelik Kanunu'na göre hemşirelerin uyguladığı bakımları kanıta dayalı uygulaması, planlaması, uygulaması ve değerlendirebilmesi amacıyla ge-

lişmeleri takip etmesi, inovatif girişimleri uygulamaya geçirmesi gerekmektedir (Sarıoğlu, 2014). Günümüzde yönetici hemşirelerini daha etkili kılan çok yönlü becerilerinin arasında inovasyon, iç görü, bilgi yönetimi, bütünlük ve meslekler arası bağlılık ve saygı yer almaktadır (Aydemir Gedük, 2018).

Genel olarak etkili bir inovasyon süreci için yönetici hemşirelerin rollerini şu şekilde sıralamak mümkündür (Sarıoğlu, 2014);

- Yeniliğe açık olmak,
- Mesleğe yeni başlayan hemşirelere yenilikçi bakış açısını kazandırmak,
- Hemşirelerin yaratıcı fikirlerine değer vermek,
- Mevcut uygulamaların nasıl geliştirilebileceğini düşünmek,
- Hemşirelerin yaratıcı fikirlerine önem vermek ve inovasyon konusunda hemşireleri desteklemek,
- İnovasyon geliştirilebilmesi için uygun ortam sağlamak,
- Mesleki uygulamalarda inovasyona ihtiyaç duyulan alanları belirleyip o alana özgü ne tür inovasyonun geliştirebileceğini belirlemek,
- İnovasyonların kurumda kullanılarak sonuçlarının örnek olması açısından diğer meslek üyeleriyle paylaşmak.

## HEMŞİRELİKTE İNOVASYONUN YAYGINLAŞTIRILMASI

İnovatif gelişmeler konusunda hemşirelerin görevleri arasında, süreci başlatmak ve tanıtmak, tercih edilebilir düzeye getirilmek ve bilimsel aktivitelerin gerçekleştirilmesinde yol gösterici olmak gibi görevleri bulunmaktadır (Clifton, 2016).

İnovasyonun hemşirelik alanında yaygınlaştırılması konusunda, yöneticilerin yenilikçi düşünce yapısına sahip olmaları, olumlu bir iş ortamının varlığı gibi faktörler yer almaktadır (Özbey ve Başdaş, 2018). Kurum içinde inovasyon kültürünün oluşturulabilmesi için yöneticilerin inovasyona karşı açık olmaları, kurumdaki yenilikçi girişimleri desteklemeleri ve ödüllendirmeleri gerekmektedir. Kurumdaki inovasyona yönelik girişimlerin yöneticiler tarafından desteklenmesi ve ödüllendirilmesi hemşirelerin inovatif düşünce ve uygulamalar konusunda gelişmelerini sağlamakla birlikte kurumda inovasyon kültürünün oluşmasına da olanak sağlayacaktır (Barutçugil, 2009). İnovasyonu destekleyen bir iş ortamının varlığı; hemşirelerin bilgi paylaşımı yapabilmelerinde, geliştirmiş oldukları inovatif fikirleri meslektaşlarıyla rahatlıkla paylaşabilmelerinde ve inovasyona olan yatkınlıklarının gelişmesinde etkili olurken; sürekli iş yetiştirme kaygısının ve aşırı kuralların bulunduğu bir iş ortamında çalışıyor olmanın ise inovasyonun geliştirilmesi üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (Doğan Merih, 2018). Hemşirelerin bireysel olarak da yenilikçi düşünce yapısına sahip

olmaları ve inovasyon konusunda istekli olmaları, hemşirelikte inovasyonun yaygınlaşması ve gelişmesinde etkili olduğu belirtilmektedir (Denat ve Memis, 2006). Hemşirelik bakım hizmetlerinde oluşabilecek gereksinimlerinin belirlenmesi ve bu gereksinimlerin karşılanabilmesi için; hemşirelerin yeniliğe açık ve yenilikçi düşünceye sahip olmaları gerektiği bildirilmiştir (Arslan ve Şener, 2012). Hemşirelerin bakım hizmetini verdikleri süre boyunca, verilen hizmet etkinliğini sorgulamaları, eksiklikleri belirlemeleri ve maliyet etkin bir bakım geliştirmek için yeniliği başlatıp devam ettirmeleri gerektiği bildirilmiştir (Ceylantekin ve Öcalan, 2022).

## HEMŞİRELİKTE İNOVASYONUN GELİŞTİRİLMESİ VE DÜNYADAKİ İNOVASYON ÖRNEKLERİ

Hemşirelik bakımında yeni fikirlerin ortaya çıkmasında ve mevcut hemşirelik bakımının geliştirilmesinde inovasyon oldukça önemlidir (Kartal ve Kantek, 2018). İnovasyon alanında yapılan çalışmaların 2012 yılından beri artış gösterdiği ve hemşirelikte inovasyon ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarına göre; hemşirelikte inovasyona gösterilen ilginin en fazla ABD ve Avrupa ülkelerinden geldiği belirtilmektedir (Azizoğlu ve Terzi, 2023). Florence Nightingale tarafından oluşturulan hijyen protokolü, tüm dünyayı etkileyen bir sağlık reformu olmuştur (Kara, 2015).

Boston Tıp Merkezi tarafından geliştirilen bilgisayar temelli sanal hemşire karakteri, hastaların sağlık durumlarının değerlendirmekte ve taburculuk işlemlerini uygulamaktadır. Cheryl Bailey, hastaların taburculuk sonrasında ortaya çıkabilecek problemlerini en aza indirmek ve karşılaşılabilecekleri sorunları elektronik ortamda çözümlenebilmeleri amacıyla bir mobil sağlık programı geliştirmiştir. Geliştirilen bu mobil sağlık programında, hastaların taburculuk eğitimlerini içeren eğitim videoları yer almakta olup; hastalar bu videolara ev ortamından kolayca erişim sağlayabilmektedirler (Kartal ve Kantek, 2018).

Hemşire Jamie Rutherford, hastaların diyalizde geçirdikleri uzun süreyi azaltmak amacıyla diyaliz pompası bağlantı aletini geliştirmiş olup; filtrasyon plazma değişimi ile ilgili yaptığı çalışma ile 2009 yılında Hemşirelikte Yenilikçilik Ödülü'nü almıştır (Herdman ve Korkmaz, 2009). Anita Dorr, acil serviste çalışan hemşirelerin ihtiyaçları olan malzemelere kolaylıkla ve vakit kaybetmeden ulaşabilmelerini sağlamak amacıyla mobil arabayı geliştirmiştir (Hainink, 2019).

Jean Ward'ın, 1950'li yıllarda pencere kenarında güneş ışığına maruz kalan bebeklerin, pencere kenarından uzakta ve battaniyeye sarılı bebeklere göre yüksek bilirubin değerlerinin daha hızlı düştüğünü gözlemlemesi üzerine günümüzdeki fototerapinin temelli atılmıştır (Maisels, 2015).

Mobil Sağlık Uygulamaları (mHealth) isimli yenilikçi uygulama, akciğer transplantasyonu gerçekleştirilen hastaların tedaviye uyumlarını ve öz yeterli-

liklerini arttırmak, sonrasında gelişebilecek komplikasyonları yönetebilmelerini sağlamak amacıyla tasarlanmıştır (Dabbs et al., 2016).

Transition Care Model isimli geliştirilen bakım modeli, kronik hastalığı olan bireylerin taburculuk sonrasındaki dönemde hemşirelik izlemlerini gerçekleştirebilmek amacıyla tasarlanmıştır. Yeni geliştirilen bu bakım modeli sayesinde hastaneye tekrar yatışlarda ve bakım maliyetlerinde azalma, hasta memnuniyet düzeylerinde artış gözlenmiştir (Cacchione, 2018).

## **TÜRKİYE'DE HEMŞİRELİK ALANINDA GELİŞTİRİLEN İNOVATİF ÜRÜNLER**

Özlem Oktay'ın 2006 yılında geliştirdiği Stomakit, Türkiye'de hemşireler tarafından geliştirilen ilk inovatif üründür. Stomakit, kesici ve koruyucu olmak üzere iki parçadan oluşmaktadır. Kesici tarafı ile hastanın cildine herhangi bir zarar vermeden, adaptör üzerinde düzgün şekilde bir kesim sağlamaktadır. Koruyucu tarafı ile ise stoma içeriğinin cilde temasını önleyerek stoma bakımındaki süreci kolaylaştırmakta ve gelişebilecek enfeksiyon riskini azaltmaktadır (Doğan Merih, 2018; Kartal ve Kantek, 2018).

Türkiye'de geliştirilen diğer bir inovatif ürün olan Portlet, 2012 yılında Hemşire Meltem Kaya ve Nursen Ülke tarafından kemoterapi ilacı alan hastaların günlük yaşamsal aktivitelerini kolaylıkla devam ettirebilmelerini sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Kemoterapi ilaçlarının Portlet isimli ürünün özel ceplerine yerleştirilerek, hastaların infüzyon aletine olan bağımlılıklarından kurtarmaktadır. Aynı zamanda bu ürün "Hemşirelikte Yaratıcılık" isimli yarışmada birincilik ödülünü kazanmıştır (Kara, 2015; Özbey ve Başdaş, 2018).

Hamilelerin NST çekimlerinde kolay mobilize olmalarını sağlamak amacıyla kablosuz bir NST cihazı geliştirilmiş ve bu ürüne Portable Uzaktan Erişimli NST ismi verilmiştir (Doğan Merih, 2021).

Bebeklerden topuk kanı alımını kolaylaştırmak amacıyla tasarlanan Topuk Kanı Alma Cihazı, titreşimli hareketleri sayesinde kan akımının topuğa doğru olmasını sağlamakta ve ayağı çorap gibi sarıp topuğu açıkta bırakan bir bandajdır (Doğan Merih, 2021).

Pediyatrik hastalarda oral ilaç kullanımındaki azaltmak amacıyla Pediyatrik Oral Enjektör isimli ürün geliştirilmiştir. Bu ürünün enjektöründe bulunan ağızlık sayesinde pediyatrik hastaların oral ilaç alımının kolaylaştırılması hedeflenmiştir (Karaismailoğlu ve Köse, 2020).

Sarbebe isimli ürün anne mahremiyetini korumak amacıyla, bebeğin fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamaya uygun olacak şekilde geliştirilen bir kanguru bakım giysisi olarak tasarlanmıştır (Zengin ve Çınar, 2022).

Klinik uygulamalar esnasında kullanılan standart serum askılarına en-

tegre bir bileklik ile askının hastayı takip etmesini sağlayan ve aynı zamanda hastanın yaşamsal bulgularını ölçümünü ve takibini yapmak amacıyla Akıllı Serum Askı Sistemi geliştirilmiştir (Yeşilçınar vd., 2020).

Diyabet tanılı bireylerin insülin takibini kolaylaştırmak amacıyla geliştirilen Akıllı İnsülin Takip Cihazı, hastaya özel düzenlenen insülin protokolüne bağlı olarak, uygulanacak olan insülin tipi ve dozu, saati ve uygulanacak bölge hakkında görsel ve sesli uyarılar veren bir üründür (Okuroğlu, 2020).

Damar Görüntüleme Cihazı, kızıl ötesi ışık kaynağının kullanılmasıyla damar yapısının ve şeklinin görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Bu cihaz periferik intravenöz katater uygulamasındaki girişim sayısında azalmayı, hastaların daha az ağrı deneyimlemelerini ve hemşirelerin fiziksel ve ruhsal olarak iş yükünü azaltmayı hedeflemektedir (Boyras ve Yıldız, 2016).

Basınç Yarasını Önleyen Akıllı İç Çamaşırı, hastaların gluteal bölgesinde meydana gelebilecek basınç yaralanmalarını önlemek amacıyla giyilebilir bir iç çamaşırı olarak tasarlanmıştır. Hastaların rahat kullanabilmeleri için pamuk ve likralı kumaştan üretilmiş olup kolaylıkla giyilip çıkarılabilmektedir. Hastanın gluteus kasını uyarmak amacıyla, iç çamaşırının içine elektrotlar yerleştirilmiş ve üzeri antibakteriyel kumaşla kapatılmıştır. Hastanın gluteal bölgesine temas eden bu elektrotlar, her 10 dakikada bir saniyelik elektrik uyarısı oluşturmakta ve bu bölgedeki kan akımını hızlandırarak basınç yaralanmasını önlemeyi amaçlamaktadır (Şahan ve Yıldız, 2020).

Uterus Masaj Kemer (UMKEM), Uterusta meydana gelen atonilerin erken dönemde fark edilip müdahale edilmesini sağlamak amacıyla geliştirilen bir kemer olarak tasarlanmıştır. Uterusun kasılması gereken süre belirlenerek kemer üzerindeki ekrandan gerekli ayarlamalar yapılabilmektedir. Kemer belirlenen aralık, süre ve frekanslarda uterusu titreşim göndermektedir. Uterustaki yetersiz kasılmaları sensörler sayesinde tespit ederek, ışıklı ve sesli uyarılar vermektedir (Özbeç ve Başdaş, 2018; Doğan Merih, 2018).

İnovasyon ile ilgili yapılan çalışmalar 2012 yılından itibaren artış göstermektedir. Hemşirelikte inovasyon ile ilgili yapılan çalışmalara göre; ABD ve Avrupa ülkelerinin hemşirelikte inovasyona daha fazla ilgili gösterdiği ve bu konuyla ilgili daha fazla çalışmalar yaptıkları bildirilmektedir (Kandemir vd., 2023).

## HEMŞİRELİKTE İNOVASYONUN GELİŞMESİNE ENGEL OLAN DURUMLAR

Sağlık alanında uygulanan yenilikler hasta bakım kalitesini arttırmak-tayken; inovasyonu desteklemeyen, inovasyona teşvik etmeyen ortamlarda inovasyonu geliştirmek zordur. Hemşirelik alanında inovasyonun gelişmesine engel olan faktörler arasında; inovasyonu desteklemeyen, inovasyona teşvik

etmeyen kurumlarda çalışıyor olmak, yabancı dilin yeterince iyi seviyede olmamasına bağlı güncel bilgiye ulaşamama, yaratıcılığı desteklemeyen eğitim müfredatı ve kurumlardaki teknolojik imkanların yetersizlikleri yer almaktadır (Şendir vd., 2021)

*Tablo 1. Dünyada ve Ülkemizde Hemşirelikte İnovatif Ürünlerin Örnekleri*

Yıl	Geliştiren	Yenilikçi Ürün	Ürün Bilgisi
1999	Kambarami	Kanguru Bakım Modeli	Yenidoğanların dış yaşama uyumlarının kolaylaştırılması
2006	Özlem Bektaş Okyay	Stomakit	Stoma bakımının kolaylaştırılması
2007	Jennifer Gengo	WOCN Programı	Basınç yaralarının önlenmesi
2009	Jamie Rutherford	Diyaliz Pompası Bağlantı Makinası	Diyalizde harcanan sürenin azaltılması
2012	Adams ve ark.	HOUDINI Protokolü	Kateter enfeksiyonlarının azaltılması
2012	Alive ve Thrive	mHealth for Better Child Feeding	Beslenme yetersizliği bulunan çocuklar için geliştirilen iletişim ağı
2012	Nursen Ülke ve Meltem Kaya	Portlet	Kemoterapi hastalarının infüzyör aletinden kurtulmalarını sağlayan alet
2014	Isabelle Skinner	Glikoz Buddy	Kişiyeye özel günlük beslenme ve fiziksel aktivite önerileri veren mobil uygulama
2014	Esmâ Şen	Hasta Yıkama Sistemi	Hasta bireylerin kirli suyla temas etmeden temizlenebilmelerini sağlayan bir sistem
2015	İkbal Engin ve Meltem Soyhan	Uterus Masaj Kemer (UMKEM)	Uterus atonilerinin erken dönemde fark edilmesini sağlayan ürün
2016	Abbott ve Shaw	Sanal Hemşire Karakteri	Taburculuk işlemlerinin hızlı ve kolay yürütülmesi

## KAYNAKÇA

- AACN, (2023). <http://www.aacn.nche.edu/membership/awards/innovations>.
- Acıbozlar, Ö. (2006). Yönetici hemşirelerin karar verme stratejileri ve yaratıcılık düzeyleri. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Aksel, İ. (2010). İşletmelerde İnovasyon ve İnovasyonu Destekleyen Örgüt Kültürünün Belirleyicileri ve Bir Araştırma. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü. İstanbul.
- Aksoy, Z. G. K. (2016). İnovasyon; Sağlık Sisteminde Kullanımının Toplumsal Ekonomiye Olan Etkisi Üzerinde Bir Araştırma (Vakıfkebir Örneği). Yüksek Lisans Tezi. Avrasya Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü. İstanbul.
- Arslan, H. ve Konuk Şener, D. (2012). Hemşirelikte Yeni ve Önemli Bir Kavram: Girişimcilik. Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi, 20(2), 140-145.
- Aydemir Gedük, E. (2018). Hemşirelik Mesleğinin Gelişen Rollerini. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi, 5 (2), 253-258. DOI: 10.17681/hsp.358458
- Barutçugil, İ. (2009). Arge Yönetimi, 4. Baskı. İstanbul, Kariyer Yayınları, 2009; 112-118.
- Boyras, Ö. F., Yıldız, M. Z. (2016,3-4 Kasım). Mobil damar görüntüleme cihazı tasarımı. In 4th International Symposium on Innovative Technologies in Engineering and Science (ISITES2016). Antalya, Turkey.
- Cacchione, P. Z. (2018). Nursing innovation and the Chronic Care Act of 2018. Clinical Nursing Research, 27(7), 767-769.
- Ceylantekin, Y. ve Öcalan, D. (2022). Hemşirelik Vericiye Verilen İnovasyon Eğitiminin Yenilikçilik Düzeylerine Etkisi. Yükseköğretim ve Bilim Dergisi, 12(2), 324-333. DOI: 10.5961/higheredusci.1064209
- Clifton JM, Roberts LA. Innovation in faculty practice: a college of nursing and juvenile justice collaboration. Journal of Professional Nursing. 2016;32(2):94-99.
- Croke L. Perioperative nurses can change clinical practice through innovation. AORN Journal. 2019;110(1):5.
- Denat, Y. Memis, S. (2006). Hemşirelik eğitiminde yaratıcılığı geliştirme. Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi. 2006; 22(1): 245-252.
- Dabbs, A. D., Song, M. K., Myers, B. A., Li, R., Hawkins, R. P., Pilewski, J. M., Dew, M. A. (2016). A randomized controlled trial of a mobile health intervention to promote self-management after lung transplantation. American Journal of Transplantation, 16(7), 2172-2180.
- Dinç, H., Doğan, E. (2023). Ebelikte ve Hemşirelikte İnovatif Düşünme ve Patent. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 7(1), 58-64.
- Doğan Merih, Y. (2018). İnovatif hemşirelerin yol haritası. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Doğan Merih, Y., Alioğulları, A., Kocabay, M., Gülşen, Ç., Sezer, A. (2019) Hemşi-



relikte İnovasyon Kültürü Oluşturma; Bir Başarı Öyküsü. Zeynep Kamil Tıp Bülteni; 2019; 50(3):175-181

- Duru, A. U. (2014). Sağlık Tesislerindeki Yöneticilerin İnovasyon Algısı: Düzce Örneği. Yüksek Lisans Tezi. Düzce Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü. İstanbul.
- Erer, B., Şahin, M. (2020). İnovasyon konusu üzerine yapılan lisansüstü tezlere yönelik bir içerik analizi. Akademik Araştırmalar ve Çalışmalar Dergisi, 12(23),397-406.
- Gao, L., Lu, Q., Hou, X., Ou, J., Wang, M. (2022). Effectiveness of a nursing innovation workshop at enhancing nurses' innovation abilities: A quasi-experimental study. Nursing open, 9(1), 418-427. <https://doi.org/10.1002/nop2.1080>
- Hanink, E. (2019). Anita Dorr, Inventor of the cash card. Working Nurse, Career Advice and Opportunities for California. 2019. URL:<https://www.workingnurse.com/articles/Anita-Dorr-Inventor-of-the-CrashCart>.
- Herdman, A. E., Yazıcı Korkmaz, Ö. (2009). Hemşirelik ve yenilikçilik. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi.
- Kandemir, F., Azizoğlu, F., Terzi, B. (2023). Hemşirelikte Yapay Zekâ ve Robot Teknolojilerinin Kullanımı. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi, 27(2), 118-127.
- Kara D. (2015). Innovation in Nursing Practices. Global Journal on Advances in Pure & Applied Sciences. 2015, 07: 170-174.
- Karaismailoğlu, D., Köse, S. (2020, 22-24 Ekim). Pediatrik oral enjektör. [Bildiri]. 2. Uluslararası İnovatif Hemşirelik Kongresi-1. İnovatif Hemşirelik Öğrencileri Sempozyumu, Dijital Kongre. <https://inovatifhemsirelikdernegi.com/wp-content/uploads/2021/01/bildiri-kitabi.pdf>
- Kartal, H., Kantek, F. (2018). Hemşirelikte inovasyon örnekleri. Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi, 1(5), 58.
- Kelly, C. J., Young, A. J. (2017). Promoting innovation in healthcare. Future healthcare journal, 4(2), 121-125. <https://doi.org/10.7861/futurehosp.4-2-121>.
- Maisels M. J. (2015). Sister Jean Ward, phototherapy, and jaundice: a unique human and photochemical interaction. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association, 35(9), 671-675. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.56>
- Nursing Times Awards, <https://awards.nursingtimes.net>, 2023 (Erişim tarihi: 2 Eylül 2023)
- O'Hara, S. (2023). The value of establishing a culture of innovation in your healthcare organization. Journal of nursing and social sciences related to health and illness. DOI: 10.32725/kont.2023.024
- Okuroğlu, G.K. (2020). Diyabetli bireylerin kendi kendine insülin tedavisi yöntemini kolaylaştıracak bir giyilebilir teknolojik ürün: akıllı insülin takip cihazı. 2. Uluslararası İnovatif Hemşirelik Kongresi - 1. İnovatif Hemşirelik Öğrencileri Sempozyumu, Dijital Kongre. <https://inovatifhemsirelikdernegi.com/wpcontent/uploads/2021/01/bildiri-kitabi.pdf>

- Özbey, H., Başdaş, Ö. (2018). Hemşirelikte inovasyon. ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 5(1-2), 1-7.
- Roddy, L., Polfuss, M. (2020). Employing design thinking methods in nursing to improve patient outcomes. Nursing forum, 55(4), 553-558. <https://doi.org/10.1111/nuf.12461>
- Sarıoğlu, A. (2014). Bireysel Yenilikçilik Ölçeğinin Hemşirelikte Geçerlilik ve Güvenirliliği. Yüksek Lisans Tezi. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Erzurum.
- Şahan, S., Yıldız, A. (2020). Hemşirelik hizmetlerinde kullanılan gelişmiş ürünler ve çözümler. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi*
- Şendir, M., Kabuk, A., Eren, R. Y. (2021). Hemşirelikte İnovasyon Kültürü Geliştirme. Journal of Academic Research in Nursing (JAREN), 7(3).
- Şengün, H. (2016). Sağlık hizmetleri sunumunda inovasyon. Med Bull Haseki , 54 , 194-8.
- Weng, R. H., Chen, W. P., Huang, C. Y., Hung, C. H., Hsu, C. T. (2016). Can nurse innovation improve customer perception of service quality and experience? Molecular Ecology, 25:1, 1950-1961. <https://doi.org/10.1111/jocn.13214>
- White, K.R., Pillay, R., Huang, X. (2016). Nurse leaders and the innovation competence.
- Yapar, İ. (2015). KOBİ'lerde inovasyon ve inovasyonun önemi: Kayseri ili örneği (Master's thesis, Niğde Üniversitesi/Sosyal Bilimler Enstitüsü).
- Yeşilçınar, İ., Özçam, N., Adıyaman, O. (2020). Akıllı serum askı sistemi. 2. Uluslararası İnovatif Hemşirelik Kongresi-1. İnovatif Hemşirelik Öğrencileri Sempozyumu, Dijital Kongre.<https://inovatifhemsirelikdernegi.com/wp-content/uploads/2021/01/bildiri-kitabi.pdf>
- Yıldırım, D. (2019). Hemşirelikte inovasyon ve önemi. Editör G. Hergüner İnovatif spor ve sağlık yönetimi
- Zengin, H., Çınar, N. (2022). Designing dress (Sarbebe) for kangaroo care, the effect of kangaroo care provided with this dress on mother and newborn's comfort. Health Care for Women International, 43(6), 642-662.
- TDK. (2023). <https://sozluk.gov.tr/>
- ICN. (2023). <http://www.icn.ch/>

# *Bölüm 14*

## **YAŞAM SONU BAKIM UYGULAMALARI VE SEMPTOM YÖNETİMİ**

*Tuğba DOST<sup>1</sup>  
Nuran TOSUN<sup>2</sup>*

1 Öğr. Gör. Dr. Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO Terapi ve Reh. Bölümü

2 Prof Dr. Kurumu: Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fak. Hemşirelik A.B.D.

## GİRİŞ

Geçmişte en büyük ölüm nedeni enfeksiyonlar iken, 19. yüzyıldan itibaren kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörolojik hastalıklar ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları başlıca ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Tıp alanındaki ilerlemeler sonucunda bu tür hastalıkların kronik süreç kazanması ile birlikte, sosyal yapıdaki değişiklikler, dünya nüfusunun giderek yaşlanması, iş yaşamında kadınların aktif yer alması gibi çeşitli nedenlerden dolayı aileler gerekli bakımı sağlayamamaktadır. Bu durum profesyonel bakım olan palyatif bakım ihtiyacının ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Palyatif bakım, yaşam sonu bakımında, yaşam kalitesini arttırmak amacıyla uygulanan multi ve interdisipliner yaklaşımı gerektiren girişimlerdir. Hasta semptomlarının kontrol altına alınmadığı ya da evde bakımın olası olmadığı durumlarda hastalar palyatif bakım servisine kabul etmekte ve gerekli bakım sağlanmaktadır. Palyatif bakımda hastada gelişebilen ağrı, dispne, yorgunluk vb. semptomların önlenmesine yönelik farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler kullanılarak hastanın son dönemine kadar aktif ve kaliteli yaşaması sağlanmaya çalışılır. Bu sürece yaşamı tehdit eden hastalık tanısı konulur konulmaz başlanmalıdır. Palyatif bakımda yaşam süresinden çok yaşamın niteliği önemlidir. Yaşam ve ölüm normal süreç olarak değerlendirilir. Bu evrede ölümü geciktirme ya da hızlandırmadan ziyade, amaç yaşamdan ölüme geçişi kolaylaştırmaktır. Aynı zamanda hastanın bağımsızlığını sürdürmesini sağlamak, bireyselliğini ve değerlerini korumak ve aile bireylerine destek olmak önemlidir. Palyatif bakım tedavisi kültür, inanç, ırk, dil, din, etnik farklılıklar, beklentiler, yaş ve eğitim düzeyine göre planlanmalıdır. Palyatif bakım alan hasta gruplarında ağrının, nefes darlığının, uykusuzluğun ve anksiyete gibi semptomların şiddetinde azalmanın olduğu, sağkalımın arttığı ve psikolojik iyilik halinin arttığı belirtilmektedir.

## PALYATİF BAKIM

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1986 yılında palyatif bakımı küratif bakım ve palyatif bakım şeklinde iki farklı şekilde ele almıştır. DSÖ'nün tanımına göre küratif bakımın bittiği yerde palyatif bakım başlamaktaydı. Yani hastaya uygulanan tedavinin artık işe yaramadığına karar verildiğinde palyatif bakım vermeye başlanılmaktaydı (1,2,3). DSÖ tarafından 2002 yılında hazırlanan ve halen geçerli olan yeni tanımda, palyatif bakımın, hastalığın erken evrelerinde verilmesi gerektiği, palyatif bakımın öneminin psikososyal, ruhsal ve fiziksel bakımı içeren bütüncül bir yaklaşımı içerdiği ve iyileştirici bakım ile destekleyici bakımın birlikte verilmesi gerektiği belirtilmiştir (1,2,4,5). 2014 yılında DSÖ tarafından "palyatif bakım tüm hekimlerin vicdani sorumluluğudur" görüşü eklenmiştir. Ayrıca bu dönemde ve yas sürecinde hasta yakınlarının psikolojik, sosyal, manevi ve fiziksel yönden desteklenmesi konusu palyatif bakım tanımına dahil edilerek palyatif bakımın tanımı genişletilmiştir (1).

## PALYATİF BAKIM TARİHÇESİ

**Dünya'da;** günümüzdeki DSÖ'nün tanımına benzer bir şekilde hizmet veren ilk palyatif bakım ünitesi 1842'de Fransa'da kurulmuştur. Bu merkez palyatif bakımdan daha çok hospis (yaşam sonu hastalara bakım veren kurum) olarak kullanılmıştır (6). Avrupa Palyatif Bakım Birliği (European Association for Palliative Care, EAPC), Uluslararası Palyatif Bakım ve Hospis Birliği (International Association for Hospice and Palliative Care, IAHP) ve İnsan Hakları Derneği 2011 yılında Avrupa Palyatif Bakım Kongresinde palyatif bakım konusunu tartışmış ve Lizbon kararlarını almışlardır. Bu kararlara göre: palyatif bakımın, ihtiyacı olan kişiler için temel insan hakkı olduğu vurgulanmış ve palyatif bakım kavramının ülkelerin sağlık politikasına entegre edilmesi gerektiği belirtilmiştir (7).

Amerika ve Kanada'da toplam 3.600, İngiltere'de 933, diğer 36 Avrupa ülkesinde 1.200, Avustralya ve Yeni Zelanda'da 350 özetle 84 ülkede 6.560 palyatif bakım merkezi olduğu belirtilmektedir. ABD'de 50 ve üzeri yataklı hastanelerin %63'ünde, 300 ve üzeri yataklı hastanelerin %85'inde ve onkoloji hastanelerinin %100'ünde palyatif bakım ekibi bulunmaktadır (8). 2006 yılı Eylül ayında Amerika'da Palyatif Tıp resmi olarak bir yan dal uzmanlığı olarak belirlenmiştir (9).

**Türkiye'de ise;** palyatif bakım 1990'lı yılların başında dikkat çekmişti. Bu yıllarda öncelikle kanser hastaları ve ağrı yaşayan hastaların semptomlarına yönelik algoloji kliniklerinin bünyesinde "Palyatif Bakım Birimleri" kurulmuştur. Daha sonra 1993-1997 yılları arasında Türk Onkoloji Vakfı İstanbul'da Kanser Bakımevini kurarak önemli adım atmıştır. 2006 yılında Hacettepe Onkoloji Enstitüsü Vakfı tarafından palyatif bakım için kurulan ikinci "hospis" girişimi tamamlanmıştır. Ardından tarihi bir Ankara evi 12 odalı bir hospise dönüştürülmüş ancak yasal düzenleme olmaması nedeniyle bu evin "Hacettepe Umut Evi" adıyla kanser hastalarına hizmet vermesine karar verilmiştir (6,7,10). 2006 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde 6 yataklı palyatif bakım merkezi kurulmuştur (7). 2008 yılında ise "Palyatif Bakım Programı Eylem Planı" hazırlanarak palyatif bakım modelinin oluşturulması ve palyatif bakım merkezlerinin kurulması amaçlanmıştır (11). T.C. Sağlık Bakanlığı, 2009 yılında palyatif bakım hizmetlerine de vurgu yapan 5 yıllık "Ulusal Kanser Kontrol Programı" 'nı başlatmıştır. 2010 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) ve sivil toplum örgütleri ile desteklenen; primer olarak hemşire bakımı üzerine oturtulan PALYA-TÜRK adında bir proje hazırlanmıştır (7,8,10). 2011 yılına baktığımızda toplam 11 palyatif ve destekleyici tedavi merkezi olduğu ancak bunların gerçek anlamda palyatif bakım standartlarında olmadığı tespit edilmiştir (7). 2012 yılında tüm ülke için örnek model olması adına Ankara Ulus Devlet Hastanesi bünyesinde bir palyatif bakım merkezi kurulmuştur. Bu

hastanede eğitimler verilip ve pilot çalışmalar uygulanmış, sonuçlar değerlendirilmiş ve ülke gereksinimine uygun düzenlemeler yapılmıştır (2,7). 2015 yılında yeni Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge yürürlüğe girmiştir. Yönerge; palyatif bakım merkezlerinin tanımını, kurulmasını, fiziki koşullarını, personelin görev, yetki ve sorumluluklarını, hizmetin kapsamını, eğitim ve denetimini, diğer kurum ve kuruluşlarla iş birliğini kapsar niteliktedir (10,12). Geç olsa da önemi anlaşılan palyatif bakım hizmeti günümüzde “Ocak 2016 itibariyle 148 palyatif bakım merkezinde toplam 1.672 tescilli yatak kapasitesi” ile hizmet vermektedir. Ülkemizdeki palyatif bakım merkezlerinin sayısının artırılması hasta ve/veya hasta yakınları açısından önem taşımaktadır (13). Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan kılavuza göre palyatif bakımın tanımlanması ve kurumsallaştırılması, palyatif bakım farkındalığının artırılması, 2023 yılına kadar palyatif bakım hizmetlerinin kademeli olarak yaygınlaştırılması, palyatif bakım alanında eğitilmiş ve deneyimli ekiplerin oluşturulması ve ihtiyacı olan hastaların palyatif bakım hizmetini alması amaçlanmaktadır.

## PALYATİF BAKIM AMACI VE FELSEFESİ

Palyatif bakım uygulamalarında ağrı ve diğer stres oluşturan semptomlara yönelik rahatlamanın sağlanması, yaşamı desteklemekle beraber, ölümün doğal bir süreç olarak görülmesi, hasta bakımına psikolojik ve spirüüel yönlerini entegre etmesi, hastaların ölüm anına kadar mümkün olduğunca aktif olarak yaşamasına destek olunması, ailelerin hastalık ve yas süreciyle başa çıkma konusunda desteklenmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi amaçlanmaktadır (8, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

Palyatif bakımın felsefesinde ise; hastaların son dönemlerinde bakım ve destek sağlanarak, ölümün normal bir süreç olduğu, yaşamın bir parçası olduğu anlayışı benimsenir. Ayrıca bakımda fiziksel, ruhsal, sosyal ve spirüüel yönlerini bütünleştirerek, hasta ve ailelerin çeşitli ihtiyaçlarını karşılayıp yaşam kalitesini güçlendirme düşüncesi de yer almaktadır (8,20).

## PALYATİF BAKIM SÜRECİ

Palyatif bakım hastaya tanı konulduğu andan itibaren başlar ve ölüm sonrası yas sürecinde aileye verilen destekle sona erer (12).

Palyatif bakım sürecinde geçmişten günümüze farklılıklar oluşmuştur. Bu farklılıklar Şekil 1 ve 2 de belirtilmiştir (3,10).

Küratif bakım	Palyatif bakım	Yas sürecindeki bakım
---------------	----------------	-----------------------

Şekil 1: Eski palyatif model

Tedavi etmeye yönelik bak.	
Yaşamı uzatmaya yönelik bak.	
Yaşam kalitesini en üst düzeye çıkartmak	Ölüm öncesi bakımı sağlamak
Aileye destek vermek	Yas sürecindeki bakım
Palyatif bakım	

Şekil 2 *Yeni palyatif model*

## PALYATİF BAKIM EKİBİ

Semptomları kontrol altına almanın en etkili yolu disiplinlerarası bir yaklaşım ve ekip işbirliği ile palyatif bakımı sunmaktır (21). Bu ekibin; palyatif bakım ilkelerini bilen, iletişimi güçlü, bakımı planlayabilen, palyatif bakımda profesyonel ve etik uygulamalar konusunda yeterli bilgiye sahip, kayıp, keder ve yas süreçlerini yönetebilen özelliklerde olması gerekmektedir (7).

Ekipte; A grubu temel gruptan, B grubu hastada görülen problem alanları ile ilgili profesyonellerden ve C grubu hastada gelişen ciddi sorunlara çözüm bulmaya çalışan profesyonellerden olmalıdır (21). (Tablo 1).

A Grubu	B Grubu	C Grubu
Palyatif Tıp	Psikiyatrist	Pnöömolog / Kardiolog
Uzman Hemşirelik	Diyetisyen	Solunum Rehabilitasyon Üniteleri
Fizyoterapist	Solunum Terapisti	Primer Bakım Ekibi
Sosyal Hizmet Uzmanı	Tamamlayıcı Tedaviler	
Din Görevlisi		

Tablo 1. *Palyatif Bakım Ekibi*

## PALYATİF BAKIM HEMŞİRELİĞİ VE PRENSİPLERİ

Hemşirelerin palyatif bakım ekibi içinde bakım veren ve verilen bakımı koordine etme, eğitim, danışmanlık ve bunların yanında palyatif bakım ile ilgili araştırmaları yürütme gibi önemli görevleri bulunmaktadır (22). Hemşire bu görevleri yerine getirirken her hastanın ve ailesinin özel olduğunu fiziksel, psikososyal ve manevi gereksinimlerinin farklı olduğunu unutmamalıdır. Ayrıca hastanın yaşına, etnik kökenine, cinsiyetine, rengi, dili ve dinine, tanısına, engeline, ekonomik durumuna bakılmaksızın hastaya özel nitelikli bakım alma; huzurlu ve onurlu bir şekilde ölme hakkına sahip olduğunu gözardı etmemelidir (18,23,24,25).

Bu süreçte hastaya özgü verilecek bakım birey ve aile ile işbirliği içinde planlanmalıdır. Bakım planlanmasında hemşire hasta ve ailenin gereksinimlerini değerlendirmeli ve önceliklerini belirlemelidir. Bakım kanıta dayalı bütüncül bir yaklaşımla hastanın tercih ettiği yerde ekip iş birliği içinde olmalıdır. Ayrıca planlanan bu bakım tanı konduğu anda başlayıp ölüme kadar, ölüm

sonrası ise ailenin bakımıyla devam etmelidir (26). Palyatif bakım hemşiresinin bu görevleri yerine getirebilmesi için, hemşirenin nitelikli bir eğitim ile yaşam sonu bakım, etkin kişilerarası iletişim özelliklerine sahip olması gerekir (24)

***Palyatif bakım hemşireliğinin prensipleri ise şu şekildedir;***

***Değerli olma:*** Palyatif bakım hemşiresi, insanların içsel bir değere sahip olduğunu ve ayrıca yaşam ve ölümün doğal süreçler olduğunu kabul eder.

***İlişki içinde olma:*** Hasta ve ailesini destekleyerek ve yakın ilişkiler kurarak terapötik bir ilişki kurar***Güçlendirme:*** Hasta ve ailesini güçlendirerek bakım sağlar.

***Onun adına yapma:*** Kanıta dayalı uygulamalarla ağrı ve semptom yönetimini, bakım, koordinasyon uygulamalarını gerçekleştirir.

***Anlam bulma:*** Hasta bireyin ve ailesinin yaşamlarında ve hastalık deneyimlerinde anlam bulmasına yardımcı olur.

***Bütünlüğü koruma:*** Kendisinin, hastanın ve ailesinin bütünlüğünü korur (20,27).

**Palyatif Bakımı Kapsayan Hastalıklar ve Hasta Değerlendirmesi**

Palyatif bakımı kapsayan hastalıkları Borasio şu şekilde belirtmiştir;

- Motor nöron hastalıkları ve ilerleyici nörolojik hastalıklar (MS, Demans, Alzheimer, ALS vs)
- İleri dönem organ yetmezlikleri (Kalp, akciğer, böbrek, karaciğer vs)
- Kanserler HIV/AIDS
- Çocuklarda genetik/konjenital ilerleyici hastalıklar.

Palyatif bakım sürecinin en temel aşaması hastaların tanınmasıdır. Etkin bir değerlendirme ile hastanın geçmişi, yaşam biçimi, aile öyküsü, hastalık veya yaralanma varlığı hakkında bilgi verebilmektedir. Yapılan değerlendirme sürecinde hastanın hastalık süreci yerine ihtiyacı olan sağlık gereksinimlerine odaklanılmalıdır.

Palyatif bakım değerlendirme kriterleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

**a. Fiziksel iyilik hali**

- Ağrı: Somatik, visseral ve nöropatik ağrı gibi detaylı ağrı öyküsü, ağrının lokasyonu, niteliği, yoğunluğu, süresi, sıklığı, arttıran/azaltan faktörler ve tedavi girişimlerinin belirlenmesi
- Yorgunluk: Dinlenme ile geçmeyen veya aktivite düzeyine göre aşırı yorgunluk düzeyi



- Solunum: Dispne, öksürük, sekresyon varlığı
- Gastrointestinal: İştahsızlık, bulantı, kusma, kontipasyon Bilişsel: Uykusuzluk, konfüzyon, deliryum, anksiyete durumu
- Diğer: Fonksiyonel durum, denge problemleri, ödem, deri ile ilgili problemler değerlendirilir.

### **b. Sosyal ve mesleki iyilik hali**

- Aile Desteği: Aile ve ilişkileri hakkında sohbet etme, kiminle yaşadığı ve ailesi ile ilgili herhangi bir endişesinin olup olmadığı
- Emosyonel Sosyal Destek: Destek aldığı arkadaş veya komşunun varlığı, daha fazla desteğe ihtiyaç duyup duymadığı
- Uygulama Endişeleri ve İleri Bakım Planlama: Günlük aktiviteleri yapmakta zorlanma ve gelecekteki bakım gereksinimi ile ilgili endişe durumu
- Kişinin İstekleri: Bakım amacı ve bakım alma istediğinin olup olmadığı sorgulanır

### **c. Psikolojik iyilik hali**

- Ruh Hali: Umutsuzluk, depresyon ve panik atağın olup olmadığı
- Hastalığa Uyum: Hastanın hastalığı hakkında bilgi düzeyi
- Kaynak ve Güçlükler: Hastalığı süresinde destekleyen ve engel olunan etkenlerin neler olduğu
- Ağrı: Kontrol edilemeyen çok boyutlu ağrının varlığı
- Mental Rahatsızlık Varlığı: Güncel ve geçmişe ait mental sağlık öyküsünün olup olmadığı sorgulanmalıdır.

### **d. Spiritual iyilik hali**

- Umut Veren Kaynaklar: Umut veren şeylerin olup olmadığı
- Dini Uygulamalar: Herhangi bir dini gruba üye olup olmadığı
- Kişisel Spirütüel Uygulamalar: Herhangi bir spiritüel uygulamanın olup olmadığı sorgulanarak değerlendirilmelidir.

## **PALYATİF BAKIMDA SEMPTOM YÖNETİMİ**

Semptom, hastanın fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik halini olumsuz şekilde etkileyen ve hastaların yaşam kalitesinin azalmasına sebep olan, hasta tarafından algılanan stresörler ve stresörlerin kişi için anlamı olarak tanımlanmaktadır (29). Semptom yönetiminde sürecin ilk adımı semptomların varlığının

tanımlanmasıdır. Semptomların varlığının tespit edilmesinden sonra semptom problemini tespit ederek ağrıyı azaltma, yaşamın işlevini ve kalitesini maksimum düzeye çıkartmayı amaçlayan bir bakım süreci yer almalıdır (30). Etkin bir semptom yönetimini sağlamak için hastaya bireyselleştirilmiş ve bütünsel yaklaşım gerekmektedir. Hasta değerlendirmesinde birçok kaynaktan (hasta, aile, fizik muayene ve klinik gözlem, tanı testleri ve tıbbi kayıt) veri toplanmalıdır. Hastaya kapsamlı bir semptom değerlendirmesinin ardından, semptom deneyimlerini ve semptom yönetim planını etkileyebilecek hastaya özgü faktörlerin tanımlanmasına çalışılmalıdır. Bu süreçte semptom şiddetinin hafifletilmesi, yaşam kalitesinin ve işlevinin iyileştirilmesi semptom yönetiminin genel hedefleri arasında yer almalıdır (29,30). Semptom yönetiminin sağlanması, hasta ve ailesinin hastalık ve tedavi ile baş edebilmesi için önemlidir. Ancak semptomların kontrol altına alınmaması, hastaların tedaviyi bırakmasına, tedavi dozunu azaltmasına veya tedavinin sonlandırılmasına neden olabilmektedir. Palyatif bakımın ağrıyı azaltma, yaşam kalitesini artırma ve yaşam beklentisini uzatma gibi amaçlarını yerine getirebilmek için etkin bir semptom yönetimi esas alınmalıdır (31).

Semptom yönetiminde şunlara dikkat edilmelidir;

- Hasta fiziksel, psikososyal, tinsel yönleri ile tanılanmalıdır.
- Hastaya rahatsızlık veren semptomlar etkin olarak yönetilmelidir.
- Hastanın rahatlığı ön planda tutulmalıdır.
- Semptomlar çok yönlü olduğundan dolayı multi profesyonel ekip üyeleri tarafından sağlanmalı ve etkin bir ekip yaklaşımı ve iletişim kurulmalıdır.
- Hastanın karar alma sürecine katılımı sağlanmalıdır.
- Hastaya yakın olan bakım vericiler ile çalışılmalıdır (7).

### **Ağrı ve Yönetimi**

Ağrı kronik, ilerleyici ve ölümcül birçok hastalıkta görülebilen, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ivedilikle tedavi edilmesi gereken en önemli semptomlardan biridir. Tedavi edilmeyen ağrı insan hakkı ihlali olarak değerlendirilmektedir (8,32). Temel hedef yaşam kalitesini arttırmak ve hastanın ölüme kadar ağrı çekme süreçlerini iyi yönetmek olmalıdır. Bu süreçte ağrı tamamen ortadan kaldırılmalı, bu hedefe ulaşamadığı durumda ağrı tolere edilebilecek düzeye indirilmelidir (7).

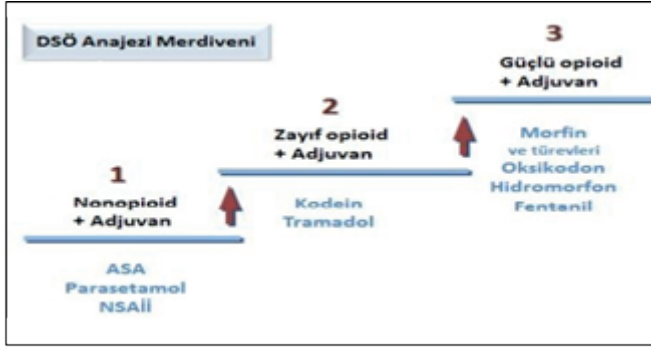
Ağrı değerlendirilmesinde; ağrının tipi, şekli, şiddeti, yayılımı, seyri, önceki tedavileri, uyaran ve rahatlatan faktörleri belirlemek gerekmektedir (6). Ağrının tipini ve şiddetini tespit etmek amacıyla değerlendirmede en sık Visual Analog Scala (VAS), Sayısal Tanılama Ölçeği (NRS), Sözel Tanılama Ölçeği

(VDS), Wong-Baker Yüz İfadeleri Ölçeği, Beş Parmak Ölçeği kullanılmalı ve tedavi planı bu doğrultuda hazırlanmalıdır (7,33). Ağrı yönetimine hastanın ölçeklerden çıkan ağrı puanına göre karar verilmelidir. Ağrı puanı 3 veya 3'den az olan hastalarda, hasta ve ailenin ağrı konusunda bilgilendirilmeli, 4 veya 4'den fazlaysa hastalara tıbbi yaklaşım ve tıbbi yaklaşım ile birlikte non-farmakolojik yaklaşımların (pozisyon, masaj, zihin beden uygulamaları gevşeme teknikleri, rehberli imgeleme, hipnoz müzik terapi, akupunktur vb.) kullanılmalıdır (33).

Ağrı tedavisinde farmakolojik tedavi haricinde invazif ve farmakolojik ve invazif tedavi yöntemleri harici olmak üzere farklı tedavi şekilleri uygulanabilir. Ağrının farmakolojik tedavisinde

*Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) basamak sistemine göre tedavisi önerilmektedir*

(Şekil ..).



### Dispne ve Yönetimi

Dispne terminal dönemin en sık ve en ağır semptomlarından bir diğeridir. Bu semptom kardio pulmoner hastalığı olmasa bile, terminal dönemde sık ve şiddetli görülebilmektedir. Hastalarda boğulma hissi ve ölüm korkusu oluşturan, psikolojik iyilik halini ve sosyal fonksiyonları olumsuz olarak etkileyen bir durumdur. Dispne tedavisinde temel amaç; solunum sıkıntısını kontrol altına almak, anksiyeteyi azaltmak ve altta yatan nedeni ortadan kaldırmaktır (6,7). Dispne değerlendirmesinde dispnenin başlama zamanı, sıklığı, şiddeti ve süresi sorgulanmalı, siyanozun varlığı, yardımcı solunum kaslarının kullanımı ve dispnenin günlük yaşam aktivitelerine etkisi incelenmelidir (34). Elde edilen sonuçlar doğrultusunda hastanın gereksinimine göre uygulamalar planlanmalıdır (35).

Dispne puanı 3 veya 3den düşük (hafif dispne) olan ve oksijen satürasyonu normal seviyelerde olan hastalarda hastanın kendini güvende hissetmesi sağlanmalı (36), hastaya rahat nefes alabileceği pozisyon verilmeli (37,38) ve gerekli ise hastaya derin nefes egzersizi yaptırılmalıdır (39). Rahatlama sonrasında hastanın bilgi düzeyi değerlendirilerek, bu doğrultuda eğitim planları

oluşturulmalıdır (36). Dispne puanı 3den yüksek (orta-şiddetli dispne) olan hastalarda hafif dispnede yaklaşımlarına ek olarak yüze fan uygulaması, solunum egzersizleri, gevşeme egzersizleri, akupunktur gibi farklı non-farmakolojik yaklaşımların kullanılması sağlanmalıdır (38,40).

### ***Bulantı-Kusma ve Yönetimi***

Bulantı-kusma gastrointestinal, metabolik, santral sinir sistemi problemleri, anksiyete ve psikolojik faktörler, hastalığa bağlı durumlar ve tedavide radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) veya ilaç kullanımı gibi nedenlerden dolayı sık görülebilecek ve kontrol altına alınması zor olan, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen semptomlardan biridir (7,41). Kontrol altına alınamayan bulantı kusma, hastanın yetersiz beslenmesine bunun sonucunda dehidratasyon gelişmesine, elektrolit dengesinin bozulmasına, hastanın psikolojik ve mental açıdan kötüleşmesine neden olabilmektedir (41).

Bulantı-kusma yönetimi bulantı-kusmanın nedeni ve hastanın etkilenme düzeyi temel alınarak farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler kullanılarak planlanmalıdır. Bulantı veya kusması olan hastalardan; kusmanın başlama zamanı ve sıklığı, fayda gördüğü ilaçlar, hastayı rahatlatan pozisyon varlığı, kusma sonrası rahatlama olup olmadığı ve bulantının devam edip etmediği, dışkılama sıklığı, son zamanlarda yapılan tıbbi müdahaleler, beslenme ve sıvı alım durumu gibi ayrıntılı anamnez alınması gerekir (6). Tedavide farmakolojik tedavi nedene göre planlanmalı, antiemetikler etki mekanizmalarına göre seçilerek uygulanmalıdır. Non-farmakolojik yöntemler de ise hafif bulantı kusma yönetiminde hastanın sevdiği yiyeceklerin az miktarlarda sunulması, gıda düzenlemesinin yanı sıra müzik terapi, rahatlatıcı egzersiz, masaj, yoga ve meditasyon gibi dikkati dağıtıcı yaklaşımların kullanımı yeterli iken, daha şiddetli bulantı kusma yönetiminde farmakolojik tedavi ile birlikte hipnoz ve akupunktur uygulaması yapılabilmektedir (2,41).

### ***Anoreksi ve Kaşeksi ve Yönetimi***

Gelişimi anoreksi ile başlayan kaşeksi kas iskelet kütlelerinde nutrisyonel destek tedavi ile düzeltilemeyecek boyutta fonksiyonel kayıp olan multi-faktöriyel bir sorundur. Bu sorun hastalığa ya da tedavi sürecine bağlı mukozit, disfaji, bulantı-kusma, konstipasyon, bağırsak obstrüksiyonu ve depresyon ile ilişkili gelişebilmektedir. Tanısı hastanın nutrisyonel durumunun değerlendirilmesi, hastanın öyküsü, kilo kaybı, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konulmaktadır. Kaşeksi tedavisinde sadece geleneksel beslenme rejiminin planlanması ile kilo artışının sağlanması mümkün değildir. Bu durum farmakolojik yaklaşımlar ile desteklenmektedir. Farmakolojik yaklaşımların yanında beslenme eğitimi, günlük tutma yöntemi ve son olarak sağ kalımı uzatması, kilo alımını arttırması ve yaşam kalitesini iyileştirmesi, beslenme danışmanlığı ve egzersiz programları uygulamak gerekmektedir (40).

### ***Diyare ve Yönetimi***

Palyatif bakım hastalarında diyare konstipasyondan daha az görülmesine karşın, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ciddi bir semptomdur. KT ve RT yan etkisi, enteral beslenme, laksatiflerin fazla kullanılması, emilim bozukluğu, motilite bozukluğu, stres, kısmi barsak tıkanıklığı ve diyetle lifli gıdaların fazla tüketilmesi gibi durumlar diyare oluşumuna neden olabilmektedir. Hastaların yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği bu durum, etkili bir şekilde yönetilmediği durumda hastada dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, malnütrisyon, immün sistemde bozulma, hastaların hastaneye yatış sıklığında artma ve hatta hastaların yaşamlarını kaybetmesi gibi durumların oluşmasına neden olabilmektedir (7,40).

Bu hasta grubunda genel defekasyon alışkanlığı ve beslenme alışkanlığı, vücut ısısında artış, baş dönmesi, halsizlik, bulantı-kusma, şişkinlik, abdominal kramp, malnütrisyon ve dehidratasyon varlığı gibi belirti ve bulgular analiz edilmelidir. Farmakolojik tedavi ile birlikte hasta eğitimi, gıda düzenlenmesi, probiyotiklerin verilmesi ve hidrasyonun sağlanması gibi yöntemlerle diyare yönetimi sağlanmalıdır (40).

### ***Konstipasyon ve Yönetimi***

Barsak hareketlerinde azalma, kramp, karında şişkinlik hissi gibi belirtiler konstipasyon açısından önemli bir sorundur. Bu durum fizyolojik, psikolojik ve sosyal açıdan günlük yaşamı etkileyen palyatif bakım servislerinde yatan hastaların büyük bir kısmında rastlanılan bir problemdir. En sık nedenleri olarak ilaçlar (özellikle opioidler), bağırsak tıkanıklığı, otonomik bozukluk, diyetle yetersiz lif ve sıvı alımı, azalmış oral alım, dehidratasyon, hareketsizlik en sık görülebilen nedenler arasında yer almaktadır. Önlenmesinde farmakolojik yaklaşımların yanında hasta eğitimi, sıvı ve lif alımının artırılması, opioidlerle beraber koruyucu laksatiflerin verilmesi, hareketliliğin artırılması, rahat defekasyon için uygun ortamın sağlanması gibi uygulamalar yer almaktadır (6).

### ***Yorgunluk ve Yönetimi***

Yorgunluk bireyi fiziksel, duygusal ve bilişsel olarak etkileyen ve günlük yaşam aktivitelerini sürdürmeyi engelleyen bir sorundur. Yorgunluk subjektif semptom olarak kabul edilmekte ve bu durumun her vizitte taranması önerilmektedir. Taramada hastaya "kendini nasıl hissettiği?" sorulur ve son haftasını 0-10 arası skala üzerinden değerlendirmesi istenir ve bu puanlamaya göre; 4 ve üzeri orta, 7 ve üzeri şiddetli yorgunluk olarak tanımlanır. Puanı 4 ve üzeri olan hastalar ayrıntılı değerlendirilir ve altta yatan faktör varlığına göre tedavi edilir (42). Yorgunluk yönetiminde bireysel özellikler dikkate alınarak hasta ve ailesi bilgilendirilir, aktivite ve istirahat dengesi sağlanır, dans, yoga ve reiki uygulamaları, zihin beden uygulamaları, yeterli dengeli beslenme ve müzik ile terapi uygulanır (40).

### ***Basınç Ülseri ve Yönetimi***

Morbidite ve mortalite riskini arttıran basınç ülserleri hemşirelik bakımında kalite göstergesi olarak yer almaktadır. Basınç, sürtünme, yırtılma, ıslaklığa maruz kalma, ileri yaş, yetersiz beslenme, hareketsizlik, kronik hastalıklar, ilaçlar, nöral fonksiyonel kaybı gibi nedenlerden dolayı gelişebilen basınç ülserleri bireyin fiziksel, mental, emosyonel ve sosyal açıdan yaşam kalitesini azaltmaktadır (7).

Palyatif bakımda temel amaç sürecin başında bası yaralarının önlenmesi olmalıdır (7). Bunun için havali yataklar, pamuklu örtüler ve giysiler kullanılmalı, perine bakımı ve temizliği, sık pozisyon değişiklikleri, mobilizasyon sağlanmalı, cilt temiz ve kuru tutulmalı, doku uyumlu yağ ve kremlerle masaj yapılmalı, enfeksiyon olasılığı yüksek olan bölgelerde bariyer kremler kullanılmalıdır. Bası yarası gelişmişse ağrıyı azaltan, enfeksiyonu önleyen ve hücrel iyileşmeyi hızlandıran, antibiyotik/antibakteriyel pomadlar veya yara bakım ürünleri uygulanmalıdır (2).

### ***Deliryum ve Yönetimi***

Deliryum, yaygın olarak görülen beyin işlev bozukluğu sonucu görülen akut konfüzyon durum olarak tanımlanmaktadır (43). Tanı ve tedavisi oldukça güç olan bu durum hasta ve ailenin yaşam kalitesini olumsuz şekilde etkilemektedir. Dikkat süresinde azalma, artıp azalan konfüzyonlar, oryantasyon, uyku-uyanıklık döngüsü, düşünce süresi ve bellekte bozulma gibi belirtiler görülmektedir (6,7). Çoklu ilaç kullanımı, genel anestezi ile yapılan cerrahi operasyon, ağrı, enfeksiyon, dehidratasyon, anemi, beslenmede azalma, vitamin eksikliği, hipervolemi, hipo/hipernatremi gibi farmakolojik etmenlerin yanı sıra, ileri yaş, stres, yeni ve değişen ortam, izolasyon, kateter kullanımı, hareketsizlik gibi faktörler deliryum oluşumuna neden olabilmektedir (40).

Deliryum yönetiminde ekibin eğitimi ve çok ekipli çalışma, algısal bozulmalardan kaçınma, uyku protokolü, erken mobilizasyon, hidrasyon, beslenme, oksijen alımı, ağrı kontrolü ve gerekli olmayan ilaçların azaltılması gibi geniş kapsamlı müdahaleler yer almaktadır. Bu kapsamlı müdahalelerin, deliryumu önlemede etkili olduğu ve maliyetinin de düşük olduğu belirtilmektedir (6,40).

### ***Anksiyete Bozuklukları ve Depresyon Yönetimi***

Ciddi ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlar, hastalık sürecini etkileyerek hasta ve ailesinde yaşam sonu endişeler, ölüm korkusu ve ciddi anksiyete ve depresyona neden olabilmektedir (44). Hastada ölüm korkusu, manevi sorunlar, huzursuzluk, endişe, umutsuzluk, ajitasyon, solunum zorluğu gibi bulgular görülebilir (7,45).

Bu durumda hem hasta hem de hasta yakınları ile iletişim kurmak, rahatlatıcı ve destekleyici sohbetler yapabilmek için ekibe (psikolojik, manevi danışmanlık, sosyal hizmet desteği) ciddi görevler düşmektedir. Müzik terapi, gevşeme teknikleri, manevi destek ve hipnoz gibi nonfarmakolojik teknikler denenebilir. Akut durumlarda veya sözlü iletişimin kurulamadığı durumlarda ilaç tedavisi uygulanmalıdır (46).

### ***Mukozit ve Yönetimi***

Mukozit bütün gastrointestinal sistem mukozasının ülserasyonu ve enflamasyonu ile karakterize hastalıktır. Genellikle onkoloji ve hematoloji hastalarında önemli sorunlardan biridir. Ağız ve boğazda hassasiyet, hastaların gıdayı yutamaması, konuşmaya engel tablolar oluşturmaktadır. Bazı vakalarda enfeksiyonun da dahil olması ile hayatı tehdit edebilen önemli bir sorun olarak karşımıza çıkabilir. Ağız sağlığına dikkat etmek, dengeli beslenme mukozit oluşumunu önlemede önemlidir (7).

## **SONUÇ**

İçinde bulunduğumuz yüzyılda ölüm nedenlerinin kronik hastalıklar olması hastaların ve ailelerinin palyatif bakıma olan ihtiyacını arttırmıştır. Amacı yaşam sonu dönemde hastaların yaşam süresini uzatmaktan çok yaşam kalitesini arttırmak olan palyatif bakımın hastaların sağ kalım sürelerini uzattığı, psikolojik iyilik halini sağladığı ve hastalıktan kaynaklı oluşan semptomları azalttığı tespit edilmiştir. Bu hasta gruplarının daha kaliteli yaşam ve ölüm haklarını elden edebilmeleri için bu merkezlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için eğitilmiş ve deneyimli profesyonel ekipler oluşturularak dünya da ve ülkemizde bu merkezlerin sayısının artırılması gerekmektedir.

## KAYNAKÇA

1. WHO definition of palliative care. <http://www.who.int/cancer/palliative/en/> 30.03.2016.
2. Kabalak, A. A., Öztürk, H., ve Çağıl, H. (2013), Yaşam Sonu Bakım Organizasyonu; Palyatif Bakım. *Yoğun Bakım Dergisi*, 11(2), 56-70.
3. Michelson K. N., Steinhorn D. M. (2007), Pediatric End-of-Life Issues and Palliative Care. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 8, 212-219.
4. Ahmedzai S., Costa A., Belengini C., Bosch A., Sanz- Ortiz J., Ventafridda V. ve Verhagen S. A. (2004), New international framework for palliative care. *European Journal Of Cancer*, 40(15), 2192-2200.
5. Sepulveda, C., Marlin, A., Yoshida, T., Ullrich, A. (2002), Palliative care: The World Health Organisation's Global Perspective. *J Pain Symptom Manage*, 24, 91-96.
6. Tekin, K.N. Palyatif Bakım Biriminde İzlenen Hastalarda Semptom Kontrolünün Değerlendirilmesi T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Aile Hekimliği Kliniği Tıpta Uzmanlık Tezi
7. Yıldırım, Y., Fadıloğlu, Ç. (2017), *Palyatif bakım Semptom Yönetimi ve Yaşam Sonu Bakımı*, Ankara, Nobel Tıp Kitapevi.
8. Öngel, K. (2017), Palyatif Bakım Tarihçesi ve Gelişimi. *Türkiye Klinikleri. J Fam Med-Special Topics*, 8(4):236-40.
9. Kıvanç M. M. (2017), Türkiye'de Palyatif Bakım Hizmetleri. 5-8 Mayıs 2016 VII.Ulusal Haseki Tıp Kongresi, 4(2), 132-135.
10. Uslu, F. Ş., ve Terzioğlu, F. (2015), Dünya'da ve Türkiye'de Palyatif Bakım Eğitimi ve Örgütlenmesi. *Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi*, 4(2), 81-90.
11. Palyatif bakım hizmetlerinin uygulama usul ve esasları hakkında yönerge, Sağlık Bakanlığı, 2015.
12. Aslan Ş. ve Özen Y. M. (2019), Multidisipliner Bir Ekip Çalışması: Kanser Hastalarında Yaşamın Son Döneminde Bakım. *Anemon Muş Alparslan Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 7(5), 191-196.
13. Graham, F., ve Clark, D. (2007), The changing model of palliative care. *Medicine*. 36: 64-66.
14. Sucaklı, H. M. (2013), Ölmekte Olan Hasta ve Yaşam Sonu Bakım. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 7(3), 52-57.
15. *Global Atlas of Palliative Care at the End of Life*. World Wide Palliative Care Alliance. 2014.
16. Özkan, S. (2011), Ağır Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Palyatif ve Yaşam Sonu Bakım. *Selçuk Tıp Derg*, 28(1), 69-74.
17. Elçigil, A. (2012), Palyatif Bakım Hemşireliği. *Gülhane Tıp Derg*, 54, 329-334.
18. Simkiss, D. (2003), Palliative Care For Children. *Journal of Tropical Pediatrics*.



49: 324-326.

19. Yurtsever, S. Palyatif Bakım. Atabek Aştı T, Ayişe K (editör). 1.Baskı. İstanbul: Hemşirelik Esasları; 201. s: 1147-1153.
20. Sandra, M. N., Vaughn, C., Ewan, H. (2001), The Lipincott Manual of Nursing Practice, Stead L (ed):Palliative Care. *Philedelphia, Newyork*, 161.
21. Advanced Practice Nurses Role In Palliative Care; A Position Statement From American Nursing Leaders, Promoting Excellence In End-of-Life Care A National Program Office of the Robert Wood Johnson Foundation, 2002.
22. Taylor, A. ve Box, M. (1999), Multicultural Palliative Care Guidelines, Australia.
23. İnci, F. ve Öz, F. (2012), Palyatif Bakım ve Ölüm Kaygısı. *Psikiatride Güncel Yaklaşımlar*, 4(2), 178-187.
24. Meghani, S. H. (2004), A concept analysis of palliative care in the United States. *J.Adv.Nurs.* 46(2):152-161.
25. Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care National Consensus Project for Quality Palliative Care Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care, Second Edition, United States of America, 2009. ([www.national-consensusproject.org](http://www.national-consensusproject.org)).
26. Berry, J., Johnson, H. J., Ploeg, V. K. (2011), Respiration and Pulmonary Rehabilitation. IN: Hoeman SP. Rehabilitation Nursing, 3th Edition, Mosby Company 2002 Borasio GD. Translating the World Health Organization's definition of palliative care into scientific practice. *Palliat Support Care*, 9:1-2.
27. Borasio, G. D. (2011), Translating the World Health Organization definition of palliative care into scientific practice. *Palliat Support Care*, 9:1-2.
28. Dong, S. T., Butow, P. N., Costa, D. S., Lovell, M. R., & Agar, M. (2014). Symptom clusters in patients with advanced cancer: a systematic review of observational studies. *Journal of pain and symptom management*, 48(3), 411-450.
29. Bookbinder, M., & McHugh, M. E. (2010). Symptom management in palliative care and end-of-life care. *Nursing Clinics*, 45(3), 271-327.
30. Hermann, C. P., & Looney, S. W. (2011). Determinants of quality of life in patients near the end of life: a longitudinal perspective. Paper presented at the Oncology nursing forum.
31. Emanuel, E. J., Fairclough, D. L., Slutsman, J., Emanuel, L. L. (2000), Understanding economic and other burdens of terminal illness: The Experience of patients and their caregivers. *Ann Intern Med*, 132:451-9.
32. Jahn, P., Kuss, O., Schmidt, H., Bauer, A., Kitzmantel, M., Jordan, K., Krasemann, S., Landenberger, M. (2014), Improvement of pain-related selfmanagement for cancer patients through a modular transitional nursing intervention: A cluster-randomized multicenter trial. *Pain*. 155(4):746-54.
33. Bestall, J., Paul, E., Garrod, R., Garnham, R., Jones, P., Wedzicha, J. (1999), Use-

- fulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 54(7):581-6.
34. Yürüktümen, A., Karcıoğlu, Ö., Topacoğlu, H., Karbek, F. (2009), Dispne İle Başvuran Geriyatrik Olgularda Yakınma Şiddeti İle Klinik Ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 9(4):163-8.
  35. Bredin, M., Corner, J., Krishnasamy, M., Plant, H., Bailey, C., A'hern, R. (1999), PapersMulticentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *Bmj*. 318(7188):901.
  36. Sharp, J., Drutz, W., Moisan, T., Foster, J., Machnach, W. (1980), Postural Relief of Dyspnea in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease 1–2. *Am Rev Respir Dis*, 122(2):201-11.
  37. O'Neill, S., McCarthy, D. (1983), Postural relief of dyspnoea in severe chronic airflow limitation: relationship to respiratory muscle strength. *Thorax*. 38(8):595-600.
  38. Dallimore, K., Cook, J., Davies, V., Quade, K. (2005), An evaluation of the acute impact of pursed lips breathing on walking distance in nonspontaneous pursed lips breathing chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chron Respir Dis*, 2(2):67-72.
  39. Can, G. (2018), *Kanser Hastasında Kanıta Dayalı Palyatif Bakım*, Konsensus 2017 Mayıs 2018 Nobel Tıp Kitabevleri.
  40. Reville, B., Axelrod, D., Maury, R. (2009), Palliative care for the cancer patient. *Prim Care Clin Office Pract*, 36:781-810.
  41. Grant, M. (2000), Fatigue and quality of life with cancer. In: *gue in Cancer: A multidimensional approach* Sudbury: *Jones & Bartlett*, 353-64.
  42. Klein, C., Lang, U., Bükki, J., Sittl, R., Ostgathe, C. (2011), Pain management and symptom-oriented drug therapy in palliative care. *Breast Care (Basel)*, 6:27-34.
  43. Palyatif Bakım Derneği <http://www.palyatifbakim.org/bulten/palyatif-bakim-derne-gi-bulten>
  44. Antony, M. M., Swinson, R. P. (1996), Anxiety disorders and their treatment: A critical review of evidence-based literature. *Health Canada*, 1-101.
  45. Kolva, E., Rosenfeld, B., Pessin, H., Breitbart, W., Brescia, R. (2011), Anxiety in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage*, 42:691-701.

# *Bölüm 15*

## **ADİPONEKTİN VE FİZYOLOJİK ETKİLERİ**

*Ümit KILIÇ<sup>1</sup>  
Hayriye SOYTÜRK<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Öğretim Görevlisi Dr, Düzce Üniversitesi, ORCID ID: 0000-0001-9917-0648

<sup>2</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, ORCID ID: 0000-0002-0000-3768

## Giriş

Çalışmalar, yağ dokusunun sadece bir enerji deposu olmadığını, aynı zamanda adipokinler adı verilen çok sayıda biyoaktif molekül salgılayan bir yapıya sahip olduğunu ileri sürmektedir (Tilg & Moschen, 2006). Adiponektin beyaz yağ dokusu hücrelerinden bol miktarda salgılanan peptit bir hormondur. Adiponektinin 1990'larda keşfedilmesinden bu yana, metabolik sendrom, Tip 2 Diabetes Mellitus ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gibi obezite ile ilişkili hastalıklar için yaygın olarak kabul edilen bir biyobelirteç haline geldi. Adiponektin enerji metabolizması, insülin duyarlılığı ve inflamasyon gibi hücrel süreçlerde önemli bir rol oynar (Ramakrishnan N et al.).

Adiponektin (Ad) dahil olmak üzere yağ dokusundan salınan tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), leptin, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve resistin gibi adipokinlerin çoğunluğu, metabolizma ve inflamasyon gibi birçok biyolojik süreçte yer alır ve ayrıca kardiyovasküler sistemde özel bir rol oynarlar (Mandviwala et al., 2016; Owen et al., 2014).

Yaygın olarak çalışılan bir biyobelirteç olan adiponektinin oynadığı rolle ilgili devam eden araştırmalar, hastalığın patogenezini ve tedavisini daha fazla aydınlatma potansiyeline sahiptir. Bu bölümde Adiponektinin çeşitli hastalıklar ve fonksiyon bozuklukları arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

## Adiponektinin yapısal özellikleri

Adiponektin (AdipoQ, ACRP30, GBP-28 ve apM1), yaklaşık 26 kDa moleküler ağırlığa sahip 244 amino asit monomer bir adipokindir.

Adiponektin plazmada yüksek konsantrasyonlar da bulunur (3-30  $\mu\text{g/ml}$ ), bu da toplam serum proteininin %0,05'ine karşılık gelir. Adiponektin, düşük moleküler ağırlıklı (LMW) trimerler, orta moleküler ağırlıklı (MMW) heksamerler ve yüksek moleküler ağırlıklı (HMW) multimerler dahil olmak üzere çok çeşitli multimerik türler oluşturur. HMW, adiponektinin biyolojik olarak en aktif formu olarak kabul edilir. Adiponektin iki farklı alan içerir; N-terminal alanı, kolajen benzeri bir sekanstır ve C-terminal küresel alanı, küresel kompleman faktörü C1q ile homologdur. Adiponektinin C-terminal küresel alanı, TNF- $\alpha$  yapısına oldukça benzerdir (Peng et al., 2023; Ramakrishnan N, et al.).

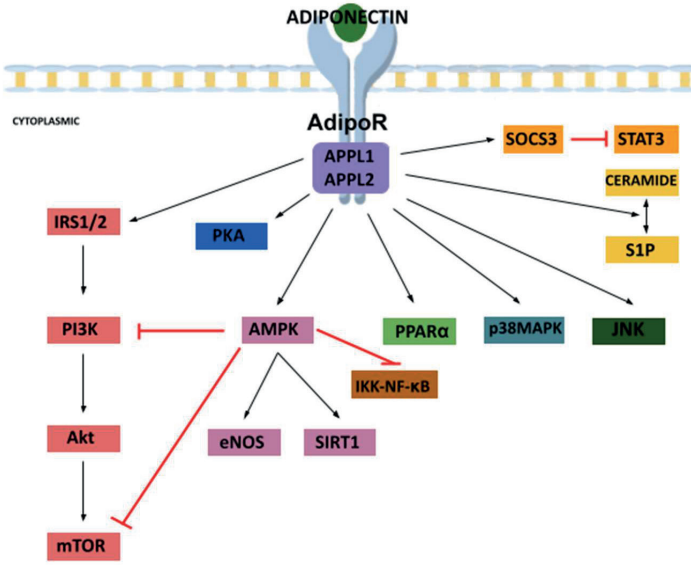
LMW monomerleri genellikle dolaşımında bulunmazlar ancak insan plazmasında çok düşük düzeylerde bulunurlar. Adiponektinin farklı oligomerik formları, spesifik adiponektin reseptörleri olan adipoR1 ve adipoR2'ye farklı bir şekilde bağlanır, böylece farklı sinyal yollarını aktive eder ve hedef dokular üzerinde farklı etkiler ortaya koyar (N. Xu et al., 2022). HMW formunun hepatositlerde AMP'ye bağımlı kinaz (AMPK) sinyalini aktive ettiği, buna karşın trimer formunun LMW'nin iskelet kasında AMPK'yi aktive ettiği rapor edilmiştir (Waki et al., 2003). Adiponektinin HMW formu aynı zamanda

endotel hücrelerinde AMPK fosforilasyonunu da uyarır; ancak AMPK, kalp miyositlerindeki trimer LMW tarafından aktive edilir (Liu & Liu, 2014). Dolayısıyla adiponektinin farklı oligomerleri, farklı hücre tiplerinde farklı sinyal transdüksiyon basamaklarını uyararak çeşitli biyolojik aktivitelerle sonuçlanır (Peng et al., 2023).

### **Adiponektin reseptörleri**

AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere İki adiponektin reseptörü karakterize edilmiştir Adiponektin, hücre yüzeyi reseptörleri AdipoR1 ve AdipoR2 ile etkileşime girerek biyolojik aktiviteleri ortaya çıkarır. AdipoR'ler monositler, B hücreleri ve NK hücreleri gibi bağışıklık hücreleri de dahil olmak üzere çoğu dokuda eksprese edilir. Bununla birlikte, AdipoR1 esas olarak iskelet kasında eksprese edilirken, AdipoR2 çoğunlukla karaciğerde eksprese edilir (Y. Kim et al., 2022; Ramakrishnan N,N, et al.).

Hem adipoR1 hem de adipoR2'nin kardiyomiyositlerde eksprese edildiği rapor edilmiştir. AdipoR1'in sıçan miyokardında iskelet kasındaki yaklaşık %50'si seviyesinde eksprese edildiği, adipoR2'nin ise karaciğerdekine benzer seviyede eksprese edildiği gösterilmiştir (Y. Kim et al., 2022). AdipoR1, küresel adiponektin için yüksek afiniteli bir reseptör ve tam uzunluktaki ligand için düşük afiniteli bir reseptör iken, adipoR2, adiponektinin her iki formu için de orta afiniteli bir reseptördür (Vasiliauskaitė-Brooks et al., 2017). AdipoR1 ve AdipoR2'ye ek olarak, ek bir adiponektin reseptörü olan T-cadherin (Cdh13 tarafından kodlanır) kardiyomiyositlerde eksprese edilir ve adiponektin aracılı kardiyoproteksiyonda rol oynar. T-cadherin, in vitro fizyolojik HMW adiponektin izoformlarına spesifik olarak bağlanma yeteneği nedeniyle bir adiponektin reseptörü olarak tanımlandı (Rubina et al., 2021).



Şekil 1. Adiponektin ve sinyali yolları (Bocian-Jastrzębska et al., 2023)

### Adiponektin ve Kardiyovasküler sistem etkileri

Hem kalp hem de kan damarları yağ dokusuyla çevrilidir. Epikardiyal yağ dokusu büyük koroner arterler boyunca, ventriküllerin yüzeyinde ve kalbin apeksinde bulunurken, perivasküler yağ dokusu arterleri çevreler. Bu nedenle epikardiyal ve perivasküler yağ dokusundan salgılanan adipokinler, kalbin ve damar sisteminin fonksiyonunu doğrudan modüle edebilir (Karastergiou et al.,2010). Adiponektin, diğer adipokinlerle karşılaştırıldığında neredeyse 1000 kat fazla konsantrasyonuyla adipositlerden salgılanan en bol peptittir . Adiponektin aynı zamanda kardiyomiyositler dahil diğer hücre ve dokular tarafından da salgılanır (Feijóo-Bandín et al., 2020). Adiponektin, enerji homeostazisinin korunması , anti-inflamatuar reaksiyonlar, anti-apoptotik etkiler, antihipertrofik yanıtlar, hızlandırılmış anjiyogenez ve interstisyel fibrozis üzerinde inhibitör etkiler dahil olmak üzere dokular üzerinde olumlu etkiler gösterir.. Bu olumlu etkilerinden dolayı adiponektin son yıllarda kardiyovasküler koruma açısından kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve yoğun klinik öncesi araştırmalara konu olmuştur (Peng et al., 2023).

Adiponektin başlangıçta insülin duyarlılaştırıcı bir adipokin olarak tanımlandı (Yadav et al., 2013). Ancak giderek artan sayıda çalışma, adiponektinin anti-inflamatuar, anti-aterosklerotik ve kardiyoprotektif etkilerinden dolayı kardiyovasküler hastalıklarda hayati bir rol oynadığını ortaya koydu (Fang & Judd, 2018).

Kapsamlı çalışmalar, adiponektinin metabolik sendromların ve buna bağlı komplikasyonların gelişimine karşı hayati bir koruyucu rol oynadığını göstermiştir. İnsülin duyarlılaştırıcı bir adipokin olmasının yanı sıra adiponektin, antiinflamatuvar, antiaterojenik, antiapoptotik, proanjijogenik ve proadipojenik özelliklere de sahiptir. Adiponektin ile kardiyovasküler hastalıkları birbirine bağlayan spesifik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır (Lei et al., 2023).

### **Adiponektin ve otofaji**

Fizyolojik koşullar altında kardiyomiyositlerin otofaji fonksiyonu düşük bazal seviyede tutulur. Bu durum Kalbin yapı ve fonksiyonunun homeostazisinin sürdürülmesinde ve kalp hücrelerinin bütünlüğünün korunmasında büyük önem taşır. Hayvan çalışmaları, kardiyomiyositlerde artan otofajinin, kalp hasarını azaltan koruyucu bir yanıt olduğunu göstermiştir. Otofaji bozuklukları, kronik kalp hastalığı, miyokardiyal hipertrofi ve dilate kardiyomiyopati ve iskemi/reperfüzyon hasarı gibi çeşitli faktörlerin neden olduğu miyokardiyal hasarın patolojik sürecine katılabilir (Shirakabe et al., 2016). Ancak mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır

Otofaji (kendi kendini yeme), hücrel homeostazın korunmasında önemli olan, istenmeyen hücrel bileşenlerin toplu olarak parçalanmasına yönelik hücre içi bir süreçtir (Pei et al., 2023). Otofaji başlangıçta kalpte aktiftir ve açlık, iskemi/reperfüzyon ve kalp yetmezliği gibi stres koşulları altında daha da uyarılır (Sebastiano Sciarretta, Yasuhiro Maejima, Daniela Zablocki, 2018). Çeşitli çalışmalar, stres koşulları altında kalplerde adiponektin tarafından düzenlenen otofajinin koruyucu etkilerini de göstermiştir. Örneğin James Won Suk Jahng ve ark. adiponektinin direkt olarak otofajik akışı uyardığını ve adiponektin bulunmayan yaşlı farelerde basınç aşırı yüklenmesine yanıt olarak otofaji eksikliğinin, kardiyak fonksiyon bozukluğunun gelişimini şiddetlendiren hücrel olaylara katkıda bulunabileceğini gösterdi (Jahng et al., 2015). Ancak bazı durumlarda otofajinin aktivasyonu da zararlı olabilir. Otofaji, iske mi sonrası reperfüzyon sırasında kalpte güçlü bir şekilde aktive olur, böylece otofajik hücre ölümüne neden olur ve zararlı olduğu kanıtlanır. (Sebastiano Sciarretta, Yasuhiro Maejima, Daniela Zablocki, 2018)

### **Adiponektinin İnflamasyon Ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi**

İnflamatuvar ve oksidatif stresler çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda ve metabolik hastalıklarda yaygın olarak mevcuttur. Yağ dokusu proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinleri salgılayabilir. Obezite, proinflamatuvar adipokinlerin ekspresyonunun artmasına ve antiinflamatuvar adipokinlerin ekspresyonunun azalmasına yol açar. Adipokin dengesizliği insülin direnci ve diyabet dahil kardiyovasküler hastalıkları teşvik eder. Adiponektinin güçlü ve pleiotropik bir antiinflamatuvar adipokin olduğu kanıtlanmıştır (Tilg & Wolf, 2005).

Adiponektinin anti-inflamatuar mekanizması karmaşıktır. Adiponektin, inflamasyonunu kontrol etmek için makrofaj fenotipinin proinflamatuvar M1 tipinden antiinflamatuvar M2 tipine dönüşümüne aracılık eder (Lovren et al., 2010).

Genel olarak veriler, adiponektinin klasik bir antiinflamatuvar ajan olduğunu göstermektedir. Adiponektin, makrofaj farklılaşmasını inhibe ederek, makrofaj fenotipini ve fonksiyonunu anti-inflamatuar bir duruma değiştirecek, TLR4 ekspresyonunu azaltarak ve çeşitli hücre tiplerinde inflamasyonu modüle ederek hedef organlardaki kronik inflamasyonu azaltır. Adiponektin ayrıca LPS dahil TLR4 agonistlerine karşı toleransı da indükleyebilir. Adiponektinin makrofajlar, endotel hücreleri, kardiyomyositler ve fibroblastlardaki antiinflamatuvar etkileri, adiponektinin damar sistemi, kalp, akciğer ve kolon düzeylerinde koruyucu olmasının nedenlerinden biridir (Fang & Judd, 2018).

Ayrıca adiponektin, Toll benzeri reseptör aracılı nükleer faktör-kB aktivasyonunu inhibe eder (Yamaguchi et al., 2005) ve antiinflamatuvar sitokinler IL-10 ve IL-1RA'nın üretimini teşvik eder (Wolf et al., 2004). Adiponektin, TNF- $\alpha$ 'nın arter duvarı üzerindeki proinflamatuvar etkilerini ortadan kaldırarak NADPH oksidaz süperoksit üretimini azaltır ve damar duvarında NO biyoyararlılığını artırır (Nosalski & Guzik, 2017).

Çok sayıda kemirgen ve insan çalışması, adiponektinin tip 2 diyabet, alcolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere çeşitli hastalık durumlarında antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (Fang & Judd, 2018).

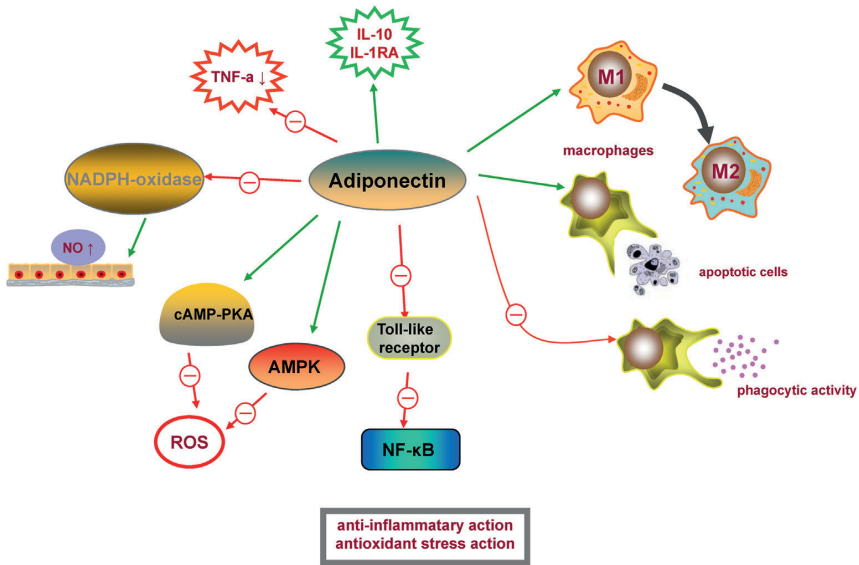
Adiponektin nakavt fareler, yağ dokusunda ve plazmada yüksek seviyelerde TNF- $\alpha$  mRNA'ya sahiptir ve bu, bu farelerde gözlemlenen şiddetli diyet kaynaklı insülin direncine katkıda bulunur (Maeda et al., 2002). Adiponektin tedavisi, alkolik karaciğer hastalığında hepatik inflamasyonu ve farelerde NAFLD'yi, TNF- $\alpha$ 'nın hepatik üretimini baskılayarak azaltır (A. Xu et al., 2003). Koroner arter hastalığı (KAH) olan insanlarda, adiponektinin plazma ve yağ dokusu seviyeleri ile inflamasyonun akut faz belirteci olan C-reaktif protein (CRP) arasında ters ilişkiler gözlemlenmiştir (Biolo et al., 2010). Obez kadınlarda kilo kaybı, CRP ve bir başka proinflamatuvar sitokin olan interlökin 6'nın (IL-6) azalmasıyla ilişkilidir, bu kilo verme döneminde adiponektin konsantrasyonları artar (Esposito et al., 2003).

Oksidatif stres ve ROS, çeşitli hücrel süreçler ve insan vücudunun çeşitli organları üzerinde zararlı bir etkiye sahiptir; apoptoz, proliferasyon ve otofaji gibi farklı hücrel sonuçlara neden olduğundan hücrel süreçleri etkileyen AMPK gibi birden fazla hücrel sinyal yolunu aktive eder. Bu nedenle, AMPK aktivitesinin modülatörleri olarak kullanılan ilaçlar, metabolik fonksiyon bozukluğu, kanser ve nörodejenerasyon gibi hastalıkların tedavisi için klinik bir fırsatı temsil edebilir (Tatullo et al., 2012). Son yıllarda farklı epidemiyolojik ve klinik çalışmalar oksidatif stresin insan organizması üzerindeki önemli rolünü



ortaya koymuştur. Hatta ağız hastalıkları (periodontitis) gibi oksidatif strese bağlı birçok hastalığın yanı sıra kardiyovasküler, pankreas, mide, karaciğer ve nörodejeneratif hastalıklar veya kanser, kronik inflamasyon, felç ve yaşlanma gibi diğer kronik hastalıklarda da artış görülmektedir (Tatullo et al., 2012).

Oksidatif stres, diyabetin, aterosklerozun ve diğer çeşitli hastalıkların gelişimini destekleyen ve kardiyometabolizmayı kritik bir şekilde düzenleyen zararlı bir faktördür. Adiponektin, oksidatif stresi inhibe ederek aldosteron kaynaklı olumsuz kardiyak yeniden yapılanmayı kısmen hafifletebilir (Essick et al., 2011). Adiponektin, endotel hücre apoptozunu azaltmak için cAMP/PKA ve AMPK yolları yoluyla aşırı ROS üretimini inhibe eder (J. E. Kim et al., 2010).



Şekil 2. Adiponektinin antiinflamatuvar ve antioksidan mekanizmaları (Lei et al., 2023).

## İnsülin Direnci ve Adiponektin

İnsülin direnci, insüline karşı hücresel yanıtın bozulmasıdır. Klinik olarak hiperinsülinemi ve dislipidemi ile karakterizedir. Obezite sıklıkla insülin direncine ve tip 2 diyabetin gelişmesine neden olur. İnsülin direncinin, karaciğerde, iskelet kasında ve beyaz yağ dokusunda metabolik bozukluklarla birlikte tüm vücudun enerji kullanımı üzerinde dramatik etkileri vardır (Guilherme et al., 2008). Adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı bir hormon olarak önemli rolünü ortaya koyan çok sayıda temel ve klinik kanıt vardır (Kubota et al., 2002; Maeda et al., 2002). İlk çalışmalar, memelilerde üretilen adiponektinin intraperitoneal enjeksiyonlarının, farelerde insülin seviyelerinde değişiklik

olmadan sistemik glikoz ve serbest yağ asidi konsantrasyonlarını azalttığını göstermiştir (Berg et al., 2001).

Ek çalışmalar, adiponektinin subfizyolojik insülin düzeylerinin varlığında bile hepatik glukoneogenezi azalttığını göstermiştir (Combs et al., 2001). Adiponektin düzeyleri genetik olarak obez ob/ob veya insülin direncine sahip diyetle beslenen obez fare modellerinde azalmıştır. Adiponektin verilmesi, kas ve karaciğerdeki trigliserit içeriğini azaltarak ve iskelet kasında beta oksidasyonunu artırarak bu farelerde insülin duyarlılığında bir iyileşmeye yol açar (Yamauchi et al., 2002). Bu etkiler büyük oranda iskelet kasındaki küresel ve tam uzunluktaki adiponektinin AMPK'yi uyarmasına ve karaciğerdeki tam uzunluktaki adiponektinin AMPK'yi uyarmasına bağlıdır (Yamauchi et al., 2002).

Obez hayvanlarda adiponektin tedavisi hiperglisemiye ve plazmadaki serbest yağ asitlerinin düzeylerini azaltır ve insülin duyarlılığını artırır (Berg et al., 2002).

Adiponektin, sıçan hepatositlerinde  $\beta$ -oksidasyonu uyarır ve lipit sentezi araçlarını kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenleyen ana transkripsiyon faktörü olan sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1C'nin (SREBP1C) ekspresyonunu azaltır (Tilg & Moschen, 2006). Adiponektinin sürekli periferik, ektopik ekspresyonu, diyetle bağlı obezite gelişimini azaltır ve insülin duyarlılığını artırır (Shklyaeve et al., 2003). Adiponektin içermeyen farelerde sadece hepatik insülin duyarlılığı azalmakla kalmamış, aynı zamanda PPAR $\gamma$  agonistlerine karşı yanıt verme yeteneği de azalmıştır bu da adiponektinin insülin duyarlılığında PPAR $\gamma$  aracılı iyileşmelere önemli bir katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar hep birlikte adiponektinin insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını güçlü bir şekilde desteklemektedir (Tilg & Moschen, 2006).

### **Adiponektinin Nöroprotektif Özellikleri**

Adiponektin beyinde ekspre edilmez ancak kan-beyin bariyerini geçerek periferik dolaşım yoluyla beyne girer, reseptörleri aracılığıyla etkisini modüle eder ve sinyaller verir. Aslında Adiponektin, kısmen AdipoR1 aracılığıyla, yüksek yağlı beslenme gibi uygun olmayan yaşam tarzlarının neden olduğu hasara karşı nöroprotektif etki gerçekleştiriyor. AdipoR1 ve AdipoR2 beyinde ve özellikle hipotalamus, beyin sapı, hipokampus ve korteks dahil olmak üzere çeşitli alanlarda yüksek düzeyde eksprese edilir. Adiponektin, AdipoR1 yoluyla hipotalamusta gıda tüketimini ve enerji harcamasını düzenlerken, hipokampusta AdipoR1 aracılığıyla nörojenez ve AdipoR2 aracılığıyla sinaptik fonksiyonu teşvik ettiği görülmektedir. Tersine, beyindeki Adiponektin ile T-kadherin arasındaki etkileşimler belirsizdir. T-kadherin beyinde eksprese edilen, ancak esas olarak kardiyovasküler sistemde hücre büyümesini, proliferasyonunu ve göçünü düzenleyen, kardiyoprotektif rolü olan bir reseptördür (Bloemer et al., 2018).

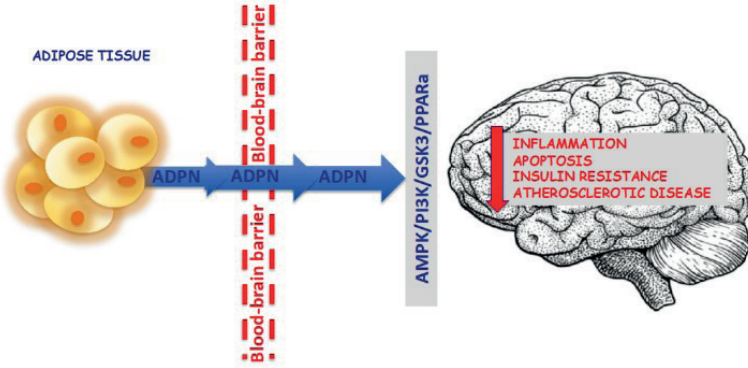
Ayrıca son klinik öncesi çalışmalar Adiponektin farklı fizyolojik işlevlerdeki rolünü araştırdı. Beyindeki Adiponektin reseptör sinyalinin, hem amiloid- $\beta$ 'yi ( $A\beta$ ) azaltmak, hem de nörokoruyuculuğu ve glial hücre aktivasyonunun en iyi regülasyonunu teşvik etmek için sadece enerji homeostazisinde değil aynı zamanda nöronal uyarılabilirlik ve sinaptik plastisitede de rol oynadığı görülmektedir (Gagliardi et al., 2019; Schön et al., 2019).

İnsan korelasyonel çalışmalarındaki bazı tartışmalara rağmen, hücre kültürü ve hayvan modellerinde adiponektinin nöroprotektif etkilerine dair güçlü kanıtlar vardır (Letra et al., 2019). Hücre kültürü modellerinde yapılan birçok çalışma, adiponektinin nörotoksik hasarlara karşı nöroprotektif özelliklerini tanımlamıştır. Adiponektin, kainat kaynaklı eksitotoksisteye (Qiu et al., 2011), oksidatif stres sırasında  $A\beta$  toksisitesine (Chan et al., 2012)[ 115 ] ve yüksek glikoz konsantrasyonlarına (Song et al., 2015) karşı koruyucudur. Bu etkilerin çoğunun artan AMPK sinyalleşmesinden kaynaklandığı görülmektedir (Chan et al., 2012; Qiu et al., 2011). İlginç bir şekilde, adiponektin sinyali astrositlerde de meydana gelebilir ve burada aslında proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu destekleyebilir, ancak bu hücrelerde adiponektin sinyalinin rolünü tanımlamak için nispeten az çalışma yapılmıştır. Periferde adiponektin, antiinflamatuvar medyatörleri teşvik eder ve TNF- $\alpha$  üretimini inhibe eder. Bu nedenle, adiponektinin MSS'ye karşı periferdeki inflamasyonu nasıl farklı şekilde etkileyebileceğini ve glia hücrelerinin adiponektin aracılı nöroinflamasyondaki rolünü belirlemek ilginç olacaktır (Bloemer et al., 2018).

İn vitro modellere ek olarak in vivo modeller de adiponektinin Alzheimer hastalığının patolojik belirteçlerine karşı nöroprotektif rolünü desteklemektedir. Adiponektin reseptörü agonisti osmotin'in tek bir intraperitoneal enjeksiyonu,  $A\beta$ 1-42 peptidlerine maruz bırakılan farelerde Y labirenti görevindeki performansı artırır (Ali et al., 2015). Ek olarak, osmotine maruz kalan fareler  $A\beta$ , beta-sekretaz 1 ve p-tau'nun ekspresyonunun zayıfladığını ve presinaptik proteinler olan sinaptofizin ve sinaptozomal ilişkili protein 25'in ekspresyonunun arttığını göstermektedir. Osmotin'in sadece bir dozunun olduğunu not etmek ilginçtir. protein ifadesinde bu değişiklikleri üretmek için gereklidir. Osmotin ayrıca AMPK'ye bağımlı bir yol yoluyla APP<sub>swe</sub> ile transfekte edilmiş SH-SY5Y hücrelerinde  $A\beta$  üretimini azaltır (Shah et al., 2017). Ayrıca osmotinle tedavi edilen APP/PS1 farelerinde  $A\beta$  ekspresyonu azalır ve hipokampal CA1 bölgesinde LTP eksiklikleri tersine döner. Birlikte ele alındığında, bu sonuçlar adiponektin sinyalleşmesinin özellikle Ap nörotoksiste modellerinde nöroprotektif olduğunu göstermektedir (Bloemer et al., 2018).

Özetle, adiponektin bir takım nöroprotektif özellikler göstermektedir ve aynı zamanda hipokampal sinapsları ve sinaptik plastisiteyi alt bölgeye özgü bir şekilde doğrudan etkilediği görülmektedir. Bu, adiponektinin nörobilişsel bozuklukların gelişimini modüle etmede ve şiddetini etkilemede önemli bir rolünü vurgulamaktadır. Adiponektin sinyalleşmesinin beyindeki rolünün,

özellikle spesifik reseptörlerin rolünün daha fazla tanımlanmasına ihtiyaç vardır (Bloemer et al., 2018).



Şekil 3. Adiponektinin nöroprotektif etkileri (Rizzo et al., 2020)

## CONCLUSION

Adiponektin açıkça pleiotropik bir adipokindir ve iki aynı kökenli reseptörü AdipoR1 ve R1 ile etkileşimler yoluyla çok çeşitli fizyolojik fonksiyonlar üretebilmektedir. Multimerik adiponektin plazmada oldukça yüksek konsantrasyonlarda dolaşır ve burada yağ dokusunu karaciğer, iskelet kası, yağ dokusu, pankreas  $\beta$  hücreleri, bağışıklık hücreleri, kalp, böbrek, damar sistemi ve beyin gibi diğer doku ve organlara bağlar.

Adiponektinin çok sayıda önemli fizyolojik fonksiyonuna ilişkin artan anlayış, bunun tip 2 diyabet, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve ateroskleroz dahil olmak üzere obezite ile ilişkili çeşitli hastalıklarda kullanıma potansiyeline sahip olduğunu açıkça ortaya koymuştur (Fang & Judd, 2018).

Çok sayıda çalışma obezite, diyabet, ateroskleroz gibi çeşitli hastalık durumlarını azalan adiponektin konsantrasyonlarıyla ilişkilendirmiştir. Bunun tersine, açlık ve kilo kaybı, plazma adiponektin konsantrasyonunun artmasıyla ilişkilidir. Ancak adiponektin konsantrasyonlarındaki bu değişikliklerden sorumlu olan kesin fizyolojik mekanizmalar hala tam olarak açıklanamamıştır. Bu nedenle bu mekanizmaları açıklamak için daha çok klinik ve deneysel çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Biriken kanıtlar, adiponektin ve adiponektin reseptörlerinin, felç kaynaklı serebrovasküler fonksiyon bozukluğu, Alzheimer ve anksiyete veya depresif bozukluklar gibi çeşitli MSS bozuklukları için yeni tedaviler ve/veya önleme stratejileri bulmaya yönelik translasyonel çalışmalar için önemli hedefler olabileceğini göstermektedir. Açıkçası, beyindeki adiponektin reseptör sinyalini

ve spesifik reseptörlerin hastalık tedavisindeki rollerini daha ayrıntılı bir şekilde incelemek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Spesifik adiponektin reseptör agonist ve antagonistlerinin geliştirilmesi bu rollerin farklılaştırılmasında oldukça değerli olacaktır. Adiponektin reseptör sinyallesinin gelecekteki klinik ve deneysel çalışmalarında MSS bozuklukları için terapötik bir strateji olarak değerlendirileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKÇA

- Ali, T., Yoon, G. H., Shah, S. A., Lee, H. Y., & Kim, M. O. (2015). Osmotin attenuates amyloid beta-induced memory impairment, tau phosphorylation and neurodegeneration in the mouse hippocampus. *Scientific Reports*, 5(October 2013), 1–17. <https://doi.org/10.1038/srep11708>
- Berg, A. H., Combs, T. P., Du, X., Brownlee, M., & Scherer, P. E. (2001). The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine*, 7(8), 947–953. <https://doi.org/10.1038/90992>
- Berg, A. H., Terry, P., & Scherer, P. E. (2002). ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *TRENDS in Endocrinology & Metabolism*, 13(2), 84–89.
- Biolo, A., Shibata, R., Ouchi, N., Kihara, S., Sonoda, M., Walsh, K., & Sam, F. (2010). Determinants of Adiponectin Levels in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. *American Journal of Cardiology*, 105(8), 1147–1152. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.015>
- Bloemer, J., Pinky, P. D., Govindarajulu, M., Hong, H., Judd, R., Amin, R. H., Moore, T., Dhanasekaran, M., Reed, M. N., & Suppiramaniam, V. (2018). Role of Adiponectin in Central Nervous System Disorders. *Neural Plasticity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4593530>
- Bocian-Jastrzębska, A., Malczewska-Herman, A., & Kos-Kudła, B. (2023). Role of Leptin and Adiponectin in Carcinogenesis. *Cancers*, 15(17). <https://doi.org/10.3390/cancers15174250>
- Chan, K. H., Lam, K. S. L., Cheng, O. Y., Kwan, J. S. C., Ho, P. W. L., Cheng, K. K. Y., Chung, S. K., Ho, J. W. M., Guo, V. Y., & Xu, A. (2012). Adiponectin is Protective against Oxidative Stress Induced Cytotoxicity in Amyloid-Beta Neurotoxicity. *PLoS ONE*, 7(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052354>
- Combs, T. P., Berg, A. H., Obici, S., Scherer, P. E., & Rossetti, L. (2001). Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *Journal of Clinical Investigation*, 108(12), 1875–1881. <https://doi.org/10.1172/JCI14120>
- Esposito, K., Pontillo, A., Di Palo, C., Giugliano, G., Masella, M., Marfella, R., & Giugliano, D. (2003). Effect of Weight Loss and Lifestyle Changes on Vascular Inflammatory Markers in Obese Women: A Randomized Trial. *Jama*, 289(14), 1799–1804. <https://doi.org/10.1001/jama.289.14.1799>
- Essick, E. E., Ouchi, N., Wilson, R. M., Ohashi, K., Ghobrial, J., Shibata, R., Pimentel, D. R., & Sam, F. (2011). Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 301(3). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00428.2011>
- Fang, H., & Judd, R. L. (2018). Adiponectin regulation and function. *Comprehensive Physiology*, 8(3), 1031–1063. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170046>
- Feijóo-Bandín, S., Aragón-Herrera, A., Moraña-Fernández, S., Anido-Varela, L., Ta-

- razón, E., Roselló-Lletí, E., Portolés, M., Moscoso, I., Gualillo, O., González-Juanatey, J. R., & Lago, F. (2020). Adipokines and inflammation: Focus on cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(20), 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21207711>
- Gagliardi, D., Meneri, M., Saccomanno, D., Bresolin, N., Comi, G. Pietro, & Corti, S. (2019). Diagnostic and prognostic role of blood and cerebrospinal fluid and blood neurofilaments in amyotrophic lateral sclerosis: A review of the literature. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(17). <https://doi.org/10.3390/ijms20174152>
- Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V., & Czech, M. P. (2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *9*(5), 367–377. <https://doi.org/10.1038/nrm2391>
- Jahng, J. W. S., Turdi, S., Kovacevic, V., Dadson, K., Li, R. K., & Sweeney, G. (2015). Pressure overload-induced cardiac dysfunction in aged male adiponectin knockout mice is associated with autophagy deficiency. *Endocrinology*, *156*(7), 2667–2677. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1162>
- Karastergiou, K., Evans, I., Ogston, N., Miheisi, N., Nair, D., Kaski, J. C., Jahangiri, M., & Mohamed-Ali, V. (2010). Epicardial adipokines in obesity and coronary artery disease induce atherogenic changes in monocytes and endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *30*(7), 1340–1346. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.204719>
- Kim, J. E., Song, S. E., Kim, Y. W., Kim, J. Y., Park, S. C., Park, Y. K., Baek, S. H., Lee, I. K., & Park, S. Y. (2010). Adiponectin inhibits palmitate-induced apoptosis through suppression of reactive oxygen species in endothelial cells: Involvement of cAMP/protein kinase A and AMP-activated protein kinase. *Journal of Endocrinology*, *207*(1), 35–44. <https://doi.org/10.1677/JOE-10-0093>
- Kim, Y., Lim, J. H., Kim, E. N., Hong, Y. A., Park, H. J., Chung, S., Choi, B. S., Kim, Y. S., Park, J. Y., Kim, H. W., & Park, C. W. (2022). Adiponectin receptor agonist ameliorates cardiac lipotoxicity via enhancing ceramide metabolism in type 2 diabetic mice. *Cell Death and Disease*, *13*(3), 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04726-8>
- Kubota, N., Terauchi, Y., Yamauchi, T., Kubota, T., Moroi, M., Matsui, J., Eto, K., Yamashita, T., Kamon, J., Satoh, H., Yano, W., Froguel, P., Nagai, R., Kimura, S., Kadowaki, T., & Noda, T. (2002). Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *Journal of Biological Chemistry*, *277*(29), 25863–25866. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200251200>
- Lei, X., Qiu, S., Yang, G., & Wu, Q. (2023). Adiponectin and metabolic cardiovascular diseases: Therapeutic opportunities and challenges. *Genes and Diseases*, *10*(4), 1525–1536. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.10.018>
- Letra, L., Rodrigues, T., Matafome, P., Santana, I., & Seiça, R. (2019). Adiponectin and sporadic Alzheimer's disease: Clinical and molecular links. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *52*(October), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.10.002>

- Liu, M., & Liu, F. (2014). Regulation of adiponectin multimerization, signaling and function. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 28(1), 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.06.003>
- Lovren, F., Pan, Y., Quan, A., Szmítko, P. E., Singh, K. K., Shukla, P. C., Gupta, M., Chan, L., Al-Omran, M., Teoh, H., & Verma, S. (2010). Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 299(3), 656–663. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00115.2010>
- Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., Furuyama, N., Kondo, H., Takahashi, M., Arita, Y., Komuro, R., Ouchi, N., Kihara, S., Tochino, Y., Okutomi, K., Horie, M., Takeda, S., Aoyama, T., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (2002). Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine*, 8(7), 731–737. <https://doi.org/10.1038/nm724>
- Mandviwala, T., Khalid, U., & Deswal, A. (2016). Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Current Atherosclerosis Reports*, 18(5). <https://doi.org/10.1007/s11883-016-0575-4>
- Nosalski, R., & Guzik, T. J. (2017). Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 174, Issue 20, pp. 3496–3513). <https://doi.org/10.1111/bph.13705>
- Owen, M. K., Noblet, J. N., Sassoon, D. J., Conteh, A. M., Goodwill, A. G., & Tune, J. D. (2014). Perivascular adipose tissue and coronary vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(8), 1643–1649. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303033>
- Pei, Y., Lv, S., Shi, Y., Jia, J., Ma, M., Han, H., Zhang, R., Tan, J., & Zhang, X. (2023). RAB21 controls autophagy and cellular energy homeostasis by regulating retromer-mediated recycling of SLC2A1/GLUT1. *Autophagy*, 19(4), 1070–1086. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2114271>
- Peng, J., Chen, Q., & Wu, C. (2023). The role of adiponectin in cardiovascular disease. *Cardiovascular Pathology*, 64. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2022.107514>
- Qiu, G., Wan, R., Hu, J., Mattson, M. P., Spangler, E., Liu, S., Yau, S. Y., Lee, T. M. C., Gleichmann, M., Ingram, D. K., So, K. F., & Zou, S. (2011). Adiponectin protects rat hippocampal neurons against excitotoxicity. *Age*, 33(2), 155–165. <https://doi.org/10.1007/s11357-010-9173-5>
- Ramakrishnan N, Auger K, Rahimi N, et al. Biochemistry, A. [Updated 2023 J. 30]. I. S. [Internet]. T. I. (FL): S. P. 2023 J.-. A. from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537041>. (n.d.). *Biochemistry, Adiponectin*.
- Rizzo, M. R., Fasano, R., & Paolisso, G. (2020). Adiponectin and cognitive decline. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms21062010>
- Rubina, K. A., Semina, E. V., Kalinina, N. I., Sysoeva, V. Y., Balatskiy, A. V., & Tkachuk, V. A. (2021). Revisiting the multiple roles of T-cadherin in health and disease.



*European Journal of Cell Biology*, 100(7–8), 151183. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2021.151183>

- Schön, M., Kovaničová, Z., Košťuzká, Z., Nemeč, M., Tomková, M., Jacková, L., Máderová, D., Slobodová, L., Valkovič, P., Ukropec, J., & Ukropcová, B. (2019). Effects of running on adiponectin, insulin and cytokines in cerebrospinal fluid in healthy young individuals. *Scientific Reports*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38201-2>
- Sebastiano Sciarretta, Yasuhiro Maejima, Daniela Zablocki, and J. S. (2018). The Role of Autophagy in the Heart. *Annual Review of Physiology*, 8, 1–26.
- Shah, S. A., Yoon, G. H., Chung, S. S., Abid, M. N., Kim, T. H., Lee, H. Y., & Kim, M. O. (2017). Novel osmotin inhibits SREBP2 via the AdipoR1/AMPK/SIRT1 pathway to improve Alzheimer's disease neuropathological deficits. *Molecular Psychiatry*, 22(3), 407–416. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.23>
- Shirakabe, A., Zhai, P., Ikeda, Y., Saito, T., Maejima, Y., Hsu, C. P., Nomura, M., Egashira, K., Levine, B., & Sadoshima, J. (2016). Drp1-dependent mitochondrial autophagy plays a protective role against pressure overload-induced mitochondrial dysfunction and heart failure. *Circulation*, 133(13), 1249–1263. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020502>
- Shklyaev, S., Aslanidi, G., Tennant, M., Prima, V., Kohlbrenner, E., Kroutov, V., Campbell-Thompson, M., Crawford, J., Shek, E. W., Scarpace, P. J., & Zolotukhin, S. (2003). Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(SUPPL. 2), 14217–14222. <https://doi.org/10.1073/pnas.2333912100>
- Song, J., Kang, S. M., Kim, E., Kim, C. H., Song, H. T., & Lee, J. E. (2015). Adiponectin receptor-mediated signaling ameliorates cerebral cell damage and regulates the neurogenesis of neural stem cells at high glucose concentrations: An in vivo and in vitro study. *Cell Death and Disease*, 6(8), e1844-13. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.220>
- Tatullo, M., Marrelli, M., Scacco, S., Lorusso, M., D'Orta, S., Sabatini, R., Auteri, P., Cagiano, R., & Inchingolo, F. (2012). Relationship between oxidative stress and “burning mouth syndrome” in female patients: A scientific hypothesis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16(9), 1218–1221.
- Tilg, H., & Moschen, A. R. (2006). Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 6(10), 772–783. <https://doi.org/10.1038/nri1937>
- Tilg, H., & Wolf, A. M. (2005). Adiponectin: A key fat-derived molecule regulating inflammation. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 9(2), 245–251. <https://doi.org/10.1517/14728222.9.2.245>
- Vasiliauskaitė-Brooks, I., Sounier, R., Rochaix, P., Bellot, G., Fortier, M., Hoh, F., De Colibus, L., Bechara, C., Saied, E. M., Arenz, C., Leyrat, C., & Granier, S. (2017). Structural insights into adiponectin receptors suggest ceramidase activity. *Na-*

ture, 544(7648), 120–123. <https://doi.org/10.1038/nature21714>

- Waki, H., Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Uchida, S., Kita, S., Hara, K., Hada, Y., Vasseur, F., Froguel, P., Kimura, S., Nagai, R., & Kadowaki, T. (2003). Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *Journal of Biological Chemistry*, 278(41), 40352–40363. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300365200>
- Wolf, A. M., Wolf, D., Rumpold, H., Enrich, B., & Tilg, H. (2004). Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 323(2), 630–635. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.145>
- Xu, A., Wang, Y., Keshaw, H., Xu, L. Y., Lam, K. S. L., & Cooper, G. J. S. (2003). The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 112(1), 91–100. <https://doi.org/10.1172/jci17797>
- Xu, N., Li, X., Weng, J., Wei, C., He, Z., Doycheva, D. M., Lenahan, C., Tang, W., Zhou, J., Liu, Y., Xu, Q., Liu, Y., He, X., Tang, J., Zhang, J. H., & Duan, C. (2022). Adiponectin Ameliorates GMH-Induced Brain Injury by Regulating Microglia M1/M2 Polarization Via AdipoR1/APPL1/AMPK/PPAR $\gamma$  Signaling Pathway in Neonatal Rats. *Frontiers in Immunology*, 13(June), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.873382>
- Yadav, A., Kataria, M. A., Saini, V., & Yadav, A. (2013). Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta*, 417, 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.007>
- Yamaguchi, N., Argueta, J. G. M., Masuhiro, Y., Kagishita, M., Nonaka, K., Saito, T., Hanazawa, S., & Yamashita, Y. (2005). Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. *FEBS Letters*, 579(30), 6821–6826. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.11.019>
- Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., Yamashita, S., Noda, M., Kita, S., Ueki, K., Eto, K., Akanuma, Y., Froguel, P., Foufelle, F., Ferre, P., Carling, D., Kimura, S., Nagai, R., Kahn, B. B., & Kadowaki, T. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*, 8(11), 1288–1295. <https://doi.org/10.1038/nm788>

# *Bölüm 16*

## **KÜLTÜR VE HEMŞİRELİKTE KÜLTÜREL YETERLİLİK**

*Eda ÜNAL<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Bölümü), e-mail: edaunal@uludag.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9247-9594.

## 1. GİRİŞ

Küreselleşme, uluslararası göç ve savaşların sonucu olarak dünya düzeni değişmekte ve toplumlar giderek daha çeşitli çok kültürlü hale gelmektedir (Sharifi, Adib-Hajbaghery ve Najafi, 2019). Özellikle son 20.yüzyılda göçler nedeniyle ülkeler içinde kültürel çeşitlilik artmış ve bu kültürel olarak farklı nüfusların beraber yaşamasına yol açmıştır. Küresel tahminler dünyada yaklaşık 272 milyon uluslararası göçmen olduğunu ve bu küresel nüfusun yüzde 3,5'ini oluşturduğu yönündedir (World Migration Report, 2022). Ülkemizde ikamet eden kayıtlı yabancı uyruklu birey sayısı 1 milyon 792 bine ulaşmıştır (Türkiye İstatistik Kurumu, 2022).

Sağlık bakım hizmetlerinde önemli bir yere sahip hemşirelerin değişen bu yeni sosyokültürel oluşumun içerisinde farklı kültür ve çeşitli kökenlerden gelen bireylerle karşılaşılabilme ve bakım sunabilme olasılıkları artmıştır. Hemşireler kültürel açıdan giderek daha fazla çeşitlilik gösteren bir toplumun ihtiyaçlarını karşılamak için daha fazla kültürel yeterliliğe ve beceriye sahip olması gerekmektedir (Cai, Kunaviktikul, Klunklin ve Sripusanapan, 2017; Rowan vd., 2013). Çünkü kültürel yeterlilik, bireylerin kültürlerarası durumlarda uygun, verimli ve etkili bir şekilde hareket etmelerine olanak tanıyan tutum ve davranışları içerir (Cross, 1989). Hemşirelerdeki eksik kültürel yeterlilik hemşire-hasta ilişkisini bozabilir, çatışmalar, eşitsizlikler, ayrımcılık, tarama engelleri, teşhis hataları, ilaç etkileşimleri ve hatta ölüm gibi olumsuz sağlık sonuçlarıyla sonuçlanabilir (Kim-Godwin, Clarke ve Barton, 2001; Ramos-roure vd., 2021). Hemşirelerin kültürel yeterliliğinin geliştirilmesi bakımında eşitsizliği azaltır, kültürel ve dilsel olarak farklı gruplara sağlık hizmet sunumunu iyileştirir (Jongen, McCalman ve Bainbridge, 2018).

## 2. KÜLTÜR VE HEMŞİRELİKTE KÜLTÜREL YETERLİLİK

### 2.1. Kültür

Kültür tanımı literatürde çeşitlidir. Türk Dil Kurumu kültürü “tarihsel, toplumsal gelişme süreci içinde yaratılan maddi ve manevi değerler ile bunları yaratmada, sonraki nesillere iletmede kullanılan, insanın doğal ve toplumsal çevresine egemenliğinin ölçüsünü gösteren araçların bütünü” olarak tanımlamaktadır (Türk Dil Kurumu, 2023).

Taylor kültürü, insanının yaşadığı toplumun üyesi olarak edindiği bilgi, inanç, gelenek, alışkanlık, sanat, yetenek, ahlak, kanun, kuralları dışlaştırma biçiminden oluşan bir örüntü olarak tanımlamaktadır (Savaş, 2019). Geert Hofstede ise kültürü, insan topluluklarını birbirinden ayıran onlara özgü zihinsel program olarak tanımlamaktadır. Ayrıca kültürün, bireyin ailesinde başladığı, eğitim ve çalışma ortamında gelişebileceği ve toplumsal hayata entegre olarak kuşaktan kuşağa aktarılabilceğini belirtmektedir (Hofstede, 1984). Papado-

poulos ve ark., göre ise inanç, değer, düşünce, dil, iletişim, normlar, sanat, müzik, giyim, yemek ve görgü kuralları gibi değerleri içeren belirli bir toplumun ortak yaşam biçimi olarak tanımlanmaktadır (Papadopoulou ve ark., 2003).

**Kültürün özellikleri:**

**a. Kültür Öğrenilir:** Kültür genetik ve içgüdüsel olmayıp doğumdan itibaren öğrenmeyle edinilen alışkanlıklar, davranışlar ve eğilimlerdir. Kuşaktan kuşağa aktarılır.

**b. Kültür Tarihseldir:** Kültür bir anda oluşmaz, belirli bir yaşanmışlık vardır.

**c. Kültür Süreklidir:** Kültür gelenek görenek olarak kuşaktan kuşağa aktarılır.

**d. Kültür Toplumsaldır:** Kültür toplumlarda yaşayan bireyler tarafından oluşturulur, paylaşılır, kültürel farklılıkları içerir.

**e. Kültür İşlevseldir:** Kültür toplumsal yapının oluşmasında, toplum özelliklerinin yaratılmasında rol oynar.

**f. Kültür Değişir:** Kültür her kuşakta yapılan yenilik ve değişimlerle zenginleşen dinamik bir süreçtir.

**g. Kültür Bütünleştirir ve aynı Zamanda Ayırır:** Kültür toplumu bütünleştirir ama bazen farklılıklara zıtlık ve çatışmaya da neden olabilir.

**h. Kültür Soyutlamadır:** Kültürün herhangi bir kurumu olmayıp soyut bir modeldir

**ı. Kültür İdealleştirilmiş Kurallar Sistemidir:** Birey kendi kültürüne ait bireyi rahatlıkla tanımaktadır (Seviğ ve Tanrıverdi, 2012).

## **2.2.Alt Kültür**

Bir toplumun üyesi olmakla beraber az veya çok farklılaşmış topluma tam uyum sağlamamış, sosyo-ekonomik veya etnik grup toplumsal kuralları, yaşam biçimi olarak tanımlanmaktadır.

**2.3.Kültürleme:** Bireylerin yaşamları boyunca toplumun istek ve beklentilerine uyacak şekilde etkilenmesidir. Kısaca bireyin içinde yaşadığı kültürü öğrenme sürecidir.

**2.4.Kültürleşme:** İki farklı kültürün çeşitli nedenlerle karşılaşması ve her ikisinin de değişime uğrama sürecidir.

**2.5.Kültürlenme:** Farklı toplumlardaki ya da alt kültürlerindeki bireylerin etkileşmesi sonucu kendilerinde var olan kültürden farklı olarak yeni bir kültür yaratması durumudur.

**2.5. Kültürel Yayılma:** Bir toplumda ortaya çıkan kültür öğelerinin diğer kültürlere yayılmasıdır.

**2.6. Kültür Şoku:** Bireyin kendi kültürü dışındaki bir kültürle karşılaştığında yaşadığı güçlük ve sıkıntı durumudur.

**2.7.Kültürel Önyargı:** Bireyin tüm kararlarını ve davranışlarını kendi değer ve inançlarına göre şekillendirmesidir.

**2.8. Kültürel Körlük:** Bireyin bir diğer bireyin kültürünü görmeden gelmesidir.

**2.9. Kültürel Boşluk:** Bir kültürün diğer kültürün öğelerini kullanmaya teşvik edildiğinde ortaya çıkan bir durumdur.

**2.10.Kültürel Dayatma:** Bireyin kendi kültür öğelerini başka bireylere dayatma eğiliminde olmasıdır.

**2.11.Çok kültürlülük:** Bir toplumda kültürel olarak farklılık gösteren grupların olmasıdır.

**2.12. Kültürel Görecelik:** Bir başka kültürü kendi yapısı içindeki değerleriyle tanımak ve anlamaktır.

**2.13.Etnik Merkezçilik:** Bireyin kendi kültürünün başka kültürlerden üstün olduğunu düşünerek her türlü kararda kendi kültürünün öğelerini temel alma eğilimindedir.

**2.14.Irk:** Deri rengi, göz rengi, vücut tipi, saç rengi gibi fiziksel özellikleri içerir ve genetikdir.

**2.15.Etnik Grup:** aynı ırk, coğrafya, tarih veya din kültürünü paylaşan insanların bir araya gelmesidir.

**2.16. İnanç:** Bir düşünceye bağlı bulunma, bir dine inanma, inanılan şey, öğretisi.

**2.17. Gelenek:** Kuşaktan kuşağa aktarılan, yaptırım gücü olan alışkanlık, töre, bilgi ve davranışlardır.

**2.18. Görenek:** Yaptırım gücü çok az olan eskiden gelen tutum ve davranışlardır ( Tanrıverdi ve Gülyenli, 2021).

### **2.19. Kültürel yeterlilik**

Kültür, belirli bir kişi veya toplumun fikirleri, gelenekleri ve sosyal davranışları olarak tanımlanmaktadır (Sharifi vd., 2019). Yeterlilik bir şeyi başarılı ve verimli bir şekilde yapma yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Sharifi vd., 2019). Kültürel yeterlilik kavramı kültür ve yeterlilik terimlerinde oluşmaktadır (Sharifi vd., 2019). Kültürel yeterliliğin tanımı kendini oluşturan kültür ve yeterlilik düzeyinden büyük ölçüde etkilenmiştir. Yetkinlik alt kavramı bilgi, tutum ve beceri gibi niteliklere atıfta bulunurken ( Campinha-Bacote, 2002), kültür alt kavramı kültürel değerler, din ve inanç gibi boyutları içermektedir( Leininger, 2002 ; Giger ve Davidhizar, 2002 ). Bu yüzden kültürel yeterlilik

tanımları literatürde farklılık göstermekte ve kültürel yeterliliği tanımlamak ve ölçmek zorlaşmaktadır (Domenech Rodríguez, Reveles, Litson, Patterson ve Vázquez, 2022). Hemşirelik literatüründe ise genellikle ırk, etnik ve ulusal köken veya din gibi belirli özelliklerin kültürel bir grup içinde kullanılması olarak tanımlanmaktadır (Gray ve Tomas, 2006). Yapılandırmacı görüş ise bireyler, aileler ve topluluklar arasındaki farklılıklara saygı duyma olarak tanımlanmakta bunun da hemşireliğin felsefesiyle uyumlu olduğu belirtilmektedir (Gray ve Thomas, 2006).

Kültürel yeterliliğin en önemli unsurları kültürel farkındalık, kültürel bilgi ve kültürel beceridir (Sharifi vd., 2019). Kültürel farkındalık, bireyin diğer kültürlerle yönelik ethnocentric, yanlı ve ön yargılı inançları gibi kendi görüşlerinin farkında olmasıdır (Curtis vd., 2019). Kültürel farkındalık kişinin kendi kültürünün etkilerini anlamaya olanak sağlar, ön yargılarını değerlendirmeye yardımcı olur, başkalarına empatiyi kolaylaştırır, farklı inanç ve değer yargılarına değer vermek için bir temel oluşturur (Sharifi vd., 2019).

Kültürel bilgi, farklı kültürel gruplar hakkında bilgi edinmedir. Bilgi, dil (örneğin, sözcükler, deyimler, yeterlilik), belirli gelenekler (örneğin, doğumla ilgili uygulamalar) veya kişiler arası değiş tokuş kuralları (örneğin, el sıkışıp sıkışmamak) olabilir. Bilgi eksikliği önyargı ve ayrımcılığa yol açabilir (Betancourt, Corbett ve Bondaryk, 2014).

Kültürel beceri ise kültürel olarak farklı bireylerle etkili bir şekilde iletişim kurabilme ve davranabilme becerisidir. Bu, bakımın planlanmasında, farklı inanç, değer ve yöntemleri dikkate alınmasını sağlar (Cai vd., 2017).

Kültürel yeterlilik, kişinin kültürel konuları öğrenmeye istekli olmasıyla başlayan, kültürün önemini tüm bakım düzeylerine dahil ederek ilerleyen ve bu amaçla verilen hizmetlere gerekli uyumu sağlayan dinamik bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Gözüm, Tuzcu ve Kirca, 2016).

Literatürde kültürel yeterliliği ölçen çalışmalar bulunmaktadır (Antón-Solanas vd., 2021). Antón-Solanas vd. (2021) nitel çalışmasında katılımcıların algılanan kültürel yeterlilik düzeyi değişken olarak bulunmuştur (Antón-Solanas vd., 2021). Červený vd. (2022) çalışmalarında Slovakya'lı hemşirelerin kültürel yeterlilik, farkındalık, duyarlılık ve davranışlara ilişkin bilgi ve becerilerinin geliştirilmesine ihtiyaç olduğunu saptamışlardır (Červený, Kratochvílová, Hellerová ve Tóthová, 2022). Lin vd. (2021) Tayvan'da yaptıkları çalışmada mezuniyet öncesi hemşirelik öğrencilerinin, yeni mezun hemşirelerin, kayıtlı hemşirelerin ve hemşire mentorlarının farklı kültürel yeterliliğe sahip olduğunu bulmuşlardır (Lin, Guo, Chen, Liao ve Chang, 2021). Osmancevic vd. (2023) Avusturya'da yaptıkları çalışmada hemşirelerin kültürel yeterlilik düzeyleri orta ile yüksek olarak bulunurken, kültürel yeterliliği yaş, eğitim düzeyleri, kültürel eğitim, kendi algıladıkları kültürel yeterlilik düzeyi önemli ölçüde etkilediğini saptamışlardır (Osmancevic, Großschädl ve Lohrmann, 2023).

Karatay vd. (2016) çalışmasında Türk hemşirelik öğrencilerinin kültürel olarak kendilerinden farklı hastalara bakım verme konusunda kültürel engeller, kültürel kolaylaştırıcılar ve kültürel açıdan hassas eylemler gibi faktörler olduğunu belirtmişlerdir (Karatay, Bowers, Karadağ ve Demir, 2016). Yılmaz vd. (2017) çalışmalarında hemşirelerin dil engeli, hastaların eğitim düzeyi, sağlık-hastalık ve dini inançlar ile ilgili konularda kültürel sorunlar yaşadıklarını belirlemişlerdir. Hemşirelerin kültürel duyarlılık düzeylerini lisans ve lisansüstü eğitim, kültürel bakım konusunda eğitim ve ders alma olumlu etkilemiştir (Yılmaz, Toksoy, Direk, Bezirgan ve Boylu, 2017).

Tanrıverdi vd. (2019) çalışmalarında göre daha çok yabancı uyruklu hastalara bakım veren hemşirelerin kültürel duyarlılık ve kültürel farkındalık düzeyleri, daha çok yerel hastalara bakım veren hemşirelere göre yüksek bulunmuştur (Tanrıverdi, Karabuğa, Gürsoy, Erdem ve Gülyenli, 2019).

### 3. HALK SAĞLIĞI HEMŞİRELİĞİ VE KÜLTÜREL YETERLİLİK

Halk sağlığı hemşireliği, sağlık belirleyicileri doğrultusunda toplumun sağlığının korunması, geliştirilmesine odaklanan bir hemşirelik dalıdır. Halk sağlığı hemşireliğinin temelinde toplumsal eşitlik, sosyal adalet, toplumun katılımı, evrensellik ve sunulan hizmetlerin koşulları yer alır (Dağhan, 2017). Halk sağlığı hemşirelerinin toplumun tümüne yönelik hizmeti nedeniyle farklı kültürel bireylerle sürekli etkileşim içindedir. Bu bağlamda çok kültürlü toplumun sağlık ihtiyaçlarını karşılamak için kültürel çeşitliliğe odaklanan halk sağlığı hizmetlerinin sağlanmasında önemli görevleri bulunmaktadır (Chang, Yang ve Kuo, 2013). Giderek çok kültürlü bir toplumda, halk sağlığı hemşirelerinin kültürel yeterliliği, kültürel olarak uyumlu bakım için esastır. Yapılan bir çalışma öz yeterliliği ve kültürel yeterlilik eğitimi yüksek olan halk sağlığı hemşirelerinin yüksek kültürel yeterliliğe sahip olduğunu göstermiştir (Han ve Jeong, 2023). Başka bir çalışmada birinci basamak sağlık çalışanlarının kültürel yeterliliği orta düzeyde bulunmuştur. Otuz beş yaş altında olanların, bekar olanların, çalışma süresi daha az olanların, farklı etnik gruptan akrabası olanların, farklı kültür-dinleri merak edenlerin, kültürel yeterliliği geliştirmeye yönelik eğitim alanların ve kültürleri konu alan filmleri izleyenlerin kültürel yeterliliği daha yüksek bulunmuştur. Çocuğu olanların kültürel yeterlilik becerileri daha yüksek bulunmuştur (Yılmaz ve Tanrıverdi, 2023). Korede yapılan nitel bir çalışmada, halk sağlığı hemşireleri göçmenlerin sağlık kararlarında özerkliğe ve sağlık davranışlarına ilişkin farkındalığa sahip olmadıklarını, iletişim kurmada ve güvene dayalı ilişkiler kurmada zorluklar yaşadıklarını, ulaştırılması zor ve gözden kaçırılması kolay göçmenlere sağlık bakım programlarının sürekliliğindeki eksiklik ve yetersiz insan ve malzeme kaynaklarına sahip olduklarını belirttiler (Chae, Lee, Asami ve Kim, 2018). Çetin ve Savaş (2022) çalışmalarında hemşirelerin beyin göçüne yönelik tutumlarının orta düzeyde, kültürel farkındalıklarının düşük, yabancı düşmanı tutumlarının ise yüksek olduğunu belirlemiştir (Çetin ve Savaş, 2023).



## 4. TOPLUM TEMELLİ KÜLTÜREL YETERLİ YAKLAŞIM

### 1. Leininger'in Gündoğumu Modeli

Bu modelde kültürün hemşirelik bilgi ve uygulamasında eksik olmasından yola çıkarak geliştirmiştir. Modeldeki amaç kültürel uyumlu hemşirelik bakım uygulamalarını sağlamaktır. Model bir kültürüm içindeki sağlık bakım alıcılarının sağlık durumlarının nasıl etkilendiğini ve modelin bileşenlerinin nasıl çalıştığını açıklar. Model çevresel koşullar, inanç, kültür, etnografya, dil, cinsiyet, sosyal yapılanma, politika, teknoloji, sınıf ırkçılık, ekonomi, akrabalık, filozofi gibi sağlık ve bakımı etkileyecek çok etmenli bileşenlerden oluşur. Tüm dünyada 1960'da kullanılmaya başlayan model teknolojik, dini, felsefi, akrabalık ve sosyal etmenleri, kültürel değerler ve yaşam tarzı, politik ve yasal, ekonomik ve sosyal faktörleri içerir (Hotun Şahin vd, 2009; Tanrıverdi ve Gülyenli, 2021).

### 2. Giger ve Davidhizar'sın "Kültürlerarası Değerlendirme Modeli"

Giger ve Davidhizar'sın modeli, 1988 yılında geliştirilmiş ve 1990 yılında yayınlanmıştır. Kültürel farklılığı olan bireyleri değerlendirmede ve sağlık bakımı vermede, üniversite eğitimi gören öğrenci hemşirelerin ihtiyaçlarını karşılanması amacıyla geliştirilmiştir (Hotun Şahin vd, 2009; Tanrıverdi ve Gülyenli, 2021). Modelde birey eşsiz kabul edilip; iletişim, yakınlık/uzaklık, zaman, sosyal organizasyon, çevresel kontrol ve biyolojik değişkenler olmak üzere altı kültürel boyuta göre değerlendirilir (Tanrıverdi ve Gülyenli, 2021).

### 3. Purnell'in Kültürel Yeterlilik Modeli

Model 1995' de öğrenci hemşireler için kliniği değerlendirme aracı olarak Purnell tarafından geliştirilmiştir. Sonradan modele bir şema, metaparadigma içeriği ve kültürel yeterlilik ölçeği eklenmiştir. Model birçok dile çevrilerek halen kullanılmaktadır. Model farklı alanlarda kullanılabileceği gibi hemşirelik uygulama, eğitim, yönetim ve araştırma gibi alanlarında kullanılabilecek özelliindedir (Tortumluoğlu, 2004).

Kültürel yeterlilik modeli; kültür ve günlük hayatın anlamına odaklı olup, sağlık, sağlığı geliştirme ve hastalık süresinde, bireylerin durumu hakkında kültürel anlaşılmayı geliştirmek için oluşturulan etnografik bir modeldir (Tanrıverdi ve Gülyenli, 2021; Tortumluoğlu, 2004).

### 4. Çevre Odaklı Kültürel Yeterlilik Modeli (ÇOKYM)

ÇOKYM, kültürel yeterlilik sürecinin; hemşire, sağlık kuruluşu ve sağlıklı/hasta birey açısından çıktılarının ve sonuçlarının anlaşılmasına farklı bir açıdan ortaya koymak amacıyla geliştirilmiştir (Tanrıverdi ve Gülyenli, 2021). Model kültürel yeterliliği doğumla başlayıp ölüme kadar devam eden bir süreç olarak ele almıştır. Model, hemşirelerin kültürel yeterlilik sürecinin mesleki eğitimden önce doğumla başladığını ve ölüme kadar devam ettiğinin temel

almaktadır Hemşire çocukluktan başlayan bu süreçte kültürleme, kültürleşme gibi birçok süreci deneyimlemekte ve kültürel nitelikler kazanmaktadır. Hemşire kazandığı olumlu niteliklerle yeterli bir bireye, olumsuz niteliklerle yetersiz bir bireye dönüşmektedir. Model, hemşire bu farkındalığa ancak başka kültürlerden bireylerle karşılaştığında fark edebileceğini belirtmektedir (Tanrıverdi ve Gülyenli, 2021).

## 5. SONUÇ

Toplumlar giderek kültürel olarak çeşitleniyor ve hemşirelerin farklı kültürlerden gelen bireylere bakım sağlamak için kültürel olarak hazır olmaları gerekliliği ortaya çıkıyor. Toplumlarda artan kültürel çeşitlilik içinde hemşireler bireylerin sağlık ve hastalıkla ilgili süreçleri nasıl algıladığını ve bunun sağlık durumlarına nasıl yansıdığını farkında olması için kültürel yeterliliği önemli hale gelmektedir. Hemşire ve hemşirelik öğrencilerinin kültürel yeterliliğini artırabilmek için sürekli eğitim, kurslar, geliştirilmesi planlanmalıdır.

## KAYNAKÇA

- Antón-Solanas, I., Tambo-Lizalde, E., Hamam-Alcober, N., Vanceulebroeck, V., Dehaes, S., Kalkan, I., Kömürçü, N., Coelho, M., Coelho, T., Casa Nova, A., Cordeiro, R., Sagarra-Romero, L., Subirón-Valera, A. B., & Huércanos-Esparza, I. (2021). Nursing students' experience of learning cultural competence. *PloS one*, 16(12), e0259802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259802>.
- Betancourt, J. R., Corbett, J., Bondaryk, M. R. (2014). Addressing disparities and achieving equity: cultural competence, ethics, and health-care transformation. *Chest*, 145(1), 143-148. <https://doi.org/10.1378/chest.13-0634>.
- Cai, D., Kunaviktikul, W., Klunklin, A., Sripusanapan, A., Avant, P. K. (2017). Identifying the essential components of cultural competence in a Chinese nursing context: A qualitative study. *Nursing & Health Sciences*, 19(2), 157-162. <https://doi.org/10.1111/nhs.12308>.
- Campinha-Bacote, J. (2002). The process of cultural competence in the delivery of healthcare services: A model of care. *Journal of Transcultural Nursing*, 13(3), 181-184. <https://doi.org/10.1177/10459602013003003>.
- Červený, M., Kratochvílová, I., Hellerová, V., Tóthová, V. (2022). Methods of increasing cultural competence in nurses working in clinical practice: A scoping review of literature 2011–2021. *Frontiers in Psychology*, 13, 936181.
- Chae D, Lee J, Asami K, Kim H. (2018). Experience of migrant care and needs for cultural competence training among public health workers in Korea. *Public Health Nursing*, (3):211-219. doi: 10.1111/phn.12390. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29424104.
- Chang, H. Y., Yang, Y. M., Kuo, Y. L. (2013). Cultural sensitivity and related factors among community health nurses. *Journal of Nursing Research*, 21(1), 67-73.
- Cross, T. L. (1989). Towards a culturally competent system of care: A monograph on effective services for minority children who are severely emotionally disturbed.
- Curtis, E., Jones, R., Tipene-Leach, D., Walker, C., Loring, B., Paine, S. J., Reid, P. (2019). Why cultural safety rather than cultural competency is required to achieve health equity: a literature review and recommended definition. *International Journal for Equity in Health*, 18(1), 1-17. <https://doi.org/10.1186/s12939-019-1082-3>.
- Çetin, Y., Savaş, M. (2023). Does the cultural awareness of nurses affect brain drain and xenophobia? *Journal of Advanced Nursing*. <https://doi.org/10.1111/jan.15702>.
- Dağhan, Ş. (2017). “Halk Sağlığı Hemşireliği Felsefesiyle Hemşire Olmak” Anlamı Nedir? *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 10(2), 107-112.
- Domenech Rodríguez, M. M., Reveles, A. K., Litson, K., Patterson, C. A., Vázquez, A. L. (2022). Development of the awareness, skills, knowledge: General (ASK-G) scale for measuring cultural competence in the general population. *Plos one*,

- 17(9), e0274505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274505>.
- Giger, J. N., Davidhizar, R. (2002). The Giger and Davidhizar transcultural assessment model. *Journal of Transcultural Nursing*, 13(3), 185-188. <https://doi.org/10.1177/1045960201300300>.
- Gözüm, S., Tuzcu, A., Kirca, N. (2016). Validity and reliability of the Turkish version of the Nurse Cultural Competence Scale. *Journal of Transcultural Nursing*, 27(5), 487-495. <https://doi.org/10.1177/1043659615582089>.
- Gray, D. P., Thomas, D. J. (2006). Critical reflections on culture in nursing. *Journal of Cultural Diversity*, 13(2), 76.
- Han, YR., Jeong, YW. (2023). The moderating effect of cultural competence educational needs on the relationship between transcultural self-efficacy and cultural competence in Korean public health nurses. *BMC Nursing*, 22, 103. <https://doi.org/10.1186/s12912-023-01253-5>.
- Hofstede, G. *Culture's Consequences: International differences in work-related values - geert hofstede - Google Kitaplar*. Newbury Park, London and New Delhi; 1984, s: 7-121. [https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=Cayp\\_Um4O9g-C&oi=fnd&pg=PA13&dq=Hofstede,+G.+\(1980\).+Culture's+Consequences:+International+Differences+In+Work+Related+Values+\(Abridged\).+Beverly+Hills+CA:+Sage+Publications.&ots=V4GCAzTLM2&sig=4GrcYLV](https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=Cayp_Um4O9g-C&oi=fnd&pg=PA13&dq=Hofstede,+G.+(1980).+Culture's+Consequences:+International+Differences+In+Work+Related+Values+(Abridged).+Beverly+Hills+CA:+Sage+Publications.&ots=V4GCAzTLM2&sig=4GrcYLV) adresinden alındı.
- Hotun Şahin, N., Onat Bayram, G., Avcı, D. (2009). Kültürlere duyarlı yaklaşım: transkültürel hemşirelik. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 6(1), 2-7.
- Jongen, C., McCalman, J., Bainbridge, R. (2018). Health workforce cultural competency interventions: a systematic scoping review. *BMC Health Services Research*, 18, 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3001-5>.
- Karatay, G., Bowers, B., Karadağ, E. B., Demir, M. C. (2016). Cultural perceptions and clinical experiences of nursing students in Eastern Turkey. *International nursing review*, 63(4), 547-554.
- Kim-Godwin, Y. S., Clarke, P. N., Barton, L. (2001). A model for the delivery of culturally competent community care. *Journal of Advanced Nursing*, 35(6), 918-925. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2001.01929.x>.
- Leininger MM, McFarland MR. *Transcultural nursing: concepts, theories, research and practice*. (M. M. Leininger & M. R. McFarland, Eds.) (3rd ed.). McGraw-Hill, Medical Pub. Division. New York; 2002, s: 1-621.
- Lin, H. L., Guo, J. L., Chen, H. J., Liao, L. L., Chang, L. C. (2021). Cultural competence among pre-graduate nursing students, new graduate nurses, nurse mentors, and registered nurses: A comparative descriptive study. *Nurse Education Today*, 97, 104701. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2020.104701>.
- Osmancevic, S., Großschädl, F., Lohrmann, C. (2023). Cultural competence among nursing students and nurses working in acute care settings: a cross-sectional study. *BMC Health Services Research*, 23(1), 1-7.

- Papadopoulos R, Lay M, Lees S, Gebrehiwot A. (2003). The impact of migration on health beliefs and behaviours: the case of Ethiopian refugees in the UK. *Contemporary Nurse: A Journal for the Australian Nursing Profession*, 15(3): 210–221. <https://doi.org/10.5172/conu.15.3.210>.
- Ramos-Roure, F., Feijoo-Cid, M., Manresa-Dominguez, J. M., Segura-Bernal, J., García-Sierra, R., Fernández-Cano, M. I., Toran-Monserrat, P. (2021). Intercultural communication between long-stay immigrants and Catalan primary care nurses: A qualitative approach to rebalancing power. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18(6), 2851. <https://doi.org/10.3390/ijerph18062851>.
- Rowan, M. S., Rukholm, E., Bourque-Bearskin, L., Baker, C., Voyageur, E., Robitaille, A. (2013). Cultural competence and cultural safety in Canadian schools of nursing: A mixed methods study. *International Journal of Nursing Education Scholarship*, 10(1), 1-10.
- Sharifi, N., Adib-Hajbaghery, M., Najafi, M. (2019). Cultural competence in nursing: A concept analysis. *International Journal of Nursing Studies* 99, 103386. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103386>.
- Savaş, M. (2019). Adıyaman İl Merkezinde Birinci ve İkinci Basamak Sağlık Kurumlarında Görev Yapan Sağlık Çalışanlarının Kültürel Yeterlilik Düzeylerinin Karşılaştırılması (Yüksek Lisans Tezi). Akdeniz Üniversitesi, Antalya. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp.571535>.
- Seviğ Ü, Tanrıverdi G. (2012). *Kültürlerarası Hemşirelik*. (Ü. Seviğ & G. Tanrıverdi, Eds.) (1st ed.). İstanbul: İstnabul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti. İstanbul.
- World Migration Report, 2022. McAuliffe, M., & Triandafyllidou, A. (EDS.), 2021. World Migration Report, 2022, International Organization for Migration (IOM), GENEVA. 08 Haziran 2023 tarihinde <https://publications.iom.int/boks/world-migration-report-2022> adresinden alındı.
- Tanrıverdi, G., Karabuğa, H. Y., Gürsoy, M. Y., Erdem, Ö., Gülyenli, N. (2019). Farklı hasta profiline bakım veren iki hemşire grubunun kültürel duyarlılık ve farkındalıklarının karşılaştırılması. *Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 1(2), 26-37.
- Tanrıverdi, G., Gülyenli, N. (2021). Toplum Temelli Kültürlerarası Hemşirelik, Ö. Erkin, A. Kalkım, İ. Göl içinde, *Halk Sağlığı Hemşireliği* (323-348) Antalya, Çukurova Nobel Tıp Kitabevi.
- Tortumluoğlu, G. (2004). Transkültürel hemşirelik ve kültürel bakım modeli örnekleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 8(2).
- Türk İstatistik Kurumu (TÜİK), Nüfus ve Konut Sayımı, 2022. 8 Haziran 2023 tarihinde <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Population-and-Housing-Census-202145866> adresinden alındı.
- Türk Dil Kurumu, 2023. 08. Haziran. 2023 tarihinde <https://sozluk.gov.tr/> adresinden alındı.
- Yılmaz, M., Toksoy, S., Direk, Z. D., Bezirgan, S., Boylu, M. (2017). Cultural sensiti-

vity among clinical nurses: A descriptive study. *Journal of Nursing Scholarship*, 49(2), 153-161.

Yılmaz, H.E., Tanrıverdi, G. (2023). Birinci Basmak Sağlık Çalışanlarında Kültürel Yeterlilik ve İlişkili Faktörler. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 32(1), 13-23.

# *Bölüm 17*

## **OBEZİTEDE PULMONER REHABİLİTASYON YAKLAŞIMLARI**

*Menekşe ŞAFAK<sup>1</sup>*

*Zeliha BAŞKURT<sup>2</sup>*

1 Arş. Gör. Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü ORCID ID: 0000-0001-7402-4425

2 Prof. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü ORCID ID: 0000- 0001- 7488- 9242

## OBEZİTE

Obezite, gelişmiş ülkeler başta olmak üzere dünyada prevalansı her geçen gün artan bir sağlık problemidir (Ersoy ve Çakır, 2007). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise obeziteyi, insan sağlığını olumsuz etkileyecek düzeyde vücutta yağ miktarı artışı olarak tanımlamıştır. Obezitenin belirlenmesinde çok sayıda yöntem olmasına rağmen, sınıflamada sıklıkla vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçümü kullanılmaktadır. VKİ, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi yöntemi ile hesaplanır ve birimi  $\text{kg}/\text{m}^2$ 'dir (Dwivedi vd., 2020). Dünya Sağlık Örgütü ve Ulusal Sağlık Enstitüleri, fazla kiloyu "25,0 ila 29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  arasında"; obeziteyi de "30,0  $\text{kg}/\text{m}^2$ 'den; morbid obeziteyi 40,0  $\text{kg}/\text{m}^2$ 'den yüksek vücut kütle indeksine sahip olmak" şeklinde sınıflandırmaktadır (Nguyen ve El-Serag, 2010).

Obezite gelişmiş ülkeler için oldukça önemli bir sağlık sorunudur ve obezitenin de birçok sağlık sorunu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü hızla artış gösteren obeziteye dikkat çekmek amacıyla, obeziteyi "global salgın" olarak tanımlamıştır. Obezite salgını ve bu salgının neden olduğu komplikasyonlar yılda 2.8 milyon kişinin hayatını kaybetmesine neden olmaktadır (Özdemir ve Topics, 2016). Obezite global bir problem olarak görülüp en hızlı şekilde önlem alınmalı ve koruyucu sağlık politikalarına gereken önem verilmelidir (Özdemir ve Topics, 2016).

Obezite birçok hastalığın oluşumu, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin düşmesi ve ölüm hızlarının artışı ile ilişkilendirilmektedir. Obezite uyku-apne sendromu, astım, hipertansiyon, inme, depresyon, gut, osteoartrit, tip 2 diyabet, bazı kanserler ve kas iskelet sistemi hastalıklarını içeren çok sayıda hastalığın gelişmesini önemli ölçüde arttırmaktadır. Psikolojik ve psikososyal sorunları da şiddetlendirmektedir (Kokino vd., 2006; Kurt, 2019).

### Obezitenin Pulmoner Sisteme Etkileri

Birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan obezitenin etkilediği sistemlerden biri de solunum sistemidir. Obezite kişinin solunum sistemleri etkilediği gibi obstrüktif uyku apne sendromu, obezite hipoventilasyon sendromu, astım, pulmoner hipertansiyon, aspirasyon pnömonisi, nefes darlığı ve akut respiratuar distress sendromu gibi hastalıklar için temel risk faktörlerinden biridir. KOAH ile obezite arasında giderek artan güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiş çalışmalar vardır (Zammit vd., 2010). Obezite, farklı fizyopatolojik mekanizmalar ile pulmoner fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkiler göstererek hastaların egzersiz kapasitelerini azaltır, solunum yetmezliği risklerini artırmaktadır. Obezite akciğerlerin, göğüs duvarının ve tüm solunum sisteminin uyumunu azaltmakta ve hırıltılı solunum, nefes darlığı ve ortopne gibi semptomların gelişmesine neden olmaktadır (Tablo 1) (Gabani ve Raval, 2020).



**Tablo 1.** Egzersiz performansını potansiyel olarak etkileyen obezite ile ilişkili patofizyolojik değişiklikler (Dreher ve Kabitz, 2012)

	Dinlenmede	Egzersiz sırasında	Literatürdeki kanıt düzeyi
<b>Solunum paterni, komplians ve akciğer volümleri</b>			
Tidal volüm	↓	↓	Güçlü
Solunum frekansı	↑↑	↑	Güçlü
Dakika ventilasyonu	↑	↓	Güçlü
Respiratuar sistem kompliansı (total)	↓↓	-	Güçlü
Ekspiratuar akış limitasyonu	↔	↑↑	Orta- Güçlü
Havayolu direnci	↑	↑	Orta- Güçlü
TLC, VC, FEV <sub>1</sub> , RV	↔ ve ↓	-	Güçlü
<b>Oksijenasyon, ventilasyon ve gaz değişimi</b>			
PaO <sub>2</sub>	↔ ve ↓	↔ ve ↓	Orta
Alveolar-arterial oksijen farkı	↑↑↑	↑↑ ve ↑	Güçlü
Difüzyon kapasitesi	↔ ve ↓	↔ ve ↓	Orta
PaCO <sub>2</sub>	↔ ve ↑	↔ ve ↑	Orta
Oksijen uptake	↑	↑	Güçlü
Pik oksijen uptake	-	↔	Güçlü
Maksimal yüklenme	-	↓	Orta
<b>Respiratuar ve ekstremite kas fonksiyonu</b>			
Respiratuar kas kuvveti	↓	-	Zayıf-Orta
Respiratuar kapasite	↓	-	Zayıf
Solunum işi	↑	↑↑	Zayıf-Orta
Ekstremitte kas kuvveti	↔ ve ↑	-	Zayıf
Oksidatif kas performansı	↓	↓↓	Zayıf
<b>Psikolojik durum ve dispne</b>			
Depresyon	↑	-	Orta
Yaşam kalitesi	↓	-	Zayıf-Orta
Dispne	↔ ve ↑	↑ ve ↑↑	Güçlü

FEV<sub>1</sub>, zorlu vital kapasite; -, data bulunamadı; PaCO<sub>2</sub>, parsiyal karbon-dioksit basıncı; PaO<sub>2</sub>, parsiyal oksijen basıncı; RV, rezidüel volüm; TLC, total akciğer kapasitesi; VC, vital kapasite; sağlıklı normal ağırlıklı kontrollere göre ↑, kısmen, ↑↑, orta derecede, ↑↑↑, güçlü artış; sağlıklı normal ağırlıklı kontrollere göre ↓, kısmen, ↓↓, orta derecede, ↓↓↓, güçlü azalma; ↔, sağlıklı normal ağırlıklı kontrollere göre değişiklik yok

### Santral ve Periferik Obezitenin Pulmoner Sisteme Etkileri

Santral ve periferik obezite olmak üzere genel popülasyonda iki farklı obezite paterni tanınmaktadır. Santral obezite, göğüs ön duvarı, karın ön duvarı ve iç organlarda yağ dokusu artışı ile erkeklerde daha yaygındır. Abdominal obezite, kötüleşen akciğer fonksiyonu ve solunum semptomları ile ilişkilidir. Bel çevresi üzerine odaklanan çalışmalar, yüksek bel-kalça oranı ve karın yükseklığının, akciğer fonksiyon bozukluğu ile yüksek korelasyona sahip olduğu

nu göstermiştir (Wannamethee vd., 2005). Periferik obezite ise, deri altı dokusunda periferik olarak yerleşmiş adipozite ile kadınlarda erkeklerden daha yaygındır. Periferik obezite, daha az tıbbi komplikasyon ve daha iyi akciğer fonksiyonu ile ilişkilidir (Zammit vd., 2010).

Obeziteye bağlı göğüs ön duvarındaki aşırı ağırlık, solunum işinde ve hava yolu direncinde artışla birlikte göğüs duvarı kompliyansını ve solunum kası dayanıklılığını azaltmaktadır. Ayrıca karın ön duvarında ve karın içi visseral dokuda yağ dokusu birikmesi diyafram hareketini engeller, inspirasyon sırasında bazal akciğer genişlemesini azaltır ve periferik akciğer ünitelerinin kapanmasıyla ventilasyon-perfüzyon anormalliklerine ve arteriyel hipoksemiye neden olur (Wannamethee vd., 2005). Bu değişiklikler, obez bireylerde, özellikle uyku sırasında ve anestezi sırasında perioperatif olarak eforla ve sırtüstü pozisyonda solunum problemlerinin yaygınlığında artışa katkıda bulunur. Özellikle akciğer hacimlerinde değişiklik sadece morbid obezlerde görülmeyip aynı zamanda normalden bir miktar fazla kilosunu olan kadınlarda da görülmektedir. VKİ, tek başına yağ kütlelerinin (FM) vücutta dağılımı hakkında yeterli bilgi sağlamaz (Wannamethee vd., 2005). Yağ birikiminin yeri, obezitenin solunum sistemi mekaniği üzerindeki etkisinin belirlenmesinde oldukça önemlidir (Zammit vd., 2010).

### **Obezite ve Respiratuar Mekanikler**

Mediastinal alan, boyun, üst hava yolları ile abdominal ve torasik boşlukta yağ hücrelerinin birikimi akciğer ve göğüs duvarının mekanik özelliklerini büyük ölçüde etkilemektedir (Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2009). Kilo alımı ve artan VKİ, spirometride daha kısıtlayıcı bir ventilasyon paterni ile yansıtılan akciğer hacimlerindeki düşüşlerle ilişkilidir. Kesitsel çalışmalar, VKİ'deki bir artışın, 1 saniyede zorlu ekspiratuar hacmi (FEV1), zorlu vital kapasiteyi (FVC), fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRK) ve ekspiratuar rezerv hacmini (ERV) düşürdüğünü göstermiştir. Yağ birikimi özellikle diyafragmanın yukarı pozisyonda kalmasına ve böylece aşağı doğru hareketini engelleyerek diyafragmanın total hareketliliğinin kısıtlanmasına, plevral basıncın artmasına ve FRK azalmasına neden olur (Peters vd., 2018; Watson et al., 2010). Torasik veya abdominal bölgelerdeki lokalize yağ birikintileri göğüs duvarının genişlemesini engelleyerek alveolar hipoventilasyona, solunum kaslarına daha fazla dirence, solunum kaslarının zayıflığa yatkınlığına, akciğer hacmi ve kapasitesinde azalmaya neden olabilmektedir (Martinelli vd., 2019; Salome vd., 2010).

Obezlerde FRK'nın azalmasının en önemli nedeni olarak ekspiratuar rezerv volümünün (ERV) azalması gösterilmektedir. Vücut kitle indeksi değeri arttıkça ERV azalmakta ve özellikle vücut kitle indeksi değerinin 25 kg/m<sup>2</sup> 'den fazla olması ERV'nin normal sınırlarının altına inmesine neden olmaktadır (Jones ve Nzekwu, 2006). Fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalma ise; aşırı kilolularda %10, obezlerde %22 ve ciddi obezlerde %33 kadardır (Peters

vd., 2018; Watson vd., 2010). FRK ve ERV değerlerinin azalmasına rağmen genellikle total akciğer kapasitesinde (TLC) ve rezidüel volümde belirgin bir değişiklik görülmemektedir (Jones ve Nzekwu, 2006; Peters vd., 2018). Solunum yetersizliği açısından, obez hastalar azalmış bir ekspiratuar rezerv hacmi ve azalmış bir fonksiyonel rezidüel kapasite ile yaşamaktadır. Özellikle, düşük fonksiyonel rezidüel kapasite, hem ekspiratuar akım sınırlaması (EFL) hem de küçük hava yolu kapanması riskini artırmaktadır. Bu nedenle, sağlıklı obez bireylerde tidal solunum sırasında ekspiratuar akış sınırlı olabilmekte ve bu durum, sırtüstü pozisyondayken daha da belirgin olabilmektedir. Fonksiyonel rezidüel kapasite açısından, hasta oturma pozisyonundan sırtüstü pozisyona geçtiğinde artması gerekliliği nedeniyle oluşan bu temel fizyolojik prensip önem arz etmektedir. EFL ve hava yolu kapanmasının bir sonucu olarak, akciğerlerin bazı bölgelerinin yeterince havalanamaması ile aşırı perfüze olması, bir ventilasyon / perfüzyon dengesizliğine neden olabilmektedir (Dixon ve Peters, 2018; Gabani ve Raval, 2020).

### **Obezitenin Pulmoner Fonksiyonlar ve Metabolik Sisteme Etkileri**

Kilo alımı ile FEV1 ve FVC değerlerinde belirgin bir değişiklik olmamakla birlikte morbid obezlerde ve bel kalça oranı yüksek kişilerde bu değerlerde azalma gözlenmektedir. FEV1 ve VKİ arasındaki ilişki basit değildir; FEV1, FVC veya ERV'den çok daha düşük bir oranda azalmaktadır. Ayrıca obezlerde FEV1/FVC oranının korunduğu bildirilmektedir (Littleton, 2012; Turgut ve Erdal, 2018). Obezite, düşük FVC ve yüksek FEV1 / FVC oranı ile obstrüktif hastalıklara göre daha çok restriktif akciğer ventilatör defekti ile ilişkilidir (Zammit vd., 2010). Özellikle abdominal obezite, FEV1 ve FVC için akciğer fonksiyonu bozukluğunun bir göstergesidir. Obezite ile FVC arasında, kısıtlayıcı bir solunum bozukluğuna işaret eden ters bir ilişki vardır, çünkü abdominal yağ diyaframın inişini engeller ve kostaların hareketini ve torasik uyumu azaltarak kanın torasik kompartmana yeniden dağılımına yol açmaktadır (Martinelli vd., 2019; Wehrmeister vd., 2012).

Morbid obezlerde ( $VKİ \geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) solunum sayısının, sağlıklı kişilere göre daha yüksek (10-12/dk'ya karşı 15.3-21/dk) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, obezlerde tidal volümün (TV) belirgin şekilde azaldığı ifade edilmiştir. Obezlerde tidal volümün azalmasına karşın solunum sayısının da artması, dakika ventilasyonunun arttığını göstermektedir. Solunum sayısındaki artış literatürde inspirasyon zamanının mı, ekspirasyon zamanının mı ya da hem inspirasyon hem de ekspirasyon zamanının azaldığına dair çelişkiler olmasına karşın solunumun evrelerinin zamanlamasındaki değişime bağlanmaktadır (Chlif vd., 2009; Turgut ve Erdal, 2018).

Abdominal obezite ve zayıf akciğer fonksiyonu, metabolik hastalığa ve sağlığın bozulmasına katkıda bulunabilecek düşük dereceli bir inflamatuvar durumla ilişkilidir. Artmış interlökün seviyeleri 6 ve 8 (IL-6 ve IL-8), tümör

nekroz faktörü  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C-reaktif protein (CRP), leptin ve insülin duyarlılığını düzenlemeye yardımcı olan daha düşük adiponektin seviyeleri gözlenmiştir. Adipoz doku günümüzde obezite ve hipoksemi ile tetiklenen sistemik inflamasyonu etkileyen adipositokinlerin salımı ile birlikte bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (Franssen vd., 2008; Zammit vd., 2010).

### **Obezite ve Respiratuar Semptomlar**

Aşırı kilolu ve obez bireylerin, gösterilebilir akciğer hastalığı olmasa bile, normal vücut kitle indeksine sahip kişilere göre solunum semptomlarına sahip olma olasılığı daha yüksektir. Çalışmalarda, zayıf bireylere kıyasla obezlerde, istirahat ve efor sırasında bildirilen dispne ve hırıltılı solunumda artış olduğu gösterilmiştir (Babb vd., 2008). Ayrıca çalışmalar obezitede artan dispne hissini ventilasyon sırasında artan oksijen talebiyle ilişkili olduğunu ve bunun da eforla daha da kötüleştiğini göstermektedir (Zammit vd., 2010). Solunum kas fonksiyonunun obezitede, KOAH gibi kronik solunum yolu hastalığında görülene benzer bir modelde kötüleştiği gösterilmiştir. Bu durum aynı zamanda genel yağsız kütle (kas kütlelerinin) azalmasıyla da ilişkili olabilir. Bu eksiklik, ventilasyon için gerekli ek oksijen ihtiyacına katkıda bulunabilmekte ve obez hastalarda nefes darlığı hissini artırabilmektedir (Laghi vd., 2003; Zammit vd., 2010).

Obezitenin akciğerler üzerindeki genel etkisinin yanı sıra solunum sistemi ile ilgili en önemli klinik problemler; obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), obezite hipoventilasyon sendromu (OHS), astım ve KOAH olarak sınıflandırılabilir (Turgut ve Erdal, 2018).

### **Obezite ve Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu**

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), sıklığı obezite salgını ile ilişkili olarak giderek artmakta olan ve en sık görülen uyku bozukluğudur. OUAS, uykuda üst hava yollarında tekrarlayıcı kısmi ya da tam obstrüksiyonlar sonucunda gelişen, desatürasyon ve arousal atakları ile izlenen ciddi bir uyku bozukluğudur. OUAS'lu hastaların yaklaşık %13'ünde gündüz hiperkapnisi görülmektedir (Turgut ve Erdal, 2018). Risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite, üst solunum yollarının anatomik bozuklukları ve genetik yatkınlık yer almaktadır. Obezite OUAS'ın oluşmasındaki temel risk faktörü olmakla beraber VKİ arttıkça OUAS görülme sıklığı da artmaktadır. Daha önceki yıllarda OUAS'nin obeziteyi kötüleştirdiği düşünülürken son çalışmalar, OUAS tedavisinin kilo kaybından ziyade kilo alımı ile ilişkili olduğunu ve obezitenin OUAS üzerinde nedensel bir etkisinin olduğunu göstermektedir (Draeger vd., 2015; Turgut ve Erdal, 2018).

Obezite, boyun ve özellikle farenks çevresinde adipoz dokunun artmasıyla üst hava yolunu daraltmakta ve hava yolu kapanma eğilimini arttırmaktadır. Özellikle santral obezite ile görülen vital kapasitenin azalması, farenks üze-

rinde aşağı doğru genişletici kuvveti de azaltarak farenksin kapanabilirliğini arttırmaktadır (Ayık vd., 2011).

### **Obezite ve Obezite Hipoventilasyon Sendromu**

Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS), genel olarak, obstrüktif veya restriktif patolojisi veya santral hipoventilasyonu gibi diğer hipoventilasyon nedenleri olmaksızın, obezite (beden kitle indeksi  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), gündüz hiperkapnisi (PaCO<sub>2</sub> > 45 mm Hg) ve uykuda solunum bozukluğu ile karakterize bir durum olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın gelişimi multifaktöriyel olup, hormonal regülasyondaki ve solunum fonksiyonundaki bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Pickwickian sendromu olarak da bilinmektedir (Düşgün, 2019; Olson ve Zwillich, 2005).

Hastalığın karakteristik semptomları; yüksek sesle horlama, sabah baş ağrısı, gece apne nedeniyle boğulma hissi ve gündüz aşırı uyku halidir (Mokhlesi vd., 2008). Bu olgularda solunum mekaniği, pulmoner gaz değişimi, solunum kontrolü, solunum kas performansı, akciğer fonksiyonları ve egzersiz kapasitesi olumsuz yönde etkilenmektedir (Düşgün, 2019). Obezite hipoventilasyon sendromlu kişilerde OUAS'lı kişilerden farklı olarak sıklıkla ek alt ekstremitte ödemi ve gündüz istirahat halinde desaturasyonlar saptanmaktadır (Turgut ve Erdal, 2018).

### **Obezite ve Astım**

Astım gelişimi için obezite önemli bir risk faktörü olduğu ve astımı olan hastalarda obezitenin ciddi ve kontrol edilmesi zor astıma neden olduğu bilinmektedir. Obez astımlı hastalar, obez olmayan astımlılara göre daha fazla solunumsal semptoma, daha sık ve şiddetli alevlenmelere, astım ilaçlarına azalmış yanıt ve yaşam kalitesinde daha fazla bozulmaya sahiptir. Literatürde obezite ve astım ilişkisini inceleyen çalışmalar obezitenin astım gelişimi ile nedensel bir ilişkisinin olduğunu göstermektedir (Carpaij ve Berge, 2018; Peters vd., 2018). Obezitenin temel olarak akciğerde restriksiyona yol açtığı bilinmektedir ve obezite ile gelişen restriksiyonun hava yolu çaplarını azaltarak hava yolu aşırı duyarlılığına neden olduğu düşünülmektedir. Olgu sayısının fazla olduğu çalışmalar hem astım hem de hava yolu aşırı duyarlılığı için obeziteyi risk faktörü olarak göstermiştir (Turgut ve Erdal, 2018).

Obezite astımlı hastalarda yaş, cinsiyet ve FEV1 düzeyinden bağımsız bir şekilde bozulmuş astım kontrolü ve daha sık alevlenmelerle ilişkili olduğu bilinmektedir (Carpaij ve Berge, 2018). Kronik sistemik inflamasyonun, artmış adipokin düzeylerinin, artmış oksidatif stresin ve solunum fonksiyonlarında meydana gelen değişikliklerin obezitede astım gelişimine neden olan temel mekanizmalar olduğu düşünülmektedir. Günümüzde obezlerde görülen astım hastalığının, astımın farklı bir fenotipi olduğu düşüncesi hergeçen gün yaygınlaşmaktadır (Turgut ve Erdal, 2018).

## **Obezite ve KOAH**

KOAH'da son yıllarda yayınlanan veriler obezitenin KOAH'lı hastalarda da arttığını göstermektedir (Ramachandran vd., 2008). Hem obezite hem de KOAH akciğer fonksiyonlarında bozulma ve medikal morbidite ve mortaliteyi arttırma eğiliminde olan düşük dereceli sistemik inflamasyon ile ilişkilidir. KOAH'ın erken evrelerinde aşırı kilo ve obezite, orta ve ciddi evre KOAH'da ise düşük VKİ değerleri normal popülasyona göre daha sıktır (Franssen vd., 2008). Erken evre KOAH hastalarında, obezitenin, özellikle artmış yağ kütlesi ve bel çevresi kalınlığı olanlarda daha yüksek olmakla birlikte mortalitedeki artışla pozitif ilişkisi görülmektedir (Zammit vd., 2010). KOAH'da düşük dereceli sistemik inflamasyon ve arteriyel hipoksemi nedeniyle tip 1 yavaş oksidatif liflerden, tip 2 hızlı oksidatif liflere dönüş olmakta ve kas dokusu oksidatif kapasitesinde azalma ile solunum kas performansında azalma olmaktadır (Franssen vd., 2008; Zincir, 2013).

## **OBEZİTENİN TEDAVİSİ**

Obezite tedavisindeki temel amaç, ya enerji girdisini azaltmak veya enerji çıktısını artırmak ya da her ikisini de uygulayarak sistemin enerji dengesini düzeltmek olmalıdır. Obezitenin tedavisinde sadece kilo dengesinin sağlanması değil aynı zamanda obeziteye neden olabilecek risk faktörlerinin azaltılması ve obezitenin neden olduğu komplikasyonların tedavisini de kapsamaktadır (Altundağ ve Tayfur, 2016). Obezitenin tedavisi genel olarak; diyet tedavisi, davranış tedavisi, ilaç tedavisi, fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları ve cerrahi tedavi başlıkları altında toplanmaktadır (Çayır vd., 2011).

### **Obezitede Diyet Tedavisi**

Obezitede diyet tedavisinde amaç; öncelikle kişinin ideal ağırlığına indirilmesi, daha sonra sağlıklı beslenme alışkanlığı ile bu ağırlığı veya bu ağırlığa yakın bir kiloyu korumaktır (Altundağ ve Tayfur, 2016).

### **Obezitede Davranış Değişikliği Tedavisi**

Obeziteye neden olan aşırı yemek yeme ve yetersiz fiziksel aktivite ile ilgili istenmeyen davranışları, istenen davranışlarla değiştirmek ve istenen davranışları pekiştirerek "yaşam tarzı" haline gelmesini sağlamak amacıyla uygulanan bir tedavi biçimidir (Altundağ ve Tayfur, 2016; Oğuz vd., 2016).

### **Obezitede İlaç Tedavisi**

En az üç ay süren gözetimli diyet, egzersiz ve davranış tedavisine rağmen %10 oranında ağırlık kaybı sağlanamaz ise ilaç tedavisine başlanabilmektedir. Medikal tedavide daha önceleri fentermin, L-tiroksin, fenfluramin, deksfenfluramin, denenmiş olmakla birlikte günümüzde ruhsat alan iki ilaç vardır; orlistat (Xenical) ve sibutramin (Reductil) (Çayır vd., 2011).

## Obezitede Cerrahi Tedavi

Cerrahi dışı yöntemlerle kilo kaybı sağlanamayan bireylerde yapılan cerrahi müdahale uygulamaları rekonstrüktif ve bariyatrik cerrahilerden oluşmaktadır. Bariyatrik cerrahi ile uzun süreli kalıcı kilo kaybı sağlanmakta, obezitenin metabolik etkileri azaltılarak birçok eşlik eden hastalık önlenmekte ve sağ kalım artırılmaktadır. (Çayır vd., 2011; Sağlam ve Güven, 2014). Bariyatrik cerrahileri en yaygın kullanılan obezite cerrahileri olmakla beraber, obezitenin mevcut etkilerine ek cerrahi sonrasında birçok komplikasyona neden olmaktadır (Suhaimi ve Yuliawiratman, 2020):

<p><b>Kardiyovasküler sistem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortostatik hipotansiyon ve azalmış egzersiz toleransı, azalmış kardiyak output ve oturma, ayakta durma, transferler ve fiziksel aktiviteye katılımı etkileyen istirahat taşikardisi görülmektedir.</li> </ul>
<p><b>Pulmoner sistem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortostatik pnömoni veya hipoksemiye ve fiziksel aktiviteye toleransın azalmasına neden olan atelektazi, obezite hipoventilasyon sendromunu veya uyku apnesini daha komplike hale getirebilmektedir.</li> </ul>
<p><b>Hematolojik sistem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alt ekstremitte nörolojik defisiti olmamasına rağmen derin ven trombozu ve pulmoner emboli oluşabilir çünkü abdominal kitle alt ekstremitte dolaşımını engelleyebilmekte ve kan viskozitesini değiştirebilmektedir.</li> </ul>
<p><b>Kas-iskelet sistemi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kas-iskelet sistemi güçsüzlüğüne neden olan kas atrofisi; daha uzun süre ağırlık taşınmamasına neden olur ve osteoporoz, eklem sertliği ve kötüleşen postür riskini artırmaktadır. Dik bir pozisyon almak veya buna yardımcı olmak için gereken ekstansör kasların zayıflığı özellikle endişe vericidir.</li> </ul>
<p><b>Gastrointestinal sistem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dik duruş eksikliğinden kaynaklanan kabızlık, şişkinlik hissi, abdominal rahatsızlık ve perineal bölgeye yetersiz erişim nedeniyle kişisel hijyeni zorlaştıran sahte diyare olasılığı ve basınç ülserlerinin gelişimine yatkın olan postüral staz nedeniyle genellikle reçeteli diyet planlarını karmaşıklaştırmaktadır.</li> </ul>
<p><b>Endokrin sistem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperglisemi ile bozulmuş insülin tepkisi; mide bulantısı hissine ve özofageal reflü semptomlarına yol açan gastrostaz görülebilmektedir.</li> </ul>

## Obezitede Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Tedavisi

Fizyoterapi ve rehabilitasyon açısından kilo vermeye destek için ısı uygulamaları, akupunktur, mekanik araçlar, masaj, elektrik akımları ve egzersizler yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir (Kokino vd., 2006).

Egzersiz, obezitenin önlenme ve tedavisinde oldukça önemli bir araçtır. Egzersiz programı bireye özgü planlanmalıdır. Obezitenin kontrolü için egzersiz programlarına haftada üç gün 20 dakika ile başlanmalı, daha sonra 30-60 dakikaya doğru arttırılmalı ve mümkünse haftanın her günü yapılmalıdır. Günde 100-200 kcal olmak üzere haftada ortalama 1000 kcal enerji harcayan egzersizler seçilmelidir. Etkili kilo verebilmek için fiziksel aktivite mutlaka kalori kısıtlaması ile takip edilmelidir. Büyük kas gruplarını çalıştıran 8-10 tekrarlı, 1-2 set ağırlık kaldırma egzersizleri de haftada bir-iki gün eklenmelidir. Yürüyüşler kademeli arttırılarak günlük ortalama 12.000 adıma kadar çıkılmalıdır. Uluslararası Obezite Çalışma Birliği (IASO), yetişkinlerde kronik hastalıkların önlenmesi ve sağlığın korunması için haftanın her günü en az

30 dakikalık orta derecede fiziksel aktivite yapılmasını önermektedir. Ancak bu egzersiz düzeyi, kilo verme veya verilen kilonun korunmasında yetersiz kalmaktadır. Obez bireylerin verilen kiloyu koruması için günde en az 60-90 dakika orta veya hafif şiddette; normal kişilerin obeziteden korunması için ise, günde en az 45-60 dakika orta şiddette egzersiz yapmaları gerekmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2017; Kurt, 2019).

Obezite tedavisi kilo verme girişimlerinin yanı sıra, obezitenin vücut sistemleri üzerinde oluşturduğu negatif etkilerin ve obezite ile ilişkili hastalıkların iyileştirilmesi ya da ilerlemesinin önüne geçilmesi için yukarıda bahsi geçen fizik tedavi modaliteleri ve egzersiz yaklaşımlarının yanı sıra farklı rehabilitasyon yaklaşımlarından da yararlanılmaktadır. Pulmoner rehabilitasyon uygulamaları obezitenin akciğerler üzerindeki yukarıda bahsedilmiş olan etkileriyle baş etmek için ve obezitenin cerrahi tedavisi sonrası oluşabilecek pulmoner komplikasyonların tedavisi için önemli ve etkili bir yaklaşımdır (Duymaz vd., 2020; Martinelli vd., 2019).

Pulmoner rehabilitasyon (PR) kapsamlı, multidisipliner tedavi uygulamalarını içeren yaklaşımlar bütünüdür. Avrupa Toraks Derneği (ATS)'ne göre pulmoner rehabilitasyon "doğru tanı, tedavi, duygusal eğitimi kapsayan, akciğer hastalıklarının hem psikopatolojisini hem de fizyopatolojisini durdurmayı ya da geri döndürmeyi ve hastanın tüm yaşam koşulları ile pulmoner problemlerin izin verdiği ölçüde mümkün olan en yüksek seviyeye ulaştırılmasını amaçlayan, kişiye özel, multidisipliner bir programın uygulama sanatıdır" şeklinde tanımlanmıştır (Hill, 2006). Pulmoner rehabilitasyonun bir tedavi yaklaşımı olarak yönetimlerinde yer alması öngörülen hastalıklar; restriktif ve obstrüktif akciğerlerin yanı sıra akciğer kanseri, primer pulmoner hipertansiyon, torasik ya da abdominal cerrahiler, akciğer hacim küçültme cerrahileri, akciğer transplantasyonu, ventilatör bağımlı ve obezite ilişkili hastalıklardır (Ergün, 2019).

Pulmoner rehabilitasyonun temel hedefleri; semptomları azaltmak, yetersizliği ve engelliliği azaltmak, kişinin sahip olabileceği en iyi fonksiyonel ve emosyonel düzeye getirmek, günlük yaşam aktivitelerine katılımı ve yaşam kalitesini arttırmak, hastalığın genel sistemik etkilerini geri döndürerek ya da stabilize ederek sağlıkla ilişkili harcamaları azaltmaktır (Spruit vd., 2013). Pulmoner rehabilitasyon programının komponentleri tablo 2'de örneklenmektedir (Zincir, 2013).



**Tablo 2.** Pulmoner rehabilitasyon programının komponentleri (Zincir, 2013)

<i>Eğitim</i>	
<i>Egzersiz programı:</i>	Endurans (aerobik) egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, germe egzersizleri ve eklem hareket açıklığı egzersizleri
<i>Sekresyon mobilizasyon teknikleri</i>	Postüral drenaj, perküsyon ve vibrasyon teknikleri
<i>Hava yolu temizleme teknikleri</i>	Zorlu öksürük manevraları, huffing egzersizleri, mekanik insuflator-eksuflator mekanizması
<i>Kontrollü nefes teknikleri</i>	Büzük dudak solunumu, diyafragmatik solunum, adımlı solunum kontrolü ve segmental solunum
<i>Abdominal kas egzersizleri</i>	Parsiyel oturma egzersizi ve nöromusküler elektrik stimülasyonu
<i>Postür egzersizleri</i>	
<i>Relaksasyon egzersizleri</i>	
<i>Enerji koruma prensipleri</i>	
<i>Psikososyal destek tedavisi</i>	
<i>Nütrisyonel destek tedavi</i>	

Pulmoner rehabilitasyon programlarında hastaların tedaviden en üst düzeyde kazanım elde edebilmesi için multidisipliner yaklaşımın önemli olduğu dolayısı ile multidisipliner ekip yapısına ihtiyaç olduğu bildirilmektedir. Multi-disipliner ekip en az doktor, fizyoterapist ve hemşireden oluşurken maksimum ekipte fizyoterapist, solunum terapisti, hemşire, diyetisyen, medikal direktör, program koordinatörü, klinik fizyolog, psikolog, iş- uğraşı terapistinden oluşmaktadır (Spruit vd., 2013).

### **OBEZİTEDE PULMONER REHABİLİTASYON YAKLAŞIMLARI**

Küresel obezite prevalansındaki dramatik artışın bir yansıması olarak, artan sayıda kronik solunum yolu hastalığı ve eşlik eden obezite olan bireyler pulmoner rehabilitasyona daha fazla ihtiyaç duyacaktır ve sevk edilecektir. Ek olarak, “obezite hipoventilasyon sendromu” ve “obstrüktif uyku apnesi” gibi obezite ile ilişkili solunum bozuklukları olan artan sayıda kişi, fonksiyonel kısıtlamalar varsa pulmoner rehabilitasyona sevk edilebilmektedir. Pulmoner rehabilitasyon, bu insanların ihtiyaçlarını karşılamak için ideal bir tedavi seçeneğidir. Spesifik müdahaleler arasında egzersiz eğitimi, beslenme eğitimi, kısıtlı kalorili öğün planlaması, kilo kaybı için teşvik, psikolojik destek ve noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon ile eğitim ve buna alışma gibi müdahaleler yer alabilmektedir (Velasco vd., 2010).

Obezitenin diğer akciğer hastalıklarından bağımsız solunumla ilgili etkileri iyi tanımlanmıştır. Solunum sistemi kompliansının azalmasından kaynaklanan hava yolu fonksiyonu ve difüzyon kapasitesi korunurken fonksiyonel

rezidüel kapasitede azalma, izole obezitenin ayırt edici özelliğidir (Salome vd., 2010). Obezitenin pulmoner rehabilitasyon üzerindeki etkisini değerlendirirken, pulmoner rehabilitasyon programlarına katılımı sağlayan altta yatan pulmoner patolojiler (örn., KOAH) de dikkate alınmalıdır çünkü obezite kendi başına pulmoner rehabilitasyon için yeterli bir gösterge olarak olmayabilmektedir (Ergün, 2019). Ayrıca literatürde obezitenin pulmoner rehabilitasyonda elde edilen kazanımların büyüklüğünü olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (Sava vd., 2010).

Obez kişilerde sıklıkla sistemik hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, osteoartrit ve diğer morbiditeler olduğu ve obezite hipovenilasyon sendromu ve / veya obstrüktif uyku apnesi olanlarda; hastanın fonksiyonel sınırlamasına katkıda bulunan faktörleri belirlemek için pulmoner rehabilitasyon başlamadan önce pulmoner hipertansiyon, solunum fonksiyon testi, gaz değişimi değerlendirmesi, ekokardiyografi ve/veya kardiyopulmoner egzersiz testi veya farmakolojik stres testi değerlendirmeleri düşünülebilir. Aşırı kilolu kişileri mobilize etmek için tekerlekli sandalyeler, yürüteçler, yaslanılan bisikletler veya sandalyeler gibi özel ekipmanlara ihtiyaç duyulabilir ve mevcut egzersiz ekipmanının ağırlık sınırları dikkate alınmalıdır. Yürüme, düşük etkili aerobik ve su bazlı egzersiz, koşu bandı veya bisiklet ergometresi kullanamayacak kadar kilolu kişiler için uygundur. Morbid obez hastanın hareketlilik eğitimine yardımcı olmak için ekstra personele ihtiyaç duyulabilmektedir (Nici vd., 2006; Vaes vd., 2012).

Obez hastalara uygulanan beslenme eğitimi, pedometre ile yürüyüşün teşvik edilmesi, sağlıkla ilişkili eğitim ve germe, aerobik egzersiz ve kuvvetlendirme egzersizlerinden oluşan kapsamlı bir pulmoner rehabilitasyon uygulamaları ile akciğer hacimlerinin ve ekspiratuar rezervin önemli ölçüde iyileştiği, vücut yağ kütlesinin azaldığı, iskelet kası kütlesinin arttığı ve egzersiz toleransının arttığı gösterilmiştir (Takahashi vd., 2017). Bir başka çalışmada denetimli düzenli egzersiz uygulamalarının, obez hastaların solunum fonksiyonlarını iyileştirdiği ve bu iyileşmenin kilo kaybının miktarından bağımsız olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle bariatrik cerrahi istendiğinde tüm obez hastalara pulmoner rehabilitasyon ve egzersiz yaklaşımları önerilmelidir (Christopher vd., 2015).

Multidisipliner ekip yapısıyla çalışan pulmoner rehabilitasyon ünite/merkezlerinde obez olgularda karşılaşılabilecek semptomların kontrolü, egzersiz eğitimi, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi, beslenme danışmanlığı, psikososyal danışmanlık, komorbiditelerin tanınması ve yönetimi hayata geçirilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda obezite varlığında da pulmoner rehabilitasyon yaklaşımlarının etkin olduğu gösterilmiştir (Ergün, 2019). Genel olarak, şiddetli obez kişiler için düşük şiddetli egzersiz ve / veya su bazlı egzersiz yaklaşımları önerilmektedir (Dreher ve Kabitz, 2012). Obeziteyle ilişkili ortopnesi olan hastanın rehabilitasyonunu inceleyen bir vaka sunumunda, hastaya diyafragmatik solunum

egzersizlerinin, büyük dudak solunumu, aktivite esnasında yapılan solunum kontrolü egzersizleri 4 hafta boyunca hafta da 5 gün uygulanarak hastanın ortopenisi azaltılmış ve fonksiyonel kapasitesi artırılmıştır (Gabani ve Raval, 2020). Bu da diğer kardiyopulmoner hastalığa sahip olmayan obezlerde pulmoner rehabilitasyon yaklaşımlarının etkinliğini göstermektedir. Ancak literatürde ek hastalığı olmayan sadece obezite nedeni ile pulmoner rehabilitasyon programlarına dahil edilen hastalarda pulmoner rehabilitasyonun etkileri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır ve bu alanda yapılacak kaliteli çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Obezite ve Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu'nda Pulmoner Rehabilitasyon**

Obstrüktif uyku apnesi sendromunda hastalığın ve semptomların yönetimi için, yeme alışkanlıklarının iyileştirilmesi, düzenli fiziksel aktivitenin motivasyonu ile ilgili eğitim; diyafragmatik solunum, büyük dudak solunumu, torakal ekspansiyon egzersizleri ve solunum kas eğitimini içeren solunum egzersizleri; ısınma ve soğuma periyotlarını içeren aerobik egzersizleri; germe egzersizleri ve orofarengeal egzersizlerden oluşan rehabilitasyon programları önerilmektedir (Neumannova vd., 2018).

Obstrüktif uyku apnesi sendromunda morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için en sık kullanılan strateji, sürekli pozitif hava yolu basıncıdır (CPAP). CPAP, horlamanın azaltılması, gündüz uyku halinin ortadan kaldırılması ve uyku kalitesinde iyileşme ile birleşerek OUAS semptomlarını etkili bir şekilde azaltmaktadır. CPAP tedavisi OUAS ile ilişkili hipoksiyi, sempatik aktivasyonu önemli ölçüde tersine çevirebilmekte, apneyi önemli ölçüde azaltabilmekte, oksijenlenmeyi artırabilmekte ve bilişsel işlevi iyileştirebilmektedir (Hobzova vd., 2017; Neumannova vd., 2018). OUAS'lı obezlerde aerobik egzersiz eğitimi ile ilgili literatürde ortalama 12 haftalık egzersiz programları önerilmektedir (Van Offenwert vd., 2019).

### **Obezite ve Obezite Hipoventilasyon Sendromu'nda Pulmoner Rehabilitasyon**

Obezite hipoventilasyon sendromu olgularının tedavisinde 3 temel hedef göz önüne alınmaktadır. Bunlar (Köktürk vd., 2003);

- Solunum merkezi kontrolünü düzeltmek, solunum iş yükünü azaltmak ve solunum kas yorgunluğunu engelleyerek, PaCO<sub>2</sub> değerini hem uykuda hem de uyanıkken normale döndürüp asit-baz dengesini düzeltmektir.
- Ventilasyon-perfüzyon dengesizliğini ve alveolar ventilasyonu düzelterek oksihemoglobin düzeyini korumak ve komplikasyon gelişimini engellemektir. Tanının kor pulmonale ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar gelişmeden konularak, morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır.

- Gündüz uykululuk halini azaltarak yaşam kalitesini ve uyku kalitesini arttırmaktır.

Obezite hipoventilasyon sendromunun respiratuar yönetimi, obezite tedavisinden çok uykuda solunum bozukluğunun kontrolüne odaklanmaktadır. Mandal ve arkadaşlarının yaptığı obezite hipoventilasyon sendromu hastalarında noninvasiv mekanik ventilasyona ek olarak 3 aylık kapsamlı bir rehabilitasyon programını (pulmoner rehabilitasyon, kilo kontrolü, egzersiz yaklaşımları) içeren bir tedavi yaklaşımı ile, rehabilitasyon döneminin sonunda kilo kaybı, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinin iyileşmesine neden olduğu, ancak bu etkilerin 12 ayda sınırlı kaldığı gösterilmiştir (Mandal vd., 2018). Sürekli pozitif hava yolu basıncı ve değişken inspiratuar ekspiratuar pozitif hava yolu basıncı, pulmoner hastalığı olan kişilerde etkili olmasına karşın birçok obezite hipoventilasyon hastası veya kombine paralitik kısıtlayıcı ventilasyon yetmezliği ile eşzamanlı obstrüktif uyku apnesi olan hastalar için etkisiz olabileceği düşünülmektedir (Bach, 1992).

### **Obezite ve Astım'da Pulmoner Rehabilitasyon**

Obez astımlılar için pulmoner rehabilitasyon programı hasta eğitimi, egzersiz eğitimi, beslenme ve psikososyal destek gibi ek müdahalelerden oluşmaktadır. Obez astımlılar için eğitim programı; hastalık eğitimi, kendi kendine yönetim, egzersiz eğitimi, solunumun yeniden eğitimi, hava yolu temizleme teknikleri, enerji tasarrufu, ilaç tavsiyesi, diyet tavsiyesi ve psikososyal konuları ele almaktadır. Başa çıkma stratejilerine ve stres yönetimine odaklanan psikososyal destek uygulamaları önerilmektedir. Egzersiz eğitimi olarak ısınma ve soğuma periyotlarını içeren aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerini içermelidir (Candemir vd., 2017).

Obez astımlılar, 12 haftalık bir pulmoner rehabilitasyon programından sonra, obez olmayan astımlılara kıyasla egzersiz kapasitesi ve astım kontrolünde benzer iyileşmeler gösterebilmektedir. Yüksek yoğunluklu bir pulmoner rehabilitasyon programı ile ise, optimum kontrol altında olmayan obez astımlılarda astım kontrolü, vücut kompozisyonu ve egzersiz kapasitesinde sürekli iyileşmeler sağlamaktadır ve bu nedenle bu hastaların tedavisinde dikkate alınmalıdır (Türk vd., 2020). Astımlı obez hastalara yapılan 12 haftalık 30 dakika kardiyorespiratuar endurans ve 30 dakika kuvvetlendirme egzersizlerinden oluşan bireyselleştirilmiş egzersiz programının uygulanabilir ve obez olmayan kişiler kadar etkili olduğu bildirilmiştir (Türk vd., 2017a). Obez astımlı hastalarda yapılan yüksek yoğunluklu 3 aylık egzersiz programı ile astım kontrolü, vücut kompozisyonu ve egzersiz kapasitesinde hem kısa sürede hem de uzun sürede iyileşmeler sağlandığı da bir başka çalışmada gösterilmiştir (Türk vd., 2020). Ayrıca astımlı obez hastalarda aerobik ve kuvvetlendirme eğitiminde oluşan egzersiz programına kilo verme programları dahil edildiğinde günlük fiziksel aktivite düzeyini, uyku kalitesini, depresyonu ve astım

ile ilişkili semptomları daha etkili bir şekilde iyileştirebilmektedir (Freitas vd., 2018).

### **Obezite ve KOAH'da Pulmoner Rehabilitasyon**

Vücut kompozisyonu anormallikleri muhtemelen tüm ileri solunum yolu hastalıklarında ortak olsa da bugüne kadar tıbbi literatürün çoğu KOAH'lı bireylere odaklanmıştır. Broderick ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pulmoner rehabilitasyon uygulamasının obez ve normal kilolu KOAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesinin geliştirilmesi ve öz bildirim dayalı değerlendirmelerde benzer iyileşme gösterdiği ve bu nedenle obez KOAH'lılarda da benzer pulmoner rehabilitasyon programının uygulanabileceği gösterilmiştir (Broderick vd., 2018). KOAH'ta obezite, istirahat halinde akciğer hiperinflasyonunu azaltır, muhtemelen bu hastalığa sahip obez bireylerde, benzer derecelerde hava akımı obstrüksiyonu olan obez olmayan bireyler kadar şiddetli dispne veya egzersiz bozukluğu olmayabileceği bulgusunu açıklamaktadır (Ora vd., 2009). Başka bir çalışmada, hiperinflasyonlu KOAH'lı aşırı kilolu ve obez bireyler arasında sabit çalışma hızlı bisiklet egzersizi sırasında pik oksijen alımı da daha yüksek olduğunu, ancak egzersiz dayanıklılık süresi, dispne derecelendirmeleri ve akciğer hacimleri normal ağırlık grubuna kıyasla farklı olmadığı gösterilmiştir (Lavolette vd., 2010). Bununla birlikte, ağırlık destekli egzersizin aksine, obezitenin ağırlık taşıyarak yapılan egzersiz toleransı üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği: daha az şiddetli hava akımı obstrüksiyonu ve karşılaştırılabilir sabit bisiklet endüransı süresine rağmen, obeziteye sahip KOAH'lı bireylerin 6 dakika yürüme testi mesafeleri fazla kilolu ve normal kilolu bireylere olanlara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (Nici vd., 2006; Sava vd., 2010).

Obez KOAH hastalarının, hastalıklarının daha erken bir spirometrik aşamasında pulmoner rehabilitasyona sevk edildiği, ancak daha kötü egzersiz performansına, daha yüksek derecede fonksiyonel bozukluğa ve daha yüksek yorgunluk seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, büyük ölçüde artan ağırlık yükünün etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak obezitenin pulmoner rehabilitasyon sonuçlarını olumsuz etkilediği görülmemiştir (Ramachandran vd., 2008). Kısaca obezitenin rehabilitasyonunda multidisipliner yaklaşım önerilmektedir ve bu yaklaşımı egzersiz eğitimi, pulmoner rehabilitasyon uygulamaları, beslenme desteği, psikososyal destek gibi kapsamlı bir tedavi programı oluşturmaktadır (Candemir vd., 2017).

### **OBEZİTENİN CERRAHİ TEDAVİSİ VE PULMONER REHABİLİTASYON**

Obezitenin cerrahi tedavisi ile ilişkili pulmoner rehabilitasyon incelenirken detaylı bir değerlendirme ve çok aşamalı multidisipliner bir rehabilitasyon programını içeren bir detaylı bir program olduğu unutulmamalıdır. Obez hastaların cerrahi tedavisinin pre-operatif, intra-operatif ve post-operatif rehabilitasyon yaklaşımları Tablo 3'de özetlenmiştir (Hodgson vd., 2015).

**Tablo 3.** *Obez cerrahi geçiren hastaların respiratuar yönetimi (Hodgson vd., 2015)*

<b>Pre-operatif yönetim</b>
✓ Hasta eğitimi
✓ Genel fiziksel kondisyonun değerlendirilmesi
✓ Havayolu değerlendirmesi
✓ Peri-operatif hasta pozisyonlamasının belirlenmesi
✓ Anestezi planlaması
✓ Ventilasyon stratejilerinin planlanması
✓ Akciğer kapasitesinin ve egzersiz kapasitesinin artırılması
<b>İntra-operatif yönetim</b>
✓ Pozitif ekspiratuar basınç uygulaması
✓ Hasta pozisyonlaması
<b>Post-operatif yönetim</b>
✓ Non-invaziv mekanik ventilasyon ya da sürekli pozitif havayolu basıncı uygulaması
✓ Solunum fizyoterapisi
✓ Havayolu temizlik tekniklerinin uygulanması
✓ Hasta pozisyonlaması
✓ Erken mobilizasyon

### **Obezitede Bariatrik Cerrahi Öncesi Pulmoner Rehabilitasyon**

Fizyoterapist, motivasyonel görüşme, iş birliğine dayalı hedef belirleme ve fiziksel aktivite yoluyla hastaları ameliyattan önce hareketlilik ve kilo kaybını optimize etmeleri ve postoperatif komplikasyonları azaltmak için desteklemektedir. Pre-operatif fizyoterapi, hasta eğitimini, pulmoner rehabilitasyon uygulamalarını ve inspiratuar kas eğitimini (Boden vd., 2018; Keswani vd., 2019).

Preoperatif dönemde egzersiz yaklaşımları için literatür incelendiğinde tedavi seanslarının genellikle yürüme (çoğu adım ölçer ile sayılır) ve bisiklete binme gibi aerobik egzersizler, kuvvetlendirme egzersizleri, inspiratuar kas eğitiminden ve bir çalışmada da pelvik taban egzersizlerinden oluştuğu görülmektedir. Egzersiz seansları esneme veya ısınma egzersizleriyle başlayarak soğuma egzersizleriyle tamamlanmaktadır. Egzersizlerin etkinliğini arttırmak ve tedavinin bir parçası olarak beslenme danışmanlığı ve takviyeleri, psikolojik danışmanlıktan yararlanılmaktadır. Tedavi programları çeşitlilik göstermekle birlikte 30-60 dakikalık seanslar, haftada 5-6 kez ve 2 haftadan 6 aya kadar genişlikte bir egzersiz programı bildirilmektedir. Egzersizler için genellikle bireyselleştirilmiş egzersiz programları kullanılırken grup egzersizlerinin de etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Lyons vd., 2020). Preoperatif 12 hafta, haftada 3 kez ve 40-60 dakika ayaktan pulmoner rehabilitasyon programına dahil edilen astımlı obez hastalara bariatrik cerrahi öncesi uygulanan

yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz eğitiminin uygun etkili ve uygulanabilir bir yöntem olduğu da bildirilmiştir (Türk vd., 2017b).

### **Obezitede Bariatrik Cerrahi Sonrası Pulmoner Rehabilitasyon**

Bariatrik cerrahinin günümüzde morbid obezite kontrolü ve tedavisi için en etkili tedavi olduğu düşünülse de, obezite cerrahisini takiben postoperatif pulmoner komplikasyonlar unutulmamalıdır (van Huisstede vd., 2013). Obez hastalarda ameliyat sonrası akut solunum yetmezliği gelişme olasılığı daha yüksektir ve daha yüksek pnömoni oranları, uzun süreli mekanik ventilasyon ve mekanik ventilasyondan ayrılma güçlüğü yaşamaktadır (Martino vd., 2011). Postoperatif dönemde diyafragma felci, kısıtlayıcı akciğer sorunları, anestezinin etkileri, viseral manipülasyon, cerrahi müdahaleler ve ağrıya bağlı kas fonksiyon kaybı ortaya çıkmaktadır. Hem üst abdominal hem de torasik cerrahisi, hastanın sekresyonları temizleme yeteneğinin azalması nedeniyle doğrudan bir neden olarak birkaç gün devam edebilen bir solunum fonksiyon kısıtlamasıyla sonuçlanabilmektedir. Ayrıca, opiyat duyarlılığı gece hipoksisini arttırdığı için, OUAS ve OHS'li obez hastalarda erken postoperatif dönem solunum komplikasyonları açısından artmış risk oluşturabilmektedir. Ek olarak, obezite postoperatif solunum işini arttırmaktadır, çünkü akciğer atelettazisi hastanın daha düşük akciğer hacimlerinde nefes almasına ve buna bağlı olarak erken hava yolları kapanmasına ve ekspiratuar akım sınırlanmasına neden olarak intrinsik pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) gelişmesine neden olmaktadır. Pulmoner komplikasyonlar nedeniyle hastaların morbidite, mortalite oranları, hastane maliyetleri ve hastanede kalış süreleri uzamaktadır (Hodgson vd., 2015).

Göğüs fizyoterapisi, obezite cerrahisinin postoperatif komplikasyonlarının önlenmesinde önemli bir role sahiptir. Postoperatif pulmoner fonksiyonel restorasyon, pulmoner hava akımı ve hacmi, solunum kas gücü ve dayanıklılığı, atelettazi, pnömoni ve hastanede kalış süresinin kısaltılması için göğüs fizyoterapi yöntemleri önerilmektedir. Yapılan çalışmalara göre akciğerlerde yeterli ventilasyonu sağlamak için göğüs fizyoterapisi ile aşırı bronşiyal sekresyonun ortadan kaldırılmasında, normal hareket açıklığı ve kas tonusu, aktif kan dolaşımı ve hareketlilik, doğru pozisyon ve iyi postürü sürdürmek için öneriler ve hastanın bağımsızlığı ile etkili bir rehabilitasyon programı hastayı yaşatmaya yöneliktir (Duymaz vd., 2020). Cerrahi sonrası komplikasyonların önlenmesinde solunum fizyoterapisinin önemli bir rol oynadığı görülmüştür. Göğüs fizyoterapisi, akciğerlerin içindeki fazla salgıları gidermeye, solunum sisteminden mukus ekstraksiyonunu desteklemeye, solunum kaslarını yeniden eğitmeye ve akciğerlerin havalandırmasını iyileştirmeye yardımcı olan bir tedavidir. Göğüs rehabilitasyonu, postüral drenaj, göğüs perküsyonu, göğüs vibrasyonu, derin solunum egzersizlerini, huffing ve öksürmeyi, erken mobilizasyonu ve fiziksel aktivitenin artırılmasını içermektedir (Keswani vd., 2019).

Postoperatif rehabilitasyon multidisipliner bir ekibi içeren kompleks bir rehabilitasyon yaklaşımıdır. Postoperatif erken dönem pulmoner rehabilitasyon için öneriler; postüral drenaj (30-45 derece yükseklik), solunum egzersizleri (derin nefes alma, diyafram nefesi, aktif solunum teknikleri döngüsü) ve öksürük tekniklerinden (huffing, kontrollü öksürük, manuel yardımcı öksürük) oluşmasını içermektedir. Postoperatif 1. günde diyafragmatik solunum, segmental solunum, insentive spirometre kullanımı, öksürük-huffing uygulanması ve progresif mobilizasyon uygulamaları, postoperatif 2 gün perküsyonun eklenmesi ile günde 2 kez gerçekleştirilen pulmoner rehabilitasyon uygulamasının hastaların solunum fonksiyonlarını düzelttiği, arteriyel kan gazlarını düzenlediği, oksijen saturasyonunun arttığı, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinin iyileştiği ve dispne düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (Duymaz vd., 2020). Bir başka derleme de insentif spirometre uygulamasının, sekresyonların atılımına odaklanılan rehabilitatif yaklaşımların, öksürme eğitimi, derin solunum egzersizleri gibi pulmoner rehabilitasyon uygulamalarının ve erken mobilizasyonun en erken aşamada başlanması gerektiği ve bu uygulamaların postoperatif komplikasyonların azaltılmasında oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (Hodgson vd., 2015). Bir başka çalışmada postoperatif dönemde 6 set-15 tekrar yapılan inspiratuar basınç yüklemeli solunum egzersizinin bariatrik cerrahi sonrası hastalarda solunum kaslarının kuvvetini ve endüransını geliştirmek için etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir (Mori vd., 2018).

Ameliyat sonrası egzersiz zorunludur ve bir hastanın uzun süreli ve başarılı kilo vermesine yardımcı olabilecek en önemli faktör olmaya devam etmektedir. Egzersizler ameliyat sonrası birinci gün kadar erken başlayabilir ve kısa ve uzun vadeli hedefler erkenden belirlenmeli ve aktivite ve egzersiz kapasitesi arttıkça revize edilmelidir. Egzersiz programı, kardiorespiratuar zindeliği geliştirmek için kas güçlendirme, fiziksel dayanıklılık veya aerobik egzersizleri içermelidir, denge eğitimi, fonksiyonel hareketlilik, kas-iskelet sistemi yenileme, eklem koruma ve günlük yaşam aktivitesi eğitimi, hastaların kardiyovasküler kapasitesi sınırları dahilinde bireysel olarak uyarlanmalıdır (Suhaimi ve Yuliawiratman, 2020).

### **Noninvaziv Mekanik Ventilasyon**

Noninvaziv mekanik ventilasyon (NİMV), solunum iş yükünün arttığı ve solunum kas yorgunluğunun gözlemlendiği durumlarda en etkili tedavi yöntemlerinden bir tanesidir. Noninvaziv mekanik ventilasyon ile yapay yolla hastaya gerekli olan tidal volüm sağlanır, akciğer volümleri artırılır, toraks esnekliği düzelir ve inspiratuar solunum kaslarının iş yükü azalır. Böylece solunum kasları dinlendirilir ve solunum merkezinin CO<sub>2</sub>'ye olan yanıtı düzelir (Masa vd., 2001). Sürekli pozitif hava yolu basıncı ve NİMV, cerrahi sonrası akut solunum yetmezliğini önlemek ve tedavi etmek veya akut solunum yetmezliğini tedavi etmek için kullanılmaktadır. CPAP, ateletatik akciğer üzerinde akciğer hacimlerini eski haline getirmek ve sürdürmek için ventilasyon desteği sağlar, bu



da oksijenasyonu iyileştirir ve solunum işini azaltır. Ekstübasyondan hemen sonra morbid obez hastalara CPAP uygulanmasının, CPAP'ın başlamasını geciktirmeye kıyasla 24 saatte daha iyi spirometrik değer sağladığı gösterilmiştir (Hodgson vd., 2015). Postoperatif noninvaziv solunum desteğinin, yani sürekli pozitif hava yolu basıncı veya pozitif hava yolu basıncının kullanımı, cerrahi sonrası solunum komplikasyonlarını azaltmak, oksijenasyonu iyileştirmek ve yoğun bakım ünitesine plansız yatışı azaltmak için etkilidir. Noninvaziv solunum desteği, temel olarak VKİ 50 kg / m<sup>2</sup>'nin üzerinde, ağır obstrüktif uyku apnesi ve şiddetli obezite hipoventilasyon sendromu ile yatan hastalarda uygun olduğu kabul edilmektedir (Wiklund vd., 2015).

Sonuç olarak obezitenin rehabilitasyonunda multidisipliner yaklaşım önerilmektedir ve bu yaklaşımı egzersiz eğitimi, pulmoner rehabilitasyon uygulamaları, beslenme desteği, psikososyal destek gibi kapsamlı bir tedavi programı oluşturmaktadır. Pulmoner rehabilitasyon uygulamaları arasında hasta eğitimi, solunum kapasitesinin geliştirilmesine yönelik egzersiz yaklaşımları, solunum kas kuvvetinin geliştirilmesine yönelik egzersiz yaklaşımları, obezite ile ilişkili dispnenin kontrol altına alınmasına yönelik yaklaşımlar ve bu yaklaşımlara ek tüm vücudu ilgilendiren aerobik, kuvvetlendirme ve germe egzersizlerinden oluşan uygulamaların önemli yer tuttuğunu ifade edilmektedir.

## KAYNAKÇA

- Altundağ ÖÖ., ve Tayfur M. (2016), Obez bireylerde vücut ağırlık kontrolünün antropometrik ölçümler ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi, *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*, 3(3):177-95.
- Ayık, SÖ., Akhan, G., ve Peker, Ş. (2011), Obstruktif Uyku Apne Sendromlu (OSAS) Olgularda Obezite Sikligi ve Ek Hastalıklar/Frequency of Obesity and Concomittant Diseases in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), *Türk Toraks Dergisi*, 12(3), 105.
- Babb, TG., Ranasinghe, KG., Comeau, LA., Semon, TL., Schwartz, B. (2008), Dyspnea on exertion in obese women: association with an increased oxygen cost of breathing, *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(2), 116-123.
- Bach, JR. (1992) Mechanical exsufflation, noninvasive ventilation, and new strategies for pulmonary rehabilitation and sleep disordered breathing, *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 68(2), 321.
- Sağlık Bakanlığı. (2017), Birinci basamak sağlık kurumları için obezite ve diyabet klinik rehberi, *Sağlık Bakanlığı Yayın*, 1070.
- Boden, I., Skinner, EH., Browning, L., Reeve, J., Anderson, L., Hill, C., . . . Denehy, L. vd. (2018), Preoperative physiotherapy for the prevention of respiratory complications after upper abdominal surgery: pragmatic, double blinded, multicentre randomised controlled trial, *BMJ*, 360.
- Broderick J., Mc Grath C., Cullen K., Talbot D., Gilmor J., Baily-Scanlan M., vd. (2018), Effects of pulmonary rehabilitation on exercise capacity and disease impact in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity, *Physiotherapy*, 104(2):248-50.
- Candemir I., Ergun P., ve Kaymaz D. (2017), Efficacy of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation outpatient program on exacerbations in overweight and obese patients with asthma, *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2017;129:655-64.
- Carpaij, O. A., ve van den Berge, M. (2018), The asthma–obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications, *Current opinion in pulmonary medicine*, 24(1), 42-49.
- Chlif M., Keochkerian D., Choquet D., Vaidie A., ve Ahmaidi S. (2009), Effects of obesity on breathing pattern, ventilatory neural drive and mechanics, *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 168(3):198-202
- Christopher L., Kosai N., Reynu R., Levin K., Taher M., Sutton P., et al. (2015), Effect of exercise on pulmonary function tests in obese Malaysian patients, *Clinical Therapeutics*, 166(3):105-9.
- Çayır A., Nazlı A., ve Köse SK. (2011), Beslenme ve diyet kliniğine başvuranlarda obezite durumu ve etkili faktörlerin belirlenmesi, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 64(1):13-9.

- Dixon, AE., ve Peters, U. (2018), The effect of obesity on lung function, *Expert review of respiratory medicine*, 12(9), 755-767.
- Drager, LF., Brunoni, AR., Jenner, R., Lorenzi-Filho, G., Benseñor, IM., ve Lotufo, P. A. (2015), Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials, *Thorax*, 70(3), 258-264.
- Dreher M., ve Kabitz HJ. (2012), Impact of obesity on exercise performance and pulmonary rehabilitation, *Respirology*, 17(6):899-907.
- Duymaz, T., Karabay, O., ve Ural, I. H. (2020), The effect of chest physiotherapy after bariatric surgery on pulmonary functions, functional capacity, and quality of life, *Obesity Surgery*, 30(1), 189-194.
- Düşgün, ES. (2019), Obezite Hipoventilasyon Sendromu Olan Bireylerde Solunum Kas Enduransı. (Yüksek lisans tezi), İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü.
- Dwivedi, AK., Dubey, P., Cistola, DP., ve Reddy, S. Y. (2020) Association between obesity and cardiovascular outcomes: updated evidence from meta-analysis studies, *Current cardiology reports*, 22(4), 1-19.
- Ergün P. (2019), Pulmoner rehabilitasyon güncel yaklaşımlar, *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 7:7-18.
- Ersoy, R., ve Çakır, B. (2007), Obezite, *Turkish Medical Journal*, 1, 107-115.
- Franssen F., O'Donnell D., Goossens G., Blaak E., ve Schols A. (2008) Obesity and the lung: 5- Obesity and COPD, *Thorax*, 63(12):1110-7.
- Freitas PD., Silva AG., Ferreira PG., Da Silva A., Salge JM., Carvalho-Pinto RM., et al. (2018), Exercise improves physical activity and comorbidities in obese adults with asthma, *Eur Respiratory Soc.*
- Gabani V., ve Raval R. (2020), A Case Study on Breathing Re-education in an Obese Person with Orthopnea, *International Journal of Science and Healthcare Research*, 5(3):552-4.
- Hill, N. S. (2006), Pulmonary rehabilitation, *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(1), 66-74.
- Hobzova M., Hubackova L., Vanek J., Genzor S., Ociskova M., Grambal A., et al. (2017), Cognitive function and depressivity before and after cpap treatment in obstructive sleep apnea patients, *Neuroendocrinology Letters*, 38(3):145-53.
- Hodgson LE., Murphy PB., ve Hart N. (2015), Respiratory management of the obese patient undergoing surgery, *Journal of Thoracic Disease*, 7(5):943.
- Jones, RL., ve Nzekwu, MMU. (2006), The effects of body mass index on lung volumes, *Chest*, 130(3), 827-833.
- Keswani, S., ve Kalra, S. (2019), Role of Physiotherapy in Bariatric Surgery-A Review, *Indian Journal of Physiotherapy & Occupational Therapy*, 13(1).
- Kılavuzu, M. S. (2009), Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Ankara, *Tuna*

*Matbaacılık*, 8-11.

- Kokino S., Özdemir F., ve Zateri C. (2006), Obezite ve fiziksel tıp yöntemleri, *Balkan Medical Journal*, 2006(1):47-54.
- Köktürk, O., ve Çiftçi, TU. (2003), Obezite-hipoventilasyon sendromu, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 51(1), 107-116.
- Kurt AK. (2019), Birinci basamakta obezite yönetimi, *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 11(2):55-60.
- Laghi, F., ve Tobin, MJ. (2003), Disorders of the respiratory muscles, *American journal of respiratory and critical care medicine*, 168(1), 10-48.
- Laviolette, L., Sava, F., O'Donnell, DE., Webb, KA., Hamilton, AL., Kesten, S., ve Maltais, F (2010), Effect of obesity on constant workrate exercise in hyperinflated men with COPD, *BMC pulmonary medicine*, 10(1), 1-9.
- Littleton SW. (2012), Impact of obesity on respiratory function, *Respirology*, 17(1):43-9.
- Lyons, NB., Bernardi, K., Olavarria, OA., Dhanani, N., Shah, P., Holihan, JL., vd. (2020), Prehabilitation among patients undergoing non-bariatric abdominal surgery: a systematic review, *Journal of the American College of Surgeons*, 231(4), 480-489.
- Mandal S., Suh E-S., Harding R., Vaughan-France A., Ramsay M., Connolly B., et al. (2018), Nutrition and Exercise Rehabilitation in Obesity hypoventilation syndrome (NERO): a pilot randomised controlled trial, *Thorax*, 73(1):62-9.
- Martinelli B., Di Lorenzo VA., Neves VR., Barrile SR., Costa D., ve Jamami M. (2019), Cardiorespiratory repercussions of the chest physical therapy in men with abdominal obesity and restrictive pulmonary disorders, *European Journal of Physiotherapy*, 21(2):115-22.
- Martino, JL., Stapleton, RD., Wang, M., Day, AG., Cahill, NE., Dixon, AE., vd. (2011), Extreme obesity and outcomes in critically ill patients, *Chest*, 140(5), 1198-1206.
- Masa, JF., Celli, BR., Riesco, JA., Hernaández, M., de Cos, JS., ve Disdier, C. (2001), The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation, *Chest*, 119(4), 1102-1107.
- Mokhlesi, B., Kryger, MH., ve Grunstein, RR. (2008), Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome, *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), 218-225.
- Mori, T., Zerbeto, R., Baruki, S., Souza-Júnior, JE., Berteli-Merino, D., Rocha, M., ve Pazzianotto-Forti, EM. (2018), Effects of breathing exercises in the postoperative period of bariatric surgery, *Eur Respiratory Soc*.
- Neumannova K., Hobzova M., Sova M., ve Prasko J. (2018), Pulmonary rehabilitation and oropharyngeal exercises as an adjunct therapy in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial, *Sleep Medicine*, 52:92-7.
- Nguyen, D.M. (2010), The epidemiology of obesity, *Gastroenterol Clin North Am*, 39(1), 1.
- Nici, L., Donner, C., Wouters, E., Zuwallack, R., Ambrosino, N., Bourbeau, J., ... ve

- Troosters, T. (2006), American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation, *American journal of respiratory and critical care medicine*, 173(12), 1390-1413.
- Oğuz, G., Karabekiroğlu, A., Kocamanoğlu, B., ve Sungur, MZ. (2016), Obezite ve bilişsel davranışçı terapi, *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8(2), 133-144.
- Olson, AL., ve Zwillich, C. (2005), The obesity hypoventilation syndrome, *The American journal of medicine*, 118(9), 948-956.
- Ora J., Laveneziana P., Ofir D., Deesomchok A., Webb KA., ve O'Donnell DE. (2009), Combined effects of obesity and chronic obstructive pulmonary disease on dyspnea and exercise tolerance, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(10):964-71.
- Özdemir M. (2016), Türkiye'de ve dünyada obezite epidemiyolojisi, *Türkiye Klinikleri Journal of Nutrition and Dietetics-Special Topics*, 2(1):1-5.
- Peters, U., Dixon, AE., ve Forno, E. (2018) Obesity and asthma, *Journal of Allergy and Clinical immunology*, 141(4), 1169-1179.
- Peters, U., Suratt, BT., Bates, JH., ve Dixon, AE. (2018), Beyond BMI: obesity and lung disease, *Chest*, 153(3), 702-709.
- Ramachandran K., McCusker C., Connors M., Zuwallack R., ve Lahiri B. (2008), The influence of obesity on pulmonary rehabilitation outcomes in patients with COPD, *Chronic Respiratory Disease*, 5(4):205-9.
- Sağlam, F., ve Güven, H. (2014), Obezitenin cerrahi tedavisi, *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(1), 60-65.
- Salome CM., King GG., ve Berend N. (2010), Physiology of obesity and effects on lung function, *Journal of Applied Physiology*, 108(1):206-11.
- Sava, F., Laviolette, L., Bernard, S., Breton, MJ., Bourbeau, J., ve Maltais, F. (2010), The impact of obesity on walking and cycling performance and response to pulmonary rehabilitation in COPD, *BMC pulmonary medicine*, 10, 1-10.
- Spruit MA., Singh SJ., Garvey C., ZuWallack R., Nici L., Rochester C., et al. (2013), An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(8):e13-e64.
- Suhaimi, A., ve Yuliawiratman, BS. (2020), From Prehab to Rehab: The Functional Restoration of a Bariatric Individual. In Bariatric Surgery-From the Non-Surgical Approach to the Post-Surgery Individual Care, *IntechOpen*.
- Takahashi T., Ebihara S., ve Kohzuki M. (2017), Improvement of pulmonary function after comprehensive obesity rehabilitation program in obese patients *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 242(3):215-21.
- Tanı, O., ve Kılavuzu, T. (2018), Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu, Ankara, *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*.
- Turgut T., Erdal İ. (2018), Obezite ve solunum sistemi, *Fırat Tıp Dergisi*, 23:35-41.

- Türk Y., Theel W., van Huisstede A., van de Geijn G-JM., Birnie E., Hiemstra PS., et al. (2020), Short-term and long-term effect of a high-intensity pulmonary rehabilitation programme in obese patients with asthma: a randomised controlled trial, *European Respiratory Journal*, 56(1).
- Türk Y., van Huisstede A., Franssen FM., Hiemstra PS., Rudolphus A., Taube C., et al. (2017a), Effect of an outpatient pulmonary rehabilitation program on exercise tolerance and asthma control in obese asthma patients, *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 37(3):214-22.
- Türk, Y., van Huisstede, A., Hiemstra, PS., Taube, C., ve Braunstahl, GJ. (2017b), Pre-surgical pulmonary rehabilitation in asthma patients undergoing bariatric surgery, *Obesity Surgery*, 27, 3055-3060.
- Vaes, AW., Annegarn, J., Meijer, K., Cuijpers, MW., Franssen, FM., Wiechert, J., ... ve Spruit, MA. (2012), The effects of a “new” walking aid on exercise performance in patients with COPD: a randomized crossover trial, *Chest*, 141(5), 1224-1232.
- Van Huisstede, A., Biter, LU., Luitwieler, R., Castro Cabezas, M., Mannaerts, G., Birnie, E., ... ve Braunstahl, G. J. (2013), Pulmonary function testing and complications of laparoscopic bariatric surgery, *Obesity surgery*, 23,1596-1603.
- Van Offenwert, E., Vrijzen, B., Belge, C., Troosters, T., Buyse, B., ve Testelmans, D. (2019), Physical activity and exercise in obstructive sleep apnea, *Acta Clinica Belgica*, 74(2), 92-101.
- Velasco R., Pirraglia PA., Casserly B., ve Nici L. (2010), Influence of body mass index on changes in disease-specific quality of life of veterans completing pulmonary rehabilitation, *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 30(5):334-9.
- Wannamethee SG., Shaper AG., ve Whincup PH. (2005), Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(5):996-1003.
- Watson, RA., Pride, NB., Thomas, EL., Fitzpatrick, J., Durighel, G., McCarthy, J., ... ve Bell, J. D. (2010), Reduction of total lung capacity in obese men: comparison of total intrathoracic and gas volumes, *Journal of Applied Physiology*, 108(6), 1605-1612.
- Wehrmeister FC., Menezes AMB., Muniz LC., Martínez-Mesa J., Domingues MR., ve Horta BL. (2012), Waist circumference and pulmonary function: a systematic review and meta-analysis, *Systematic Reviews*, 1:1-9.
- Wiklund, M., Sundqvist, E., ve Fagevik Olsén, M. (2015), Physical activity in the immediate postoperative phase in patients undergoing roux-en-Y gastric bypass—a randomized controlled trial, *Obesity surgery*, 25, 2245-2250.
- Zammit C., Liddicoat H., Moonsie I., ve Makker H. (2010), Obesity and respiratory diseases, *International Journal of General Medicine*, 335-43.
- Zincir, D. Ö. (2013), Fazla kilolu ve obez kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde sürekli veya aralıklı bisiklet ergometrisile uygulanan pulmoner rehabilitasyonun etkinliği, *Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi*.

# *Bölüm 18*

## **PANDEMİ SÜRECİ VE SAĞLIK ÇALIŞANLARININ RUHSAL DURUMLARI**

*Aytuğ TÜRK<sup>1</sup>*

*Erkan ÜNSAL<sup>2</sup>*

---

1 Arş. Gör. Dr. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü/Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı

2 Arş. Gör. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

## Giriş

COVID-19'un birincil bulaşma yolu aerosol ve yakın temas olup, bu durum hasta bireyler ile yoğun temas eden sağlık çalışanlarını yüksek risk altında bırakmaktadır. COVID-19'un Çin-WHO ortak soruşturma raporuna göre, 20 Şubat 2020 itibarıyla 476 hastanede sağlık personeli arasında laboratuvar sonuçları ile doğrulanmış toplam 2055 COVID-19 vakası bildirilmiştir. Özellikle pandemi sürecinin erken evrelerinde vaka sayılarının tam olarak doğrulanamaması, virüsün bulaşma hızına bağlı hasta sayılarındaki artış, psikososyal olarak hazırlıksız yakalanma, hastalığın klinik seyirinin tam anlaşılabilmesi, uzamış mesai saatleri, yetersiz dinlenme, koruyucu malzeme ve ekipman eksiklikleri sahada görev yapan sağlık çalışanlarının ruhsal durumlarının olumsuz etkilemiştir. Sağlık personeli pandemi gibi toplumsal çapta büyük sorunlara yol açan acil durumlar ile ilgilenirken, aynı zamanda ilk etapta duygusal olarak yıkıcı veya nahoş duygular yaşamak durumunda kalmışlardır (Song ve ark., 2020). Stres tepkisinin neden olduğu panik ve kaygı, özellikle acil birimlerde çalışan sağlık personelleri arasında oldukça yaygındır. COVID-19 salgınının ortaya çıkmasından bu yana, sağlık çalışanlarını yaşamış olduğu ruh sağlığı sorunlarının genel olarak anksiyete ve depresyon şeklinde yoğun olarak ortaya çıktığı görülmüştür (Song ve ark., 2020). Pandemi sürecinden etkilenen ülkeler arasında üst sıralarda yer alan İtalya'da koruyucu ekipmanları ile dinlenmeye çalışan ve gerek fiziksel gerekse ruhsal olarak tükenmiş bir haldeki hemşirenin görsel haberi, sağlık personellerinin içinde buldukları durumun temsiliyetini taşıması bakımından basında ve sosyal medyada oldukça yankı bulmuştur. Sağlık sisteminin yapısal olarak komplike ve zorlu süreçlerine bağlı hali hazırda zor koşullarda görev yapan sağlık çalışanları, pandemi koşullarının artan çalışma saatleri, enfeksiyon bulaşma riski, travma, izolasyon koşulları, karantinede kalma gibi olumsuz şartlarının da tabloya da dahil olması ile birlikte nedeniyle mesleki ve çalışma koşulları daha olumsuz bir hale gelmiştir. Sağlık hizmetlerinin sunumu, itina gerektiren ve titizlik isteyen bir sanat olup, pandemi koşullarının yeni ve farklı çalışma şartlarının bu sürece eklenmesiyle ortam daha da stresli ve karmaşık bir hal almıştır (Hiçdurmaz ve Üzar Çetin, 2020). Yaşanan bu süreçteki aşırı mesai yüküne ek olarak, sağlık çalışanlarının bir çoğunun pandeminin başlarında virüsün doğasının tam anlaşılabilmesine bağlı ellerindeki tedavi edici seçeneklerin sınırlı olmasına bağlı mesleki ve duygusal travmalar yaşamış, bakım hizmeti sundukları hastalarının travmatik bir şekilde hayatlarını kaybetmelerine yakından şahit olmuşlardır.

Sağlık profesyonelleri, pandemi sürecinde COVID-19'dan etkilenme riskini alarak böylesine kritik bir durumda çalışmaya kesintisiz olarak devam ettikleri için psikolojik stres ve diğer psikiyatrik sorunlara karşı en savunmasız meslek grubunu oluşturmuştur. Stres klasik olarak "içsel ve dışsal uyaranlar karşısında organizmanın bütünlüğünü tehdit altında" olması olarak tanımlanmaktadır. Belirli bir derecede stres organizmanın bütünlüğünün ve devam-



lılığının korunmasına hizmet ederken, stresörlerin bireyin potansiyel baş etme kaynaklarını aştığı zaman genel olarak kişi etkisiz baş etme yöntemlerini kullanmaktadır. Önceki araştırmalara göre, geçmiş salgınlarda (SARS ve MERS), sağlık çalışanlarının ağır iş yüklerine ve sorumluluklarına bağlı olarak yüksek stres seviyeleri bildirilmiştir. Bu acil durumun sağlık hizmetleri üzerindeki etkisi, çalışanlardaki anksiyete ve depresyon ile streslerini artıracak şekildedir (Babore ve ark., 2020). Sağlık çalışanlarında ruhsal sorunların görüldüğü pandemide bu sorunlar sağlıkçıların dikkatlerini, bilişsel işlevlerini ve klinik karar vermelerini bozduğu, dolayısıyla tıbbi hataların ve olayların oluşumunu arttırarak kaliteli bir sağlık bakımını verilmesinin önünde engel teşkil ettiği belirtilmektedir. (Shahrouf ve Dardas, 2020). Bu nedenle sağlık çalışanlarının psikolojik dayanıklılığını ve esnekliğini arttırmak ve sağlık hizmeti sistemlerinin kapasitesini güçlendirmek için kriz durumlarında sağlık çalışanlarına yönelik psikososyal müdahaleler önemli bir hale gelmektedir (Sofia Pappa ve ark., 2020, Magill, Siegel ve Pike, 2020).

Çin hükümeti, pandemi sürecinde etkili ve kapsamlı tedbirleri kapsamında çalışan sayısını artırmış, sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri almış, kişisel koruyucu ekipman desteği sağlamaya çalışmıştır. Ayrıca tıbbi personel ve hemşirelerdeki COVID-19'un neden olduğu psikolojik yıkıma müdahale edebilmek için, Wuhan'daki ruh sağlığı profesyonelleri organize ekipler halinde harekete geçmiş ve çalışanlara yönelik başta bireysel danışmanlık, grup terapileri ve psikoterapi olmak üzere bir dizi faaliyette bulunmuşlardır. Aynı zamanda, ulusal medya ve sosyal platformlar üzerinden bireysel baş etme stratejileri ve kendi kendine yardım etme davranışı geliştirme hakkında bir takım deklarasyonlar yayınlamıştır (Kang ve ark., 2020). Bu ve buna benzer psikolojik müdahale programlarının dünya genelinde sunulması salgında kritik rol oynayan sağlık çalışanlarının ruhsal durumlarının korunması, yükseltilmesi ve motivasyonları açısından oldukça önemli girişimler olarak değerlendirilmektedir.

#### *Covid-19'un Ruhsal Sağlık Üzerinde Etkisi*

Kamu bilincinde viral hastalıklar, ortaya çıkan küresel sağlık için ciddi bir sorun haline gelmiştir. 2019'un sonunda dünya koronavirüs hastalığının küresel ölçekte yayılmasıyla ilgili tatsız ve endişe uyandıran haberlere tanık olmuştur. COVID-19'un yüksek bir insidansa sahip olması küresel çapta hastalığı ciddi bir sorun haline getirmiştir. 2020'nin üçüncü çeyreği itibarıyla 40 milyon üzerinde kişi hastalığa yakalanmış ve küresel çapta 1 milyondan fazla kişi hastalığa bağlı olarak hayatını kaybetmiştir. COVID-19 hastalığı bireylerin ve toplumun sadece fiziksel sağlık için risk oluşturmakla kalmayıp, aynı zamanda panik bozukluk, anksiyete bozukluğu, keder, kayıp ve depresyon gibi ruhsal bozukluklar başta olmak üzere çok çeşitli psikolojik sorunların oluşumuna da zemin hazırlamıştır (Lau'dan aktaran Ak ve Hatun, 2020). Tüm dünyayı etkileyen bu salgına karşı psikososyal yanıt komplike olup; araştırmacılar büyük bir olay karşısında sergilenen duygusal ve davranışsal tepkilerinin yoğun strese

karşı anormal ve adaptif olmayan davranış ve tutum gösterme riskinin oldukça yüksek olduğunu belirtmektedirler (Baltacı ve Coşar, 2020). Uluslararası düzeyde insanlarda yoğun endişe ve kaygıya yol açan COVID-19 pandemisi, aynı zamanda psikolojik sağlamlık ve yeni uyaranlara karşı uyum yeteneği olarak kısaca tanımlayabileceğimiz psikolojik esneklik kavramları için de önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir (Wang'dan aktaran Boztaş, 2020). Pandemi süreci boyunca bireylerin ve toplumun maruz kaldığı olumsuz koşullar ve şartlar, psikolojik iyi oluşu ve sağlıklı bir ruhsal durum için tehdit oluşturan bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Psikolojik iyi oluşun sağlamlığın zorlu yaşam koşullarında bireylerin ruh sağlığını koruma ve sürdürmede etkin ve önemli bir rol oynadığı düşünüldüğünde pandemi süreçlerinde insanların psikolojik sağlamlık düzeylerinin yüksek seviyede tutulmasına yönelik müdahalelerin ön plana çıktığı düşünülmektedir. (Ungar'dan aktaran Boztaş, 2020).

COVID-19 bulaşıcılığı, sınırları hızla aşarak evrensel olarak insanları etkilerken, kitle iletişim araçlarının yaygınlığı sayesinde kişiler COVID-19 ve pandemi, aşı geliştirilmesine yönelik klinik çalışmalar, karantina gibi bulaşıcı hastalıkla ilgili olan merak ettikleri her şeyi sınırlar ötesinden sürekli takip edebilmektedir. Bu durum her ne kadar ilk başta olumlu olarak değerlendirilse de, bilgi kirliliğine ve buna bağlı kaygı ortamı yaratması bakımından insanlar üzerinde olumsuz etkilere yol açmıştır. Pandemi dönemlerinde özellikle dezenformatik açıklamalara bağlı olarak en çok kaygı duyulan alanların resmi kurumların açıklamalarına karşı duyulan güvensizlik, tıbbi hizmetlere güvensizlik ve sorunlarla başa çıkmada kendine güvensizlik olduğu göz önüne alındığında; manipülatif bilgi ve haberlerin yol açacağı olumsuz durumlar daha net anlaşılacaktır (Yamazaki'den aktaran Çicek, Elmalı, 2020). Tian ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (Tian'dan aktaran Evren, 2020), pandemi sürecinde katılımcılar obsesif kompulsiyon, kişilerarası duyarlılık, fobik anksiyete ve psikotizm için yüksek puanlar bildirmişlerdir. Banerjee ise, COVID-19 pandemisinin bireylerin ruh sağlığı üzerindeki etkilerini:

- Seyahat etme ve sosyalleşme davranışlarının kısıtlanmış olmasına ve bu durum ile ilişkili olarak ekonomik zorluklara yönelik korkular
  - İkamet ettikleri ev ortamlarından dışarı çıkamamaya ilişkin korkular
  - Aile ve arkadaş başta olmak üzere sosyal çevre ile temasın azalmasına bağlı kaygı
  - Değer verdikleri kişiler ve kendilerine yönelik güvensizlik duygusu
  - Covid-19 semptomları gösteren (ateş, öksürük vb.) diğer kişilere ilişkin damgalayıcı tutum ve davranışlar
- olarak sıralamıştır (Banerjee'den aktaran Çakır Kardeş, 2020).

Bir pandeminin ruh sağlığı alanındaki yansımalarını doğru olarak analiz

edebilmek ve anlayabilmek için bu süreçte yaşanan başta korku, kaygı ve öfke gibi duyguların ele alınması ve anlaşılması gerekmektedir. Doğuştan gelen ve uyarlanabilir bir savunma mekanizması olan korku organizmanın yaşama tutunması için elzem olup, ve tehdit edici uyaranlar karşısındaki organizmanın yanıt oluşturabilmesine hizmet eden hazırlık süreçleri dizisidir. Buna karşın, kronikleştiği veya içsel ya da dışsal uyarana yönelik orantısız olduğunda, organizma için olumsuz durumların yaşanmasına ve çeşitli ruhsal hastalıkların oluşumuna yönelik önemli bir tehdit unsuru haline gelebilmektedir. Pandemi, korku, kaygı ve stres düzeylerini artırarak, sağlıklı bireylerde ve önceden psikiyatrik sorunları bulunun bireylerdeki semptomların görülmesine ya da var olan semptomların şiddetlenmesine yol açmaktadır (Ornell, Schuch, Sordi ve Kessler, 2020). Yalnızca Asya ülkelerinde gerçekleştirilen 13 çalışmada pandemi sürecinde bireylerde anksiyete ve depresyonun %20'den fazla yaygın olduğu belirtilmiştir (Sanguinoa ve ark., 2020). Çinde online anket metoduyla 7236 katılımcı ile gerçekleştirilen tanımlayıcı bir araştırmada COVID-19 pandemisinin toplum üzerindeki anksiyete, depresyon ve uyku bozukluğu prevalansı araştırılmış, yaygın anksiyete bozukluğu prevalansı %35,1, depresyon prevalansı %20,1, uyku bozukluğu prevalansı ise %18,2 olarak bulunmuştur (Okur ve Demirel, 2020).

#### *Covid-19'un Sağlık Çalışanları Üzerine Etkisi*

Kadın cinsiyeti, kırsal kesimde yaşama, sosyal desteğe erişimin düşüklüğü, organik hastalıklara sahip olma, COVID-19 pozitif hastalara maruz kalma riski, hastalığa yakalanma riski, tıbbi malzeme eksikliği endişesi ve uzun çalışma saatleri, COVID-19 pandemisinin zorlu koşullarında sağlık personellerinin yaşamış oldukları başlıca stres faktörleridir. Bunun yanında, COVID-19 hastalığına benzeyen fiziksel semptomların bulunması (yüksek ateş, öksürük, kuru boğaz ağrısı, uyuşma, nefes almada zorlanma, iştahsızlık ve kas ağrıları) sağlık çalışanlarının başta depresyon, kaygı bozuklukları, ve travma sonrası stres bozukluğuna yatkın hale getirmektedir. (Woon, Sidi, Jaafar ve Abdullah, 2020). Pandemi gibi dünya çapında ölüm ve zorlu yaşam koşullarının ortaya çıkmasına neden olan zaman dilimlerinde tüm basamaklardaki sağlık kurum/tesisleri ile bu tesislerde görev yapan sağlık personelleri mental olarak en fazla olumsuz etkilenmekte olan iş/meslek grubunu oluşturmaktadır. Pandemi sürecinde İlk vakanın ortaya çıktığı şehir olan Wuhan'da sağlık personelleri ile yürütülmüş olan bir araştırmada, salgın sürecinin başlaması ile birlikte salgın ekiplerinin %71.3'ünde eşik altı ve hafif düzeyde, %22.4'ünde orta düzeyde, %6.2'sinde ciddi düzeyde ruhsal bozuklukların ortaya çıkması bu durumun bir kanıtı olarak öne sürülebilir (İzci, 2020). Pandemi boyunca artan bir şekilde hastalığa yakalanma riskinin hem kendileri hem de yakınları için hastalanma kaygısını artırdığı ve zaten dayanıklılık gerektiren görevlerini sürdürmede tükenmişliğe yol açabildiği bilinmektedir (Yumru, 2020). Virüsün tedavi edilmesine ilişkin klinik ve laboratuvar çalışmaları sürerken sahada görev ya-

pan sağlık personelleri virüsün yayılımındaki ve vaka sayısında görülen artışa bağlı olarak uzun mesai saatleri ve azalan mola ve dinlenme sürelerine maruz kalmışlardır. Temel ihtiyaçları olan beslenme, uyku, dinlenme haklarına dahi yeteri zaman ayıramayarak, tükenmişlik, yorgunluk, ve yüklendikleri sorumluluğa bağlı olarak üzerlerindeki psikolojik baskının arttığı ifade edilmektedir. Pandeminin başlangıcında ortaya çıkan ekipman ve malzeme yetersizliği çalışanların virüse maruz kalmalarına yönelik kaygılarını tetiklemiştir. (Liu ve diğerleri, 2020a; Sun ve diğerleri, 2020; Cai ve diğerleri, 2020; Barello ve diğerleri, 2020). Sonraki süreçte koruyucu ekipman ve malzeme tedariği sağlanmış olmasına karşın, bu seferde koruyucu ekipman ile çalışmanın vermiş olduğu terleme, solunum sıkıntısı, cilt sorunları ya da görme kaybı gibi fiziksel sorunlar ve duygusal olarak da yoğun kaygı yaşama gibi ruhsal sorunlar yaşamışlardır. (Liu ve diğerleri, 2020a). Pandemi sürecinde sağlık çalışanlarının çalıştıkları fiziksel ortama yönelik yaşanan diğer bir önemli sorun da çalıştıkları birimlerin dışında, hasta yoğunluğuna bağlı olarak görevlendirmeleri olmuştur. Sağlık çalışanları alışı geldikleri ve deneyim sahibi oldukları birimlerinin dışında yabancı oldukları servis ve kliniklerde görev yapmaları, hakim olmadıkları cihaz ve ekipmanları kullanmak durumunda kalmaları, yeni çalışma arkadaşları gibi nedenlerin pandemi sürecinde sağlık çalışanlarının kaygılarını tetikleyen bir başka unsur olduğu belirtilmiştir (Liu ve diğerleri, 2020a; Sun ve diğerleri, 2020).

Koronavirüs hastalığının patofizyolojisi, klinik sonuçları ve tedavisini araştırmak için muazzam çabalar sarf edilmesine rağmen, bu pandeminin sağlık çalışanları üzerindeki ruhsal etkileri genellikle göz ardı edilmiştir. 2003 şiddetli akut solunum sendromu (SARS) salgınında elde edilen deneyimler ve COVID-19 ile ilgili erken raporlar şunu göstermektedir: sağlık çalışanları pandemi süreçlerinde önemli ölçüde kaygı, stres ve korku yaşamaktadırlar. Mevcut pandeminin psikolojik etkileri birçok faktör tarafından yönlendirilmekte olup, buna belirsizlik de dahildir. Krizin süresinin öngörülmezliği, kanıtlanmış tedavilerin olmaması, yeni geliştirilen aşıların etkilerinin bilinmemesi ve daha önceden var olan potansiyel kişisel sorunlar, koruyucu ekipmanın baştaki yetersizliği, hastalığı bilmeden ailelerine taşıyabilecekleri korkusu, hastalığa yakalanma ve hastalıktan ölme korkusu, izolasyona alınma korkusu gibi faktörler sağlık çalışanları için başlıca stres faktörleridir. Tüm bu endişelere sosyal medyada yer alan ve çoğu zaman güvenilir kaynaklara dayanmayan haberlerin de eklenmesi ile birlikte sağlık çalışanlarına karşın damgalayıcı tutum ve davranışların yaşanmasına yol açmıştır. Bu yüzden COVID-19 hastalarına doğrudan bakım veren sağlık çalışanları ruhsal sorunlar ve sonrasında yaşanan olumsuz durumlara bağlı travma sonrası stres bozukluğu belirtileri gösterme riski oldukça yüksektir. (Wu, Stayra ve Gold, 2020). COVID-19 pandemisi süresince sağlık çalışanları, gerek fiziksel olarak gerekse psikolojik olarak oldukça büyük bir yük ve baskı altında kalmıştır. Pandesi süreci içerisinde sağlık hizmeti veren personelin yaşamış ol-

duğu ve karşılaştıkları ruh sağlığına yönelik sorunları irdeleyen araştırmalarda sağlık personellerinin önemli derecede kaygı, depresyon semptomları ve uyku sorunları yaşadığı, kadın olanların ve hemşire olarak görev yaptığını belirtilen personel arasında bu sorunların daha belirgin olarak yaşandığı belirtilmektedir (Karadem Bulca, 2020). Benarjee'ye göre (Benarjeeden aktaran Çakır Kardeş, 2020) pandemi süresince, COVID-19 ile en ön mücadelede görev yapan sağlık personeli arasında başta yorgunluk ve tükenmişlik olmak üzere hayal kırıklığı, umutsuzluk, merhamet yorgunluğu, enfeksiyon riski ve yakın çevreye hastalık bulaştırma korkusu görülmektedir.

SARS-CoV-2 olarak da bilinen COVID-19 yüksek derecede bulaşıcı olup, sağlık çalışanları COVID-19'u edinme ve potansiyel olarak hastalara, iş arkadaşlarına, ailelerine bulaştırma riski altındadır. Sağlık çalışanları, pandemi sürecinde profesyonel ve kişisel alanlarda eşi görülmemiş bir COVID-19 ile ilişkili psikolojik stresle karşı karşıya kalmıştır. Çinli sağlık çalışanlarıyla COVID-19 salgını sırasında yapılan kesitsel bir çalışmada çalışanların %50'sinin depresyon ve %70'inin yoğun anksiyete belirtileri gösterdikleri açıklanmıştır. Sağlık çalışanlarının pandemi sürecinde görevlerini yerine getirmek için yeterli motivasyona sahip olmadıkları ve istifa etmeyi düşündükleri ifade edilmiş olup, aynı zamanda sağlık çalışanları, sonraki süreçte ruh sağlıklarını ve psikolojik iyi oluşlarını etkileyecek düzeyde farklı stres belirtileri göstermektedirler (Shechter ve ark., 2020).

Sağlık çalışanlarında salgın sürecinde görülen ruhsal sıkıntıları;

- korku,
- anksiyete,
- umutsuzluk,
- tükenmişlik,
- yorgunluk,
- depresyon,
- travma sonrası stress bozukluğu,
- damgalanma,
- önyargı,
- uyumlaşma

şeklinde özetlemek mümkündür. Yaşanan ruhsal sıkıntılar pandeminin doğrudan ya da dolaylı etkileri ile yakından ilişkilidir. Pandeminin erken dönemindeki hastalığa yakalanma korkusu yaşanan ruhsal sorunlar arasında öne çıkmıştır. Sağlık çalışanlarının yaşadığı bu korkunun aslında yersiz olmadığı, yapılan bazı çalışma sonuçlarından yola çıkarak söyleyebilmek mümkündür. Merkez Çin Hastanesinden yapılan bir çalışmada, COVID-19 Pnömonisi

ile hastanede yatan 138 hastaya bakım sağlayan 40 sağlık çalışanın, çapraz enfeksiyondan etkilendiği ve yetersiz tıbbi ve koruyucu malzemenin bu durumla olan ilişkisine vurgu yapılmıştır. Pandemi sürecinde ölüm ve vaka sayılarının pik yaptığı ülkelerin başında gelen İtalya'da 10.000'den fazla sağlık çalışanın enfekte olduğu ve bunların büyük çoğunluğunun virüsü çalışma arkadaşlarından kapıldığı bildirilmektedir. (Hu ve Huang, 2020). Sağlık çalışanlarının yaşamış olduğu ruhsal sorunlara yönelik gerçekleştirilen diğer çalışmalar incelendiğinde ise Song ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 14.825 sağlık personelinin %25.2'inde ve katılımcıların % 9.1'inde, Çin'deki COVID-19 salgını sırasında sırasıyla depresif semptomlar ve TSSB gösterdiği bulunmuştur (Song ve ark., 2020). 1563 sağlık çalışanı üzerinden yine Çin'de yapılan farklı bir çalışmada benzer şekilde, travmatik stres belirtilerinin yaygınlığı %73.4, depresif belirtiler %50.7, anksiyete %44.7 ve uyku bozukluğu %36.1 olduğu aynı zamanda PCR sonucu doğrulanmış vakalarla temas etmiş olmanın derecesine ve bireysel psikolojik destek kaynaklarına ulaşım durumlarının sağlık çalışanlarının ruhsal sorunlarının şiddeti ile pozitif yönde bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Kang ve ark., 2020). Preti ve arkadaşları sağlık çalışanlarına yönelik gerçekleştirmiş oldukları bir başka çalışmada, pandemi sürecinin ortaya çıkardığı ruhsal olumsuzluklara yönelik risk oluşturan ve koruyucu görev yapan faktörleri analiz etmişlerdir. Buna göre sağlık personellerinin sosyo-demografik özelliklerinden nevroitik, güvensiz bağlanan ve etkisiz başa çıkma yöntemlerini kullanan çalışanları arasında daha yoğun ve travmatik yaşandığını belirlemiştir. Ruh sağlığını koruyucu ve olumlu faktörlerin ise dayanıklılığın göstergelerinden canlılık, öz yeterlilik gibi kişisel özelliklerin yanı sıra koruyucu ve yeterli ekipman oluşu, aldıkları eğitimin bireysel olarak yeterli olarak algılanması ve hastalıkla ilgili bilgilere güvenmek olarak ifade edilmiştir. (Preti ve ark., 2020). Türkiye'de Polat ve Coşkun tarafından 2020 yılında pandemi hastanesi olarak belirlene bir sağlık kuruluşunda görev yapan toplam 384 katılımcı ile yürütmüş oldukları bir diğer çalışmada pandemisi sürecinde yoğun olarak mesai yapmak durumunda kalan sağlık personellerinde depresyon ve anksiyeteye yönelik semptomların tetiklenerek arttığını belirlemiştir. (Polat, Coşkun, 2020). Yine benzer şekilde Türkiye'de Kavas ve Develi tarafından gerçekleştirilen çalışmada COVID-19 pandemisi süreci içerisinde kadın sağlık personellerinin çalışma yaşamlarındaki olumsuzlukların incelenmiştir. Buna göre COVID-19 polikliniğinde ve yoğun bakım birimlerinde görev yapan olan sağlık çalışanlarının (doktor, hemşire, hasta bakıcı vb) yoğun kaygı yaşadığı sonucuna ulaşmışlardır. Bu duruma en büyük neden olarak ise çalışma ortamlarının doğası gereği fiziksel mesafelerini korumalarının mümkün olmaması olarak gösterilmiştir (Kavas ve Develi, 2020).

#### *Başa Çıkma Mekanizmalarının Güçlendirilmesine Yönelik Terapötik Müdahaleler*

Stres yaratan durumlar karşısında, en çok kullanılan stratejilerin genellikle normal/adaptif bir yaşam sürdürme, çözüm odaklı yaklaşım ve düşünme

, anlık/durumsal kontrolün sağlanması ve sürdürülmesi ile bilgi arama davranışı olduğu belirtilmektedir. Stres yaratan uyaran ya da uyaranlar ile baş etmek için kullanılan kaynaklar arasında öncelikli yaşam durumlarına ağırlık verilmesi, bireysel olarak sahip olunan kaynakların ve sosyal destek sistemlerinin aktif biçimde kullanımı, kriz yaratan durum karşısında psikolojik sağlamlığın ve esnekliğin sergilenmesine bağlı olarak oldukça önemli olarak değerlendirilmektedir (Babore ve ark., 2020). Bireysel etkin baş etme sistemleri genel olarak daha az stres seviyeleri ve yaşam durumlarına yönelik iken iken, sosyal destek sistemlerinin de bu tabloya eşlik ettiği girişimler sıklıkla çok daha büyük kriz durumları ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Babore ve ark. gerçekleştirdiği ve sağlık personelinin, pandemiye bağlı ortaya çıkan stresörler karşısında kullanmış oldukları başa çıkma mekanizmalarının araştırıldığı çalışmada, en çok kullanılan baş etme stratejilerinin kriz durumu ve olayını kabul etme ve görev yaptıkları esnada olumlu ve umut edici bir bakış açıcı ve yaklaşımına sahip olmak olduğunu belirlemişlerdir. (Babore ve ark., 2020). Pandeminin neden olduğu stresli ortamda sağlık çalışanlarının, karşılıklı olarak saygı duyma, empati kurma, sahip olunan sorumluluk ve rollerin paylaşabilmesi, ekip anlayışı içerisinde birlikte ortak olarak karar alma ve problem çözmeye yönelik ortak platform oluşturulması başa çıkma durumlarına olumlu katkı sağlayabilir; çünkü yaşanan bu süreçte bütün olabilmek, tek başına birey olmaktan daha güçlü olmak demektir. Bireylerin birlikte çalıştığı ortamlarda tehlikeli durumların oluştuğu ve hata yapma oranının arttığı bilinir ve sağlık hizmeti sunumu bu durumu kapsarken ek olarak pandeminin de eşlik etmesi hatayı artırır. Fakat hata gözlemlendiğinde düzeltilmesi için oluşturulan ortak platform, açık ve net bir dil kullanarak iletişime geçebilme ve anında geri bildirimde bulunabilme fırsatı sağlar. Karşılıklı ortaklığın ve işbirliğinin zorunlu olduğu sağlık bakım hizmetlerinin sunumunda pandeminin ortadan kaldırılması için gerekli iletişimin yanı sıra, herkesin benzersiz becerilerini optimize etmek ve en iyisini elde etmek için tüm ön saflardaki personelin bilgisi ve uzmanlığını birlikte kullanmak, salgınla mücadelede etkin kılabilir (Jennings ve Yeader, 2020).

Yaşanılan bu savaşta, sağlık çalışanları zor koşullar altında çalıştığı ve kutsal bir görevi yerine getirdiğinin farkında olup kendini ödüllendirebilmesi, soğukkanlı olup duygu ve düşünceleriyle baş edebilmeli, mutlu olabilmeli ve kendini izlemeyi sürdürebilmelidir. Böylece baş etme mekanizmalarının güçlendirilmesine yönelik olan bu girişimlerle, COVID-19'un beraberinde getirdiği sorunlar karşısında kendini bireysel olarak yetersiz hissetmeyip ellerindeki kaynakları en iyi şekilde kullanarak savaştan galip çıkacağına inanmalıdır (Kiyat, Karaman, Ataşen ve Kiyat Z, 2020).

## Sonuç

COVID-19 pandemisi, sağlık çalışanlarının ruhsal sağlığı üzerinde ciddi etkiler yaratmıştır.

Öncelikle, pandemi süreci sağlık çalışanlarının yoğun olarak artan bir şekilde stres ve anksiyete yaşamalarına yol açmıştır. Hasta sayısındaki ani ve ön görülemez artışlar, hastaların durumlarının kötüleşmesi ve kişisel koruyucu malzeme ve ekipman sıkıntısı gibi faktörler, sağlık çalışanlarının günlük yaşamlarını etkileyerek endişelerinin tetiklenmesine yol açmıştır. Bu durum, sağlık çalışanlarının uzun vadeli ruh sağlığı sorunları yaşamalarına da zemin oluşturmuştur. Ayrıca, pandemi sırasında sağlık çalışanları, ölüm ve acı gibi travmatik deneyimlere sık sık maruz kalmıştır. Bu tür deneyimler, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) riskini artıran unsurlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Sağlık çalışanları, bu deneyimleri işlemek ve destek bulmak için gerekli kaynaklara erişim sağlanmadığında daha fazla risk altında kalmışlardır. Duygusal yorgunluk, pandemi sürecinde sağlık çalışanlarının karşılaştığı zorluklardan bir diğerini oluşturmaktadır. Uzamış çalışma saatleri, ağır iş yükü ve sürekli değişen protokoller, duygusal tükenme sendromuna neden olabilir. Bu, sağlık çalışanlarının işlerini yapma yeteneklerini etkilemektedir. İzolasyon ve sosyal destek mekanizmalarından uzak kalma, sağlık çalışanlarının duygusal sağlığını pandemi süreci içerisinde olumsuz etkilemiştir. Pandemi nedeniyle sosyal temasın kısıtlanması, sağlık çalışanlarının başta ailelerinden ve arkadaşlarından uzak kalmalarına yol açarak, duygusal izolasyon yaşanmasına yönelik önemli bir risk faktörü oluşturmıştır. Sonraki süreç içerisinde yaşanan bu duygusal izolasyon depresyon oluşumu riskini artırabilir.

Son olarak, pandemi sürecinde sağlık çalışanları tükenmişlik, uzun çalışma saatleri ve sürekli risk altında olma hissi gibi faktörler nedeniyle psikosozal olarak birçok açıdan sorunlar yaşamışlardır. Bu durum, iş tatminini/memnuniyetini azaltarak ve sağlık çalışanlarının kendi sağlık ve güvenliklerine duyduğu güvensizlik hissini olumsuz etkilemiştir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, sağlık sistemlerinin ve yöneticilerin sağlık çalışanlarının ruhsal sağlığını korumak ve desteklemek için özellikle pandemi gibi süreç içerisinde kritik ve kilit rol oynayan sağlık çalışanlarına yönelik önlemler almaları bakımından önemlidir. Pandemi sırasında sağlık çalışanlarının psikolojik destek hizmetlerine erişimi artırılmalı, stres yönetimi eğitimleri sunulmalı ve duygusal bireysel/grup destek grupları oluşturulmalıdır. Aynı zamanda, sağlık çalışanlarına artan iş yükü ve olumsuz çalışma koşullarına karşın kendi temel ihtiyaçlarını sağlamaları ve dinlenmeleri için fırsatlar verilmelidir. COVID-19 pandemisi, sağlık çalışanlarının ruhsal sağlığını tehdit eden birçok zorluğu beraberinde getirmiştir, ancak bu zorluklar, toplumların ve sağlık sistemlerinin sağlık çalışanlarına verdiği değeri ve onlara sunulan destekleri gözden geçirmelerine fırsat sunmuştur. Bu süreçten çıkarılacak dersler, gelecekte benzer krizlerle daha etkili bir şekilde başa çıkmamıza yardımcı olabilir.



## KAYNAKÇA

1. Aşkın, R., Bozkurt, Y., Zeybek, Z. (2020). Covid-19 Pandemisi: psikolojik etkileri ve terapötik müdahaleler. İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi Covid-19 Sosyal Bilimler Özel Sayısı, 19(37), 304-318.
2. Babore, I., Lombardi, L., Viceconti, L. M., Pignataro, S., Marino, V, Crudele, M. ... Trumello, C. (2020). Psychological effects of the COVID-2019 pandemic: Perceived stress and coping strategies among healthcare professionals. *Psychiatry Research* 293, 1-6.
3. Baltacı, N., Coşar, B. (2020). COVID-19 pandemisi ve ruh beden ilişkisi. Coşar B, editör. *Psikiyatri ve COVID-19*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; p:1-6.
4. Barello, S., Palamenghi, L., Graffigna, G. (2020). Burnout and Somatic symptoms among frontline healthcare professionals at the peak of the Italian COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res*, 290, 113129-1-3.
5. Cai, H., Tu, B., Ma, J., Chen, L., Fu, L., Jiang, Y., Zhuang Q. (2020). Psychological impact and coping strategies of frontline medical staff in hunan between january and march 2020 during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID) in Hubei, China. *Med Sci Monit*, 26, e924171-1-16.
6. Bozdağ, F. (2020). Pandemi sürecinde psikolojik sağlamlık. *Turkish Studies*,15(6),247-257. <https://dx.doi.org/10.7827/TurkishStudies.44890>.
7. Çakır Kardeş, V. (2020). Pandemi süreci ve sonrası ruhsal ve davranışsal değerlendirme. *Türk Diyab Obez*; 2, 160-169.
8. Çiftçi, E., Çoksüer, F. (2020). Yeni koronavirüs enfeksiyonu: COVID-19. *FLORA*, 25(1),9-1.
9. Erdoğdu, Y., Koçoğlu, F., Sevim, C. (2020). COVID-19 pandemisi sürecinde anksiyete ile umutsuzluk düzeylerinin psikososyal ve demografik değişkenlere göre incelenmesi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*; 23(1), 24-37. DOI: 10.5505/kpd.2020.35403.
10. Erquiciaa, J., Valls, L., Barja, A., Gil, S., Miquel, J., Leal-Blanquet, J. Vega, D. (2020). Emotional impact of the Covid-19 pandemic on healthcare workers in one of the most important infection outbreaks in Europe. *Med Clin (Barc)*, 155(10),434-440.
11. Frutoz, C., Moreno, M., Dias, A., Bernardes, J., Iglesias, J., Salgado, J. (2020). Information on covid-19 and psychological distress in a sample of non-health workers during the pandemic period. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17, 6982.
12. Hatun, O., Dicle, A. N., Demirci, İ. (2020). Koronavirüs salgınının psikolojik yansımaları ve salgınla başa çıkma. *Turkish Studies*, 15(4), 531-554. <https://dx.doi.org/10.7827/TurkishStudies.44364>.
13. Hiçdurmaz, D., Üzar, Özçetin YS. (2020). COVID-19 Pandemisinde ön safta çalışan hemşirelerin ruhsal sağlığının korunması ve ruhsal travmanın önlenmesi.

Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 7(Özel Sayı), 1-7. DOI: 10.31125/hunhemsire.775531.

14. Dünya geneli uluslararası güncel korona istatistikleri <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/turkey>. Erişim tarihi: 11.11.2020.
15. Hu, X., Huang, W. (2020). Protecting the psychological well-being of healthcare providers affected by the COVID-19 outbreak: Implications for the psychological rescue work of international community. *Nurs Health Sci*, 26(10),1-7.
16. İzci, F. (2020). COVID-19 salgını ve sağlık çalışanları. *Anatolian Journal of Psychiatry* 21(3),335.
17. Jennings, M. B, Yeager, A. K. (2020). From fear to fortitude: Using the power within the nursing profession to fight COVID-19. *Nurs Outlook*, 68, 391-392.
18. Kang, L., Ma, S., Chen, M., Yang, J., Li, R., Yao, L. ...Liu, Z. (2020). Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study, *Brain, Behavior and Immunity* 87,11-17.
19. Karadem Bulca, F. (2020). Sağlık çalışanlarında covid korkusunu belirleyen psikiyatrik değişkenlerin incelenmesi. (Uzmanlık Tezi). Süleyman Demirel Üniversitesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta.
20. Kavas N. B., Develi, A. (2020). Çalışma yaşamındaki sorunlar bağlamında covid-19 pandemisinin kadın sağlık çalışanları üzerindeki etkisi. *Uluslararası Anadolu Sosyal Bilimler Dergisi*, 4(2),84-112.
21. Kiyat, İ., Karaman, S., Ataşen, İ.G., Kiyat, Z. (2020). Yeni koronavirüs (covid-19) ile mücadelede hemşireler. *THDD*, 1(1), 81-90.
22. Liu, Q., Luo, D., Haase, J.E., Guo, Q., Wang, X.Q., Liu, S., Xia, L., Liu, Z., et al. (2020a). The experiences of health-care providers during the COVID-19 crisis in China: a qualitative study. *Lancet Glob Heal*, 8(6), 790-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30204-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30204-7)
23. Magill, E., Siegel, Z., Pike, KM. (2020). The mental health of frontline health care providers during pandemics: a rapid review of the literature. *Psychiatr Serv.*, 71(12),1260-1269. doi: 10.1176/appi.ps.202000274. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33019857.
24. Ornell, F., Schuch, JB., Sordi, AO., Kessler, FHP. (2020). "Pandemic fear" and COVID-19: mental health burden and strategies. *Braz J Psychiatry*, 42,232-235. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0008>
25. Polat, Ö., Coşkun, F. (2020). COVID-19 Salgınında sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu ekipman kullanımları ile depresyon, anksiyete, stres düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi. *Med J West Black Sea*, 4(2), 51-58.
26. Preti, E., Di Mattei, V., Perego, G., Ferrari, F., Mazzetti, M., Taranto, P. ...Calati, R. (2020). The psychological impact of epidemic and pandemic outbreaks on healthcare workers: rapid review of the evidence. *Current Psychiatry Reports*, 22(43), 1-22.

27. Sanguinoa, C., Ausiana, B., Castellanosb, M., Saizc, J., Gómezd, A., Ugidosc, C., Munoz, M. (2020). Mental health consequences during the initial stage of the Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 172–176.
28. Shahrour, G., Dardas, A. L. (2020). Acute stress disorder, coping self-efficacy and subsequent psychological distress among nurses amid COVID-19 *J Nurs Mag.*, 28:1686–1695.
29. Shechter, A., Diaz, F., Moise, N., Anstey, ED., Ye, S., Agarwal, S. ...Abdalla, M. (2020) Psychological distress, coping behaviors, and preferences for support among New York healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *General Hospital Psychiatry*, 66, 1–8.
30. Song, X., Fu, W., Liu, X., Luo, Z., Wang, R., Zhou, N. ... Lv, C. (2020). Mental health status of medical staff in emergency departments during the Coronavirus disease 2019 epidemic in China. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88,60-65.
31. Sun, N., Wei, L., Shi, S., Jiao, D., Song, R., Ma, L., Wang, H., Wang, C., et al. (2020). A qualitative study on the psychological experience of caregivers of COVID-19 patients. *Am J Infect Control*, 48(6), 592–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.03.018>
32. Woon, LS., Sidi, H., Jaafar NR., Abdullah MFI. (2020). Mental health status of university healthcare workers during the COVID-19 Pandemic: a post-movement lockdown assessment. *Int J Environ Res Public Health*, 17(24),1-20. doi: 10.3390/ijerph17249155. PMID: 33302410; PMCID: PMC7762588.
33. Wu, E. P., Stayra, R., Gold, L. W. (2020). Mitigating the psychological effects of COVID-19 on health care workers. *CMAJ*, 192(17), 459-460.
34. Yumru, M. (2020). Sağlık çalışanlarında tükenmişlik, *Klinik Psikiyatri*; 23(Ek 1), 5-6.
35. Yüncü, V., Yılan, Y. (2020). COVID-19 Pandemisinin sağlık çalışanlarına etkilerinin incelenmesi: bir durum analizi. *Iğdır Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, Ek Sayı: 372-402.



# *Bölüm 19*

## **OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARDA GÖRME SAĞLIĞI**

*Ebru Aydemir KARADAĞ<sup>1</sup>*

*Nükhet BALLIEL<sup>2</sup>*

1 Uz. Hem. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Doktora Programı ORCID ID:0000-0002-2779-8724

2 Doç. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi ORCID ID:0000-0001-8223-2996

## 1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünyada görme bozuklukları ve körlük yaklaşık 2,2 milyar kişide görülmektedir. Bu verilerin neredeyse yarısını önlenebilir görme bozuklukları oluşturmaktadır. Önlenebilir körlüğü engellemek adına 1999 yılında oluşturulan “2020 vizyonu: Görme hakkı programı oluşturulmuştur(WHO,2019). Çocuklarda önlenebilir körlük yetişkinlere göre daha az oranda olmasına rağmen önlenebilir körlük nedenlerinin azaltılması 2020 Vizyonu: Görme Hakkı programının önceliklerindedir. Önlenebilir körlükte çocukların yaşam kalitesinin etkilenmemesi bu sorunun tedavi edilebilir olması aynı zamanda beş yaş altında mortalite nedeni olmasıyla bu program çocuklar için önem arz etmektedir(Gilbert ve Foster,2001;ss 227).

Yaşamamızda en önemli yıllarımızın okulda geçtiği düşünülürse okulda da sağlığın korunması, sürdürülmesi ve geliştirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Okul yıllarında fark edilen sağlık problemlerinin ortadan giderilmesiyle daha sağlıklı ve mutlu bireyler yetişecektir(Özsoy ve ark.,2019;ss 136). Okul sağlığı hizmetleri; okul çağındaki tüm çocukların sosyal, ruhsal ve fiziksel sağlıklarına ulaşmayı sağlamak ve sürdürerek sağlıklı okul hayatı sağlayarak toplumun sağlık düzeyini arttırmayı amaçlamaktadır. Okul sağlığında yapılan girişimler ve programlar öğrencilerin sağlık sorunlarının belirlenmesi ve bu sağlık sorunlarının ortadan giderilmesine yöneliktir(Dığrak ve ark.,2020;ss 290). Okul sağlığı taramaları; öğrencinin sağlığını koruma, geliştirme, hastalıkları önleme, olası bir sağlık sorununu saptamak, olası bir sağlık sorununda aileyi bilgilendirme yapmak, sağlık takibini içermektedir(Erol,2016;ss 106). Okul çağları çocuklar için fiziksel olarak hızlı büyümenin gerçekleştiği bu yıllarda da en sık sağlık sorunlarıyla karşılaştıkları yıllardır. Okul sağlığıyla ilgili çalışmalar en çok kırma kusurlarının olduğu ve çocukların eğitimlerini büyük ölçüde etkilediği belirtilmiştir. Çocuğu okul başarısından başlayarak okula gitme isteğine kadar etkileyen bir sağlık sorunudur.(Kırağ,2019;ss 3). Okul hemşirelerinin yapmış olduğu taramalarla saptanan kırma kusurları ve ambliyopi gibi çocukluk dönemi sağlık sorunları erken tanı ve tedavi ile büyük oranda engellenebilmektedir(Kırağ ve Temel,2016;ss 11).

## 2. GÖRMENİN OLUŞUMU

Görme işlevi yaşamımıza devam edebilmemiz, günlük aktivitelerimizi yapabilmemiz, bağımsız olarak hareket edebilmemiz veya yönelim sağlayabilmemiz, dış dünyayla sağlıklı bir iletişim kurabilmemiz için önemli bir fonksiyondur. Aksi takdirde görme durumu bozulduğunda veya körlük oluştuğunda yaşam kalitesi bozulmaktadır(Renaud ve ark.,2010;ss 900). Görme doğum anında başlayarak motor, fizyolojik, bilişsel ve fiziksel, denge-koordinasyon gelişimi için büyük rol oynamaktadır. Yetişkin olarak bir meslek sahibi olabilmek ve o işi devam ettirebilmek için görme işlevine ihtiyaç duyulmaktadır(Nyman ve ark.,2010;ss 1428). Sağlıklı olarak görme işlevinin gerçekleşmesi için

göz ve beyin birlikte çalışmaktadır. Gözün her yöne dönmesini sağlayan 6 adet görme kası vardır. Bu şekilde göz her yere dönebilmektedir. Görme işlevi göz, göz kasları, sinir hücreleri ve beynin göz ile ilgili bölümü uyum ile çalışması gerekmektedir. Retinaya gelen ışık ışığa duyarlı sinir hücreleriyle birlikte beyne iletilir. Beyinde gelen ışığı görsel bilgi olarak yorumlar(Yıldız,2022;ss 106).

### 3. OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARDA GÖRME SORUNLARI

Okul çağındaki çocuklarda en sık karşılaşılan sağlık problemlerinden biri görme sorunlarıdır. Görme sorunlarından en sık görülenler miyop, hipermetrop ve astigmatizm yer almaktadır. Bu sorunlar çözümlenmediği takdirde tedavi edilebilir körlüğe dönüşmektedir(Dandona ve Dandona,2001;ss 238).

Miyop; Göz küresi yarım küre şeklindedir. Optik eksene paralel gelen ışık ışınlarının, oküler kasların gevşemesiyle retinanın önüne düşünce oluşan kırma kusurudur. Göz kürenin olduğundan daha sivri şekilde olması ve önden arkaya doğru uzamasıyla net görüntü kaybolmaktadır. Bu durum uzak görme sorunu olarak da adlandırılmaktadır. Miyop 3 şekilde karşımıza çıkmaktadır. Bunlar; az,orta ve ileri derece olarak sıralanabilir. Nadiren de olsa genetik faktörle ilişkilendirilir. Göz ile uğraşı arasında yakın mesafenin fazla olması ve aydınlık ortamda uyunan gece uykusu sonucunda miyop oluşabilmektedir(Kırağ,2019;ss359-360& Flitcroft ve ark.,2019;ss 21).

Hipermetrop; Gözün ön- arka çapının olması gerekenden kısa olması veya göz küresinin yassı olması sonucunda optik eksene paralel gelen ışık ışınlarının retinanın arkasına düşünce oluşan kırma kusurudur. Yakın mesafenin bulanık olmasıyla yakın görme sorunu olarak da adlandırılmaktadır. Miyopa oranla daha az görülmektedir fakat çocukluk çağlarındaki kırma kusurları içerisinde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Genetik geçişli geçebilmektedir(O'dwyer ve Akova,2015;ss 61-62).

Astigmatizm; Göz küresinin şeklinin yuvarlak bir elma gibi değil de daha çok yumurta gibi ucu sivri veya armut gibi daha bombe şekildeyse hem yakını hem uzağa görme sorunu olarak adlandırılan bir kırma sorunudur. Nesnelerin şekilleri bulanık olarak görülür(Kırağ,2019;ss 360).

Şaşılık; Göz, kürenin içerisinde her bir yöne bakarken birbiri ile uyum içerisinde değildir. Gözlerin aşağı, yukarı, sağa ve sola bakmayı sağlayan bazı kaslar mevcuttur. Bu kasların birbiri ile uyumunun bozulması sonucunda ortaya çıkmaktadır(Kırağ,2019;ss360-361).

Renk körlüğü; doğuştan meydana gelen ve sık görülen görme bozukluklarından biridir. Renk körlüğü kırmızı ve yeşil renklerin algılanamaması birbirinden ayırt edilmemesiyle fark edilmektedir(Simunovic,2010; ss 748&Teberik ve Altıaylık, 2015;ss 46).

Kırma kusurları olan çocuklar semptom göstermeyebilir. Sık sık gözleri

kaşıma, gözde sulanma, konjoktival kızarıklık gibi şikayetler bulunabilir. Aynı zamanda her zaman çift gözde değil bazen tek gözde de kırma kusuru mevcut olabildiği için çocuk sorunu fark etmeyebilir. Fark edilmeyen ve tedavi edilmeyen kırma kusurları kalıcı körlüğe kadar giden ambliyopiye neden olabilmektedir(Dadacı ve ark.,2015;ss 141). Çocukluk çağıının en çok görülen görme sorunlarından biride ambliyopidir ve çocuklar %1-4 oranında görülmektedir. Ambliyopi çocukluk çağıında sık görülen görme sorunlarından birisidir ve çocuklardaki sıklığı %1-4'tür (Loh ve Chiang,2018;ss 226).

Ambliyopi: kornea sorunları, pitozis, kırma kusurları, uyarıcı eksikliği, anizometropi ve strabismus durumlarında görülebilir(DeSantis,2014;ss 506&Şahin ve Buyru, 2017;ss 80). Çocuklarda strabismus ve kırma kusurları gibi göz problemlerinin erken teşhisi ve tedavisi ile görme sorunları ortadan kaldırılarak görme fonksiyonu en üst seviyeye ulaştırılır(Şahin ve Buyru, 2017;ss 80).

Ülkemizde yapılmış olan çocukluk çağı kırma kusurları %5 ile %40 arasında değiştiği saptanmıştır. Farklı ülkelerde çocuklarda görme sorunlarının görülme sıklığına bakıldığında ; Çin'li çocuklarda %36.7, Hindistan'daki çocuklarda ise %25.2 olduğu, İran'lı çocuklarda görme sorunu sıklığının %16.6, Amerikadaki çocuklarda %8.9, Malezyalı çocuklarda görme sorunu sıklığının %7.7 olduğunu saptamışlardır ve yapılan çalışmalarda en sık görülen kırma kusuru miyop olduğu ifade edilmiştir(Kırağ,2019;ss 363).

Çocukların göz sağlığı ve görme ile ilgili sağlık sorunlarının erken tespit ve tedavisi için birçok ülkede görme taraması programları yürütülmektedir(Chen ve ark.,2019;ss 356). T. C. Sağlık Bakanlığı tarafından ülkemizde de görme taraması programı uygulanmaktadır. 2015 yılı itibariyle 0-3 ay ve 36-48 ay arası çocuklar aile sağlığı merkezlerinde görme taraması programı uygulanmaktadır. 2018 yılından itibaren taramaya ilköğretim 1. sınıf öğrencileri de dahil edilmiştir. Herhangi bir sorun varlığında çocuklar daha detaylı ve ileri değerlendirmeler için göz doktorlarına yönlendirilmektedir(Yıldız,2022;ss 106). Okul sağlığı kapsamında okullarda da görme taramaları yapılmaktadır ve birçok çocuğun oluşabilecek göz problemi sorunlarına ulaşip öğretmenine ve aileye haber verilir göz doktoruna yönlendirilmektedir.

#### 4. OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARDA GÖRME SORUNLARININ ÖNLENMESİ

Miyop kırma kusuru uzaktaki bir nesneyi, televizyon ve sınıftaki tahtaya bakarken görmeye zorlanmayla birlikte fark edilmektedir. Göz numarasından daha düşük numaralı gözlük kullanmak ve düzensiz gözlük kullanım sonucunda göz numarasında artışa neden olmaktadır. Miyopun 3 seviyesi vardır. İleri düzeyde miyop yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilemektedir. Özellikle ileri derecede miyop olanlarda yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir (Pres-



lan ve Novak,1998;ss 151). İleri derecede miyop olanlar ağır eşyalar kaldırmamalı, ağır spor dalları, kafaya darbe almaktan uzak durmalı ve kafa içi basıncı arttırmamaya özen göstermelidir. Aynı şekilde kafa içi basıncı arttırdığı için kabızlık problemi de istenmeyen bir durumdur. Düşük seviyeli miyop ise sıvıdaki tahta, televizyon, bilgisayar ve uzaktaki nesneye görebilmek için gözlük kullanmak yeterlidir. Fakat küçük yaşta gözlük kullanmaya başlayan çocuklarda düzenli kullanılmaması durumunda göz tembelliği görülebilmektedir(Öztürk ve ark.,2001;ss 167).

Hipermetrop kırma sorunu yakın mesafeli işler; ödev yapma, telefon, tablet, el işleri yaparken net görememe ile fark edilmektedir. Hipermetrop zaman içerisinde şaşılığa neden olabilmektedir. Hipermetrop sorununun varlığında çocuklarda gözlük kullanılması ihmal edilmemelidir. Çünkü beyindeki görme merkezi gözden gelen uyarılarla beslenmektedir. Net bir görüntü olmadığında beyindeki görme merkezi beslenemeyecektir ve haliyle gelişmeyecektir. Hipermetrop bir çocukta gözlük kullanımı kesinlikle ihmal edilmemelidir. Aksi takdirde beyindeki görme merkezinin beslenmesi gözden gelen uyarılara bağlı olmaktadır. Görüntünün bulanık olması durumunda beyindeki görme merkezi beslenememiş olmakta ve gelişmemektedir(Matvey ve ark.,2013;ss 224).

Astigmatlık ise nesnelere, televizyona ve bilgisayara bakarken bulanık görmek, kaşları çatma ve bunun sonucunda baş ağrısı şikayetleriyle belirti vermektedir. Göz yakını ve uzağı bulanık görme, görme keskinliğinin azalması net görmeye çalışırken baş ağrı yapması sonucunda gözlük kullanmayı zorunlu hale getirmektedir. Bazen astigmatlık düşük seviyede ise günlük hayatı çok etkilemeyeceği için bir işe odaklanıldığında, dikkatli bir şeyler yaparken, araba kullanırken ,gazete ve kitap okurken gözlük takabilirler(Kırağ,2019;ss 361).

Şaşılık; Göz kaslarının birbiri ile uyumsuz çalışması sonucunda görülmemektedir. Şaşılığın birçok tipi bulunmaktadır. Bunlar: İçe ve dışa kayma, gizli, yalancı gibi adlandırılmaktadır. Şaşılığın oluşmasındaki en büyük sebeplerden biri kırma kusuru sonucunda göz kaslarının tembelleşmesidir. Diğer sebep doğuştan göz kaslarındaki uyumsuzluk olarak nitelendirilmektedir. Okul döneminden önceki çocuklarda şaşılık durumunda detaylıca inceleme yapılmamıştır. Yine erken yaşta tespit edilen şaşılık ve gözlük kullanılması hayati önem taşımaktadır(Kırağ,2019;ss 361).

Kırağ ve Temel(2018) yılında yaptıkları çalışmada, Türkiye'de kırsal bölgede yaşayan öğrencilerin göz sağlığını geliştirme programı ile birlikte göz sağlığını koruma davranışlarında olumlu gelişmeler olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmaya katılan öğrencilerin göz muayenesi yaptırma, düzenli gözlük takma, güneş gözlüğü kullanma ve açık havada vakit geçirme sürelerinin arttığını saptamışlardır(Kırağ ve Temel,2018;ss 4).

Kodjebacheva ve ark.,(2014) ABD'nin Kaliforniya eyaletinde yaptıkları çalışmada çalışmaya katılan çocukların %6,7'sinin daha önce gözlük kullandı-

ğını, 6 aylık programdan sonra bu oran %73,3'e yükseldiğini belirtmişlerdir ve bu ciddi bir artıştır(Kodjebacheva ve ark.,2014;ss 27).

Pavithra ve ark.,(2014) çalışmaya katılan 1378 çocuk ve yaşları 7-15 arasında değişmekte olan gruba, 3 ay boyunca çocuklara ücretsiz olarak güneş gözlüğü kullanma oranını takip etmişlerdir. Verilen sürenin sonunda çocukların %57,8'inin kendilerine verilen gözlüğü %42,2'sinin ise gözlük taktığını saptamışlardır. Son takiplerinde deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulduklarını, deney grubunda güneş gözlüğü kullanımının arttığı ifade edilmiştir(Pavithra ve ark.,2014;ss 146).

Geller ve ark.,(2002) 130 okulda yapmış oldukları çalışmada yaşları %5 ile %12 arasında değişen öğrencilere güneşten korunma programının etkilerini değerlendirmişlerdir. Ön teste %23,8'inin, son teste ise %25,7'sinin güneş gözlüğü taktığı sonucuna ulaşmışlar ve düşük bir artış olduğunu saptamışlardır(Geller ve ark.,2002;ss 686).

Hobday ve ark.,(2015) Birçok farklı okulda göz sağlığını korumayla ilgili 9 haftalık eğitim programı eğitimi vermişlerdir. Eğitimin sonunda öğrencilerin bilgi düzeylerinin önemli ölçüde arttığını belirtmişlerdir(Hobday ve ark.,2015;ss 396).

Sun ve ark.(2018) yaptıkları çalışmalarında çocukların yaşlarının artmasıyla dışarıda açık alanda geçirdikleri vaktin azaldığını bunun sonucunda da çocuklarda miyop derecesinin arttığını ve sıklıkla gördüklerini ifade etmişlerdir(Sun ve ark.,2018;ss 4). Dışarıya çıkmak açık alanlarda vakit geçirmek gözün axial uzunluğunda etkili olduğu saptanmıştır. Bir gün içerisinde dışarıda üç saatten az vakit geçiren çocuklarda miyop derecesi dışarıda üç saatten daha fazla vakit geçiren çocuklara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(Ip ve ark.,2008;ss 2906&Kırağ,2020;ss 55).

## 5. TÜRKİYEDE OKUL ÇOCUKLARINDA GÖRME SORUNLARIYLA İLGİLİ YAPILAN ÇALIŞMALAR

Dadacı ve ark.(2015) yılında Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesine göz polikliniğine başvuran 7-10 yaş arası çocuklar değerlendirildiğinde, kırma kusurları %45 ve ambliyopi %6,60 olduğunu belirtmişlerdir. Kırma kusuru bulunan 184 hastanın 88 (%47,80) miyop, 50(%27,20) hipermetrop, 46'sı (%25,00) astigmatizma ve 12'sinde (%6,50) şaşılık tespit etmişlerdir. 27'sinde(%14,70) ambliyopi olduğunu ve bu hastaların 4'ünde ambliyopi mevcut olduğunu belirtmişlerdir(Dadacı ve ark.,2015;ss 142). Düzeltilmemiş kırma kusurları çocukluk çağlarını sağlık ve sosyal anlamda olumsuz etkilemekte yaşam kalitelerini düşürmektedir. İlerlemiş göz kusurlarında genel olarak sağlık durumunun bozulması, benlik kaygısı, sosyal hayat ve meslek seçiminde olumsuz etkileri bulunmaktadır(Rahi ve ark.,2011;ss 820).

Kırağ ve Temel'in (2016) yaptıkları araştırmaya göre taranan öğrencilerin %3.8'inin gözde sulanma, %4.6'sında konjunktivada kızarıklık, %2.2'sinde gözü ovaladığı belirtilmiştir. Cinsiyete göre kırma kusuru incelendiğinde; erkeklerin %37.8'i , kızların %55.5'i kırma kusuru bulunmuştur. Renk körlüğü cinsiyet dağılımı incelendiğinde; erkeklerin %35.1'i, kızların %5.5'i, renk körlüğü problemi olduğu bulunmuştur. Şaşılık incelendiğinde; erkeklerin %27.1'i, kızların %39'u, şaşılık olduğu tespit edilmiştir(Kırağ ve Temel,2016;ss 12-13).

Dığrak ve ark.(2020) yapmış oldukları görme muayenesinde öğrencilerin %8'inde görme sorunu saptanmıştır. 138 gözlük kullanan öğrencilerin 53'nün (%3,7) gözlük ile göz muayenesinin uyumlu olmadığı saptanmıştır. 10 öğrencide renk körlüğü sorunu saptanmıştır(Dığrak ve ark.,2020;ss 292).

Güven ve Şahin'in (2017) okul öncesi sağlık taramalarının değerlendirildiği çalışmalarında çocukların %12,80'inde göz problemi olduğunu saptamışlardır. Çalışmaya katılan öğrencilerin %10,50'sinde kırma kusuru, %2,72'sinde şaşılık ve %1,16'sında ambliyopi olduğunu belirtmişlerdir(Güven ve Şahin,2017;ss98).

Kalyoncu ve ark.,(2011) yılında Eskişehir'de yaptıkları bir çalışmada öğrencilerin %6,20'sinde ambliyopi, %10,50'sinde kırma kusuru ve %3,10'unda şaşılık saptamışlardır(Kalyoncu ve ark.,2011;ss 513).

Meydanlıoğlu ve ark.,(2019) yılında Antalya'da bir okulda öğrencilere yapmış oldukları taramalarda çalışmaya katılan 633 öğrenci her yaş grubunda, sınıfta ve cinsiyette birbirine yakın olarak seçilmiştir. Görme tarama sonucuna göre %17.2(109)'sinin sol gözünde, %15.9(101)'unun sağ gözünde ve %9.2(58)'sinin her iki gözünde kırma sorunu olduğunu saptamışlardır(Meydanlıoğlu ve ark.,2019;ss 20).

Yıldız'ın(2022) yapmış olduğu çalışmada çocukların %51.4 (n=94)'ü hiç görme muayenesi yapılmamış, %75.3(67)'ü bir göz doktoru tarafından görme muayenesinin yapıldığını belirtmiştir. Değerlendirmeye alınan çocukların %44.3 (n=81)'ünde ailelerinde kırma kusurları olduğu saptanmıştır. Çocukların görme problemleri olduğunu düşünen ailelerin Ebeveynlerin saptadığı başlıca belirtiler çocukların gözlerini sık kırpması, kısık gözle bakmaları, şaşılık, televizyonu yakından izleme, gözlerde kızarma ve kaşıntı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmaya katılan öğrencilerin %82 (n=150)'sinin ekran maruziyeti olduğu belirlenmiştir(Yıldız,2022;ss106).

Gaziantep'te yapılan bir çalışmada araştırmaya katılan öğrencilerin %9,6'sında göz sorunu olduğu saptanmıştır(Ulutaşdemir ve ark.,2016;ss 123).

Sağlık Bakanlığı'nın Ankara'da 18 ilkokulunda yapılan bir çalışmasında göz taramalarında öğrencilerin %12,2'sinde en az bir kırma kusuru saptanmıştır(T.C. Sağlık Bakanlığı,2013;ss 28).

Renk körlüğü cinsiyet ve ırklara göre farklılık gösterebilmektedir. Avrupa Kafkas Kadınlarında ve erkeklerinde yapılan çalışmada kadınlarında %0,4, erkeklerinde %8, Asyalılarda %4-5 arasında değiştiği ve Çin ve Japon erkeklerde %4-6,5 arasında renk körlüğü olduğu belirtilmiştir (Birch,2012;ss 314).

Ülkemizde ise Toyran ve ark.,(2016)yılında yaptıkları çalışmada 2786 olguda (%5,54) renk körlüğü saptanmıştır(Toyran ve ark.,2016).

Teberik ve Altıaylık (2015) Aksaray’ da göz polikliniğine başvuran genç Türk erkeklerde yapılan çalışmalarında %7 renk körlüğü saptanmıştır(Teberik ve Altıaylık,2015;ss47).

Kırağ ve Temel(2016) yılında ilkokul öğrencilerinde yaptıkları çalışmalarında %3,2 renk körlüğü şüpheli öğrenci saptamışlardır(Kırağ ve Temel,2016;ss13).

Dığrak ve ark.,(2015)yaptıkları çalışmada %0,7 öğrencide renk körlüğü şüphesi saptamışlardır(Dığrak ve ark.,2015;ss 292).

Yıldırım ve ark.,(2018) Aydın ili merkez bir ilkokulda yapmış oldukları göz tarama çalışmasında çalışmaya katılan öğrencilerin %3,3’ünde şaşılık, öğrencilerin %9,1’inde kırma kusuru ve %3’ünde renk körlüğü şüphesinin olduğunu ifade etmişlerdir. Öğrencilerin %9,5’inin gözlük kullandığı, %1,1’i televizyona ve tahtaya bakarken zorlandıkları, %0,7’si de bir objeye bakarken gözlerini kısıtığını saptamışlardır. Çalışmaya katılan öğrencilerin %65,5’i görmede ve ödev yapmada zorluk yaşamadığını ifade etmiştir. Öğrencilerin yaşı il görme kusuru doğru orantılı bir artış gösterdiğini belirtmişlerdir. Kırma kusuru ile renk körlüğü sınıf düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cinsiyet ile renk körlüğü arasında da anlamlı bir fark bulunmuştur(-Yıldırım ve ark.,2018; ss 135).

## 6. OKUL SAĞLIĞI HEMŞİRELİĞİN GÖRME SAĞLIĞI TARAMALARINDAKİ ROLÜ

Ülkemizde nüfusun artış göstermesiyle birlikte yeni düzenlemeler getirilmiş ve okula başlama yaşı 5 yaş olarak kabul edilmiştir(Ulutaşdemir ve ark.,2016;ss 121). TÜİK 2022 verilerine göre, Türkiye nüfusunun 22 milyon 578 bin 378’ini çocuklar oluşturmuştur. 2021/22 öğretim yılında %81,6 olduğu görüldü. Beş yaş okullaşma oranını cinsiyete göre bakıldığında, erkek çocuklar %81,9, kız çocuklar için %81,4 bulunmuştur. İlkokul okullaşma oranına bakıldığında %93,2, ortaokul okullaşma oranı ise %89,8 olarak bulunmuştur(TÜİK,2020).Hemşireler okul sağlığını geliştirme sürecinde planlama yaparlarken tanılama, planlama, uygulama, ve değerlendirme basamaklarını oluşturan hemşirelik sürecini benimserler(Bobo ve ark., 2012; ss 441& NASN, 2012; ss 103). Sağlığı geliştirmede ilk aşama tanılamadır. Bireyin var olan sağlık durumunu sağlığı için gerekli ihtiyaçları belirler, bireysel, ailesel, çevresel

ve sosyal risklerini belirleyerek, sağlık durumunu etkileyen barınma, ulaşım, yiyecek, eğitim, fiziksel aktivite ve ekonomik riskleri belirlemektir. Sağlık için gerekli olan ihtiyaçlar belirlendikten sonra önem ve önceliğe göre bu ihtiyaçlar sıralanmalı ve planlanmalıdır. Bu da ikinci aşama olan planlamayı içermektedir. Bu aşamada ihtiyaçlara yönelik sıralanmaların yanı sıra programın tarihi, programı yönetecek kişiler, katılımcılar ve programın maliyeti belirlenmelidir. Diğer bir aşamada planlanan sağlığı geliştirme hedefleri belirlenen gruba uygulamaktır. Son aşama ise değerlendirme aşaması program sonunda yararlı olup olmadığı değerlendirilir. Sağlığı geliştirmek için hazırlanan programlar bütüncül, kültürel düzeye uygun, gelişimi destekleyen ve toplumu içine alan bir program olması gerekmektedir (Bobo ve ark.,2012;ss 441). Sağlığı geliştirme programında sağlıklı bir topluma ulaşmak hedeflenmektedir. Gelecek nesillerimiz olan ve sağlıklı bir toplum yetiştirmek adına bu faaliyetler çocuklara yönelik yapılması önem arz etmektedir (Akgül ve Ergün, 2021;ss 143).

Okul sağlığı taramaları coğrafi, ekonomik ve sosyokültürel sebeplerden dolayı sağlık kuruluşlarına ulaşmakta zorluk çeken bölgeler nedeniyle toplumun sağlığını yükseltmek adına büyük önem taşımaktadır. Bu bölgedeki aileler eğitim düzeyine ve ulaşım gücüne kaynaklı çocuklarını düzenli kontrollere götürmemektedir. Ancak fark edilen ağır bir rahatsızlık olduğunda sağlık kuruluşuna gitmektedirler. Böyle bir durumda erken müdahale edilemediği için istenmeyen kötü sonuçlar oluşabilir, tedavi gecikir ve hastalık kronikleşebilir. Görme sorunları çocukluk çağının en önemli ve sık görülen rahatsızlıklarından biridir. Görme rahatsızlıklarının ortaya çıkarılması için en önemli araç görsel taramalardır (Güven ve Şahin,2017;ss 96). Çocukların görme sorunlarının tanınıp erken müdahale edilmesi okul sağlığı hemşireliğinin yapacağı taramalarla mümkün olmaktadır.

Okul sağlığı hemşireliği Ulusal Okul Hemşireleri Birliği'ne göre; çocukların akademik kazanımları, hayatları boyunca başarıları ve sağlığı geliştiren profesyonel bir hemşirelik uygulama alanı olarak tanımlanmışlardır. Okul sağlığı hemşireliği, çocukların sağlıklı olarak büyümelerine, herhangi bir sağlık probleminde aileleri ve diğer kurumlarla işbirliği içinde olarak tanı koyma ve uygulama görevlerini uygulamaktadır (Ulutaşdemir ve ark.,2016;ss 123).

Türkiye'de 2011 hemşirelik yönetmeliğinde yapılan değişiklik sonucunda okul sağlığı hemşiresinin göz sağlığını koruma ve geliştirmede sorumlu olduğunu gösteren maddeler;

- Herhangi bir sağlık riskinin erken tanılama ve girişimlerin planlanması, değerlendirme yaparak önlemlerin alınması okul yönetimiyle birlikte uyumlu çalışması,

- Okula yeni kayıtlanan öğrencilerin mevcut sağlıklarını değerlendirip öğrencilerin düzenli fizik muayenelerini yaparak kayıt eder,

- Okuldaki sağlık ekibiyle birlikte düzenli yapılan taramalarda görev alır,
- Öğrencilere olumlu ve doğru sağlık bilgilerinin aktarılmasında ve sağlık konusunda pozitif davranışlar kazandırmak için sağlık eğitimini planlar, uygular ve yürütür maddelerini içermektedir(Hemşirelik Yönetmeliği, 2011).

Sağlıklı bir toplum için okullarda sağlığı geliştirme programları zorunlu hale gelmiştir. Bunun sebebi de okullar nüfusumuzun önemli bir kısmını oluşturan çocukların bulunduğu kurumlardır. Fiziksel olarak büyümenin devam ettiği dönemler de sağlıklı olmak ve sağlıklı davranış alışkanlıkları edininip yetişkinlikte de bunun devamının sağlanması gerekmektedir. Okul sağlığı hemşiresi rehber rolünü uygulayarak çocukların gelişimsel dönemlerinde çocukları hazırlayarak sağlıklı ve bilinçli yetişkin olmaları için önem taşımaktadırlar(Akgül ve Ergün,2021;ss 150).

## KAYNAKÇA

- Erol S. (2016).Okul Sağlık Taramaları. Gözüm S. (Ed). Okul Dönemindeki Çocukların Sağlığının Geliştirilmesi. Ankara: Vize Yayınları,S:105-155.
- Dığrak, E., Eyimaya, A. Ö., Zengin, H., & Tezel, A. (2020). İki Devlet İlkokulundaki Öğrencilerin Sağlık Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Turkish Journal Of Family Medicine And Primary Care, 14(2), 289-298.
- Özsoy, S., Kalkım, A., & Sert, Z. E. (2019). İlkokul Öğrencilerinin Sağlık Durumunun Ve Sağlık Risklerinin Tanılanması. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 8(3), 135-142.
- Renaud, J., Levasseur, M., Gresset, J., Overbury, O., Wanet-Defalque, M. C., Dubois, M. F., ... & Desrosiers, J. (2010). Health-Related And Subjective Quality Of Life Of Older Adults With Visual İmpairment. Disability And Rehabilitation, 32(11), 899-907.
- Nyman, S. R., Gosney, M. A., & Victor, C. R. (2010). Psychosocial İmpact Of Visual İmpairment İn Working-Age Adults. British Journal Of Ophthalmology, 94(11), 1427-1431.
- World Health Organization. World Report On Vision [Internet]. World Health Organization. 2019. Available From: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570>. ( Erişim Tarihi:13.10.2023).
- Gilbert C, Foster A. Childhood Blindness İn The Context Of VISION 2020 - The Right To Sight. Bulletin Of Theworld Health Organization. 2001;79(3):227-232.
- Kırığ, N.(2019). Görme Problemlerinin Önemi. Asos Yayınevi, 1:3-19.
- Kırığ, N.(2019). Çocukluk Çağında Görme Sorunları Ve Göz Sağlığında Dikkat Edilmesi Gerekenler.Güncel Hemşirelik Çalışmaları II.Akademisyen Kitap Evi,26:359-366.
- Rahi JS, Tadić V, Keeley S, Lewando-Hundt G. Capturing Children And Young People's Perspectives To İdentify The Content For A Novel Vision-Related Quality Of Life İnstrument Vision-Related Quality Of Life Group. Ophthalmology 2011; 118(5):819-24.
- Dandona R, Dandona L. (2001).Refractive Error Blindness. Bull World Health Organ,79(3):237-43.
- Kırığ, N., & Temel, AB.(2016). İlkokul Çağı Çocuklarda Görme Taraması İle Göz Sağlığı Sorunlarının Belirlenmesi. F.N. Hem. Derg, 24(1): 10-15.
- Güven, V., & Şahin, M. K. (2017). Evaluation Of Pre-School Health Screening: An Example From Artvin Province. Ankara Medical Journal, 17(2), 93-101.
- Loh AR, Chiang MF.(2018). Pediatric Vision Screening. Pediatr Rev, 39(5):225-34.
- Desantis D.(2014). Amblyopia. Pediatr Clin North Am,61(3):505-18.
- Şahin T, Buyru Özkurt Y.(2017). Çocuklarda Ambliyopi Ve Ülkemizdeki Görme Ta-

rama Programı. Ortadoğu Tıp Dergisi,9(2):79-87.

- Chen AH, Abu Bakar NF, Arthur P.(2019). Comparison Of The Pediatric Vision Screening Program İn 18 Countries Across Five Continents. J Curr Ophthalmol,31(4):357-65.
- Flitcroft DI, He M, Jonas JB.(2019). IMI - Defining And Classifying Myopia: A Proposed Set Of Standards For Clinical And Epidemiologic Studies. Invest Ophthalmol Vis Sci, 60(3): 20-30.
- O'dwyer P, Akova Y.(2015). Temel Göz Hastalıkları. Güneş Tıp Kitabevi, S.60-70.
- Preslan MW, Novak A.(1998). Baltimore Vision Screening Project. Phase 2. Ophthalmology, 105(1):150-3.
- Öztürk B, Şener C, Sanaç A.(2001). Görme Keskinliğinin Klinik Değerlendirilmesi. T. Off. Gaz,31:166-172.
- Matthey B, Zein WM, O'Malley D, Naron C. (2013).Preventing Vision Loss Among Students Through Eye Safety And Early Detection. NASN School Nurse,28(5):233-236.
- Kalyoncu C, Metintas S, Baliz S, Arıkan I. (2011).Thelevel Of Health İn Elementary School Students İn Training And Research Areas And Evaluation Of School Screening Examination Results. TAF Prev Med Bull,10(5):511-8.
- Simunovic MP. (2010).Colour Vision Deficiency,24:747-755.
- Teberik K, Altıaylık Özer P.(2015). Prevalence Of Congenital Colour Vision Defects Among Young Turkish Males-Results Of A Survey And Review Of The Literature Dischromatopsia Among Young Turkish Males. Kocatepe Medical Journal,16:45-50.
- Ulutaşdemir N, Balsak H, Öztürk Çopur E, Demiroğlu N. (2016)Halk Sağlığı Hemşireliğinin Bir Dalı: Okul Sağlığı Hemşireliği. Türkiye Klinikleri J Public Health Nurs-Special Topics, 2;(1):121-124.
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. Ankara İli'nde İlkokul 1.Sınıf Öğrencilerinde Gözde Kıırma Kusurları Sıklığının Tespit Edilmesi Araştırması. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 933.2013. S.28.
- Birch J. (2012). Worldwide Prevalence Of Red-Green Color Deficiency. JOSA,29(3):313-320.
- Toyran S, Akay F, Salmanoğlu M, Yeşiltaş F.(2016).The Prevalence Of Congenital Color Vision Defect İn The Young Healthyturkish Males. Journal Of Retina-Vitreous,24:4.
- Kırığ, N. Ve Temel, AB (2018). Göz Sağlığını Geliştirme Programının İlköğretim Öğrencilerinin Sağlığını Koruma Davranışlarına Etkisi. Eğitim Ve Sağlığı Geliştirme Dergisi , 7:1-8.
- Kodjebacheva G, Maliski S, Yu F, Oelrich F, Coleman AL. (2014).Decreasing uncorrected refractive error in the classroom through a multifactorial pilot interven-



tion. *J Sch Nurs*,30:24-30.

- Pavithra MB, Hamsa L, Madhukumar S. (2014).Factors associated with spectacle-wear compliance among school children of 7-15 years in South India. *Int J Med Public Health*,4:146.
- Geller AC, Cantor M, Miller DR, Kenausis K, Rosseel K, Rutsch L.(2002). The environmental protection agency's national SunWise school program: Sun protection education in US schools (1999-2000). *J Am Acad Dermatol*, 46:683-9.
- Hobday K, Ramke J, Toit R, Pereira SM. (2015).Healthy eyes in schools: An evaluation of a school and community-based intervention to promote eye health in rural Timor-Leste. *Health Educ J*,74:392-402.
- Meydanlıoğlu, A., Sakınmaz, E., Yiğit, S., Ulusoy, F., Keskin, B. Ş., & Demirel, S. (2019). Antalya'da Bir İlkokuldaki Öğrencilerin Sağlık Taramaları ve Belirlenen Sorunlar. *Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 1(2), 15-25.
- Ip, JM, Saw, SM, Rose, KA, Morgan, IG, Kifley, A, Wang, JJ, Mitchell, P. (2008). "Role of Near Work in Myopia: Findings in a Sample of Australian School Children." *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49 (7), 2903-2910.
- Sun, JT, An, M, Yan, XB, Li, GH, Wang, DB. (2018). "Prevalence And Related Factors For Myopia in School-Aged Children in Qingdao." *Journal of Ophthalmology*, 218 (1), 1-6.
- Kırış, N.(2020). Okul Çağı Çocukların Göz Sağlığında Etkili Faktörler: Sistematik Derleme. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(1), 48-57.
- <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Cocuk-2022-49674>. Erişim Tarihi:14.10.2023.
- Yıldırım, B., Adana, F., Kırış, N., Yeşilfidan, D., & Kaplan, O. (2018). Results of eye screening in a primary school in the city center of Aydın. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*, 8(2), 132-138.
- Bobo, N. Kimmel, L., & Bleza, S. (2012). *Promoting Health at School* (ed) Selekman, J. in *School Nursing: A comprehensive text* (s. 440-472).FA Davis Company. Ebook.
- National Association of School Nurses. (2012). NASN position statement: Role of the school nurse. *NASN School Nurse*, 27(2), 103-104.
- Akgül, E.,&Ergün, A.(2021).Toplum sağlığının geliştirilmesinde okul sağlığı hemşireliği. *Halk Sağlığı Hemşireliği Dergisi*, 3(2), 141-153.
- Sağlık Bakanlığı (2011) Hemşirelik Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. *Resmî Gazete*, 27910 . Erişim Tarihi: 14.10.2023.



# *Bölüm 20*

## **PRENATAL DÖNEMDE KANITA DAYALI UYGULAMALAR**

*Semra ELMAS<sup>1</sup>*

*Ayça BALMUMCU<sup>2</sup>*

1 Dr. Öğr. Üyesi. Lefke Avrupa Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü. ORCID ID: 0000-0002-6510-1799

2 Dr. Öğr. Üyesi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke SHMYO ORCID ID: 0000-0001-6811-8003

Gelişen dünya da teknolojinin ilerlemesiyle birlikte sağlık alanında birçok yenilik olmuştur. Sağlıklı ve hasta bireylere yönelik bakımlar, koruyucu hizmetler değişim süreci içerisinde yerini almıştır. Yeni gelişmelerle birlikte prenatal dönem takipleri, uygulanan tanı amaçlı testler, önemi, gereklilikleri de bu süreçten etkilenmiştir. Bu gelişmeler ile maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanmaktadır. Böylece elde edilen kanıta dayalı yaklaşımlar; tedavide ve bakımda karar vermeyi, bakımın kaliteli olmasını ve standardizasyonunu, gereksiz girişimlerden kaçınılmasını ve birey-hasta memnuniyetinin artmasını sağlamaktadır. Önerilen tavsiyeler sağlık profesyonelleri ve hizmet sağlayıcıları tarafından uygulanırken de bireylerin kişisel ihtiyaçları, tercihleri ve değerleri göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Nitekim yapılacak olan uygulamalar hizmeti alan ve veren ortak kararı neticesinde belirlenecektir.

Bu bölümde yer alan prenatal dönemde bakım konusu Institute for Clinical Systems Improvement, Routine Prenatal Care 2012 rehberi ve National Institute for Health and Care Excellence- NICE 2021 rehberi temel alınarak hazırlanmıştır. Önerilerde yer alan kanıt tanımları aşağıdaki gibi belirtilmiştir.

**Yüksek Kaliteli Kanıt** = Fikirlerin değişmesi için daha fazla araştırma olasılığı çok düşüktür.

**Orta Kaliteli Kanıt** = Fikirlerin değişmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olup değişmesi muhtemeldir.

**Düşük Kaliteli Kanıt** = Fikirlerin değişmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olup büyük ölçüde değişmesi muhtemeldir, herhangi bir etkisinin tahmini belirsizdir.

## 1. PRENATAL DÖNEMDE BAKIM

Prenatal dönem; gebe kalma (konsepsiyon) ve doğum sancısı (travay) arasında geçen süredir. Bu dönemde verilecek olan bakımla kadınlara düzenli kontroller, bilgi ve destek sunulmasının sağlanması amaçlanmaktadır.

### 1.1. Prenatal İzlem Sayısı

Prekonsepsiyonel izlemleri de içerecek şekilde düzenlenen tüm prenatal izlemler;

- Tarama ve değerlendirme;
- Danışmanlık, eğitim ve müdahale;
- Bağışıklama ve kemoprofilaksiyi içermelidir.

Gebeliğin 10+0. haftasına kadar bir ebeyle ilk görüşmenin yapılması ve gerekli durumda sevk işlemlerinin başlatılması önerilmektedir. Gebe sağlık hizmeti almada geciktiyse sosyal, psikolojik veya tıbbi sorunları ortaya çıka-

bileceği için bu durum sorgulanmalıdır. Nullipar kadınlar için bir ebe veya doktorla 10 rutin doğum öncesi bakım önerilirken, paröz kadınlar için bu sayı yedi olarak önerilmektedir. Kadının tıbbi, sosyal ve duygusal ihtiyaçlarına bağlı olarak bu sayılar değişkenlik gösterebilmektedir.

Prenatal bakımın başarılı olması için bireye özgü ve doğum öncesi bakımın tüm gerektirdiklerine uygun olmalıdır. Tarama testi, değerlendirme veya tedavi güvenli, kabul edilebilir, anlaşılabilir, erken teşhis ve tedaviye uygun, tedavi için yeterli test ve kaynaklar içermelidir (Düşük Kalite).

- Yapılan sistematik reviewda; alternatif doğum öncesi izlem sayısı olumsuz perinatal sonuçlar için düşük risk altında kadınlarda erken doğum, preeklampsi, sezaryen, düşük doğum ağırlığı ve hasta memnuniyeti oranlarına benzer sonuçlar göstermektedir (Villar ve ark., 2001).

## 1.2. Prekonsepsiyonel İzlem

Prekonsepsiyonel izlem; gebeliğin planlanması ve yaşanan sorunlar, fertilité problemleri, kontrasepsiyon, periyodik sağlık değerlendirmesi, jinekolojik problemler ve gebeliğin sonlandırılması gibi nedenlerden dolayı yapılmalıdır. Ayrıca yaşa uygun sağlık değerlendirilmesinin yapılması, danışmanlık, aşılama ve tarama sıklığının belirlenmesi, daha önceki gebeliklerinde Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanısı almış bireylere glikoz testi yapılması konusunda gereklilik göstermektedir. Prekonsepsiyonel izlem, bu dönemde doğru beslenme, gebelik öncesinde folik asit kullanımı ve ideal vücut ağırlığı konusunda bilgi içermelidir. Obez kadınların kilo verebilmesi için diyet, egzersiz veya davranış değişikliğine teşvik edilmelidir (Düşük Kalite).

## 1.3. Risk Profilini Tanılama

Prekonsepsiyonel izlem ya da ilk prenatal izlemde risk değerlendirilmesi aşağıdaki risklerin birini değerlendirmek için kullanılır.

A. Endikasyon varsa gebelik öncesi risk değerlendirmesi, gebelik öncesi danışmanlık ardından her fırsatta tamamlanmalıdır. Kapsamlı bir değerlendirme için;

- Erken doğum için değiştirilebilir risk faktörleri
- Kimyasal veya enfeksiyöz ajanlara maruz kalma
- Değiştirilebilir bulaşıcı hastalıklar için risk faktörleri
- Kalıtsal hastalıklar
- İlaç kullanımı
- Fiziksel, duygusal ya da cinsel istismar öyküsü
- Beslenme durumu

- Alkol-tütün kullanımı
- Madde bağımlılığı
- Gestasyonel diyabet
- Psikiyatrik bozukluk için risk faktörleri değerlendirilir.

Kapsamlı danışmanlık ve eğitim önemini korumaktadır (Düşük Kalite).

#### B. Erken doğum için risk

Erken doğum riski, preterm doğum için yüksek riskli kadınlarda neden olabildiği medikal ve obstetrik hikâyeyi içerir. Erken doğum riskleri, düşük doğum ağırlığı ya da vardiya değişiklikleri ile çalışan kadınların bebekleri için gebelik yaşı küçüktür (Düşük Kalite).

#### 1.4. Beden Kitle İndeksi (BKI)

Kilo yönetiminde amaç kadınların dengeli bir diyet uygulayarak ve fiziksel olarak aktif olarak sağlıklı bir kiloya ulaşmalarına ve bunu korumalarına yardımcı olmaktır. Bireyin Beden Kitle İndeksi (BKI) ilk görüşmede belirlenmeli, gebelik süresince kilo alım miktarı kontrol edilmelidir (Düşük Kalite). Gebelikten önce obez grubunda yer alanlarda gestasyonel hipertansiyon riski artmıştır. Aynı zamanda gebelik sırasında en az on beş kilo alan obez kadınlarda perinatal morbidite ve mortalite önem kazanmaktadır (Yüksek Kalite).

#### 1.5. Kan Basıncı

Kan basıncı ölçümleri prekonsepsiyonel dönemde ve prenatal izlemler sırasında yapılmalıdır (Düşük Kalite).

- Ulusal Yüksek Kan Basıncı Çalışma Grubu gebelikte hipertansiyonu diastolik kan basıncının 90 mmHg den daha fazla ya da sistolik kan basıncının 140 mmHg den fazla, daha öncesinde normal kan basıncına sahip 20 haftalık ya da daha büyük bir gebedeki durum olarak tanımlar. Preeklampsi 20 haftalık gebelikten sonra proteinüri ile birlikte gestasyonel hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Yirmi dört saatlik bir idrar numunesinde 300 mg ve ya daha fazla protein bulunması da proteinüri olarak belirtilmektedir.

Gebelikte tedavi edilmeyen preeklampsi ve hipertansiyon riskleri çok çeşitlidir. Potansiyel maternal komplikasyonlar böbrek yetmezliği, beyin kanaması, yaygın damar içi pıhtılaşma, pulmoner ödem, dolaşım bozukluğu, eklampsi ve ölümdür. Fetal komplikasyonlar hipoksi, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve perinatal ölüm olabilir (Düşük Kalite).

#### 1.6. Öykü ve Fiziksel Muayene

Kadınların tetanoz ve Hepatit-B bağışıklamalarının olup olmadığı belirlenmelidir. Jinekolojik rahatsızlıkların değerlendirilmesinde abdominal ve

pelvik incelemeler prekonsepsiyonel ve ilk prenatal görüşmede yapılmalıdır (Düşük Kalite).

### 1.7. Rubella/Rubeola Durumu

Konjenital kızamıkçık sendromu olasılığını en aza indirmek için, aşılama veya serolojiyle kızamıkçık duyarlılığı için tarama ilk gebelik öncesi görüşmede tüm kadınlarda tavsiye edilmektedir.

Üreme çağında gebe olmayan duyarlı kadınların tümü için aşı önerilmelidir. Duyarlı gebe kadınlar ise doğum sonrasında en kısa sürede aşılanmalıdır. Herhangi bir teratojeniteye yönelik kaygılar sebebiyle, hamilelik boyunca kızamık aşısının kullanılması önerilmemektedir. Emzirme döneminde aşı uygulamasının ise var olan olası yan etkisi bilinmemektedir (Düşük Kalite).

### 1.8. Suçiçeği Durumu

Seronegatif olan yetişkinlerin tümüne aşı yapılması önerilmektedir. Ancak, gebelik döneminde aşısının yapılması kontrendikedir. Bağışıklık durumu prekonsepsiyonel izlem sırasında sorgulanmalıdır. Test ve bağışıklama uygun kişilere önerilmelidir (Düşük Kalite). Gebeliğin ilk yarısında görülen suçiçeği enfeksiyonu konjenital suçiçeği sendromu ile ilişkili olmuştur.

Ayrıca, gebelik boyunca suçiçeği enfeksiyonu, suçiçeği pnömonisi ve ölüm gibi enfeksiyon komplikasyonları oranlarının yüksek olmasına neden olabilir (Düşük Kalite).

### 1.9. Aile İçi Şiddet

Aile içi şiddet durumu karmaşık sosyal ilişkilere ve faktörlere sahip tüm kadınlarda (madde kullanan, göçmen, sığınmacı, mülteci, 20 yaş altı vb.) olduğu gibi prekonsepsiyonel izlemde sorgulanmalıdır. Bu gibi durumlarda doğum öncesi bakımın sağlanması için uygun ortamın bulunması, hizmetlere ulaşımındaki engellerin kaldırılması, uygun seçimler yapabilmeleri için kadınlara bilgi aktarma yolları ve kaynakların optimizasyonu sağlanmalıdır. Kadın merkezli bakım ve bilgilendirilmiş karar verme ilkeleri, özellikle doğum öncesi bilgi sağlanması ve bireyselleştirilmiş bakıma ilişkin tavsiyeler yer almalıdır.

Gebelik sırasında yaşanan şiddet düşük, prenatal bakım almada gecikme, ölü/erken doğum, fetal yaralanma veya düşük doğum ağırlığıyla ilişkilendirilmiştir (Düşük Kalite)

### 1.10. Depresyon

Gebe kadınlar ve yeni annelerin depresyon yaygınlığı %5 ile 25 arasında tahmin edilmektedir. Bu durum ciddi bir toplum sağlığı sorunu olarak görülmektedir (Lancaster ve ark., 2010).

Tedavi edilmeyen depresyon, madde kullanımı, iştah azalması ve yetersiz

kilo alımı ve sonraki fetal büyüme geriliği, erken doğumla ilişkilidir (Düşük Kalite).

- Lancaster ve ark. yapmış olduğu sistematik reviewda; antepartum depresyon belirtilerinin daha büyük bir olasılığı maternal kaygı, yaşam stresi, depresyon varlığı, sosyal desteğin azlığı, istenmeyen gebelik, düşük gelir düzeyi, aile içi şiddet varlığı, eğitim ve sigara kullanımıyla ilişkili olduğu görülmüştür (Lancaster ve ark., 2010).
- Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü tarafından yapılan sistematik reviewda; etkili tanı, tedavi ve takibini sağlamak için sistemlere sahip klinik uygulamalarda tüm hastalar için rutin depresyon taraması önerilmektedir (U.S. Preventive Services Task Force, 2009a).

### 1.11. Preterm Doğum Eğitimi

Gebelik şüphesi olduğunda sağlık bakım görevlisiyle birlikte iletişimin önemi hastaya vurgulanmalıdır. Riskli hastalara 16-20. haftalar ya da risk faktörleri tespit edildikten sonra herhangi bir zamanda risk faktörleri hakkında değerlendirme yapılmalı ve bilgi verilmelidir.

### 1.12. İlaçlar, Bitkisel Takviyeler ve Vitaminler Listesi

Reçeteli ve reçetesiz ilaçlar, bitkisel takviyeler ve vitaminlerin tümü pre-konsepsiyonel izlemde her bireyle gözden geçirilmelidir. Gebelik öncesinde ve gebelik boyunca ilaç kullanımının kriterleri ilk prenatal izlemde yapılmalıdır. İlaçların doğurganlık üzerindeki etkisi hakkında danışmanlık verilmelidir.

Risk altındaki kadınlarda ve gebelerde D vitamini eksikliğini önlemek amacıyla sağlık uzmanlarının D vitamini takviyesini önermesi, erişimini artırması, yerel olarak bulunabilirliğini sağlaması, önemi konusunda farkındalık yaratması, tutarlı yaklaşım sergileyerek takviyenin sağlanmasını ve alımını izlemesi ve değerlendirmesi önerilmektedir.

### 1.13. Folik Asit Desteği

Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) ve Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) üreme dönemindeki bütün kadınların gebelikten en az bir ay önce ve gebeliğin ilk üç ayı süresince 400 ile 800 mg arası folik asit desteği almalarını önermektedir. Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi, önceki gebeliklerinde nöral tüp defektiyle karşılaşan, gebelik planlayan kadınların kullanması gereken folik asit miktarlarını izlemelerini gerçekleştiren hekime danışmalarını önermektedir (Düşük Kalite).

- Önceki gebelik sürecinde nöral tüp defektinden etkilenen kadınlar 4 mg/gün folik asit kullanmalıdırlar. Siyah Hispanik/Asyalı veya Pasifik



Adalı ırktan olanların, aşırı kilolu/obez kadınların ya da genç hastaların yüksek dozda folik asit kullanmaları kabul edilebilir (Lawrence, 2006).

- Prekonsepsiyon ve konsepsiyon dönemlerinde folik asitin kullanılması nöral tüp defeklerini ve konjenital (doğumsal) anomalileri azaltmaktadır. Prekonsepsiyonel dönemde folik asitin üç ay kullanılması ve konsepsiyondan sonra 10 ile 12 hafta arasında kullanımının sürdürülmesi, 0,4-1 mg/gün alınması önerilmektedir (Wilson ve ark., 2007).
- Gebelikte kullanılan folik asitin etkisinin incelendiği, 17,771 kadını içeren (31 çalışma) reviewda; kullanılan folik asitin preterm, düşük doğum ağırlıklı bebek (DDAB), ölü doğum sayısını azaltma ve annenin anemi durumuyla ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte gebelik boyunca kullanılan folik asit desteğinin genel bir yararının olmadığı saptanmıştır (Lassi ve ark., 2013).

#### 1.14. Tam Kan Sayımı

Kadınlarda hemoglobinopatilerin tanılanması için tam kan sayımının yapılması önerilir. Tüm gebelerde hemoglobin düzeyinin değerlendirilmesinin ilk prenatal görüşmede yapılması önerilmektedir. Hemoglobin düzeyi birinci ve üçüncü trimestirda 11mg/dl'den, ikinci trimestirda da 10.5 mg/dl'den düşükse günlük en az 30 mg'lık oral demir preparatının uygulanması gerekmektedir. Oral demir tedavisi sonrası tekrar hemoglobin değerlendirmesi bir ay düşük kalırsa, serum ferritin hazırlanmalıdır. Serum ferritin düzeyi 12 mg/L den az ise, demir eksikliği anemisi tanısı koyulabilir. Günlük 30 mg dan daha fazla demir preparatı uygulanırsa, bakır ve çinkonun yerine verilmelidir.

- Yapılan bir randomize çalışmada gebelikte demir eksikliği anemisi için komplikasyonsuz intravenöz demir tedavisi oral demir tedavisinden daha hızlı ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Al ve ark., 2005).
- Gebenin günlük demir alımı sağlanarak hemoglobin düzeyi yükseltir, anemi ve düşük riski azaltılır (Peña-Rosas ve Viteri, 2009).

#### 1.15. ABO/Rh/Ab (RhoGAM)

##### D (Rh) Uyumsuzluğu

Tüm gebelerde Rh uyumsuzluğu durumunun ilk prenatal görüşmede taranması önerilmektedir. Belirlenemeyen Rh negatif olan kadınların 28. gestasyonel haftada tekrardan Rh uyumsuzluğu yönünden değerlendirilmeye alınması önerilir. Rh (-) olan gebelere RhoGAM uygulanmalıdır. RhoGAM ın aynı dozu amniyosentez sonrası (-) olan tüm gebelere önerilir. Koryonik villüs örnekleme, kordosentez ya da antepartum plasental hemoraji sonrası RhoGAM

yapılması konusunda yeterli kanıt yoktur.

### **1.16. Sifiliz**

İlk prenatal görüşmede tüm gebelere ve gebelik öncesi dönemde yapılan görüşmede belirlenen yüksek riskli bütün kadınlara sifilizin belirlenmesi amacıyla rutin uygulanan serolojik testler (RPR ya da VDRL) yapılmalıdır (U.S. Preventive Services Task Force, 2009b).

### **1.17. İdrar Kültürü**

Tüm gebelerde ilk prenatal görüşmede idrar kültürüyle asemptomatik bakteriüri değerlendirilmesi önerilmektedir. Gebelik süresince idrar testinin tekrar edilme sıklığına ilişkin karar vermede yeterli bilgi yoktur (Düşük Kalite).

### **1.18. HIV**

Tüm gebe kadınlar rutin prenatal bakımın bir bölümünde HIV hakkında eğitim ve danışmanlık almalıdırlar. HIV testi tüm kadınlara önerilmelidir. Test yaptırma reddedilirse kaydedilmelidir (Yüksek Kalite).

### **1.19. Prenatal ve Yaşam Şekli Eğitimi**

Prenatal eğitim değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılmasına yardımcı olmak ve gebelikteki değişiklikler, fetal gelişim hakkındaki gebelerin bilgilerini artırarak kadınların memnuniyetini sağlamak için hizmet vermektedir.

Danışmanlık ve eğitimde birinci izlemde; gebe ile birlikte izlem takvimini belirleme, fetal anöploidi taraması, gebelikte bulantı kusma, beslenme ve çevresel riskler, fiziksel aktivite, gebelik psikolojisini, ektopik gebelik ve kaçırılmış düşük için belirti ve bulgular tartışılır. İkinci izlemde; emzirme, fetal büyüme, bulantı ve kusma, gebeliğin psikolojisi ve birinci izlemdeki testlerin gözden geçirilmesi olarak belirlenir. Üçüncü izlemde; ikinci trimestır büyümeleri, gebelik psikolojisi, dördüncü izlemde; aile problemleri, GDM, hastanede kalma uzunluğu, RhoGam, beşinci izlemde; fetal hareketlerin farkındalığı, fetal büyüme ve gelişme, gebelik psikolojisi, çalışma, altıncı izlemde; kontrasepsiyon, epizyotomi, doğum ve sorunları, pediatrik bakım, cinsellik ve yolculuk yapma, yedinci izlem; geç gebelik semptomlarının yönetimi, postpartum bakım ve depresyon, sağlık çalışanını arama zamanı hakkında bilgi verilir. Sekiz ve sonrası izlemlerde de bebek CPR, doğum ve problemleri, postpartum dönem ve yönetimi konularında bilgi verilir (Institute for Clinical Systems Improvement Healthcare Guideline, 2012).

### **1.20. Fetal Anöploidi Taraması**

Tüm gebelere tarama ve tanısal testlerin her birinin farklı seçenekleri, yararları ve sınırlılıkları konulu kapsamlı danışmanlık önerilmelidir.

- Gebelere danışmanlık yapan klinisyenler erken ilk trimestır tespitine yönelik tutumları, düşük, isteğe bağlı ve Down sendromlu ya da diğer doğum defektli çocuga sahip gebelerin gebeliği sonlandırması gibi çeşitli faktörleri dikkate almaları gerekmektedir (Légaré ve ark., 2010).

### 1.20.1. Trizomi 21 taraması

Down Sendromunun tespiti için yapılan taramada değişiklik önerilmiştir. İkinci trimestırda yapılan amniyosentez uygulamasının birinci trimestırda yapılan koryonik villus örnekleme testi ile değişmesi önerilmektedir. Yüksek riskli bireylerin tespiti invaziv testlerin oranlarının artmasıyla artabileceğinden bu değişiklik önerilmiştir (American College of Obstetricians and Gynecologists [ACOG], 2007).

En yaygın ulaşılabilen ve kullanılan trizomi 21 taraması ikinci trimestırda (15-18hft) yapılan serum testidir. Üçlü (AFP, hCG, Estriol) ve dördü (triple screen plus inhibin-A) tarama anne yaşıyla birleştirilerek hesaplanır. Dörtlü tarama tek başına üçlü taramanın tanılayıcılığını %5-7 oranında arttırır.

- 10-13 haftalar arasında ense kalınlığı ilk trimestır ultrason testleri ya da kombine test (NT, hCG, PAPP-A), üçlü ya da dörtlü test yalancı pozitiflik oranını azaltırken ikinci trimestır testleriyle birlikte karşılaştırıldığında Down sendromunun tespitini arttırır (Malone ve ark., 2005).
- Down sendromu taraması için dörtlü test gebeliğin 14. haftasından sonra gebeler için en iyi tarama seçeneğidir. İdeal 15 ile 18 hafta arasında, anne serum serum belirteçleri alfa-fetoprotein (AFP), indirekt estriol (uE3), insan koryonik gonadotropin (hCG) ve inhibin A ölçümünü içerir. Ultrason muayenesi ikincil tarama aracı olarak iyi performans vermez. Anne dolaşımında bulunan serbest hücre DNA dizilimi (cfDNA) ikincil bir tarama testi olarak iyi performans gösterir. Down sendromu için algılama oranı çok yüksek (yüzde 99) dir (Messerlian ve ark., 2013).

### 1.21. Beslenme Desteği

Gebelik döneminde kullanılan vitamin desteklerinin genel olarak yarar sağladığına dair herhangi bir kanıt elde edilememiştir. Yetişkin bireylerde multivitaminler yararlı olurken, gebelerin ihtiyaç duyduklarından daha az veya daha fazla miktarda alabileceklerinden bu dönemde kullanımları önerilmemektedir. Vitamin tabletlerinin prenatal dönemde kullanımıyla ilgili kanıtlar olmamakla birlikte çoklu gebeliğe sahip, tütün ve tütün ürünleri, kimyasal madde kullanan, yetersiz beslenen ve vejeteryan kadınlar için önerilmektedir.

- Yapılan randomize çalışmada gebelik süresince vitamin C ile E tüketiminin nullipar kadınlarda preeklamsi, intra uterin gelişme geriliği,

ölüm riskini veya diğer riskleri azaltmadığı belirlenmiştir (Rumbold ve ark., 2006).

- Yapılan bir sistematik reviewda gebelik süresince alınan kombine C ile E vitamin desteklerinin prematüre doğumlarda, preeklemside ve fetal ya da neonatal kayıplarda azalmaya etki etmediği saptanmıştır (Polyzos ve ark., 2007).
- Genel itibari ile kalsiyum desteği önerilmemektedir. Ancak günlük kalsiyum alımı yetersiz ya da az olan gebelere kalsiyum takviyesi önerilir. Gebelere 1,200-1,500 mg kalsiyum alımı önerilirken, bir çalışmada yaklaşık 600-700 mg kalsiyum alımı önerilmektedir (Glenville, 2006).
- Yirmi bir randomize kontrollü çalışmanın sistematik derlemesinde alınan kalsiyum takviyesinin preterm doğumları azaltmadığı saptanmıştır (Buppasiri ve ark., 2011).
- Gebelikte başta folik asit ve demir olmak üzere hemen hemen tüm vitaminlere ve minerallere ihtiyaç duyulmakla birlikte yaygın tüketilen multivitamin preparatlarının kesin kullanılması gerekli görülmemektedir (Lumbiganon, 2007).
- Ayrıca 45 çalışmanın dahil edildiği sistematik incelemede; multivitamin tabletlerinin düşük doğum ağırlıklı doğum riskinde azalma sağladığı saptanmıştır (Ramakrishnan ve ark., 2012).

Demir, çinko, A, D, B12 vitaminleri eksikliği gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir. Bu vitamin ve minerallerin vücutta emilimleri beraberlerinde tüketilen besinlere, bireyin beslenme şekline göre değişiklik göstermektedir (Suchdev ve ark., 2011).

## 1.22. Viral Hepatitler

### Hepatit B

Gebelere ilk prenatal görüşmede Hepatit-B için tarama yapılması önerilmektedir (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2022). The American College of Obstetricians and Gynecologists gebeliğin erken döneminde Hepatit B için tüm gebelerin taranması ve buna ek olarak seropozitif olan annelerin bebeklerinin doğumdan sonra Hepatit B immün globülin yapılmasını önermiştir (ACOG, 2007).

- HBsAg pozitif olan her gebeye viral yükü belirlemek için, ek laboratuvar çalışmaları da dâhil olmak üzere daha fazla değerlendirme yapılmalıdır. Yüksek viral sayımları prenatal bulaşma riskini artırır (Lok ve McMahon, 2007).

## Hepatit C

Hepatit C için yüksek riskli tüm gebeler ilk görüşmede Hepatit C antikorları için taranmalıdır.

### 1.23. Bağışıklama

#### 1.23.1. Tetanoz

Gebelik boyunca tetanozdan korunmada acil ihtiyaç durumunda, tetanoz-difteri (Td) uygulanmalıdır. Kadın ve neonatal tetanoza karşı korunma sağlamak için, tetanoza karşı bağışıklık sağlanmamış gebelere üç tetanoz aşısı ve azaltılmış difteri toksoidleri uygulanmalıdır. Önerilen uygulamanın sıfır, dördüncü hafta, altıncı ile on ikinci aylarda yapılması önerilmektedir (CDC, 2011).

- Uluslararası düzeyde bir sağlık sorunu olan tetanoz gerekli önlemler alınmadığı takdirde gebelik sonrasında maternal ve neonatal açıdan önemli bir mortalite nedenidir (World Health Organization [WHO], 2014).
- Tetanoz aşısı ile önlenebilen, bulaşıcı olmayan hastalık grubunda yer almaktadır ve bağışıklığı kalıcı değildir. Bağışıklama için yapılacak olan ilk uygulama gebeliğin beşinci ayında ya da sonraki ilk görüşmede yapılmaktadır (CDC, 2011).

### 1.24. Ultrason

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) herhangi bir ultrasonla tarama yapılması gerektiği durumda en uygun zamanın 18-20. gestasyonel haftalarda olduğunu belirtmektedir (ACOG, 2007).

- Yapılan sistematik incelemede 24. gestasyonel haftadan sonra düşük riskli grupta yer alan gebeliklerde rutin ultrason muayenesi yapılmasını destekleyen herhangi bir kanıt yoktur (Bricker ve ark., 2008).
- Başka bir sistematik incelemede fetal monitorizasyonun uzun süre kullanılmasının fetüsün fiziksel veya bilişsel gelişimi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir (Whitworth ve ark., 2010).

## KAYNAKÇA

- Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O. (2005). Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106:1335-40.
- American College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG). Practice bulletin No. 77: Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. *Obstetrics and Gynecol.* 2007, 109, 217–227.
- Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. (2008). Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation) (Systematic Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD001451.
- Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J. (2011). Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD007079.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2011). Morbidity and Mortality Weekly Report.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). Overview of HIV, Viral Hepatitis, STD, & TB During Pregnancy. <https://www.cdc.gov/nchhstp/pregnancy/overview.html#print>
- Glenville M. (2006). Nutritional supplements in pregnancy: commercial push or evidence based? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:642-47.
- Institute for Clinical Systems Improvement. (2012). Health Care Guideline: Routine Prenatal Care. [http://www.icsi.org/prenatal\\_care\\_4/prenatal\\_care\\_\\_routine\\_\\_full\\_version\\_\\_2.html](http://www.icsi.org/prenatal_care_4/prenatal_care__routine__full_version__2.html)
- Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA. (2010). Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:5-14. (Systematic Review) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2919747/>
- Lassi ZS, SalamRA,Haider BA, Bhutta ZA. (2013). Folic acid supplementation during pregnancy formaternal health and pregnancy outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, 3:CD006896. DOI: 10.1002/14651858.CD006896.pub2.
- Lawrence JM, Watkins ML, Chiu V. (2006). Do racial and ethnic differences in serum folate values exist after food fortification with folic acid? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:520-26. doi:10.1016/j.ajog.2005.08.027
- Légaré F, St-Jacques S, Gagnon S. (2011). Prenatal screening for Down syndrome: a survey of willingness in women and family physicians to engage in shared decision-making. *Prenat Diagn* 2011;31:319-26.
- Lok ASF, McMahon BJ. (2007). Chronic Hepatitis B. *Hepatology.* 45:507-39.
- Lumbiganon P. (2007). Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy: RHL commentary *The WHO Reproductive Health Library*; Geneva: World Health Organization.

- Malone FD, Canick JA, Ball RH et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001-11.
- Messerlian GM., Farina A., GE. (2013) Second trimester maternal serum screening for Down syndrome. <http://www.uptodate.com/contents/second-trimester-maternal-serum-screening-for-down-syndrome>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal Care (2021). [www.nice.org.uk/guidance/ng201](http://www.nice.org.uk/guidance/ng201)
- Peña-Rosas JP, Viteri FE. (2009). Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub3.
- Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M. (2007). Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:202-26.
- Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. (2012). Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 26;1:285-301. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01281.x.
- Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, (2006). Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006;354:1796-806.
- Suchdev, PS ve ark. (2011). Multiple micronutrient powders for home (point of use) fortification of foods in pregnant women: a systematic review, WHO e-Library of Evidence for Nutrition Actions. Geneva: World Health Organization.
- Tetanus Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases The Pink Book: Course Textbook-12th Edition Second Printing (2012). <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/tetanus.html>
- U.S. Preventive Services Task Force. (2009a). Screening for depression in adults: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:784-92. (Systematic Review) <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/depression-in-adults-screening>
- U.S. Preventive Services Task Force. (2009b). Screening for syphilis infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:705-09. (Systematic Review) <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/syphilis-infection-in-pregnancy-screening>
- Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 60(41),1424-1426.
- Villar J, Carroli G, Khan-Neelofur D, Piaggio G, Gülmezoglu M. (2001). Patter-

ns of routine antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD000934. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687086>

Whitworth, M., Bricker, L., Neilson, JP., Dowswell, T. (2010). Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4: CD007058. DOI:10.1002/14651858.CD007058.pub2.

Wilson, RD., Johnson, JA., Wyatt, P., Allen, V., Gagnon, A., Langlois, S. (2007). Preconceptional vitamin/folic acid supplementation: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*, 29(12),1003-26.

World Health Organization [WHO] (2014). Immunization, surveillance, assessment and monitoring. [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/diseases/MNTE\\_initiative/en/index.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/MNTE_initiative/en/index.html),



# *Bölüm 21*

**ESCHERİCHİA COLİ SUŞLARININ  
HETEROLOG PROTEİN EKSPRESYONUNDA  
ROL OYNAYAN FAKTÖRLER VE  
REKOMBİNANT PROTEİN ÜRETİMİ İÇİN  
İNDÜKLEYİCİ SİSTEMLERDEKİ GELİŞMELER**

*Bashar MS. İBRAHİM<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Ana-bilim Dalı, Isparta, Türkiye. basharibrahim@sdu.edu.tr <https://orcid.org/0000-0003-3086-0995>

## GİRİŞ

Mikrobiyal sistemlerde rekombinant proteinlerin üretimi biyokimyada devrim yarattığına şüphe yoktur. Belirli bir proteinin küçük miktarlarının saflaştırılması için kilogramlarca hayvan ve bitki dokusuna veya büyük miktarlarda biyolojik sıvıya ihtiyaç duyulan günler neredeyse geride kaldı. Saflaştırılmış proteine ihtiyaç duyacak yeni bir projeye başlayan her araştırmacı, hemen onu rekombinant formda nasıl elde edeceğini düşünür (Ceylan vd, 2019). Protein sentez mekanizması değerli proteini üretecek olan konakçı hücrenin seçimi tüm sürecin ana hatlarını başlatacaktır. *Escherichia coli* (*E. coli*) ‘yi konakçı organizma olarak kullanmanın avantajları iyi bilinmektedir. *E. coli* metabolitler, enzimler, biyokimyasallar ve yüksek değerli biyoterapötikler gibi ticari ürünler üretmek için en çok kullanılan endüstriyel mikroorganizma ve uygun maliyetli mikrobiyal hücre “fabrika”sıdır (Smolskaya vd, 2020). Bu incelemede, *E. coli* konakçısındaki proteinlerin heterolog ekspresyonunda rol oynayan faktörler, ekspresyon sistemleri ve bunların seçimi, belirli durumlarda yüksek konsantrasyonlarda hedef proteinlerini ele alıyoruz. Yeni geliştirilen araçlar bu alanda büyük umut vaat ediyor ve bunların bilim camiasında hızla yayılmasını bekliyoruz.

### ***E. coli* bazlı ifade sistemlerinin temel bileşenleri**

*E. coli*’nin rekombinant proteinlerin ekspresyonunda çeşitli faktörler rol oynar. Rekombinant proteinlerin ekspresyonunu optimize etmek ve arttırmak için bu faktörlerden bazıları uygulanabilir veya değiştirilebilir.

### **Vektör**

Bir DNA molekülünün vektör olarak adlandırılabilmesi için belirli özellikler göstermesi gerekir. Rekombinant DNA’nın birden fazla kopyasının üretilmesi ve yavru hücrelere aktarılabilmesi için her vektörün, konakçı hücre içinde bağımsız olarak çoğalabilmesi gerekir. Ayrıca, bir klonlama vektörü nispeten küçük olmalıdır (boyutu 10 kb’den az). Çünkü daha büyük moleküller ekstraksiyon sırasında kırılmaya karşı hassastır ve manipüle edilmeleri daha zordur. Bakteri hücrelerinde bu özelliklere sahip iki tip DNA molekülü plazmitler ve bakteriyofaj kromozomları bulunabilir (Pouresmaeil vd, 2023). *E. coli*’de rekombinant proteinlerin ekspresyonu için çeşitli ekspresyon plazmidleri ve farklı suşlar dahil edilmiştir. Son yıllarda, rekombinant protein ekspresyon yolundaki çeşitli engelleri aşmak için çeşitli ekspresyon plazmitleri tasarlandı. En yaygın ekspresyon plazmidleri, replikasyonun kökeni, promotör, bir afinite etiketi, etiketlerin çıkarılması için bir kodlama dizisi, çoklu klonlama bölgesi (MCS) ve rekombinant bakterileri taramak için seçilebilir bir işaretleyici gen gibi çok sayıda hayati unsura sahip olduğu bildirilmiştir (Georgiou vd, 2005). Günümüzde çok sayıda ekspresyon plazmiti mevcut olup, deneyin amacına göre seçim yapılmaktadır (Shilling vd, 2020). Çoğu durumda pBR322 plaz-

midinin bir türevidir, *E. coli*'de ekspresyon plazmidini olarak kullanılır. Ayrıca, *E. coli* ekspresyon plazmidlerinin elemanları, ekspresye edilen rekombinant proteinlerin çeşitli yönleri üzerinde büyük etkiye sahiptir. Bu nedenle bu unsurların tam ve doğru bir şekilde anlaşılması önemlidir (Pouresmaeil vd, 2023). Bakteriler gibi tek hücreli konakçıların genomunun kolay manipülasyonu, çok hücreli organizmalara göre ana avantajlarıdır. Ayrıca çok hücreli organizmaların aksine bakterilerin dönüşümü basit, oldukça etkili ve uygun maliyetlidir (Wang vd, 2021). Genel olarak üretim maliyeti, iş yolunun karmaşıklığı, transkripsiyon sonrası modifikasyonların farklı modelleri, konakçıların yüksek proteaz özelliği, rekombinant protein salgılayamama, patojenler ve toksinlerle kontaminasyon, rekombinant proteinlerin çözünürlüğü ve ilgisiz kodon tercihi gibi çeşitli konakçı türlerinde rekombinant proteinlerin ekspresyonunda büyük önem taşır (Bock, 2015).

### Replikon

Replikon, tek bir replikasyon kaynağı yoluyla bağımsız olarak replike olabilen tam bir DNA segmentidir. Protein ekspresyonu için bir vektörün seçilmesindeki faktörlerden biri, replikon tarafından kontrol edilen plazmidlerin kopya sayısıdır. Bir plazmidin kopya sayısını arttırmanın her zaman rekombinant protein üretiminin verimliliğinin arttırılması anlamına gelmediğine dikkat edilmelidir (Ekundayo vd, 2019). Rekombinant protein üretimi ile plazmid kopya sayısı arasındaki ilişki hassas bir dengedir. Metabolik yükün her ilave plazmit için %0.063 oranında arttığı ve konakçı büyümesi ile rekombinant protein verimi arasında bir dengenin korunmasının gerekli olduğu tespit edilmiştir. Plazmitlerin kopya sayısının yanı sıra birbirleriyle uyumlulukları da dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli faktördür. Bu uyumluluk plazmitlerin replikasyon mekanizması ile ilgilidir (Kurup vd, 2020). Replikasyonları için aynı mekanizmayı kullanan iki farklı plazmidin aynı hücrede tutulması imkansızdır. Aynı gruptaki iki plazmit uyumsuz olduğunda, bu onların aynı hücrede birlikte çoğalamayacağı, ancak replikasyon faktörlerini toplamak için birbirleriyle rekabet ettikleri anlamına gelir (Rouches vd, 2022).

### Promotör

*E. coli*'nin kendi promotörleri, bakterilerde proteinlerin aşırı ekspresyonunu sağlamak için kullanılan ilk promotörlerdir. Bunlar güçlü destekleyicilerdir ve nispeten ucuz kimyasallarla uyarılabilirler. Promotör transkripsiyon hızını arttıran kısa nükleotid dizileridir. Bunlar RNA polimerazın DNA'ya bağlanmasını kontrol eder, dolayısıyla bir promotör, bir genin organizmada ne zaman ve nerede ifade edildiğini kontrol eder (Blazek vd, 2013). Etkili bir ekspresyon vektörü, heterolog genin transkripsiyonunu arttırmak için RNA polimeraza yüksek afiniteye sahip güçlü bir promotör gerektirir. Güçlü ve ayarlanabilir bir promotör, hedef genin transkripsiyonunu belirli bir sürede kontrol edebilir.

Bu promotörler, inhibitörler veya aktivatörler kullanılarak düzenlenir. Bir ekspresyon vektöründe kullanılan promotörün, rekombinant proteinlerin ideal ekspresyonu için bazı spesifik özelliklere sahip olması gerekir. Bu özellikler başlıca güçlü, polimeraza karşı yüksek afiniteye sahip, toplam hücresel proteinlerin %10-30'u veya hatta daha fazlasında rekombinant proteinler üretmeli, ayrıca kolay ve uygun fiyatlı olmalıdır (Briand vd, 2016; Rouches vd, 2022). Genel olarak promotör gücü ve plazmid kopya sayısı, rekombinant proteinlerin veriminde önemli faktörlerdir ve bu iki faktörün düzenlenmesi, *E. coli'deki* metabolik yük problemini atlayabilir.

### Füzyon etiketleri

Etiketler, hedef proteinler üzerinde birden fazla etkiye sahip olabilen, amino asit zincirlerinden oluşan moleküllerdir. Afinite etiketleri, öncelikle hedef proteinlerin saflaştırılmasına yardımcı olmak için rekombinant proteinlerin N- veya C-terminaline veya her iki ucuna eklenen benzersiz proteinler/peptitlerdir. Etiketleri C terminalinden ziyade N terminaline yerleştirmek genellikle daha kullanışlıdır. Etiketler N-terminaline yerleştirildiğinde proteinin saflaştırılması daha kolay ve etkili transkripsiyon başlangıcına neden olur (Mishra, 2020). Etiketleri tasarlarken ve hedef proteinlerin N veya C terminaline yerleştirirken çeşitli faktörler dikkate alınmalıdır. Örneğin eklenen etiket hedef proteinin fonksiyonunu bozmamalı ve protein saflaştırması sırasında bu etiketler ulaşamayacak yerde olmamalıdır (Booth vd, 2018). Genel olarak etiketlerin, heterolog proteinlerin ifadesinde çok sayıda önemli işlevi vardır. Bu işlevler arasında protein ifadesinin optimize edilmesine yardımcı olmak, proteinlerin çözünürlüğünü ve stabilitesini arttırmak, protein saflaştırmasına yardımcı olmak ve rekombinant proteinlerin konakçı hücreler üzerindeki toksisitesini azaltmak (Rosano vd, 2014)) yer alır. Ek olarak, heterolog konakçılarda rekombinant genlerin ekspresyonunu doğrulamak ve ölçmek için de kullanılabilirler. Afinite etiketleri iki formdadır. Bunlar küçük boyutları nedeniyle ilgilenilen protein (POI) ve daha az müdahale eden peptid etiketleri (FLAG, polyHis, poly-Arg, Stre-taq, c-Myc, S-taq) şeklindedir (Bozarth vd,2009).

### Kodon tercihi

Heterolog konakçılarda rekombinant protein ekspresyonunu arttırmak için birçok faktör söz konusudur. Belirli bir amino asit için farklı tRNA'ların göreceli bolluğu, türler arasında büyük ölçüde farklılık gösterebilir ve türe özgü tercihlerle sonuçlanır. Kodon tercihi organizmalar arasında yaygın bir olgudur ve belirli bir amino asit için kodon düzenindeki farklılıklar veya tRNA bolluğu düzenindeki farklılıklar buna yol açabilir. Bu sorunu önlemek için iki strateji kullanılır (Rosano vd,2019). Araştırmacılar ilgilenilen genin kodon dizisini konakçı organizmadaki tercih edilen kodonlarla değiştirilir. Değiştirilmiş genin yapay olarak sentezlenmesi istenir. İkinci seçenekte, tüm kodon-

ları iyi bir şekilde çevirebilen, genetiği değiştirilmiş bir *E. coli* türü kullanılır. Kodon kullanımının modifikasyonu, protein ekspresyon seviyeleri üzerinde belirgin bir etkiye sahip olabilir. Bazı çalışmalar kodon optimizasyonunun protein ifadesini 1000 kattan fazla artırdığını göstermiştir (Mauro, 2018). Kodon optimizasyonu, kodon kullanımı ve tRNA bolluğundaki türe özgü farklılıklarla ilgili sınırlamaların üstesinden gelerek çeviri hızının oranını artırılır (Lipinszki vd,2018). Yapılan bir çalışmada, kodon optimizasyonu stratejisi ile *E. coli*'de yüksek insan büyüme hormonu (GH) üretimi elde edilmiş ve nadir kodonların veya mRNA'nın istenmeyen ikincil yapı oluşumunun zorladığı sorunların önlenmesi için kodon optimizasyonunun çözüm olduğu bulunmuştur (Ghavim vd, 2017).

### ***E. coli*'de Rekombinant Protein Üretimini Ayarlanması**

Gen klonlamadan protein saflaştırmaya kadar sürecin tüm adımlarında ihtiyaç duyulan hücrel ve moleküler araçlara geniş çapta erişilebilir ve birçok alternatif mevcuttur. Yine de konakçıya yönelik protein toksisitesi nedeniyle fonksiyonel bir rekombinant proteinin elde edilememesi alışılmadık bir durum değildir. *E. coli*'de rekombinant protein üretimini optimize eden yeni yaklaşımlara sürekli ilgi duyulmasının nedeni budur. Çok sayıda incelemede konunun farklı yönleri ayrıntılı olarak ele alınmıştır (Pouresmaeil vd, 2023). Uygun ekspresyon sistemlerinin seçimi, laboratuvarın olanakları ve yerel uzmanlık, nihai üretim maliyeti (Gifre vd, 2017), ekspresyon konağının içsel özelliği, heterolog genin kaynağı (Deng vd, 2017), heterolog ekspresyonun kolay optimizasyonu (Kaur vd, 2018), düzenleyici hususlar, rekombinant protein üretiminin amacı (Puetz vd, 2019) vb gibi birçok kritere bağlıdır. Bu nedenle, heterolog konakçıda rekombinant proteinin üretilmesinden önce, deneyin amacına ve konağın özelliklerine göre ilgilenilen genin ifadesi için ideal konakçı seçilmelidir. Heterolog protein üretimini maksimuma çıkarmak için genom manipülasyonu iki farklı yaklaşımla gerçekleştirilebilir. Bunlar hipotez odaklı ve keşif odaklıdır. Hipotez odaklı bir strateji, bilinen bir yolun veya sürecin moleküler bileşenlerini manipüle etmeyi ve protein üretimini engelleyen problemle doğrudan mücadele etmeyi amaçlar. Keşif odaklı bir stratejide hücreler mutajenize edilir ve daha sonra artan protein üretimi için taranır veya seçilir (Cerezo vd, 2023). *E. coli*, modern biyoteknolojinin gücü olarak hizmet eden baskın endüstriyel mikroorganizmadır. Ayrıca, metabolitler, enzimler, biyokimyasallar ve yüksek değerli biyoterapötikler gibi ticari ürünler üretmek için en sık kullanılan prokaryotlardır (Boguszewska vd, 2020). Son 30 yılda sitoplazmada veya periplazmada ekspresyon edilen rekombinant proteinler için *E. coli* suşlarının geliştirilmesi hakkında önemli miktarda bilgi üretilmiştir (Tungekar vd, 2023). Etkili protein saflaştırması için düzenlenmiş promotörler, sinyal dizileri, antibiyotik seçimi ve etiketler içeren birçok ekspresyon vektörü geliştirilmiştir (Rosano vd, 2019). *E. coli*'de, heterolog proteinlerin kontrolsüz bir şekilde ekspresyonunun istenmeyen ürün

kaybı ve nihayetinde hücre ölümü ile sonuçlandığı doğrulanmıştır (Pouresmaeil vd, 2023). Bu nedenle, ortam işlemenin karmaşık etkileşimi, ürünün doğası ve ekspresyon sistemi, üretkenliği, ekspresyon düzeyini ve ürün kalitesini belirler. Toplam hücresel proteinin %25-35'i ile sonuçlanan yüksek düzeyde bir yabancı gen ekspresyonu bazen önemli genetik kararsızlığa yol açabilir (Hoffmann vd, 2004). Biyokütle yüksek olduğunda, plazmit içindeki promotörler sıkı bir şekilde düzenlenmelidir (Bennett vd, 2023). *E. coli*'de promotörün çok sayıda farklı transkripsiyonel düzenlemesi bulunur. Belki de en yaygın kontrol mekanizması, düzenleyici proteinlerin, promotörün belirli bölgesine bağlanmasıdır (Roncarati vd, 2017). Bununla birlikte, transkripsiyonel zayıflama, anti-sonlandırma, anti-sens RNA, sigma faktörlerindeki varyasyon ve anti-sigma faktörleri gibi başka düzenleme mekanizmaları da mevcuttur (Lejars vd, 2022). Transkripsiyonel proteinler, promotörün aktivitesini iki şekilde kontrol eder. Negatif olarak kontrol edilen sistemler, RNA polimerazın düzenleyici elemanlar kullanarak promotöre bağlanmasını önler, böylece transkripsiyonu baskılar. Öte yandan, pozitif kontrollü sistemlerdeki düzenleyici elementler, aktivatör proteinler aracılığıyla RNA polimerazın promotöre bağlanmasına ve böylece transkripsiyona izin verir (Philips vd, 2015). Baskılayıcı indükleyici, negatif ve pozitif olarak düzenlenen promotörleri kontrol edebilir (Rosano vd, 2014). Ek olarak, baskılayıcının operatöre bağlanmasını engelleyerek negatif regüle edilmiş bir indükleyici sistem aktive edilir. Bunun aksine, pozitif regüle edilmiş bir indükleyici sistem, indükleyicinin aktivatöre bağlanmasıyla bir efektörün varlığında aktive edilir. Her iki indükleyici sistem de *E. coli*'den çeşitli heterolog proteinler üretmek için başarıyla kullanılmıştır (Rosano vd, 2014).

### ***E. coli*'nin Promotör Sistemleri**

Promotörler, transkripsiyon düzeyinde gen ifadesini düzenleyen anahtar unsurlardır. Dolayısıyla destekleyici elemanların seçimi sentetik biyoloji uygulamalarında önemli bir husustur (Huang vd., 2021). Araştırmacılar yeni sentetik promotörler üretmek için çeşitli yöntemler önerdiler. Yapılan çalışmalarda yeni sentetik promotörleri başarıyla ürettildiği rapor edilmiştir. Bir çalışmada, *Escherichia coli*'deki bakteriyofaj PL-λ promotörünü mutajenez etmek için PCR kullanıldı ve sonuçta 22 fonksiyonel mutant içeren yeni bir kütüphane ortaya çıktı (Wang vd., 2020). Transkripsiyon faktörlerinin bağlanma bölgelerinin promotör arka planlarıyla entegre edilmesi gibi dizi kombinasyon stratejileri (Weingarten-Gabbay vd., 2019), bilinen kısa fonksiyonel bileşenleri (Blazeck vd, 2012) ve rastgele dizi birleştirme yöntemlerini (Mohamed vd, 2016) birleştirerek, hedef genleri düzenlemek için bazı yeni promotörler üretildi. Ticari olarak faydalı bir promotör, güçlü olmalı, sıkı bir şekilde düzenlenmiş, düşük bir bazal ekspresyon seviyesine sahip, suştan bağımsız, gen ekspresyonu için basit ve uygun maliyetli bir indüksiyon yöntemi gerektirmeli ve kültür ortamının yaygın olarak kullanılan bileşenlerinden bağımsız olmalıdır

(Fitz vd, 2018). *E. coli*'de protein ekspresyonu için mevcut olan çeşitli promotör sistemleri arasından sadece birkaçı kullanılmaktadır. Örneğin *E. coli*'de heterolog gen ekspresyonu için seçilmiş olan Konstitütif promotörlerdir. Ancak, *E. coli*'deki gen ekspresyonu, çok kopyalı plazmitlere dayandığından, konstitütif olarak hücrel büyüme ile birlikte yüksek seviyeli gen ekspresyonunun sürdürülmesi, sistemin erken durmasına yol açan hücrelere ve metabolik bir yüke neden olur. Bu nedenle, konstitütif promotörler heterolog protein üretimi için ideal olmayacaktır. Başka bir örnek, gen ekspresyonu için herhangi bir harici indükleyici gerektirmeyen otomatik indüklenebilir promotörler geç log fazında veya durağan fazda indüklendikleri için büyük ölçekli protein üretimini hedefler (yani, hücrelerin bölünmediği ancak metabolik olarak aktif kaldığı bir büyüme aşaması ve bu aşamada hücrenin hayatta kalması için gerekli genler eksprese edilir). Otomatik indüklenebilir promotörlerin bir kategorisi, sabit faz promotörleridir. *E. coli* genlerinin birçoğu bu fazda artmış düzeyde eksprese edildiği bildirilmiştir (Nagao vd., 2023). Sabit faz promotörleri, durağan fazda gelişmiş aktivite göstermesine rağmen üstel fazda çok az aktivite göstermektedir. Bununla birlikte, bu promotörlerin çoğu düşük güç sergiler ve bu nedenle ekspresyon vektörleri oluşturmak için popüler değildir (Jaishankar vd, 2017). Starvasyon promotörleri, *E. coli*' de yaygın olarak kullanılan başka bir kategoriyi oluşturur (Bessaiah vd, 2022). Bu promotörler, heterolog genlerin indüklenmesini destekleyen belirli bir molekül/metabolitin açlık süresinde indüklenir. Alkalin fosfat promotörü (phoA), büyüme olmayan faz sırasında heterolog genlerin ekspresyonunu kontrol etmek için fosfat açlığının kullanılabilirliği açlık promotörlerine bir örnektir (Pouresmaeil vd, 2023). Hücrede fosfat açlığı tepkisini indükleyen, büyüme ortamındaki dış inorganik fosfatın (Pi) aç kalmasıdır. Bu, periplazmik boşlukta organofosfatlardan Pi üretmek için alkalin fosfataz salınımına neden olur, çünkü bu enzimin fizyolojik rolü, hücrenin inorganik fosfat ihtiyacını karşılamak için büyüme ortamında bulunan organik fosfat bileşiklerinin hidrolizini gerçekleştirmektir (Bessaiah vd., 2022). Ayrıca, fosfat için bilinen bir dahili sensör yoktur, bu nedenle dahili fosfat depoları hücreler tarafından algılanamaz. Bu promotörlerden heterolog protein üretimini yönlendiren dış fosfat açlığıdır. Açlık arttırıcılar, biyoremediasyonla ilgili uygulamalarda kullanılır ve indüklenebilir kontrollü bir ekspresyon sistemi, verimli rekombinant üretim için avantajlıdır (Ojeda-Rivera vd, 2022).

### ***E. coli*'de İndükleyici Sistemler**

Baskılayıcılar, aktivatörler ve indükleyiciler, operonlarda gen ekspresyonunu kontrol eden üç önemli düzenleyici proteindir. Baskılayıcı protein, harici bir uyarana yanıt olarak gen transkripsiyonunu inhibe eder. Aktivatör protein, harici bir sinyale yanıt olarak gen transkripsiyonunu artırır. İndükleyiciler, hücrelerdeki şeker varlığına ve gereksinime bağlı olarak transkripsiyonu et-

kinleştirir veya devre dışı bırakır (Roncarati vd., 2017). Bakterilerde en çok çalışılan ve popüler promotörler, örneğin lacZYA operonu, araBAD operonu ve rhaBAD operonu gibi şeker metabolizması için operonları düzenleyenlerdir (Marschall vd., 2017).

## Laktoz İndüksiyon Sistemi

İndüklenebilir şekerler hem negatif hem de pozitif olarak düzenlenen promotörleri kontrol edebilir. Laktoz operonu (Lac operon) *E. coli*'de iyi çalışılmış sistemlerden biridir. Lac operonunun düzenlenmesi, Lac represör geni, LacI tarafından yönetilir (Zander vd, 2017). *E. coli* Lac operonunun ve kontrol elemanlarının düzenlenmesi, yapılan çalışmalarda moleküler sistem açısından en yaygın olarak araştırılanlardan biri olmuştur (Stefanski vd, 2017). Laktoz yokluğunda, LacI promotöre bağlanır ve laktoz operon genlerinin transkripsiyonunu engeller. Laktoz kullanılarak galaktosidaz (LacZ) tarafından üretilen allolaktoz indükleyici varlığında, baskılayıcı operatöre bağlanma afinitesini zayıflatır (Zander vd, 2017). Galaktosidaz ayrıca laktozu galaktoza ve glukozu hidrolize eder. Lac operonun laktoz permeazı (lacY), laktozun membranlardan hücreye taşınmasına izin verir. Galaktozid asetiltransferaz (LacA) enzimi, asetil grubunu transfer ederek asetil-CoA'yı galaktosite metabolize eder (Liu vd, 2018). Siklik adenosin monofosfat (cAMP) reseptör proteini transkripsiyonunu pozitif olarak kontrol eder. Düşük bir glikoz konsantrasyonu, hücrelerdeki cAMP seviyelerinin artışını kolaylaştırır ve Lac operon genlerinin transkripsiyonuna izin verir (Frendorf vd, 2019). En yaygın olarak kullanılan *E. coli* ekspresyon sistemlerinden biri, indüklenebilir T7 RNA polimeraza dayanır, çünkü bu sistem, rekombinant proteinlerin yüksek verimlerini elde eder. T7 RNA polimerazının kodlama dizisi, indüklenebilir Lac UV5 operonunun kontrolü altında bakteri kromozomuna eklenir ve endojen *E. coli* polimeraz tarafından kopyalanır. Lac baskılayıcı protein (LacI), Lac UV5 operonuna bağlanarak T7 RNA polimeraz kodlama dizisine erişimi düzenler. Protein ekspresyonu indüksiyonu, allolaktozun metabolize edilemeyen yapısal bir analogu olan indükleyici izopropil- $\beta$ -D-1-tiyogalaktopiranosidin (IPTG) eklenmesiyle tetiklenir. İndüksiyondan sonra üretilen T7 RNA polimeraz, T7 promotörünün kontrolü altında ekspresyon plazmidine eklenen ilgili proteinin kodlama dizisini spesifik olarak kopyalar. Ayrıca, plazmidik T7 promotörüne erişim, T7 promotörü Lac operatörü (T7 Lac promotörü) ile birleştirildiğinde LacI baskılayıcısı tarafından düzenlenebilir. T7 sistemi, indüksiyondan önce bakteri büyümesi sırasında düşük rekombinant protein ekspresyonuna neden olur. Yaygın olarak sızıntı olarak bilinen bu olay, toksik rekombinant protein üretimi durumunda hücre büyümesini sınırlar. Sızıntıyı en aza indirmek veya önlemek için farklı yaklaşımlar tasarlandı. Grossman ve ark. ortama %1 glikoz eklenmesinin Lac operonunun baskılanmasına yol açtığını bildirdi. Başka bir strateji, T7 faj lizozimini kodlayan bir plazmidin,



aynı adı taşıyan BL21(DE3) pLysS suşuna yerleştirilmesinden oluşuyordu. T7 lizozimi, T7 RNA polimerazına bağlanır ve transkripsiyonun başlatılmasını inhibe eder, böylece T7 promotör kontrolü altındaki genlerin ekspresyonunu azaltır ve sızıntının azalmasına yol açar. Özetle T7lac sistemi çeşitli kontrol seviyeleri sunar. Geni tipik olarak ekspresyon vektöründe bulunan lacI baskılayıcısı, lacUV5 promotöründen transkripsiyonu ve T7RP üretimini önler. Aynı baskılayıcı aynı zamanda T7 promotörünün aşağı akışına da bağlanarak bir miktar T7RP yapılması durumunda transkripsiyonu önler. Bunun yine de yeterli olmaması durumunda, polimerazı inhibe etmek için T7 lizozim ayrı bir plazmitten (pLysS veya pLysE) eksprese edilebilir. Gerçekten son çare olarak, genomunda T7RP geni olmayan, bunun yerine  $\lambda$  veya M13 faj enfeksiyonuyla tanıtilen bir suşta da ekspresyon yapılabilir. IPTG'nin hücrelere eklenmesi üzerine LacI tarafından baskılanma serbest bırakılır ve hücreler ilk önce T7 RNA polimerazını yapmaya başlar. Bu da T7 promotöründen transkripsiyonu başlatır ve protein üretimi başlar. pLysS veya pLysE plazmitleri mevcutsa, hücrelerde bulunan T7 lizozimi, artan T7RP seviyesiyle titre edilecektir. Bununla birlikte sızıntı, IPTG indüksiyonu olmadan membran proteinlerinin ekspresyonu için de bir avantaj olabilir (Grossmann vd, 2004; Du vd, 2021). IPTG'yi önlemek için üstel fazdan sabit faza geçiş sırasında laktoz indükleyici olarak kullanılabilir. Toksisite olmamasına ve düşük maliyetine rağmen, laktoz kullanımı, yeterli indüksiyon koşullarının belirlenmesi için gereken geliştirmeler de dahil olmak üzere farklı sınırlamalar sunmaktadır. Bu sınırlamaları kısmen çözmek için son gelişmeler, laktoz indüksiyonuna izin veren yeni bir türün mühendisliğine odaklandı. Bu suş IPTG'den kaçınma avantajını sunar; ancak, optimum hücre yoğunluğunda kültür indüksiyonunu sağlamak için optik yoğunluğun (OD) izlenmesi gerekir (Menzella vd. 2003). Aynı yazarlar, aynı sınırlamalara sahip bir indükleyici olarak galaktozu kullanan bir tür geliştirdiler. IPTG indüksiyonunun toksisitesini ve maliyet sınırlamalarını çözmeye yönelik başka bir strateji, gentiyobiyoz, fukoz veya sukraloz gibi metabolize edilemeyen indükleyicilere yanıt veren yeni bir LacI tasarlamaktır. Ancak bu strateji hücre büyümesinin izlenmesi sorununu çözmez. Son zamanlarda Studier, IPTG indüksiyonu gerektirmeyen bir otomatik indükleyici ortam önerdi. Bu ortam, yukarıda bahsedilen Lac operonunun glikoz baskısını ve belirli koşullar altında doğal laktoz indüksiyonunu dengelemek için yineleme yoluyla kalibre edildi (Menzella vd, 2004).

## Arabinoz İndüksiyon Sistemi

Pozitif olarak düzenlenen sistemler, promotördeki spesifik bölgeye bağlanan RNA polimeraz ile birleşen transkripsiyonel düzenleyici elementler ve aktivatörler tarafından tanımlanır ve transkripsiyona rehberlik eder. Pozitif olarak düzenlenmiş sistemler, işlevsel olarak daha yavaş bir indüksiyon tepkisi ile karakterize edilir. Bu sistemde pBAD, L-arabinoz tarafından indüklenen pozi-

tif olarak düzenlenmiş bir promotör sisteminin klasik bir modelidir (Afroz vd, 2015). Arabinoz promoteri belki de *E. coli* promoter ailesinin en son üyesidir ve ekspresyonun çok sıkı kontrolünü sağlar. Invitrogen'den ara promotörlü çeşitli vektörler mevcuttur ve özellikle tioredoksin füzyonlarına göz atmaya değer. pBAD vektörlerinin avantajlarından biri, ekspresyonun meydana geldiği geniş aralıktaki indükleyici (L-arabinoz) konsantrasyonları ve çözünürlüğü en üst düzeye çıkarmak için ekspresyon seviyesine ince ayar yapabilmeye yeteneğidir. Ayrıca, araE ve araFGH, arabinoz operonunda bulunan iki arabinoz taşıma sistemidir ve ribulokinaz (araB), izomeraz (araA) ve epimeraz (araD) tarafından kodlanan enzimlerin etkisiyle arabinozu ksilüloz-5-fosfata dönüştürme işlevi görür (Zhu vd, 2022). AraBAD genleri, operonda araFGH ve araE'ye yakın bir yerde bulunur. AraC proteini kendi ifadesini ve ara operon genlerini düzenler. AraC geni, araBAD operonuna yakın fakat zıt yönlüdür (Johnson vd., 1995). Pozitif olarak düzenlenmiş bir sisteme ait olan araC/xylS ailesine aittir (Crozier vd, 2021). AraBAD gen ürünleri, indüklenmemiş seviyeye kıyasla araC tarafından yaklaşık 300 kez indüklenir. Arabinoz promotörü en düşük bazal ekspresyon seviyesine sahiptir, ancak baskının etkinliği gene bağlıdır ve baskı sıkı bir şekilde düzenlenmemiştir. Genlerin indüksiyonu aynı zamanda katabolik baskıyı da yansıtır ve glikoz ve diğer bazı şekerlerin varlığı nedeniyle indüksiyon gecikir. Baskı, Cyclic AMP receptor protein (CRP) aktivitesini etkileyen cAMP tarafından kontrol edilir (Tan vd, 2011). AraBAD promotörünün çalışmaları, transkripsiyon araC proteini bağlanma bölgesinin aktive edilmesi için promotörün -25 bölgesini 4 baz çifti (bp) ile örtüşmesi gerektiğini doğrulamaktadır. Ayrıca, AraC proteini tarafından tanınan iki yarım transkripsiyon bölgesi, transkripsiyonu aktive etmek için aynı doğrudan tekrar oryantasyonunda olmalıdır. Bunun nedeni, pBAD promotöründe RNA polimeraz ve AraC proteini arasında yapılan özel temaslardır. Arabinoz promotörlerinde yapılan in vivo çalışmalar, başka bir arabinoz promotörü olan araFGH ekspresyonunun, araE ve araBAD promotörlerine kıyasla katabolit baskısına karşı daha duyarlı olduğunu ancak arabinoz konsantrasyonuna karşı daha duyarlı olduğunu bulmuştur. AraBAD, araFGH ve araE'nin vahşi tip hücrelerinde nispi indüklenebilirlik seviyelerinin sırasıyla 6.5, 5 ve 1 olduğu rapor edilmiştir (Johnson vd, 1995). Araştırmacılar, tüm promotör sistemlerinin arabinoz tarafından hızla yanıt verdiği ve indüklenebilir olduğu ve araC bağlanma bölgesinin düzenlenmesinin araBAD, araFGH ve araE promotörleri arasında farklı olduğu sonucuna varmışlardır (Guzmán vd, 2019). CRP'nin *E. coli*'de pBAD promotör bölgesine bağlanabileceği ve baskıya neden olabileceği bilinmemektedir. Birkaç mutasyon çalışması, CRP'nin yokluğunda bile, AraC proteini mevcut olduğunda arabinoz promotörünün hala üç kat bastırıldığını göstermektedir (Marschall vd, 2017). Sonuçlar, CRP-cAMP'nin yokluğunda baskıya başka bir mekanizmanın dahil olabileceğini düşündürmektedir. Hücrelerde adenil siklaz (cya) bulunmadığında, arabinoz eklenmesi üzerine pBAD promotör ekspresyonu zayıftır. Bununla birlikte, promotördeki operatör (araO2)

bölgesi silinerek pBAD baskısı ortadan kaldırıldığında, promotörün cya ile silinmiş suşta yüksek ekspresyonu gözlemlenir. Ayrıca araC ekspresyonu arttığına, orantılı olarak pBAD promotörünün ekspresyonunu da arttırmıştır. Bu gözlem muhtemelen CRP'nin uyarılmasından kaynaklanmaktadır (Regmi vd, 2023). CRP-cAMP baskısının yokluğunda, ara C-arabinozun, ekspresyonu indüklemek için ara bölgesinde çalışması engellenir. *E. coli*'den elde edilen pBAD promotörü, birçok rekombinant proteini eksprese etmek için kullanılır. Çoğu rekombinant plazmit, çok kopyalı plazmitlerde bulunan birçok operatörün daha fazla araC baskılayıcı gerektireceği düşünüldüğünde, *E. coli*'deki tek bir kromozomal kopyadan düşük araC ekspresyonu nedeniyle araC geni içerir. Arabinoz promotörü, ekspresyon vektörlerinde 250 ile 1300 kat indüksiyon oranı arasında değişir ve glikoz mevcut olduğunda karbon katabolit baskısı nedeniyle bazal seviye çok düşüktür (Meisner vd, 2016). Ayrıca, pBAD promotörü, tac promotöründen daha zayıf olmasına rağmen, rekombinant proteinler, translasyon ve kinetiklere bağlı olarak hücre proteini birikebilir (Terol vd, 2021). İndüksiyon, arabinozun optimal olmayan konsantrasyonları eklenerek modüle edilebilir. Arabinoz bazlı indüksiyon sistemi, birçok rekombinant ürün üretmek için başarıyla kullanılmıştır. Araştırmacılar, 5-hidroksimetilfurfural oksidaz (HMFO) ve öjenol oksidaz (EUGO) üretmek için yüksek hücre yoğunluğuna sahip toplu besleme işlemi geliştirdiler (Roldan vd, 2020). Biyokütleli geliştirmek için glikoz ile yetiştirilen beslemeli kesikli işlemin iki aşamasını kullanarak yüksek hücre yoğunluklu kültür (HCDC) elde ettiler. Glikoz tükendiğinde, indüksiyon için arabinoz eklendi. Arabinoz ile indükledikten sonra, ek bir karbon kaynağı olarak gliserol kullanıldı ve bu, IPTG bazlı indükleyici sisteme kıyasla protein veriminde sekiz kat iyileşme ile sonuçlandı. IPTG kullanılarak lac promotör indüksiyonu ile karşılaştırıldığında, Fab üretimi, arabinoz promotörünün kontrolü altında daha sıkı bir şekilde bastırılabilir ve düşük konsantrasyonlarda arabinoz gerekiyordu ve bu yüksek oranda eksprese edilmiş bir Fab üretiminin *E. coli* için toksik olduğu durumlarda önemli bir avantajdır. *E. coli* NEB10 $\beta$  suşu, arabinoz promotörü kullanılarak kompleks füzyon proteini fosfit dehidrojenaz-sikloheksanon monooksijenazın (PTDH-CHMO) ekspresyonu için kullanılmıştır (Román vd, 2020). Toplu besleme işlemi, amino asitler ve gliserol ile takviye edilmiş kimyasal olarak tanımlanmış bir ortam kullanılarak geliştirilmiştir. Bu, rekombinant protein verimlerinde kompleks bir ortama göre 9,2 kat iyileşme ve 6 saatlik indüksiyondan sonra 2 g/Lye kadar PTDH-CHMO füzyon proteini birikimi ile sonuçlandı. Arabinoz bazlı ekspresyon, aynı NEB10 $\beta$  suşu kullanılarak alkol dehidrojenaz (ADH) enziminin üretimi için de gösterilmiştir (Miret vd, 2020). Arabinoz ekspresyon sistemi (Eberhardt vd, 2017), *E. coli*'de termostabil steril glukosidaz üretmek için T7, T5, tac, laktoz ekspresyon sistemi ile test edildi. Karşılaştırmalı analize dayalı olarak, arabinoz ekspresyon sistemi, çalkalama şişelerinde %40'lık bir gelişme sağladı. Biyoreaktörde daha fazla proses optimizasyonu, yüksek hücre yoğunluklu kültürde 6 saatlik arabinoz indüksiyonundan sonra maksimum

260 U/mL aktivite ile steril glukozidaz üretimini 200 kat arttırdı. Arabinoz ekspresyon sisteminin *E. coli*'de yüksek titreli inklüzyon cisimleri ürettiği de başarılı bir şekilde gösterilmiştir. Arabinoz promotörünün bir başka özelliği, ortamdaki konsantrasyonuna bağlı olarak rekombinant proteinlerin ekspresyon seviyesinin ince ayarını yapabilmesidir (Marschall vd, 2017). Arabinoz ekspresyon sisteminin etkinliği, plazmit DNA'nın daha yüksek stabilitesi ile daha da artar. Arabinoz indüksiyonunun bu karakteristik özellikleri, *E. coli*'de yüksek seviyelerde üretildiğinde inklüzyon cisimcikleri oluşturma eğiliminde olan rekombinant proteinleri üretmek için potansiyel olarak kullanılabilir.

### Ramnoz İndüksiyon Sistemi

Ramnoz indüksiyonu, pozitif bir düzenleme sistemi için başka bir modeldir. L-ramnozun mikrobiyal asimilasyonu için iki yol tarif edilmiştir. *E. coli* gibi birçok bakteri türünde, L-ramnoz, rhaA (L-ramnoz izomeraz), rhaB (l-rhamnüloz kinaz) ve ve rhaC (rhamnüloz-1-P alolaz) adlı üç genin ürünlerini içeren kanonik fosforile edilmiş yol dihidroksiaseton fosfat (DHAP) ve L-laktaldehit'e katabolize edilir (MacCabe vd, 2020). Ramnoz indüksiyonu, iki aşamalı sıkı kontrol indüksiyon işlemidir. Taşıyıcı (rhaT) L-ramnoz alımını kontrol eder ve ramnoz önce bir izomeraz (rhaB) tarafından L-ramnüloza dönüştürülür ve daha sonra bir kinaz (rhaA) tarafından ramnüloz-5-fosfata metabolize edilir ve bir aldolaz (rhaD) tarafından hidrolize edilir. Dihidroksiaseton fosfat ve L-laktaldehit ürünleri diğer metabolik yollar tarafından tüketilir (Kelly vd, 2018; MacCabe vd, 2020). Ramnoz hücre tarafından tüketildiğinde, rhaR proteini ramnoz ile bağlanır ve aktive olur. rhaR kendi operon rhaSR'sini indükler. rhaS ve rhaR hücrede yüksek düzeylerde biriktiğinde, rhaS rhaBAD ekspresyonunu aktive etmeye başlar (Fricke vd, 2022).

### Sonuçlar ve Gelecek Eğilimler

Bu bölüm, *E. coli*'de rekombinant proteinlerin ekspresyonunu kolaylaştırmak için kullanılan farklı indüksiyon sistemlerini ve genetiği değiştirilmiş promotörleri açıklar. Yüksek düzeyde aşırı ifade ile birlikte gelen sorunlar da ele alınmıştır. Heterolog üretim için çeşitli promotör-indükleyici sistem kategorileri sunulmuştur ve bunların her biri çeşitli avantajlar ve sınırlamalar sunmuştur. Rekombinant proteinlerin homojen ve uzun süreli indüksiyonu bir zorluk olmaya devam ederken, son birkaç on yılda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. T7 ekspresyon sisteminden IPTG bazlı indüksiyon, güçlü indüksiyon sağladığı ve ayrıca IPTG'nin hücreler tarafından metabolize edilmediği için altın standart olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte metabolik yük ve toksisiteye neden olduğu bilinmektedir (Dvorak vd, 2015). Laktoz bazlı indüksiyon, karşılaştırılabilir ürün titrelerinin hücresel uygunluğu etkilemeden elde edildiği durumlarda çeşitli avantajlar sunar (Bashir vd, 2016). Hedef terapötik üretim için uygun bir indükleyici sistemin seçimi bir ön koşuldur. İndükleyici

sistemlerdeki (arabinoz, ramnoz ve cumate) geliştirme, konsantrasyona bağlı bir şekilde rekombinant protein üretim oranlarının kesin olarak düzenlenmesine izin verir. Son zamanlarda, otomatik indüksiyon kullanan üretim, uygun promotör ve ortam/besleme kombinasyonunun programlanmış indüksiyona ulaşılabilir şekilde tasarlandığı bir eğitimidir. Protein bazlı onaylı biyofarmasötiklerin yaygınlığı, yakın gelecekte bir endüstri gerçeği olmaya devam edecek gibi görünüyor. Onaylanmış biyofarmasötikler arasında antikorlar hâkim olmaya devam ediyor, ancak yeni gen bazlı ve nükleik asit bazlı ürünler ve hücre tedaviler de piyasaya sürülüyor. Ayrıca, son zamanlarda onaylanmış birçok ürünün post-translasyonel modifikasyonları içeren sınıfa ait olduğu ve bu nedenle bir memeli sistemi gerektirdiği göz önüne alındığında, memeli bazlı üretime doğru bir eğilim vardır (Walsh 2018). Daha karmaşık proteinlerin ekspresyonunun olan ilginin artmasıyla birlikte, ürünün miktarı ve kalitesi ile üretim maliyetini dengeleyebilecek mikrobiyal sistemlerin geliştirilmesi için baskı devam etmektedir (Castiñeiras vd,2018). Ek olarak, *E. coli*'de tasarlanmış N-glikosilasyon yolundaki iyileştirme ile birlikte, sistemlerdeki ve sentetik biyoloji kollarındaki son gelişmeler (Gardner 2013), tasarım modellerini doğru bir şekilde öngörmesi gereken yolların tam karakterizasyonuna izin verir. *E. coli*, biyofarmasötik endüstrisine önemli bir katkıda bulunmaya devam ediyor.

## KAYNAKÇA

- Afroz T, Luo ML, Beisel CL (2015) Impact of Residual Inducer on Titratable Expression Systems. *PLoS ONE* 10(9): e0137421.
- Bashir H, Ahmed N, Khan MA, et al (2016) Simple procedure applying lactose induction and one-step purification for high-yield production of rhCIFN. *Biotechnol Appl Biochem* 63(5):708–714.
- Bennett EM, Murray JW, Isalan M (2023) Engineering Nitrogenases for Synthetic Nitrogen Fixation: From Pathway Engineering to Directed Evolution. *BioDesign Res* 5: 0005.
- Bessaiah H, Anamálé C, Sung J, et al (2022) What Flips the Switch? Signals and Stress Regulating Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* Type 1 Fimbriae (Pili). *Microorganisms* 10(1), 5.
- Blazeczek J, Alper HS (2013) Promoter engineering: recent advances in controlling transcription at the most fundamental level. *Biotechnol J* 8(1):46–58.
- Blazeczek J, Garg R, Reed B, et al (2012) Controlling promoter strength and regulation in *Saccharomyces cerevisiae* using synthetic hybrid promoters. *Biotechnol Bioeng* 109:2884–2895.
- Bock R (2015) Engineering plastid genomes: methods, tools, and applications in basic research and biotechnology. *Annu Rev Plant Biol* 66(1):211–241.
- Boguszewska K, Szewczuk M, Kaźmierczak-Barańska J, et al (2020) The Similarities between Human Mitochondria and Bacteria in the Context of Structure, Genome, and Base Excision Repair System. *Molecules* 25, 2857.
- Booth WT, Schlachter CR, Pote S (2018) Impact of an N-terminal polyhistidine tag on protein thermal stability. *ACS Omega* 3(1):760–768.
- Bozarth A, Maier U-G, Zauner S (2009) Diatoms in biotechnology: modern tools and applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 82(2):195–201.
- Briand L, Marcion G, Kriznik A, et al (2016) A self-inducible heterologous protein expression system in *Escherichia coli*. *Scientific Reports* 6:33037.
- Castiñeiras TS, Williams SG, Hitchcock AG, et al (2018) *E. coli* strain engineering for the production of advanced biopharmaceutical products. *FEMS Microbiol Lett* 365:1–10.
- Cerezo SS, Vries RP, Garrigues S (2023) Strategies for the Development of Industrial Fungal Producing Strains. *J. Fungi* 9(8), 834.
- Ceylan HK, Ataman B, İmamoğlu R, et al (2019) Production of red fluorescent protein (mCherry) in an inducible *E. coli* expression system in a bioreactor, purification and characterization. *International Advanced Researches and Engineering Journal* 03(01): 020-025, 2019.
- Crozier L, Marshall J, Holmes A, et al (2021) The role of l- arabinose metabolism for

*Escherichia coli* O157:H7 in edible plants. *Microbiology* 167:001070.

- Deng T, Ge H, He H, et al (2017) The heterologous expression strategies of antimicrobial peptides in microbial systems. *Protein Expr Purif* 140:52–59.
- Du F, Liu YQ, Xu YS, et al (2021) Regulating the T7 RNA polymerase expression in *E. coli* BL21 (DE3) to provide more host options for recombinant protein production. *Microb Cell Fact.* 2021; 20: 189.
- Dvorak P, Chrast L, Nikel PI, et al (2015) Exacerbation of substrate toxicity by IPTG in *Escherichia coli* BL21 (DE3) carrying a synthetic metabolic pathway. *Microb Cell Factories* 14(1):1–15.
- Eberhardt F, Aguirre A, Menzella HG, Peiru S (2017) Strain engineering and process optimization for enhancing the production of a thermostable steryl glucosidase in *Escherichia coli*. *J Ind Microbiol Biotechnol* 44:141–147.
- Ekundayo B, Bleichert F (2019) Origins of DNA replication. *PLoS Genet* 15(9):e1008320.
- Fitz E, Wanka F, Seiboth B (2018) The Promoter Toolbox for Recombinant Gene Expression in *Trichoderma reesei*. *Front Bioeng Biotechnol* 2018; 6: 135.
- Fricke PM, Gries ML, Mürköster M, et al (2022) The L-rhamnose-dependent regulator RhaS and its target promoters from *Escherichia coli* expand the genetic toolkit for regulatable gene expression in the acetic acid bacterium *Gluconobacter oxydans*. *Front Microbiol* 13: 981767.
- Gardner TS (2013) Synthetic biology: from hype to impact. *Trends Biotechnol* 31(3):123–125
- Giacalone MJ, Gentile AM, Lovitt BT et al (2006) Toxic protein expression in *Escherichia coli* using a rhamnose-based tightly regulated and tunable promoter system. *BioTechniques* 40:355– 364.
- Georgiou G, Segatori L (2005) Preparative expression of secreted proteins in bacteria: status report and future prospects. *Curr Opin Biotechnol* 16(5):538–545.
- Ghavim M, Abnous K, Arasteh F, et al (2017) High level expression of recombinant human growth hormone in *Escherichia coli*: crucial role of translation initiation region. *Res Pharm Sci* 12(2):168.
- Gifre L, Arís A, Bach À, Garcia-Fruitós E (2017) Trends in recombinant protein use in animal production. *Microb Cell Fact* 16:1–17.
- Grossmann ME, Madden BJ, Gao F, et al (2004) Proteomics shows Hsp70 does not bind peptide sequences indiscriminately in vivo. *Exp Cell Res* 1;297(1):108-17.
- Guzmán GI, Sandberg TE, Lacroix RA, et al (2019) Enzyme promiscuity shapes adaptation to novel growth substrates. *Mol Syst Biol.* (2019) 15: e8462.
- Hoffmann F, Rinas U (2004) Stress induced by recombinant protein production in *Escherichia coli*. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 89:73–92.
- Huang D, Kosentka PZ, Liu W (2021) Synthetic biology approaches in regulation of targeted gene expression. *Current Opinion in Plant Biology* 63:102036.
- Jaishankar J, Srivastava P (2017) Molecular basis of stationary phase survival and applications. *Front Microbiol* 8:2000.

- Johnson CM, Schleif RF (1995) In vivo induction kinetics of the arabinose promoters in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 177(12):3438–3442
- Kelly CL, Taylor GM, Hitchcock TA, et al (2018) A Rhamnose-Inducible System for Precise and Temporal Control of Gene Expression in Cyanobacteria. *ACS Synth. Biol* 7, 1056–1066.
- Kurup VM, Thomas J (2020) Edible vaccines: promises and challenges. *Mol Biotechnol* 62:79–90.
- Lejars M, Caillet J, Solchaga-Flores E, et al (2022) Regulatory Interplay between RNase III and Antisense RNAs in *E. coli*: the Case of AsfIhD and FlhD, Component of the Master Regulator of Motility. *mBio* 13(5): e00981-22.
- Lipinski Z, Vernyik V, Farago N, et al (2018) Enhancing the translational capacity of *E. coli* by resolving the codon bias. *ACS Synth Biol* 7(11):2656–2664.
- Liu M, Kong JQ (2018) The enzymatic biosynthesis of acylated steroidal glycosides and their cytotoxic activity. *Acta Pharm Sin B* 8(6): 981–994.
- MacCabe AP, Ninou EI, Pardo E, et al (2020) Catabolism of l-rhamnose in *A. nidulans* proceeds via the non-phosphorylated pathway and is glucose repressed by a CreA-independent mechanism. *Microbial Cell Factories* 9(1): 2-15.
- Marschall L, Sagmeister P, Herwig C (2017) Tunable recombinant protein expression in *E. coli*: promoter systems and genetic constraints. *Appl Microbiol Biotechnol* 101:501–512.
- Mauro VP (2018) Codon optimization in the production of recombinant biotherapeutics: potential risks and considerations. *BioDrugs* 32(1):69–81.
- Meisner J, Goldberg JB (2016) The *Escherichia coli* rhaSR-PrhaBAD Inducible Promoter System Allows Tightly Controlled Gene Expression over a Wide Range in *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol.* 15; 82(22): 6715–6727.
- Menzella HG, Ceccarelli E A, Gramajo HC (2003) Novel *Escherichia coli* strain allows efficient recombinant protein production using lactose as inducer. *Biotechnol Bioeng* 82, 809–817.
- Menzella HG, Gramajo HC (2004) Recombinant protein production in high cell density cultures of *Escherichia coli* with galactose as a gratuitous inducer. *Biotechnol Prog* 20, 1263–1266.
- Mishra V (2020) Affinity Tags for Protein Purification. *Curr Protein Pept Sci* 21(8):821-830.
- Mohamed H., Chernajovsky Y., Gould D (2016) Assembly PCR synthesis of optimally designed, compact, multi-responsive promoters suited to gene therapy application. *Sci. Rep* 6:29388–29400.
- Nagao Y, Koh S, Taguchi S, et al (2023) Cell-growth phase-dependent promoter replacement approach for improved poly(lactate-co-3-hydroxybutyrate) production in *Escherichia coli*. Nagao et al. *Microbial Cell Factories* 22:131.
- Ojeda-Rivera JO, Alejo-Jacuinde G, Nájera-González HR, et al (2022) Prospects of genetics and breeding for low-phosphate tolerance: an integrated approach from soil to cell. *Theoretical and Applied Genetics* (2022) 135:4125–4150.
- Philips SJ, Canalizo-Hernandez M, Yildirim I et al, (2015) Allosteric Transcriptional



Regulation via changes in the Overall Topology of the Core Promoter. *Science* 21; 349(6250): 877–881.

- Pouresmaeil M, Azizi-Dargahlou S (2023) Pouresmaeil M, Factors involved in heterologous expression of proteins in *E. coli* host. *Archives of Microbiology* 205:212.
- Puetz J, Wurm FM (2019) Recombinant proteins for industrial versus pharmaceutical purposes: a review of process and pricing. *Processes* 7(8):476.
- Regmi A, Tague JG, Lichty KB, et al (2023) A Class IV Adenylate Cyclase, *CyaB*, Is Required for Capsule Polysaccharide Production and Biofilm Formation in *Vibrio parahaemolyticus*. *Appl Environ Microbiol* 31;89(1): e0187422.
- Roldan RR, Loncar N, Casablanco A, et al (2020) High-level production of industrially relevant oxidases by a two-stage fed-batch approach: overcoming catabolite repression in arabinose-inducible *Escherichia coli* systems. *Applied Microbiology and Biotechnology* 104(12).
- Román R, Lončar N, Casablanco A et al (2020) High-level production of industrially relevant oxidases by a two-stage fed-batch approach: overcoming catabolite repression in arabinose-inducible *Escherichia coli* systems. *Appl Microbiol Biotechnol* 104:1–9.
- Roncarati D, Scarlato V (2017) Regulation of heat-shock genes in bacteria: from signal sensing to gene expression output. *FEMS Microbiology Reviews*, fux015, 41, 549–574.
- Rosano GL, Ceccarelli EA (2014) Recombinant protein expression in *Escherichia coli*: advances and challenges. *Front Microbiol* 5:172
- Rosano GL, Morales ES, Ceccarelli EA (2019) New tools for recombinant protein production in *Escherichia coli*: a 5-year update. *Protein Sci* 28:1412–1422.
- Rouches MV, Xu Y, Cortes LBG, Lambert G (2022) A plasmid system with tunable copy number. *Nat Commun* 13(1):3908.
- Shilling PJ, Mirzadeh K, Cumming AJ, et al (2020) Improved designs for pET expression plasmids increase protein production yield in *Escherichia coli*. *Communications Biology* 3:214.
- Smolskaya S, Logashina YA, Andreev YA (2020) *Escherichia coli* Extract-Based Cell-Free Expression System as an Alternative for Difficult-to-Obtain Protein Biosynthesis. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb; 21(3): 928.
- Tan JS, Ramanan RN, Ling TC, et al (2011) The role of lac operon and lac repressor in the induction using lactose for the expression of periplasmic human interferon- $\alpha$ 2b by *Escherichia coli*. *Annals of Microbiology* volume 62, pages 1427–1435.
- Terol GL, Gallego-Jara J, Martínez RAS, et al (2021) Impact of the Expression System on Recombinant Protein Production in *Escherichia coli* BL21. *Front Microbiol* 12: 682001.
- Tungekar AA, Recacha R, Ruddock LW (2023) Production of neutralizing antibody fragment variants in the cytoplasm of *E. coli* for rapid screening: SARS-CoV-2 a case study. *Scientific Reports* 13:4408.
- Walsh G (2018) Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nat Biotechnol* 36:1136–1145.

- Wang SY, Pollina EA, Wang IH, et al (2021) Role of epigenetics in unicellular to multicellular transition in *Dictyostelium*. *Genome Biology* volume 22, 134.
- Wang Ye, Wang H, Wei L et al (2020) Synthetic promoter design in *Escherichia coli* based on a deep generative network. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jul 9; 48(12): 6403–6412.
- Weingarten-Gabbay S, Nir R, Lubliner S, et al ( 2019) Systematic interrogation of human promoters. *Genome Res.* 29:171–183.
- Zander D, Samaga D, Straube R, et al (2017) Bistability and Nonmonotonic Induction of the lac Operon in the Natural Lactose Uptake System. *Biophys J* 9; 112(9): 1984–1996.
- Zhu X, Fan F, Qiu H, et al (2022) New xylose transporters support the simultaneous consumption of glucose and xylose in *Escherichia coli*. *mLife* 1(2): 156-170.

# *Bölüm 22*

## **KANSER PATAGONEZİNDE OKSİDATİF STRES**

*Sevda ALTUN<sup>1</sup>*

*Aslı GİRAY<sup>2</sup>*

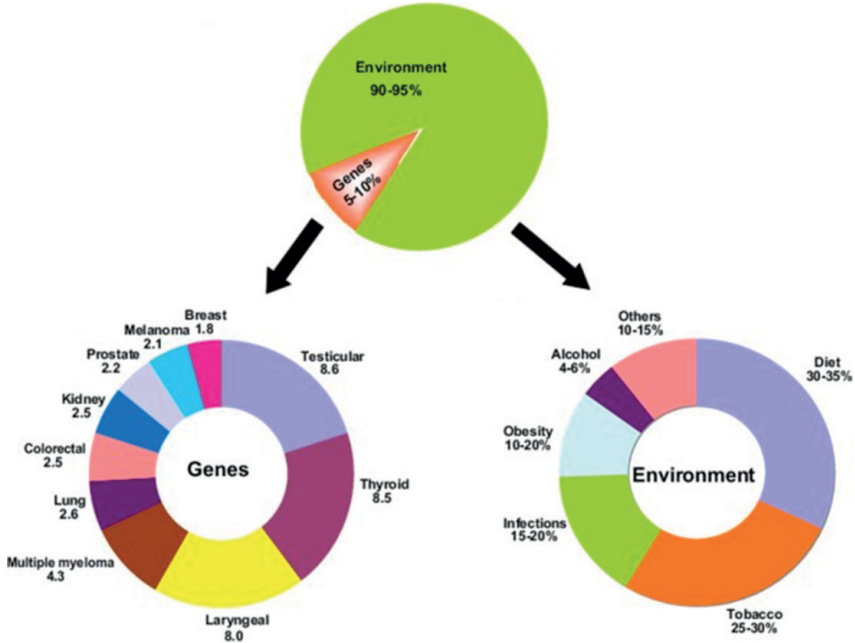
---

1 Arş. Gör. Dr., Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Rafet Kayış Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, sevda.altun@alanya.edu.tr, 0000-0001-9719-3053

2 Doç. Dr. Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Rafet Kayış Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik Bölümü, asli.giray@alanya.edu.tr, 0000-0002-5374-3727

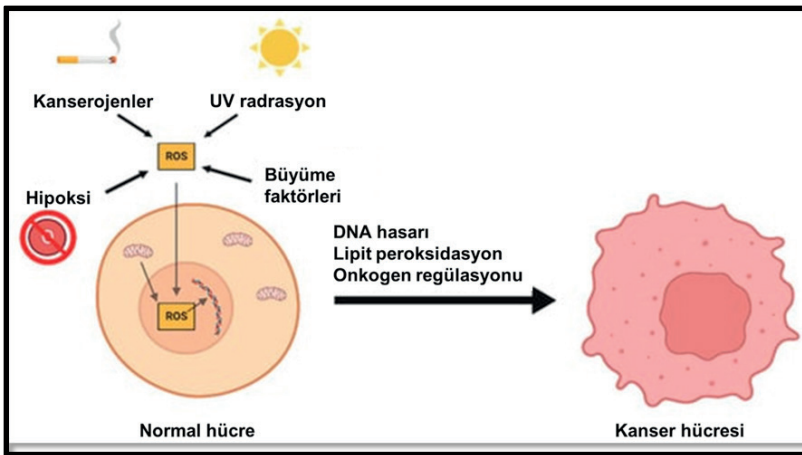
## 1. Kanser

Dünyada ve ülkemizde sebebi bilinen ölüm nedenlerinden biri olan kanser, anormal hücre büyümesi ve somatik hücre mutasyonu ile karakterize edilen bir hastalıktır. Kanser hücreleri sürekli mitoz bölünme geçiren hızlı büyüyen tümörlerdir ve invazyonla çevresindeki dokulara hızla yayılırlar (De Berardinis ve ark., 2016). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre her yıl 14 milyondan fazla kanser vakasının görüldüğü ve kansere bağlı olarak yaklaşık 9.9 milyon ölümün gerçekleştiği tespit edilmiştir. Kanser vakalarının küresel bazda 2030 yılına kadar yaklaşık iki katına çıkacağı öngörülmektedir (WHO 2021). Kanser patogenezinde %5-10 oranında genetik ve %90-95 oranında ise çevresel koşulların etkisi olduğu bilinmektedir (Şekil 1). Genetik değişikliklerle onkogen/tümör baskılayıcı genlerin mutasyonu ya da kaybı genomik instabiliteye neden olarak kanser gelişim sürecini başlatır (Arem ve ark., 2018). Ayrıca DNA hasar onarımı, hücre döngüsü kontrolü, metastaz, yaşlanma ve antioksidan mekanizma ile ilgili biyolojik süreçlerdeki genlerde başka mutasyonlar da gerçekleşebilmektedir. Kanser gelişiminde ayrıca sigara ve alkol kullanımı, UV radyasyon, yoğun güneş ışığı, hava kirliliği, hipoksi, ilaçlar, hormonlar, virüsler, diyet, obezite gibi birçok çevresel faktör etkilidir. Birçok çevresel faktör reaktif oksijen türlerinin oluşumunu tetikler ve kanser hücrelerinde redoks homeostazisini değiştirmektedir (Araz ve ark., 2018).



Şekil 1: Kanser patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi (Anand ve ark., 2008)

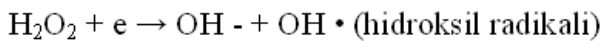
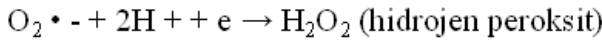
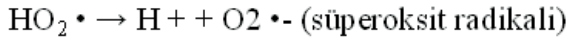
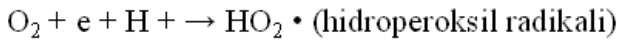
Endojen veya eksojen kaynaklı oluşan Reaktif oksijen türleri (ROS) seviyesinin, hücre homeostazi için çok önemli olduğu ve karsinogenez mekanizması ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. ROS kaynaklı oluşan oksidatif stres, karsinogenezin başlaması, gelişmesi ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Başlangınç aşamasında oksidatif stres tümör gerilemesine neden olurken, ilerleyen süreçlerde artan ROS seviyesi dirençli kanser hücre gruplarının oluşmasına neden olmaktadır. ROS seviyesin yükselmesi DNA, protein ve lipit oksidasyonuna veya onkogenlerin ekspresyon seviyesini artırarak hücre hasara neden olabilir. Onkogen regülasyonu, normal bir hücrenin kanser hücresine dönüşmesine yol açarak kanserin hem başlatılmasında hem de ilerlemesinde önemli rol oynar (Şekil 2). Ayrıca artan ROS seviyesi hücre bölünmesi, sinyal iletimi ve kromozom stabilitesi gibi normal süreçleri değiştirerek tümör gelişimini teşvik eder (Didier ve ark., 2023). Kanser hücreleri artan hücre içi ROS'nun neden olduğu oksidatif hasarı önlemek için antioksidan enzimlerin transkripsiyonunu indüklemektedirler (DeAtley ve ark., 1999). Aşırı oksidatif stres koşullarında tümör ilerledikçe antioksidan protein seviyesinin artmasıyla kanser hücrelerinin hayatta kaldığı ve metastaz yaptığı bilinmektedir. Kanser tedavisine başlanmadan önce oksidatif stres ve antioksidan enzim seviyesinin tespit edilmesi gerekmektedir. Geleneksel kanser tedavilerinde oksidatif stresi artıran kanser hücrelerini ölüme sürükleyen anti-kanser ajanlar kullanılmaktadır ancak bu tedavilerin normal dokularda çeşitli toksik etkileri bulunmaktadır. Bu gibi olumsuz durumların önüne geçmek için onkojenik sinyal yollarını baskılamak için hücrede antioksidan kapasitenin artırılması kanser tedavisinde daha etkilidir (Trachootham ve ark., 2009). Gelecekteki çalışmalarda, spesifik antioksidan kapasitesinin artırılmasıyla redoks sinyallerinin düzenlenmesi kanser tedavilerinde umut verici terapötik strateji olacaktır (Moloney ve ark.,2018).



Şekil 2: ROS aracılı normal bir hücrenin kanser hücresine dönüşmesi (Didier ve ark., 2023)

## 2. Oksidatif Stres

Oksidatif stres teorisi, 19.yüzyılın sonlarında Fenton'un demir iyonlarının oksidasyonunu keşfetmesine dayanmaktadır. Oksidatif stres kavramı redoks biyolojisi ve tıpta ilk olarak 1985 yılında ortaya koyulmuş ve günümüze kadar birçok bilimsel araştırmada bu kavram üzerinde çalışılmıştır (Sies ve ark.,2015). Aerobik metabolizmanın özelliği olan oksidatif stres, serbest radikaller (pro-oksidan) ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu oluşur. Aerobik canlılar yaşamları için gerekli enerji ve kimyasal elementleri elde edebilmek, bunun yanı sıra karbon ve hidrojen zengin substratları metabolize etmek için oksijen kullanırlar (Preiser ve ark.,2012). Oksijen kullanımının doğal bir sonucu olarak canlı metabolizmasında oksidasyon oluşmasıyla serbest radikaller meydana gelmektedir (Tangvarasittichai ve ark., 2015). Biyolojik sistemlerde normal şartlar altında serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar arasında denge vardır. Bu dengenin bozulması sonucu oksidatif stres meydana gelir. Vücut mitokondriyel solunumla birlikte oksijeni kullanarak günde yaklaşık 107 çeşit reaktif oksijen molekülü üretmektedir. Endojen kaynaklı ROS'lar, oksijenin ardışık olarak elektron alarak indirgenmesi ile oluşur. Bunlar sırasıyla; süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), yüksek derecede reaktif hidroksil radikali ( $OH\cdot$ ) ve en son basamakta ise su ( $H_2O$ ) oluşmaktadır (Şekil 3). Eksojen kaynaklı ROS'lar ise yaşam tarzı, diyet, hava ve su kirliliği, endüstriyel solventler, sigara, ozon, hiperoksi, hipoksi, iyonlaştırıcı radyasyon, kemoterapi, ağır metaller ve kanserojenler gibi etkenlere maruz kalma sonucunda oluşmaktadır (Birben ve ark., 2012).



Şekil 3: Reaktif oksijen türlerinin oluşum mekanizmaları (Tangvarasittichai ve ark., 2015)

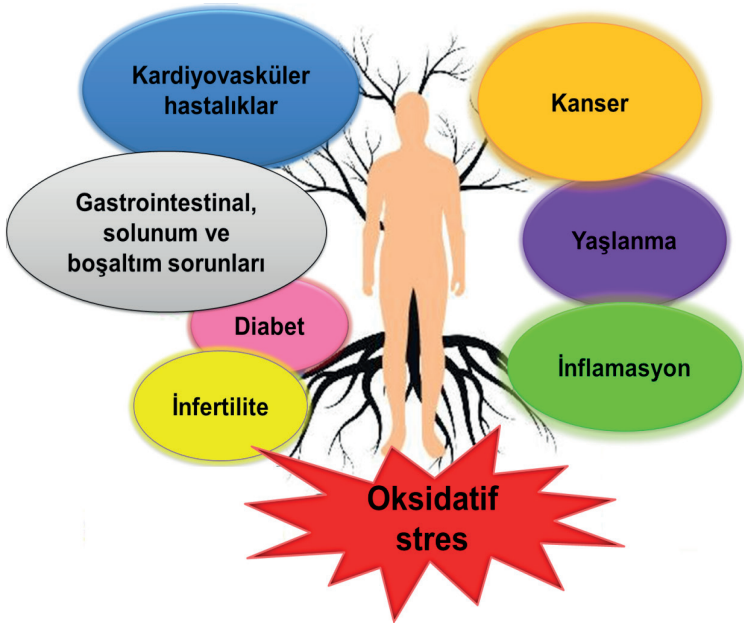
Birçok endojen (mitokondriyel solunum) ve eksojen (iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlar) kaynaklardan üretilen serbest radikaller antioksidan savunma mekanizmaları tarafından eleme edilmezse pro-oksidan-antioksidan arasında oksidatif dengesizlik durumu oluşur ve bu durum oksidatif hasara neden olur (Şekil 4). Antioksidan savunma mekanizmasının yetersizliği durumu, kanserin ilerlemesinde önemli rol oynayan farklı hücre yollarını aktive eder (Özcan ve ark., 2015). Oksidatif stres ile birlikte bu dengenin oksidan sistem lehine bozulması DNA, lipid ve protein hasarına neden olarak organizmanın tüm bileşenlerine zarar verebilir. Sonuç olarak hücre içi hücre içi makromoleküllerin oksidasyon reaksiyonları hüresel hasara veya hücre ölümüne yol açmaktadır (Calvani ve ark., 2020). Antioksidan moleküllerle ortamda bulunan oksijen ve metal iyonları uzaklaştırılır. Ayrıca antioksidanlarla reaktif oksijen türleri enzimatik reaksiyonlarla ortamdan uzaklaştırılır veya daha zayıf moleküllere çevirirler. Serbest radikal oluşumuna neden olan reaksiyonların ilerleme süreci engellenir (Özcan ve ark., 2015).



Şekil 4: Oksidatif denge (Özcan ve ark., 2015).

Oksidatif stres kaynaklı hasarların birikmesi yaşlanma, doku ve organ fonksiyonlarının kaybına yol açmaktadır. Bu yüzden oksidatif hasar pek çok

hastalığın patogenezinde kritik bir öneme sahiptir (Liguori ve ark., 2018). Oksidanların artışı kanser başta olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz, serebral vasküler hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfaktüs, hipertansiyon), gastrointestinal hastalıklar, solunum ve boşaltım bozuklukları, diyabet, yaşlanma, inflamasyon hastalıkları, spermde fonksiyon bozukluğu ve infertilite gibi birçok rahatsızlığa sebep olabilir. Oksidan maddelerin seviyesiyle doğrudan ilişkili olan bu hastalıkların önlenmesi için oksidan maddelerin antioksidanlar ile dengede olması sağlanmalıdır. Oksidatif stres durumunun antioksidan moleküllerle düzenlenmesi, kanser patogenezinde ve antikanser tedavilerinde alınan sonuçlarda çok önemli bir faktördür (Khadhri ve ark., 2021).



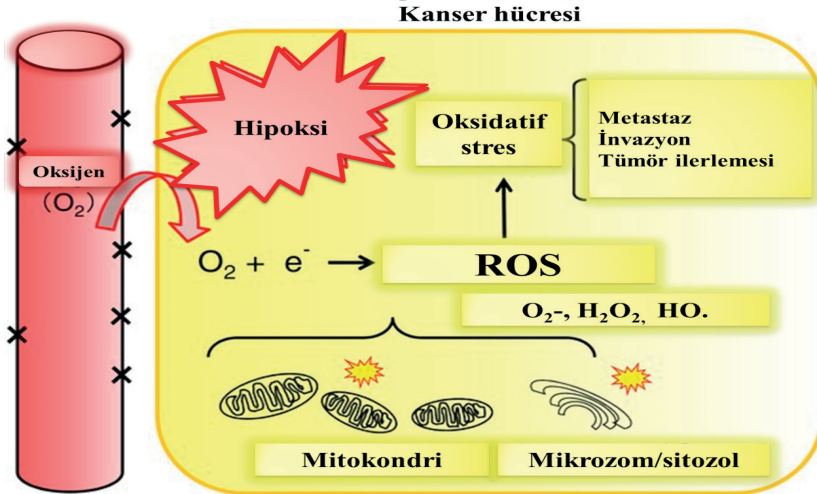
**Şekil 5:** Oksidatif stres kaynaklı oluşan kronik hastalıklar (Sena ve ark., 2021)  
(modifiye edilmiştir)

### 3. Oksidatif Stresin Kanser Üzerindeki Rolü

Reaktif oksijen türleri normalde sağlıklı hücrelerde birçok hücreyel sinyal, farklılaşma ve programlanmış hücre ölümü gibi birçok biyolojik süreçte önemli rol oynamaktadır ve konsantrasyonu hücre homeostazı için çok önemlidir. Sağlıklı hücrelerde artan ROS antioksidan mekanizmalar tarafından elemine edilmezse hücrelerde oksidatif stres durumu gelişir ve bu durum kanser ile doğrudan ilişkilidir. Endojen ve ekzojen stres uyaranları ile oluşan ROS'ların neden olduğu hasar, antioksidan savunma mekanizmaları tarafın-

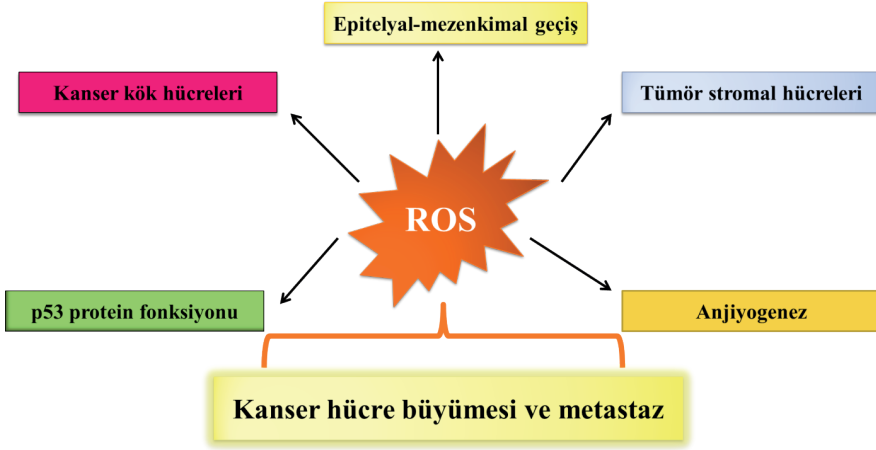


dan azaltılmasına veya onarılmasına rağmen biriken hücresel hasarlar kansere yol açmaktadır (Vera-Ramirez ve ark., 2011). Kanser hücreleri normal hücrelere göre metabolizma olarak çok aktiftir ve bozulmuş mitokondriyal solunum zinciri ile yüksek düzeyde serbest radikal üretirler. Kanser hücreleri hipoksi koşullarda yüksek konsantrasyonda ROS (süperoksit anyonu:  $O_2^-$ , hidrojen radikali:  $H_2O_2$ ) hidrojen peroksit:  $H_2O_2$ ) üretimiyle proteinlere ve DNA/RNA'ya zarar verir. ROS'un aynı zamanda kanser hücrelerinin proliferasyon, metastaz/invazyon potansiyelini ve tümörün ilerlemesini yönlendiren sinyal molekülleri olarak da görev yaptığı bilinmektedir. Artan ROS seviyesi, DNA hasarı ve genomik kararsızlığı indükleyerek kanser hücrelerin hayatta kalmasına katkıda bulunan mutasyonların oluşmasına neden olur (Ozben., 2013). İleri evre tümörlerde kanser hücreleri çoklu genetik değişiklikler ve artan aerobik glikolize bağlı olarak yüksek oksidatif stres durumu sergilerler. Oksidatif stresle artan ROS seviyesinin proliferasyon, klonal büyüme, apoptoz, farklılaşma, göç, metastaz, anjiyogenez, terapötik direnç, bağışıklık tepkisinden kaçınma ve inflamasyondaki önemli rol oynayan genlerin ifadesini düzenlediği ve sinyal reseptör ve onkogen aktivitesini arttığı bilinmektedir. Bu yüzden tümör hücreleri fazla miktarda antioksidan eksprese eder ve serbest radikallerin toksik etkisinden kurtulur. Literatürde yapılan birçok çalışmada oksidatif stresin kanser patogenezinde için önemli risk faktörü olduğu ve kanserin önlenmesi için antioksidan mekanizmaların iyi bir alternatif olduğu gösterilmiştir (Jeziarska-Drutel ve ark., 2013).



Kanser başlangıcı, ilerlemesi ve metastazı çok basamaklı süreçtir ve bu basamakların her birinde reaktif oksijen türleri (ROS) kilit oyuncudur. ROS'un,

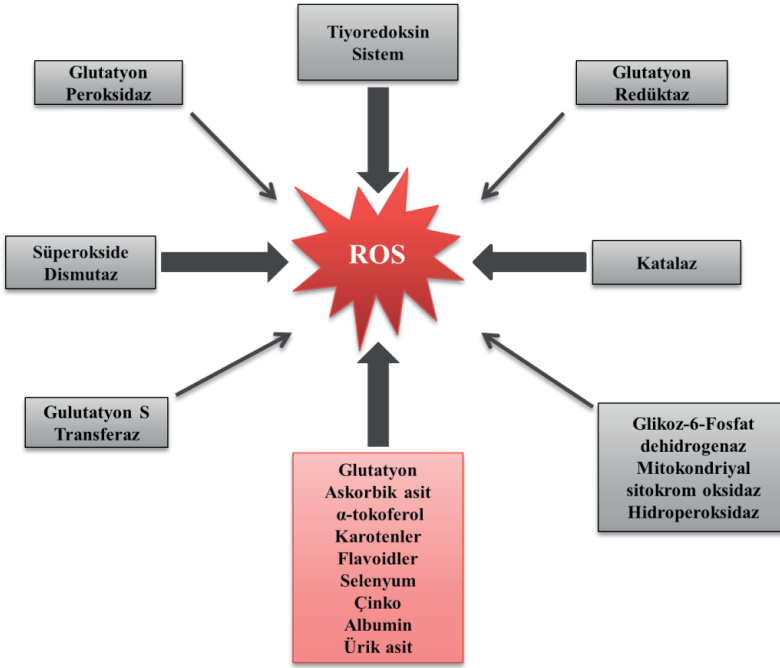
kanser gelişimi ve metastazı süreçlerinde kilit faktörler olan p53 proteini, epitelial-mezenkimal geçiş, tümör stromal hücreleri, anjiyogenez ve kanser kök hücreleri üzerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (Şekil 7) (Cui., 2012). İnsan kanserlerinde en sık mutasyona uğrayan tümör baskılayıcı p53, hücre döngüsü ve apoptoz süreçlerinde önemli rolü olan transkripsiyon faktörüdür. ROS'un p53 aktivitesini regüle ettiği bilinmektedir. Oksidatif stres durumunda, p53 proteinin oksidasyonu bu proteinin fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Literatürde yapılan bazı bilimsel çalışmalarda, ROS seviyesinin artması DNA hasarına neden olur ve p53'ün seviyesinin yeniden düzenlenmesiyle, antioksidan genlerin transaktivasyonunun ROS seviyelerini azalttığı bildirilmiştir (Liu ve ark., 2008). Ayrıca transkripsiyon faktörü olan p53'ün pro-oksidan ve antioksidan gen ekspresyonunu regüle ederek mitokondriyal solunumda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Sonuç olarak ROS ve p53 arasındaki sinyalizasyon, hücre döngüsü ve apoptoz yollarını modüle ederek hücrenin redoks durumunu düzenler (Cui., 2012). ROS'un aynı zamanda tümör invazyonu ve metastazında rol oynayan epitelial-mezenkimal geçişi (EMT) indüklediği bilinmektedir. EMT, morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerle epitelial belirteçlerin ekspresyonunun azalmasına neden olarak hücrelerin mezenkimal özellikler kazandığı gelişim sürecidir. Epitelial hücrelerin mezenkimal hücrelere farklılaşması metastaz sürecinin karakteristik özelliğidir. EMT süreci birçok farklı transkripsiyon faktörü tarafından düzenlenmektedir ve artan ROS seviyesi EMT'de rol oynayan transkripsiyon faktörlerini indükleyerek invazyon ve metastazı teşvik eder. ROS onkogenik sinyal yolları aracılığıyla EMT'yi indükleyerek tümör ilerlemesine neden olmaktadır (Lee ve ark., 2019). EMT sürecinin programlaması üzerinde önemli rol oynayan kanserle ilişkili fibroblastlar (CAF'ler), kanserli dokuda tümör büyümesini destekleyen stromal hücrelerdir. Mitokondri tarafından üretilen ROS, CAF'lerin metabolik olarak yeniden programlanmasına neden olur ve bu yüzden ilerleyen çalışmalarda, kanser tedavilerinde daha güçlü ilaçların geliştirilmesi için ROS ve CAF arasındaki etkileşim daha ayrıntılı incelenmelidir (Chan ve ark., 2018). ROS'un tümör büyümesi, metastaz, embriyonik gelişim ve büyüme süreçleri için gerekli olan anjiyogenez mekanizmasının, kritik düzenleyicisi olduğu bilinmektedir. NADPH oksidazların ürettiği reaktif oksijen türleri (ROS), fizyolojik ve patolojik tümör anjiyogenez sürecini başlatan çok önemli kaynaktır. ROS, endotel ve kanser hücrelerinde hücre çoğalması, göçü ve anjiyogenezinde rol oynayan genlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde sinyal molekülleri olarak işlev görür (Ushio-Fukai ve ark., 2008). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, kendini yenileme ve farklılaşma özelliklerine sahip olan ve kanser tedavilerinde dirençlilik gösteren kanser kök hücrelerine (CSC) yoğunlaşmıştır. Literatürde, ROS'un CSC'leri düzenleyip düzenlemediği detaylı bilgi bulunmaması nedeniyle ROS'un bu hücrelerdeki işlevi detaylı olarak araştırılmalıdır.



Şekil 7: Kanser hücresi büyümesi ve metastaz sürecinde ROS'un rolü (Cui., 2012).

#### 4. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Antioksidan savunma mekanizması, içerdiği endojen ve eksojen moleküllerle serbest radikallerin toksitesini metabolize eden ve bu moleküllerin zararlı etkilerine engel olan vücut için önemli biyolojik sistemlerdir. Antioksidan mekanizmalar oksidatif stresi, DNA mutasyonlarını, malign transformasyonları ve hüresel hasarı engellediğinden dolayı kanser patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Malign tümörlerde antioksidan kapasitesini artırarak redoks dengesinin korunması çok önemlidir. Antioksidanlar, kaynaklarına göre endojen ve eksojen olanlar şeklinde sınıflandırılırlar ve endojen antioksidanlar kendi aralarında enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmaları içerir. Endojen enzimatik antioksidan savunma mekanizmaları süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), tiyoredoksin redüktaz (TRXR), tiyoredoksin (TRX), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST), glikoz-6-Fosfat dehidrogenaz (G6PD), mitokondriyal sitokrom oksidaz ve hidroperoksidaz moleküllerini içermektedir (Mahmood ve ark., 2013). Endojen olup non-enzimatik savunma mekanizmaları ise glutatyon (GSH), bilirubin, N-asetilsistein,  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini), melatonin ve  $\beta$ -karoten moleküllerinden oluşmaktadır. Ayrıca, plazma antioksidan kapasitenin %85'ini oluşturan endojen non-enzimatik albümin ve ürik asit moleküllerini içermektedir. Eksojen antioksidanlar mekanizması ise serbest radikalleri temizleyen askorbik asit (C vitamini), hücre zarlarının lipit peroksidasyonuna karşı etkili olan  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini), flavonoidler, selenyum ve çinko moleküllerinden oluşmaktadır (Sen and Chakraborty ve ark., 2011).



Şekil 8: Antioksidan savunma mekanizmaları

Literatürde yapılan birçok araştırmada, antioksidan moleküller tümör baskılayıcı olarak kabul edilmiştir. Bu yüzden tümör oluşuma karşı oksidatif stresi engellemek için antioksidan tedavilere odaklanılmıştır (Glasauer ve ark., 2014). Antioksidan odaklı tedaviler, eksojen antioksidanların diyetle alınması, antioksidan proteinler ve düzenleyicilerinin ekspresyonunun artırılması veya mitokondriyal elektron taşınmasının bozulması gibi ROS seviyesini azaltan stratejileri içerir. Epidemiyolojik çalışmalarda selenyum, A vitamini, E vitamini, C vitamini ve flavonoidlerin meme, prostat ve kolon kanseri de dahil olmak üzere bazı kanser türlerinde kanser riskini azalttığı gösterilmiştir (Borek., 2017). Ayrıca diğer *in vitro* antioksidan tedavilere yönelik çalışmalarda, toksik süperoksiti temizleyen SOD ekspresyonu hedef olmuştur. Eksojen SOD3'ün meme kanseri tümör büyümesini ve metastazını inhibe ederek anti-tümörjenik etkisi olduğu gösterilmiştir. GST ve GPX izoformlarının da kansinojenlerin etkisiyle oluşan oksidatif stresi elemine ederek karsinogenezi önlediği bilinmektedir (Griess ve ark., 2017). Geçmişten günümüze kadar yapılan çalışmalarda oksidatif stres ve karsinogenez arasındaki potansiyel ilişki gösterilmiştir ve tedavi sürecinde düşük maliyeti ve yüksek güvenlik profili nedeniyle antioksidan takviyeler en etkili strateji olarak önerilmiştir. Ayrıca antioksidan savunma mekanizmasını büyük oranla endojen antioksidan enzimler oluşturduğu için antioksidan enzim aktivitesi veya protein seviyesini artırmak kanser hastaları için umut verici bir yol olabilecektir.

## KAYNAKÇA

- Anand, P., Kunnumakara, A. B., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Lai, O. S., & Aggarwal, B. B. (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical research*, 25, 2097-2116.
- Araz, Ö., ArAz, A., Yilmazel Ucar, E., Demirci, E., Aydin, Y., & Akgun, M. (2018). The effect of surgical specimen-derived phosphorus and lead concentrations in non-small cell lung cancer patients on disease course. *Tuberk Toraks*, 66(4), 334-339.
- Arem, H., & Lofffield, E. (2018). Cancer epidemiology: a survey of modifiable risk factors for prevention and survivorship. *American journal of lifestyle medicine*, 12(3), 200-210.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World allergy organization journal*, 5, 9-19.
- Borek, C. (2017). Dietary antioxidants and human cancer. *Journal of Restorative Medicine*, 6(1), 53-61.
- Chan, J. S. K., Tan, M. J., Sng, M. K., Teo, Z., Phua, T., Choo, C. C., ... & Tan, N. S. (2018). Cancer-associated fibroblasts enact field cancerization by promoting extratumoral oxidative stress. *Cell death & disease*, 8(1), e2562-e2562.
- Calvani, M., Pasha, A., & Favre, C. (2020). Nutraceutical boom in cancer: inside the labyrinth of reactive oxygen species. *International journal of molecular sciences*, 21(6), 1936.
- Cui, X. (2012). Reactive oxygen species: the achilles' heel of cancer cells? *Antioxidants & redox signaling*, 16(11), 1212-1214.
- DeAtley, S. M., Aksenov, M. Y., Aksenova, M. V., Harris, B., Hadley, R., Harper, P. C., ... & Butterfield, D. A. (1999). Antioxidants protect against reactive oxygen species associated with adriamycin-treated cardiomyocytes. *Cancer letters*, 136(1), 41-46.
- DeBerardinis, R. J., & Chandel, N. S. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. *Science advances*, 2(5), e1600200.
- Didier, A. J., Stiene, J., Fang, L., Watkins, D., Dworkin, L. D., & Creeden, J. F. (2023). Antioxidant and Anti-Tumor Effects of Dietary Vitamins A, C, and E. *Antioxidants*, 12(3), 632.
- Glasauer, A., & Chandel, N. S. (2014). Targeting antioxidants for cancer therapy. *Biochemical pharmacology*, 92(1), 90-101.
- Griess, B., Tom, E., Domann, F., & Teoh-Fitzgerald, M. (2017). Extracellular superoxide dismutase and its role in cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 112, 464-479.
- Jeziarska-Drutel, A., Rosenzweig, S. A., & Neumann, C. A. (2013). Role of oxidative stress and the microenvironment in breast cancer development and progression. *Advances in cancer research*, 119, 107-125.

- Khadhri, A. (2021). Could Lichens Cure Alzheimer's Disease. *J Bacteriol Mycol*, 8(7), 1191.
- Lee, S. Y., Ju, M. K., Jeon, H. M., Lee, Y. J., Kim, C. H., Park, H. G., ... & Kang, H. S. (2019). Reactive oxygen species induce epithelial-mesenchymal transition, glycolytic switch, and mitochondrial repression through the Dlx-2/Snail signaling pathways in MCF-7 cells. *Molecular medicine reports*, 20(3), 2339-2346.
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 757-772.
- Liu, B., Chen, Y., & Clair, D. K. S. (2008). ROS and p53: a versatile partnership. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(8), 1529-1535.
- Mahmood, D. F. D., Abderrazak, A., El Hadri, K., Simmet, T. and Rouis, M. 2013. The thioredoxin system as a therapeutic target in human health and disease. *Antioxidants & redox signaling*, 19 (11), 1266-1303.
- Moloney, J. N., & Cotter, T. G. (2018, August). ROS signalling in the biology of cancer. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 80, pp. 50-64). Academic Press.
- Ozben, T. (2007). Oxidative stress and apoptosis: impact on cancer therapy. *Journal of pharmaceutical sciences*, 96(9), 2181-2196.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *J Clin Exp Invest*, 6(3), 331-336.
- Preiser, J. C. (2012). Oxidative stress. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(2), 147-154.
- Sen, S. and Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy*, ACS Publications: 1-37
- Sena, C., Seica, R., & Perry, G. (2021). Oxidative Stress Revisited-Major Role in Vascular Diseases, Volume II. *Frontiers in Physiology*, 12, 826129.
- Sies, H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology*, 4, 180-183.
- Trachootham, D., Alexandre, J., & Huang, P. (2009). Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nature reviews Drug discovery*, 8(7), 579-591.
- Tsujikawa, T., Asahi, S., Oh, M., Sato, Y., Narita, N., Makino, A., ... & Okazawa, H. (2016). Assessment of the tumor redox status in head and neck cancer by 62Cu-ATSM PET. *PLoS One*, 11(5), e0155635.
- Ushio-Fukai, M., & Nakamura, Y. (2008). Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer letters*, 266(1), 37-52.
- Vera-Ramirez, L., Sanchez-Rovira, P., Ramirez-Tortosa, M. C., Ramirez-Tortosa, C. L., Granados-Principal, S., Lorente, J. A., & Quiles, J. L. (2011). Free radicals in breast carcinogenesis, breast cancer progression and cancer stem cells. Biological bases to develop oxidative-based therapies. *Critical reviews in oncology/hematology*, 80(3), 347-368.