

SAĞLIK BİLİMLERİ

ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE DEĞERLENDİRMELER



EDİTÖR

Prof. Dr. Engin ŞAHNA - Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

ARALIK 2025

SAĞLIK BİLİMLERİ

gece
kitaplığı

İmtiyaz Sahibi / Yaşar Hız
Yayına Hazırlayan / Gece Kitaplığı

Birinci Basım / Aralık 2025 - Ankara
ISBN / 978-625-8570-31-1

© copyright

Bu kitabın tüm yayın hakları Gece Kitaplığı'na aittir.
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Gece Kitaplığı

Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak
Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA
0312 384 80 40
www.gecekitapligi.com / gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt

Bizim Büro
Sertifika No: 42488

**SAĞLIK BİLİMLERİ
ALANINDA ARAŞTIRMALAR VE
DEĞERLENDİRMELER**

ARALIK 2025

EDİTÖR

Prof. Dr. Engin ŞAHNA

Prof. Dr. Hasan AKGÜL

Prof. Dr. Zeliha SELAMOĞLU

gece
kitaplığı

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

TIBBİ ARAŞTIRMALARDA BULANIK KARAR DESTEK SİSTEMLERİ

Özkan GÖRGÜLÜ 9

BÖLÜM 2

ZAYIFLAMA İLAÇLARI VE YAN ETKİLERİ

Arslan SAY 23

BÖLÜM 3

TIBBİ ARAŞTIRMALARDA TEKRAR EDEN ÖLÇÜMLER

Özkan GÖRGÜLÜ 43

BÖLÜM 4

KOKSİDİOİDOMİKÖZ

Zeynep Gül den SÖNMEZ TAMER 55

BÖLÜM 5

NÖRODEJENERATİF HASTALIK MODELLERİNDE PROTEİN KATLANMALARINA YÖNELİK BİYOFİZİKSEL ÇALIŞMALAR

Özlem ÖZTOPUZ, Erdal BİNBOĞA 73

BÖLÜM 6

BİLİŞİM VE FİZYOLOJİ: İNSAN BEDENİNİN DİJİTAL YANSIMALARI

Bahattin BULDUK 93

BÖLÜM 7

BEBEK RUH SAĞLIĞI MUAYENESİ VE BEBEKLİK DÖNEMİNDE OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

Ecem İNCE ARSLAN 107

BÖLÜM 8

BİRİNCİ BASAMAKTA ADLİ TIBBİ DEĞERLENDİRME VE RAPORLAMA

Muhammed Zeyit ALEMDAR, Aysel BAŞER 123

BÖLÜM 9

YEŞİL HEMŞİRELİK

Yasemin SAVAŞ, Özlem KERSU, Aysun TÜRE 139

BÖLÜM 10

KONJENİTAL GLOKOM

Serek TEKİN 155

BÖLÜM 11

PEDİATRİK HASTA GRUBUNDA TIBBİ MALPRAKTİS

Selçuk YAZICI 167

BÖLÜM 12

MÜLTECİ ERGENLERDE MADDE KULLANIMI: BİR TOPLUM SAĞLIĞI SORUNU

Emine Beyza İNCE, Elif AŞIK 205

BÖLÜM 13

BAZAL ÇEKİRDEKLERİN KLİNİK ANATOMİSİ

Gizem ÇOLAK, Ruken ÖNCÜ 219

BÖLÜM 14

YAPAY ZEKANIN SAĞLIKTA YAYGINLAŞMASININ SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA OLUŞTURDUĞU KAYGILAR

Bora REŞİTOĞLU 233

BÖLÜM 15

İNSANDA HASTALIK VE SAĞLIĞA YENİ YAKLAŞIM: FENOM

İbrahim KESER 243

BÖLÜM 16

HEPATİT VİRUSLARI

Zeynep Gülden SÖNMEZ TAMER 257

BÖLÜM 17

SAĞLIK HİZMETLERİNDE İNOVASYON VE TIBBİ YAPAY ZEKA

Selman KIZILKAYA, Nazmiye EKİNCİ 273

BÖLÜM 18

GOLGİ AYGITI VE GOLGİ STRESİ

Sevil KÖR, Birgül KURAL 284

BÖLÜM 19

DERMATOLOJİK HASTALIKLAR VE PRO-İNFLAMATUAR SİTOKİNLER: BİR GÖZDEN GEÇİRME

Abdurrahman İŞBİLİR, Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU BİNGÖL 298

BÖLÜM 1

TIBBİ ARAŞTIRMALARDA BULANIK KARAR DESTEK SİSTEMLERİ¹

Özkan GÖRGÜLÜ²

¹ Bu çalışma Bulanık mantık (fuzzy logic) teorisi ve tarımda kullanım olanakları üzerine bir araştırma isimli doktora tezinden üretilmiştir. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2007. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Suat ŞAHİNLER

² Prof. Dr. Özkan GÖRGÜLÜ, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, ozkangorgulu@gmail.com, Orcid no: 0000-0002-6802-4450

1. Giriş

Tıbbi araştırmalarda karar verme süreçleri çoğu zaman belirsizlik, eksik bilgi, ölçüm hataları ve uzmanlar arasındaki yorum farklılıkları nedeniyle karmaşık bir yapı sergiler. Klinik verilerin büyük bölümü kesin sınırlarla birbirinden ayrılabilen kategoriler hâlinde değildir; aksine “yüksek”, “orta”, “hafif”, “ağır” gibi sözel niteliklerle ifade edilen, geçişken ve belirsiz özellikler taşır. Klasik istatistiksel yaklaşımlar bu geçişkenlikleri çoğu durumda tam olarak modelleyemediğinden, alternatif matematiksel çerçevelerin geliştirilmesi bir zorunluluk hâline gelmiştir.

Bulanık mantık (fuzzy logic), ilk olarak 1965 yılında Lotfi A. Zadeh tarafından ortaya konmuş olup gerçek yaşamın “keskin olmayan, ara değerlere sahip” yapısını tanımlamayı amaçlar. Zadeh 1961 yılında yayımladığı makalesinde olasılık dağılımıyla tanımlanamayan bulanık ya da belirsiz nicelikler için farklı bir matematiğe ihtiyaç olduğuna dikkat çekmiştir. 1960’ların sonlarında Zadeh’in makalesi klasik mantıktan vazgeçmeyen bilim çevreleri tarafından kabul görmemiş ve hatta ABD kongresinde ABD Ulusal Bilim Vakfı (NSF– National Science Foundation) kaynaklarının boşa harcanmasına örnek gösterilmiştir. Tüm bu olumsuz gelişmelere rağmen çalışmalarını sürdüren Zadeh 1965 yılında konuyla ilgili ilk çalışma olan “Fuzzy Sets” başlıklı makalesini yayınlamıştır (Zadeh, 1965; Mitra vd., 2005; Nguyen, 2005). Bu yaklaşımda nesneler yalnızca bir kümeye “ait” veya “ait değil” şeklinde ikili sınıflarla ifade edilmez; bunun yerine her bir nitelik 0 ile 1 arasında değişen bir üyelik derecesi ile değerlendirilir. Bu özellik, özellikle klinik karar süreçlerinde görülen gri bölgelerin modellenmesinde son derece güçlü bir araç sunmaktadır. Modern anlamda bulanık mantık teorisinin ortaya atılmasına kadar geçen süre içerisinde, gerçek hayatta meydana gelen olayların Aristo mantığı ile açıklanmasının zor olduğunu düşünen bilim adamlarının çoklu mantık sistemini geliştirme yönünde çalışmaları olmuştur. 1900 lü yılların başlarında Jan Lukasiewicz “Doğru, Belki, Yanlış” şeklinde 3 lü önermeye sahip bir mantık ileri sürmüştür. Donald Erwin Knuth ise Lukasiewicz’in ileri sürdüğü bu üçlü mantığı $[0, 1, 2]$ tamsayı aralığı yerine $[-1, 0, 1]$ aralığını kullanarak ifade etmiştir. Bu alternatif çoklu mantık sistemler uzun zaman yaygınlaşmamış ve bilim çevreleri tarafından önemsenmemiştir (Baykal ve Beyan, 2004; Gottwald, 2005).

Günümüzde bulanık mantık; mühendislik, otomasyon, yapay zekâ, robotik ve ekonomi gibi disiplinlerde yaygın olarak kullanılmasının yanı sıra, tıp alanında da giderek artan biçimde kullanılmaya başlamıştır. Tanı koyma, risk sınıflaması, tedavi planlama, prognoz tahmini ve klinik eşik değerlerinin belirlenmesi gibi çok sayıda uygulama alanında bulanık yaklaşımlar, klasik yöntemlere göre daha esnek ve gerçekçi modeller üretmektedir.

Bu bölümde, bulanık mantığın matematiksel temelleri, bulanık karar destek sistemlerinin yapısı, çıkarım yöntemleri ve durulaştırma teknikleri ayrıntılı biçimde ele alınmış; ayrıca bu teorisinin tıbbi araştırmalardaki kullanım olanakları değerlendirilmiştir.

2. Bulanık Mantığın Teorik Temelleri

Temelinde olasılık kuramı ile yapay zekâ yaklaşımlarının yer aldığı bulanık mantık, matematiksel modellerin gerçek yaşam olaylarına uyarlanabilmesine imkân tanıyan bir yorumlama biçimi olarak değerlendirilebilir. Klasik mantığın açık/kapalı, soğuk/sıcak, hızlı/yavaş gibi keskin sınırlı ikili değişkenlerine karşılık bulanık mantık; az açık, serin, biraz hızlı gibi gerçek yaşamda kullanılan niteleyicilere belirli üyelik dereceleri atayarak olguları daha gerçekçi biçimde tanımlamayı ve böylece gerçek dünyayı daha iyi temsil eden modeller oluşturmaya mümkün kılmıştır. Matematiksel olarak sembolize edilmesi güç ya da doğrudan ifade edilemeyen sözel nitelikteki durumların modellenmesinde bulanık mantık etkin bir araç olarak kullanılmaktadır (Karanfil, 1997).

Bulanık mantığın temel felsefesi, doğadaki kavramların çoğunun keskin sınırlarla tanımlanamayacağı gerçeğine dayanır. Hastalığın "ağır", "orta" veya "hafif" olması, laboratuvar değerinin "yüksek" ya da "riskli" olarak tanımlanması veya bir hastanın "klinik olarak stabil" kabul edilmesi gibi süreçler özünde bulanıktır. Bu nedenle tıpta kullanılan terminoloji ile bulanık küme teorisi arasında güçlü bir kavramsal benzerlik vardır.

Bir bulanık kümeyi klasik kümeden ayıran en temel özellik, bir elemanın kümeye aitliğinin dereceli olarak tanımlanabilmesidir. Klasik kümede $x \in A$ ya 0'dır ya 1'dir; ancak bulanık kümede $\mu_A(x)$ 0 ile 1 arasında herhangi bir değer olabilir.

Bulanık mantığın tıbbi açıdan önemli avantajları şunlardır:

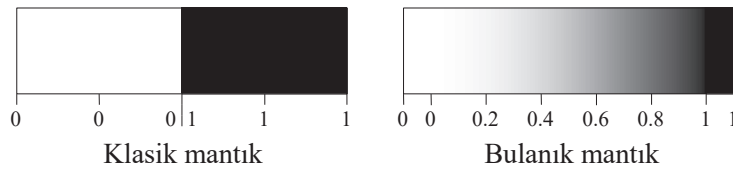
- Klinik değişkenlerin doğal yapısına uygun temsil sağlar.
- Uzman kararlarının sözel niteliğini matematiksel modele entegre eder.
- Belirsiz ve eksik bilginin işlenmesini mümkün kılar.
- Keskin eşik değerleri yerine esnek geçiş bölgeleri tanımlar.

Bu nedenlerle bulanık mantık temelli karar destek sistemleri, özellikle hastalık sınıflaması, risk skorlama ve klinik algoritmaların geliştirilmesinde hızla yaygınlaşan modeller hâline gelmiştir.

3. Bulanık Küme Teorisi ve Matematiksel Yapı

3.1. Üyelik Fonksiyonları

Zadeh 1965 yılında yayınladığı "Fuzzy Sets" başlıklı makalesinde bulanık kümeyi [0–1] aralığında değişen üyelik derecelerine sahip nesneler kümesi olarak tanımlamıştır (Zadeh, 1965). Buna göre bir elemanın bulanık kümedeki üyelik derecesinin bir mutlak değer olmadığı ve [0–1] arasında bir "aralık değer" olduğu ifade edilmektedir. Bilinen klasik küme teorisine göre ise bir elemanın alabileceği üyelik dereceleri 0 ve 1'dir. Yani, bir eleman kümenin ya elemanıdır (1) ya da değildir (0). Bulanık kümeler siyah-beyaz arasındaki tüm gri tonları kabul ederken klasik küme teorisi için siyah ve beyaz vardır, aradaki tonlar yoktur (Şekil 1) (Vrusias, 2005).



Şekil 1.1. Klasik ve bulanık mantığın şekilsel gösterimi (Görgülü, 2007)

Üyelik fonksiyonu, bir nesnenin bulanık kümeye aitlik derecesini gösteren üyelik değerinin hesaplanmasını sağlayan bir fonksiyondur. Bulanıklaştırma aşamasında çok sayıda üyelik fonksiyonu olmakla birlikte pratikte en yaygın olarak kullanılanlar üçgen, yamuk ve Gaussian fonksiyonlarıdır. Bunların yanında pratikte fazla kullanılmayan Sigmoidal, S ve Pi üyelik fonksiyonları da vardır.

Tıbbi karar destek sistemlerinde bir hastalığa ait klinik parametrelerin sınıflandırılmasında en kritik aşama, bu parametrelerin üyelik fonksiyonlarıyla temsil edilmesidir. Örneğin kan glukoz düzeyinin düşük–normal–yüksek olarak temsil edilmesi üçgen, yamuk veya Gaussian üyelik fonksiyonlarıyla yapılabilir.

Bu üyelik fonksiyonları, klinik parametrelerin esnek ve gerçekçi biçimde sınıflandırılmasını sağlar. Örneğin:

- 110 mg/dL glukoz değeri hem “normal” hem “hafif yüksek” sınıfında belirli derecelerde yer alabilir.
- 38.2°C ateş hem “hafif ateş” hem “ateş” kümelerinde belirli üyeliklerle bulunabilir.

3.2. Bulanık Sayılar ve Aritmetik İşlemler

Tıpta çoğu ölçüm hataya açıktır ve tek bir sayı yerine bir aralık temsil eder. Bulanık sayılar, bu aralıklı ölçümleri modellendiğinde özellikle prognostik modellerde daha güvenilir sonuçlar üretir.

Bulanık sayılarla yapılan toplama, çıkarma, çarpma ve bölme işlemleri, tıbbi değişkenlerin birleşik etkilerini hesaplarken kullanılmaktadır. Bu özellik özellikle çok kriterli klinik skorlamalarda değer taşır.

3.3. Kesişim, Birleşim ve Tümleyen

Klasik kümelerdeki işlemlere benzer olarak bulanık kümelerde de kesişim, birleşim ve değil işlemleri yapılmaktadır. L. A. Zadeh, kesişim işlemi için minimum işlemciyi birleşim için maksimum işlemciyi ortaya koymuştur (Zadeh, 1965).

Klinik örnek: Bir hastanın hem “yüksek riskli” hem de “ileri yaş” sınıfında bulunma derecesi iki kümenin kesişimiyle temsil edilir.

Birleşim işlemi ise hastanın “herhangi bir kardiyovasküler risk grubunda bulunma” derecesini belirlemede kullanılabilir.

4. Bulanık Karar Destek Sistemlerinin Yapısı

Bir bulanık karar destek sistemi (BKDS) üç temel bileşenden oluşur:

1. Bulanıklaştırma (Fuzzification):
2. Çıkarım Mekanizması (Inference Engine)
3. Durulaştırma (Defuzzification)

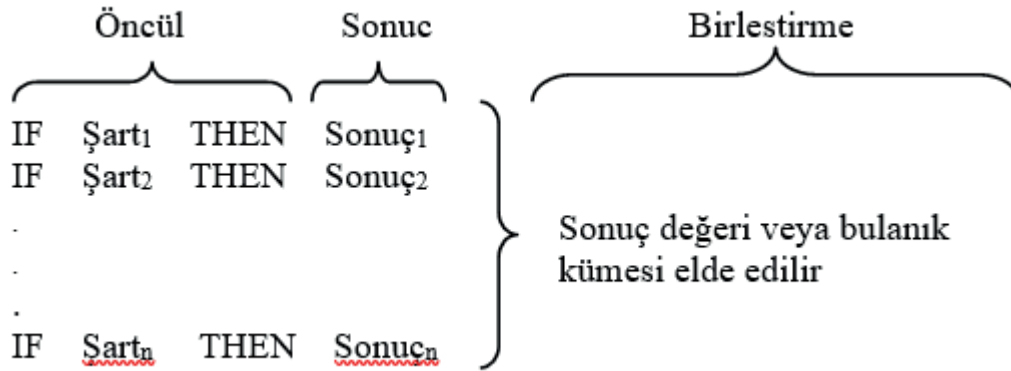
BKDS’nin tıbbi araştırmalarda kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Özellikle klinik rehberlerin sözel açıklamalarını sayısallaştırmada ve uzman kararlarını sistematik hâle getirmede büyük avantaj sağlar.

4.1. Bulanıklaştırma

Bulanıklaştırmanın iki anlamı vardır. Bunlardan birincisi, kesin bir değer üyeli derecesi ile ifade edilen bulanık bir değere dönüştürülmesidir. İkincisi ise, sayısal bir girdi değerinin, uygun üyelik fonksiyonu kullanılarak belli bir üyelik derecesi ile sözel bir değişkene dönüştürülmesi işlemidir (William, 2005). Bu amaçla bu aşamada kullanılacak üyelik fonksiyonları, bu fonksiyonların x eksenindeki konumu ve sayısı (alt küme sayısı) belirlenir. Klinik eşik değerlerinin sabit olmadığını bilmek tıp pratiğinin temel bir özelliğidir. Örneğin “kan basıncı yüksek” tanımı popülasyona göre değişkenlik gösterir. Bu nedenle bulanıklaştırma aşaması, klinik gerçekliğe en uygun temsil biçimidir.

4.2. Çıkarım Yöntemleri

Genel olarak çıkarım, var olan bilgileri kullanarak yeni bilgileri elde etme süreci olarak tanımlanır (Baykal ve Beyan, 2004). Çıkarım aşamasında girdi ve çıktı değişkenleri arasındaki ilişkiler konunun uzmanından alınan bilgiler doğrultusunda IF-THEN mantıksal ifadeleri kullanılarak açıklanır. IF-THEN mantıksal ifadesi veya kuralları iki kısımdan oluşur. IF ile THEN'i kapsayan kısma öncül, THEN'den sonraki kısma da sonuç kısmı denir. İki veya daha fazla mantıksal ifade VE (AND), VEYA (OR) mantıksal bağlantı işlemcileri kullanılarak birleştirilebilir. Çıkarım aşamasında her mantıksal ifade sonunda bir sonuç (sonuç aşaması), bu sonuçların birleştirilmesi ile de en son sonuç değerine veya sonuç kümesine ulaşılır (birleştirme aşaması).



Şekil 2. Çıkarım aşaması

Bu kitap bölümünde, çıkarım aşamasında Mamdani, Larsen, Takagi-Sugeno-Kang (TSK) ve Tsukamoto çıkarım yöntemleri üzerinde durulmuştur. Bu yöntemlerin çalışma prensipleri genellikle birbirlerine benzemektedir.

Mamdani Yöntemi

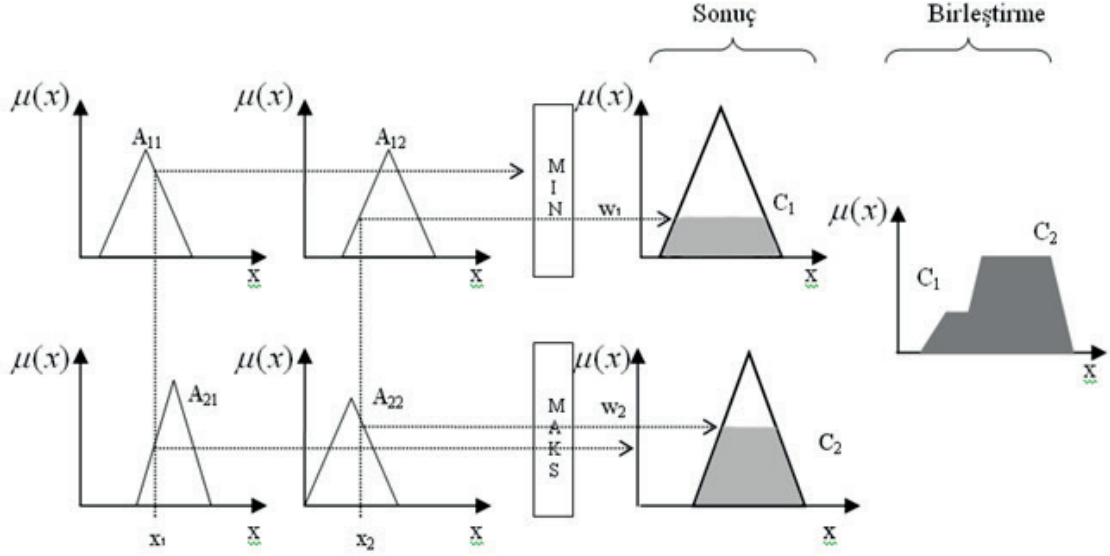
Tıbbi karar algoritmalarında en sık kullanılan yöntemdir.

Bu yöntemin kural yapısı

IF ($x_1 = A_{11}$) AND ($x_2 = A_{12}$) THEN ($z_1 = C_1$)

IF ($x_1 = A_{21}$) OR ($x_2 = A_{22}$) THEN ($z_2 = C_2$)

şeklindedir (Mazzucco vd., 2000; Popoola, 2004; Vrusias, 2005). Bu kural yapısının şekilsel gösterimi Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. Mamdani çıkarım yönteminin gösterimi (Lee, 2006, Görgülü, 2007)

Larsen Yöntemi

Lineer olmayan klinik ilişkileri daha duyarlı işler. Bu yöntem Mamdani çıkarım yöntemine benzemekle birlikte temel farkı, sonuç aşamasında bulanık sonuç kümesini bulurken çarpım (product) işlemcisini kullanmasıdır. Bu işlemin matematiksel gösterimi

$$\mu_{C'_i}(z) = w_i \cdot \mu_{C_i}(z)$$

şeklindedir. Larsen yönteminde eşik değeri ile sonuç kümesinde bulunan elemanlara ait üyelik dereceleri çarpılarak bulanık sonuç kümeleri (C'_i) elde edilir.

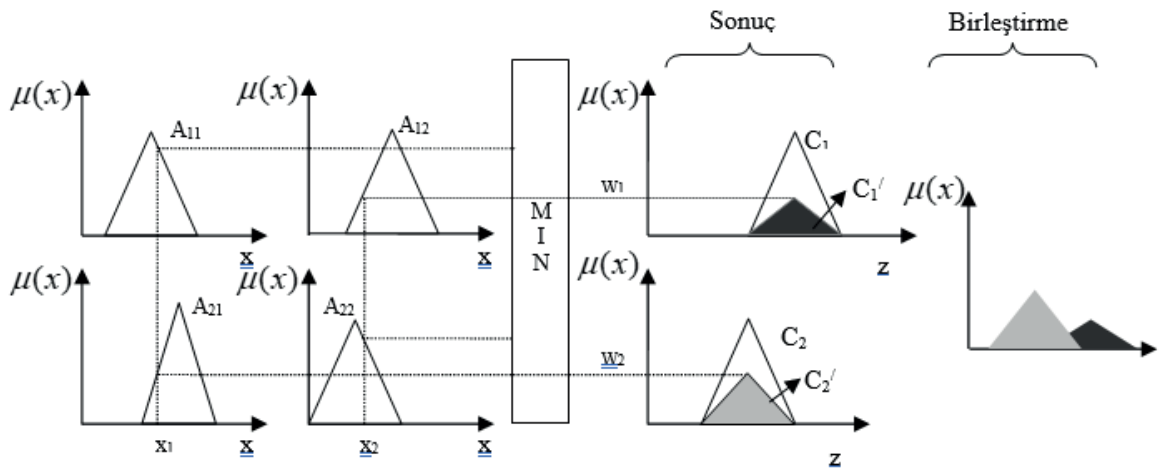
Larsen yöntemine ait kural yapısı,

IF ($x_1 = A_{11}$) AND ($x_2 = A_{12}$) THEN ($z_1 = C_1$)

IF ($x_1 = A_{21}$) AND ($x_2 = A_{22}$) THEN ($z_2 = C_2$)

şeklindedir (Baykal ve Beyan, 2004; Lee, 2006).

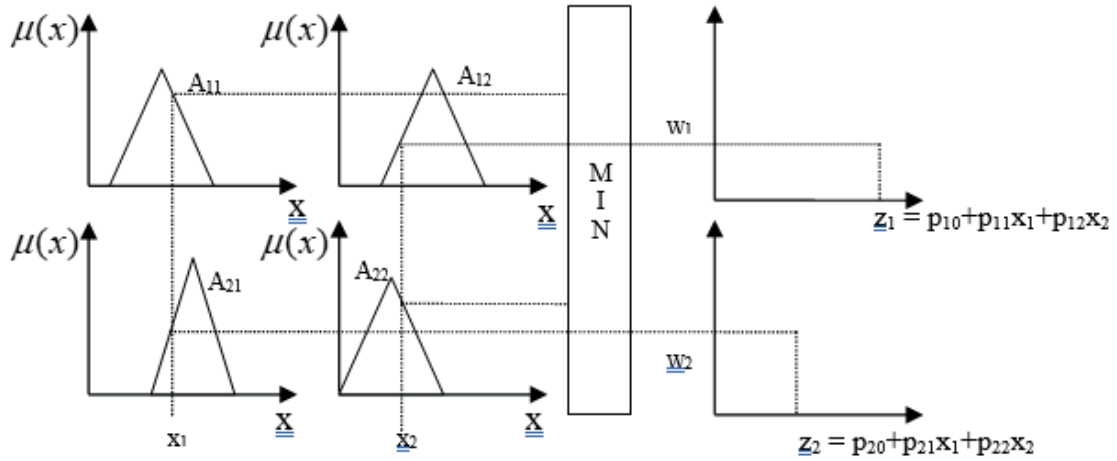
Larsen yönteminin çalışma prensibinin şekilsel gösterimi Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Larsen çıkarım yönteminin gösterimi (Görgülü, 2007)

Takagi-Sugeno-Kang (TSK)

Makine öğrenimi ile entegre edilebilir; klinik büyük veride daha uygundur. Bu çıkarım yöntemi tek başına Sugeno olarak da adlandırılmaktadır. Birçok bakımdan Mamdani ile benzer özelliklere sahiptir. Bu iki yöntem arasındaki temel farklılık, TSK yönteminde çıktı değişkeni bulanık bir küme değil, doğrusal bir fonksiyon veya sabit bir değerdir. Bu nedenle durulaştırma işlemine ihtiyaç duymaz (Kurtener vd., 2005; Ross, 2005).



Şekil 5. TSK çıkarım yönteminin gösterimi (Dualibe vd., 2003).

Tüm bu işlemlerin elle yapılması oldukça zordur. Bu nedenle bu işlemlerin hem daha kısa sürede hem de daha doğru olarak yapılması için MATLAB programı içerisinde yer alan ANFIS (Adaptive Neuro Fuzzy Inference System) editör kullanılmaktadır. ANFIS'in temelini yapay sinir ağları oluşturmaktadır. ANFIS parametrelerin tahmininde Yapay Sinir Ağlarını (YSA) kullanmaktadır. Öğretmenli eğitim olarak adlandırılan eğitim modelini kullanan ANFIS en iyi tahmin yapan parametre değerlerini elde edene kadar parametrelere farklı değerler vermektedir.

Tsukamoto Yöntemi

Monotonik çıkan değişkenler için idealdir (ör. risk artışı). Bu yöntem TSK yönteminin biraz değiştirilmesi ile elde edilmiştir. TSK yönteminden farkı, her bulanık kuralın çıktı değeri (z_i), eşik değerinin sistem içerisinde tanımlanan bir monotonik üyelik fonksiyonunu kestiği noktadaki değerdir (Şekil 6). Bu durumda bu yöntemde çıktı değeri monotonik üyelik fonksiyonu tarafından temsil edilen bir bulanık küme elemanı olur (Eklund vd., 2000; Baykal ve Beyan, 2004).

Monotonik fonksiyon için;

$x_1 < x_2$ için $f(x_1) < f(x_2)$ (Artan fonksiyon)

$x_1 < x_2$ için $f(x_1) \geq f(x_2)$ (Azalmayan fonksiyon)

$x_1 < x_2$ için $f(x_1) > f(x_2)$ (Azalan fonksiyon)

$x_1 < x_2$ için $f(x_1) \leq f(x_2)$ (Artmayan fonksiyon)

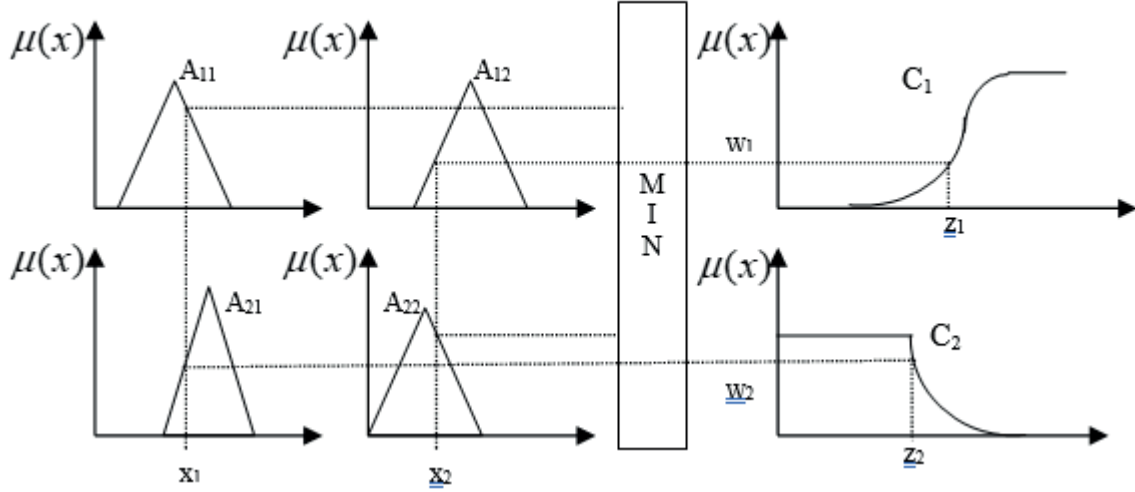
koşullarından birisini sağlayan fonksiyona denir.

Tsukamoto yöntemine ait IF-THEN kural yapısı;

IF ($x_1 = A_{11}$) AND ($x_2 = A_{12}$) THEN (çıktı=C1)

IF ($x_1 = A_{21}$) AND ($x_2 = A_{22}$) THEN (çıktı=C2)

şeklindedir.



Şekil 6. Tsukamoto çıkarım yönteminin gösterimi (Jang, 1993; Ross, 2005)

Bu yöntemde sonuç değeri TSK yönteminde olduğu gibi kesin bir değerdir. Her kuraldan elde edilen çıktı değerleri kullanılarak sonuç değeri hesaplanır. Bu nedenle TSK yönteminde olduğu gibi Tsukamoto yönteminde de durulaştırma işlemine gerek yoktur (Ross, 2005, Görgülü, 2007).

4.3. Durulaştırma

Tıpta hekimin karar vermesi için kesin bir çıktıya ihtiyaç vardır. Durulaştırma aşaması, bulanık sonuç kümesini tek bir klinik değere dönüştürerek hekime net bir karar desteği sunar.

Bu aşamaya çıkarım aşamasında sonuç değerlerinin bulanık bir küme olarak elde edilen Mamdani ve Larsen çıkarım yöntemleri kullanılırsa ihtiyaç duyulur. Sonuç değerini kesin değer olarak veren TSK ve Tsukamoto çıkarım yöntemleri kullanıldığında durulaştırma aşamasına gerek yoktur. Durulaştırma, bulanık bilgilerin kesin sonuçlara dönüştürülmesi işlemidir (Klun ve Virant, 1999; Şen, 2004a; 2004b). Bulanık olarak elde edilmiş veya verilmiş bilgilerden yararlanarak gerekli cevapların verilebilmesi için kullanılan çok sayıda durulaştırma yöntemi vardır. Bunlardan en çok kullanılanları, en büyük üyelik ilkesi, sentroid yöntemi, ortalama en büyük üyelik, ağırlıklı ortalama yöntemi, en büyüklerin en küçüğü ve en büyüklerin en büyüğü yöntemleridir (Baykal ve Beyan, 2004; Şen, 2004a; Patel, 2005).

5. Tıbbi Araştırmalarda Kullanım Olanakları

Tıbbi araştırmaların en belirgin karakteristik özelliklerinden biri, verilerin doğasında barındırdığı kaçınılmaz belirsizlik ve uzman değerlendirmelerinin çoğu zaman sözel ifadelerle dayanmasıdır. Klinik karar verme süreçleri genellikle yalnızca ölçülebilir parametrelere değil, aynı zamanda hekimin deneyimine, hastanın subjektif bildirimlerine ve klinik bağlamın

yorumlanmasına dayanır. Bu nedenle, klasik istatistiksel yaklaşımlar her zaman klinik gerçekliği tam olarak yansıtamaz; keskin sınırlar, eşik değerleri ve ikili sınıflamalar çoğu durumda tıbbi karar sürecindeki gri alanları görmezden gelir. Bulanık mantık yaklaşımı, tam da bu nedenle tıpta benzersiz bir yere sahiptir. Çünkü bulanık mantık, klinik değişkenlerin doğasında bulunan geçişkenliği ve dereceli üyelik yapısını modelleyerek hem verinin hem de uzman görüşlerinin aynı matematiksel sistem içinde bütünleştirilmesine olanak tanır.

Bulanık karar destek sistemleri tıbbi tanı süreçlerinde özellikle önemli bir rol oynar. Bir hastalığın tanısı çoğu zaman yalnızca tek bir laboratuvar değeriyle belirlenmez; semptomların şiddeti, laboratuvar bulgularındaki sapmalar, fiziki muayene bulguları ve klinisyenin deneyiminden beslenen sezgisel değerlendirmeler birlikte ele alınır. Örneğin enfeksiyon hastalıklarında ateş, CRP ve lökosit düzeyleri tipik olarak “normal”, “yüksek” veya “şüpheli” gibi sözel sınıflamalarla değerlendirilir. Bulanık mantık yaklaşımı bu sözel nitelermeleri matematiksel üyelik fonksiyonlarına dönüştürerek tanı için en uygun kategoriye ait olasılık ağırlığını hesaplar. Bu, özellikle sınır değerlerde seyreden hastalarda tanı doğruluğunu artıran değerli bir mekanizması beraberinde getirir. Benzer biçimde, endokrinolojik hastalıkların teşhisinde kullanılan glukoz ve HbA1c değerlerinin yorumlanmasında, keskin eşiklerin yarattığı belirsizlik yerine, bulanık sınıflandırmaların kullanılması daha esnek ve gerçekçi sonuçlar üretebilmektedir.

Tıbbi araştırmalarda bir diğer önemli kullanım alanı risk sınıflamasıdır. Hastaların mortalite, morbidite veya komplikasyon geliştirme riskinin belirlenmesi, modern tıbbın en kritik alanlarından biridir. Klasik risk modelleri çoğu zaman sabit aralıklar ve regresyon temelli çıkarsamalar kullanırken, bulanık mantık riskin çok boyutlu yapısını daha bütüncül bir şekilde ele alır. Örneğin kardiyovasküler hastalıklarda yaş, kan basıncı, LDL kolesterol düzeyi, aile öyküsü ve sigara kullanımının oluşturduğu toplam risk “düşük”, “orta” ve “yüksek” seviyelerle değil, her bir seviyeye ait dereceli üyeliklerle ifade edilebilir. Böylece hasta 10 yıllık kardiyovasküler risk açısından aynı anda “%40 düşük risk”, “%50 orta risk” ve “%10 yüksek risk” profiline sahip olabilir. Bu yaklaşım, hekime yalnızca kategorik bir sonuç değil, nüansları içeren ve klinik bağlamı daha iyi yansıtan bir karar desteği sunar.

Tedavi planlama süreçleri de bulanık mantığın güçlü olduğu alanlardan biridir. Klinik tedavi yanıtları çoğu zaman lineer değildir; ilaç dozuna verilen yanıt hasta bazında farklılaşabilir ve yan etkilerin ortaya çıkma olasılığı çeşitli faktörlerle birlikte değerlendirilir. Bulanık modeller, tedaviye yanıtın belirsizliğini temsil ederken, örneğin kemoterapi protokollerinin toksisite düzeyi veya analjezik tedaviye verilen subjektif yanıt gibi değişkenleri sözel niteliklerden matematiksel değerlere dönüştürerek hekimin uygun tedavi dozunu seçmesine yardımcı olabilir. Ayrıca yoğun bakım birimlerinde kullanılan ventilatör ayarlarının belirlenmesi gibi karmaşık karar süreçlerinde, uzman klinisyenlerin deneyimlerini sistematik ifadelerle dönüştüren bulanık kurallar oldukça başarılı sonuçlar vermektedir.

Tıbbi görüntüleme alanında ise bulanık mantık özellikle doku segmentasyonu, lezyon sınırlarının belirlenmesi ve görüntü gürültüsünün azaltılması gibi işlemlerde yaygın biçimde kullanılmaktadır. MR veya BT görüntülerinde tümör sınırlarının belirlenmesi her zaman keskin değildir; bazı pikseller hem normal dokuya hem tümör dokusuna belirli oranlarda benzeyebilir. Bu nedenle görüntülerin bulanık kümelerle temsil edilmesi, sınır belirsizliğini doğal hâliyle modelleyerek daha doğru segmentasyon sonuçları üretmektedir. Bu yaklaşım, radyologların değerlendirme yükünü azaltırken, bilgisayar destekli tanı sistemlerinin performansını da belirgin biçimde artırmaktadır.

Laboratuvar tıbbında bulanık mantığın sunduğu avantaj, referans aralıklarının sabit olmadığı gerçeğine dayanmaktadır. Örneğin bir biyokimyasal parametrenin normal aralığının 10–50

arasında tanımlanması klinik açıdan kolay olsa da, 49 veya 51 değerlerinin aynı kategoride olup olmadığı tartışmalıdır. Bulanık üyelik fonksiyonları kullanılarak referans aralıkları daha dinamik ve esnek biçimde modellenenebilir; böylece özellikle yaş, cinsiyet veya komorbid durumlara göre değişiklik gösteren referans aralıkları daha doğru sonuç verebilir. Bu tür bir modelleme, erken tanı veya risk tespiti açısından oldukça yüksek klinik değer taşımaktadır.

Tüm bu uygulamalar dikkate alındığında, bulanık karar destek sistemleri tıbbi araştırmalarda klasik yöntemlere alternatif değil, onları tamamlayan güçlü bir araç niteliğindedir. Belirsizliğin hâkim olduğu klinik verilerde, subjektif ve objektif bilgiyi harmanlayarak daha gerçekçi bir karar mekanizması oluşturur. Hem tanı hem tedavi süreçlerinde hekim-insan faktörünü modele entegre etmesi, bu yaklaşımı modern tıp biliminin gereksinimlerine son derece uygun hâle getirmektedir. Tıbbi araştırmaların geleceğinde, bulanık mantığın özellikle yapay zekâ ve makine öğrenimi algoritmaları ile birleşerek daha sofistike klinik karar sistemlerine dönüşeceği öngörülebilir. Bu entegrasyon, kişiselleştirilmiş tıbbın gelişiminde de kritik bir rol oynayacaktır.

Bulanık mantık, tıbbi araştırmalarda giderek artan veri çeşitliliği ve belirsizliğin modellenmesi için son derece uygun bir yaklaşım sunmaktadır. Klasik istatistiksel yöntemlerin keskin eşiklere dayanması nedeniyle klinik gerçekliği tam olarak yansıtamaması, bulanık modellerin önemini daha da artırmaktadır. Bu modeller hem uzman görüşünü hem de sayısal veriyi aynı çatı altında birleştirerek daha insansı, daha esnek ve gerçek yaşam karar süreçlerine daha yakın mekanizmalar geliştirilmesine imkân tanır. Bununla birlikte, bulanık mantığın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır; üyelik fonksiyonlarının belirlenmesinin uzman bağımlılığı gerektirmesi, kural tabanının genişlemesiyle modelin karmaşık bir yapıya dönüşmesi ve durulaştırma aşamasında belirli ölçüde bilgi kaybının yaşanabilmesi bunların başında gelir. Ancak modern yapay zekâ teknikleri, özellikle ANFIS ve bulanık mantığın makine öğrenmesi yöntemleriyle hibrit biçimde kullanılması sayesinde bu sınırlılıkların önemli bir kısmı büyük ölçüde aşılmıştır.

6. Sonuç

Bulanık karar destek sistemleri, sağlık bilimlerinde belirsizlik içeren verilerin yorumlanmasında ve klinik karar verme süreçlerinde giderek daha önemli hâle gelen güçlü bir metodolojik çerçeve sunmaktadır. Klasik istatistiksel modellerin çoğu zaman keskin sınıflandırmalar üzerinden işlem yapması, klinik gerçekliğin doğasında bulunan geçişkenlikleri ve uzman değerlendirmelerinin sözel niteliğini yeterince yansıtamamaktadır. Buna karşılık bulanık mantık hem sayısal veriyi hem de klinik deneyimi aynı sistem içerisinde bütünleştirerek tıbbi karar süreçlerini daha esnek, gerçekçi ve insan merkezli bir yapıya kavuşturmaktadır.

Literatürde özellikle tanı, risk tahmini ve klinik sınıflandırma alanlarında bulanık sistemlerin doğruluk, uyarlanabilirlik ve yorumlanabilirlik açısından güçlü performans gösterdiğine dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Görüntü işleme ve doku segmentasyonunda bulanık modellerin sınır belirsizliğini doğal biçimde temsil etmesi, bu alanlarda klasik yöntemlere kıyasla daha kararlı ve klinik olarak anlamlı sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca referans aralıklarının sabit olmadığı laboratuvar testlerinde bulanık yaklaşım, bireyselleştirilmiş değerlendirmeler için önemli bir avantaj sunmaktadır.

Geleceğe yönelik olarak, bulanık mantığın yapay zekâ, derin öğrenme ve makine öğrenimi teknikleriyle bütünleşmesi sağlık alanında yeni bir dönüşümün habercisidir. Özellikle ANFIS ve hibrit fuzzy-ML modelleri, büyük veri kümeleri üzerinde daha doğru tahminler yapabilmekte ve klinik karar süreçlerinde otomasyon ile uzman bilgisini harmanlayan sofistike yapılar ortaya koymaktadır. Bu entegrasyonun, kişiye özel tedavi yaklaşımlarının

geliştirilmesinde ve klinik karar destek sistemlerinin hastaya özgü parametrelerle uyarlanmasında kritik bir rol oynaması beklenmektedir.

Sonuç olarak, bulanık mantık temelli karar destek sistemleri tıbbi araştırmalarda ve klinik uygulamalarda belirsizliğin hâkim olduğu durumlarda benzersiz bir yaklaşım sunmaktadır. Gerek esnek matematiksel yapısı gerekse uzman bilgisini modele entegre etme kapasitesi sayesinde sağlık bilimlerinde giderek daha geniş bir kullanım alanına sahip olmaktadır. Yapay zekâ ile bütünleşmiş modern bulanık sistemlerin, gelecekte kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının temel bileşenlerinden biri hâline gelmesi kuvvetle muhtemeldir. Bu nedenle, klinik araştırmacıların ve sağlık profesyonellerinin bulanık mantığın potansiyelini yakından tanınması, geleceğin karar destek teknolojilerine uyum açısından büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Baykal, N. ve Beyan, T. (2004). *Bulanık mantık ilke ve temelleri*. Bıçaklar kitapevi.
- Salehi, F., Lacroix, K.M. ve Wade, K.M. (2000). Development of Neuro-Fuzzifiers for Qualitative Analyses of Milk Yield. *Computers and Electronics in Agriculture*, 28(3), 171–186.
- Zadeh, L.A. (1965). Fuzzy Sets. *Information and Control*, 8(3), 338-353.
- Dualibe, C., Verleysen, M. ve Jespers, P.G. (2003). *Design of Analog Fuzzy Logic Controllers in CMOS Technologies. Implementation, Test and Application*. Kluwer Academic Publishers.
- Eklund, P., Kallin, L. ve Riissanen, T. (2000). *Fuzzy Systems*. Tappı PCE&I Edition.
- Gottwald, S. (2005). Mathematical Aspects of Fuzzy Sets and Fuzzy Logic Some Reflections After 40 Years. *Fuzzy Sets and Systems*, 156(3), 357–364.
- Görgülü, Ö. (2007). *Bulanık Mantık (Fuzzy Logic) Teorisi ve Tarımda Kullanım Olanakları Üzerine Bir Araştırma*. (Doktora tezi). Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Hatay.
- Jang, J.S.R. (1993). ANFIS: Adaptive – Network – Based Fuzzy Inference System. *IEEE Transactions on Systems, Man, Cybernetics*, 23(3), 665–685.
- Klun, I. and Virant, J. (1999). Fuzzy Logic Alternative for Analysis in The Biomedical Sciences. *Computers and Biomedical Research*, 32 (4), 305-321.
- Karanfil, S. (1997). *Fuzzy logic problemlerinde üyelik fonksiyonunun belirlenmesinde deneysel verilere dayanarak bir yöntem geliştirilmesi*. (Yüksek lisans tezi). Yıldız teknik üniversitesi, İstanbul.
- Kurtener, D., Green, T.R., Shvetsova, E.K. ve Erskine, R.H. (2005). Exploring Relationships between Geomorphic Factors and Wheat Yield Using Fuzzy inference Systems. *Hydrology Days*, 7-9 Mart 2005: 121-129, Colorado.
- Mazzucco, M.M., Bolzan, A., Barcia, R.M. ve Machado, R.A. F. (2000). Application of genetic algorithms to the adjustment of the supports of fuzzy sets in a mamdani controller. *Braz. J. Chem. Eng.*, 17 (4), 625-638.
- Mitra, S. ve Pal, K.S. (2005). Fuzzy sets in Pattern Recognition and Machine Intelligence. *Fuzzy Sets and Systems*. 156(3), 381-386.
- Nababan, E.B., Hamdan, A.R., Hasan, M.K. ve Mohamed, H. (2004). Fuzzy Membership Function in Determining SPC Allocation. *InterStat and The Journal of Statistical Computation and Simulation*. (2004, Şubat) <http://jscs.stat.vt.edu/interstat/articles/2004/abstracts/0402002.html-ssi>. Adresinden erişildi.
- Nguyen, H.T. (2005). Fuzzy and Random Sets. *Fuzzy Sets and Systems*. 156(3), 349–356.
- Patel, V.A. (2005). Simplest Fuzzy PI Controllers under Various Defuzzification Methods. *International Journal Of Computational Cognition*, 3(1), 21–34.
- Popoola, D. (2004). *Fuzzy Expert Systems. Artificial Intelligence: Structures & Strategies for Complex Problem Solving Lectures Notes*, London.

- Ross, T. J. (2005). *Fuzzy Logic with Engineering Applications*. John Wiley & Sons, Ltd.
- Şen, Z. (2004a). *Mühendislikte Bulanık Mantık ile Modelleme Prensipleri*. Su vakfı yayınları.
- Şen, Z. (2004b). *Fuzzy Logic and System Models in Water Sciences*. Su vakfı yayınları.
- Vrusias, L.B. (2005). Fuzzy Logic. Artificial Intelligence Lectures Notes. (2006, Şubat)
- http://portal.surrey.ac.uk/portal/page?_pageid=798,596751&_dad=portal&_schema=PORTAL. Adresinden erişildi.
- William, S., 2005. *Fuzzy Expert Systems and Fuzzy Reasoning*. John Wiley & Sons, USA.

BÖLÜM 2

ZAYIFLAMA İLAÇLARI VE YAN ETKİLERİ

Arslan SAY¹

¹ Öğretim Görevlisi, Amasya Üniversitesi, Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Amasya arslan.say@amasya.edu.tr ORCID: 0000-0001-5454-3105

1. GİRİŞ

Obezite, bir kişinin vücut kitle indeksi 30 veya üzerine çıktığında ortaya çıkar ve BMI 40 veya üzerine çıktığında klinik olarak şiddetli veya morbid obezite olarak adlandırılır. Bu kriterlere göre, ABD nüfusunun üçte biri obezdir. Kilo alımı, enerji harcamasının azalmasına ve enerji alımının artmasına neden olur ve bu durum bir kez başladıktan sonra aşılması imkansız hale gelebilir. Obezite ile tip II diyabet arasında güçlü bir korelasyon vardır, ancak bu hiçbir şekilde kaçınılmaz değildir, çünkü kalori yoğun diyetler neredeyse tüm normal popülasyon sıçanlarında diyabeti hızla önlerken, genetik olarak yatkın obezite diyabetin daha yavaş başlamasıyla ilişkilidir (T. Bramante ve ark., 2020). Adipositlerin aşağısında, merkezi sinir sistemi üzerinde etki ederek kilo düzenlemesine yardımcı olan endojen ve eksojen nöro hormonlar bulunur. Bunların çoğu, önemli yan etkileri açısından zaten incelenmiştir ve diğerlerinin uzun vadeli fizyolojik etkileri bilinmemektedir. Fentermin, amfetamin ve diğer en etkili kilo verme ilaçlarının çoğu kontrollü maddelerdir. İlk ikisi iştahı azaltır ve enerji harcamasını artırırken, ikincisi sadece iştahı etkilemektedir. Kilo kaybı, önemli fizyolojik iyileşmelerle ilişkilidir, ancak uzun süreli ve önemli kilo alımı, önemli bir bozulma ile ilişkilidir (Pires ve ark. 2023; Vedrenne-Gutiérrez ve ark. 2024).

Obezite için farmakoterapi son yirmi yılda büyük ölçüde gelişmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kilo kaybı için ilaç kullanımının uzun bir geçmişi olmasına rağmen, birçok ilaç tedavisi beyindeki nörotransmitter sistemlerini hedef almaktadır. Bu yaklaşımlar etkili olmakla birlikte, kötüye kullanım, bağımlılık ve artan kardiyovasküler risk potansiyeli nedeniyle sınırlıdır. Farmakoterapide en son gelişmeler, metabolik dengeyi ve yağlanmayı düzenleyen homeostatik mekanizmaları etkileyen daha hedefli yaklaşımlara sahiptir; bu alan daha önce pek başarılı olunamayan bir alandır. Kilo vermenin zararlı metabolik sonuçlarının yanı sıra, metabolik düzenlemeyi iyileştiren ilaçlarla kilo verilmemesi, bu yeni tedavi yöntemlerinin geçerliliğinin kanıtlanabileceği başka bir araştırma alanı daha eklemektedir. Bu önemlidir, çünkü kütleye kıyasla metabolizmanın iyileştirilmesi, kilo normalizasyonunun zorlukları olmadan obeziteyle ilişkili metabolik bozuklukları iyileştirme şansı sunar. (Schneeberger ve ark., 2022; Huber et al. 2022).

2. GLP-1 VE GIP RESEPTÖR AGONİSTLERİNE GENEL BAKIŞ

Anti-obesite ilaçları veya farmakoterapi olarak da bilinen kilo verme ilaçları, aşırı kilolu (vücut kitle indeksi [BMI] 25 kg/m²) veya obez (BMI 30 kg/m²) bireyler için tasarlanmış ilaçlardır. Yaşam tarzı müdahalesi, tedavinin ilk aşamasıdır. Farmakoterapi, yaşam tarzı müdahalesi ile kilo verme girişimlerinde başarısız olan veya kilo verme beklentileri karşılanmayan hastalarda uygulanır. Şu anda FDA tarafından onaylanmış kilo verme ilaçları Orlistat, Phentermine/Topiramate, Naltrexone/Bupropion ve GLP-1 agonistleri Liraglutide ve Semaglutide'dir. Diyabet tedavisi için geliştirilen peptid bazlı ilaçlar (metabolik hormonlar), amilin analogları, GIP model agonistleri ve yakın zamanda onaylanan çift GLP-1/GIP agonistleri dahil olmak üzere, kilo kaybı için etiket dışı veya onaylanmamış olarak kullanılmaktadır. Onaylandıktan sonra, kilo kaybı endikasyonları etiketli kullanım dahilindedir. Ancak, ilaçların güvenliği ve etkinliği kanıtlanmamış onaylanmamış endikasyonlar da bulunmaktadır. Genellikle obeziteye yönelik damgalama ve klinik kanıtların yetersizliği nedeniyle, FDA onaylı kilo kaybı ilaçları diyabetik olmayan kişilere nadiren reçete edilmektedir (Ryan ve Acosta, 2015).

Metabolik hormonlar, merkezi sinir sistemi üzerinde etki ederek gıda alımını ve enerji dengesini düzenler. Altta yatan mekanizmaların keşfi, obezite tedavisi için çeşitli peptid bazlı ilaçların keşfedilmesine ve geliştirilmesine yol açmıştır. Peptid bazlı ilaçların iştah kesici etkisi, bağırsak-beyin ekseninin beyin üzerindeki etkisi ve metabolik hormonların aracılık ettiği merkezi sinyalleşmenin anlaşılmasına dayanmaktadır. Bu mekanizma sayesinde, peptid bazlı ilaçlar obeziteyi tedavi etmek için çeşitli şekillerde kullanılmaktadır (Prasad-Reddy ve Isaacs, 2015). Obezite ve kilo

ile ilgili rahatsızlıkları olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, glikoz bağımlı insülinotropik peptitler (GIP) ve exendin-4 tedavisinin vücut ağırlığını ve visceral yağ alanını azalttığını göstermektedir. Ancak, GLP-1 reseptör agonistleri hasta kohortunda önemli bir kilo kaybı göstermemiştir. Obez, yaşlı yetişkinlerin tedavisi, GIP reseptör agonistlerine vücut ağırlığına göre değişen bir tepki gösterir ve kilo kaybı, mutlak kilo alımı olmadan yüksek dozlarda belirgindir (Gudzune ve Kushner, 2024; Lupianez-Merly ve ark., 2024).

2.1. Semaglutide

Semaglutide, kilo vermek isteyen yetişkinler için güçlü ve oldukça etkili bir tedavi yöntemidir ve kronik kilo yönetimi için onaylanmıştır. Randomize kontrollü çalışmalar (RCT'ler), semaglutide'nin aşırı kilolu ve obez yetişkinlerde önemli kilo kaybı sağlamadaki etkinliğini ve güvenliğini göstermiştir (Gao ve ark., 2022). Semaglutide dozu (haftada 2,4 mg) başlangıçta yan etkileri en aza indirmek için titrasyona tabi tutuldu ve ilaç tedavi süresi boyunca iyi tolere edildi ve tutuldu, böylece tedavi sonlandırıldıktan sonra aşırı kilo alımı önlendi. Birçok hasta, vücut ağırlığında klinik olarak önemli bir fark elde etmiştir. Semaglutide, önemli bir kilo kaybına yol açmış ve aynı zamanda bel çevresinde de belirgin bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Semaglutide ayrıca sistolik kan basıncını (SBP) düşürmüş ve trigliseridleri (TG) artırmış, ancak alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) artışları istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Başlıca yan etkiler arasında gastrointestinal etkiler yer almaktadır ve mide bulantısı en sık ve en şiddetli yan etkidir (Tzoulis ve ark., 2024). Genel olarak, semaglutide, özellikle kontrolsüz hipertansiyon veya hiperlipidemi hastalarında kilo verme tedavisinin görünümünü önemli ölçüde değiştirebilir (Graabæk ve ark., 2025; Kosiborod ve ark., 2024).

Semaglutidin kilo kaybı etkisi farklı dozlarda analiz edilmiş, daha önce haftada 1,0 mg, 1,7 mg ve 2,4 mg semaglutidin alan veya bekleme listesi kontrolüne atanan katılımcılar, çekilen verilerden çıkarıldı. Semaglutid 2,4 mg grubunda, 1,0 mg ve 1,7 mg gruplarına göre daha fazla kilo kaybı elde edildi. Semaglutid 2,4 mg grubunda, 1,0 mg ve 1,7 mg gruplarına göre sırasıyla kilo kaybı sıklığında artış veya kilo kaybı elde eden katılımcıların yüzdesinde artış da gözlemlendi (Ghusn ve ark., 2022). Sonuçlar, farklı dozlar arasında kilo kaybında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark olduğunu gösterdi. Semaglutide 2,4 mg veya 1,7 mg ve 2,4 mg'a atanan hastalarda, 1,0 mg'a atananlara kıyasla $\geq 5\%$, 10% , 15% veya 20% 'den fazla kilo kaybı olasılığında da önemli bir artış saptandı. Mevcut sistematik inceleme ve meta-analiz, semaglutidin 68 hafta içinde daha fazla kilo kaybına yol açtığını ve ayrıca birçok CVD risk faktöründe iyileşmelerle ilişkili olduğunu göstermiştir (Singh ve ark., 2022; Garvey ve ark., 2022).

2.1.1. Etki mekanizması

Obezitenin patofizyolojisi hakkında ortaya çıkan bilgiler, bu mekanizmaları hedef alan yeni tedavilerin geliştirilmesine ilham vermiştir. Bunların birçoğu son birkaç yılda klinik denemelere girmiştir. Daha fazla ilaç piyasaya çıktıkça, bu ajanların etki mekanizmalarını ve klinik etkilerini anlamak önem kazanmaktadır. Obezite tedavisinde yaygın olarak kullanılan tüm ilaçlar, merkezi sinir sistemi (MSS) aracılığıyla etki gösterir ve enerji alımını veya enerji harcamalarını etkiler. Kötüye kullanılmayan dietilpropion, benzfentamin ve fendimetrazin, norepinefrin salınımını uyararak iştahı bastıran sempatomimetik ajanlardır. Fentermin, Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kullanılan kilo verme ajanıdır ve esas olarak kısa süreli kullanım içindir. Fentermin ve diğer sempatomimetiklerin etkinliği, uzun süreli kullanımla azalır ve hastaları daha sürdürülebilir kilo kaybı sağlayan çözümler aramaya yönlendirir (Boer ve ark., 2023).

Serotoninerjik ajan fenfluramin, ilişkili kalp hastalıkları ile ilgili endişeler nedeniyle 1997 yılında ABD pazarından kaldırılmıştır. Lorcaserin gibi 5-HT_{2C} reseptör agonistlerinin, hipotalamustaki 5-HT_{2C} reseptörlerini aktive ederek kilo kaybına yol açtığı ve bunun sonucunda gıda alımının azaldığı

düşünülmektedir. Bu ajanlar 5-HT_{2C} reseptörleri için nispeten seçicidir ve kalp dokusunda ve CNRS'de bulunan 5-HT_{2B} veya 5-HT_{2A} reseptörlerini de etkileyen ajanlara kıyasla çok az yan etkiye sahiptir. Fenfluramin ve diğer fenfluramin türevleri dahil olmak üzere 5-HT_{2B} reseptörünü aktive eden ajanlar, mitral ve pulmoner kapak hastalığı ve pulmoner hipertansiyon ile ilişkilidir. Fenfluraminin uzun süreli kullanımı, obez ve morbid obez hastalarda paradoksal kilo alımıyla ilişkilendirildi, bu da yeni mekanizmalarla gıda alımını azaltan daha yüksek riskli ajanlara olan ilginin yeniden canlanmasına neden oldu (Villanueva et al. 2025; Besag et al. 2024).

Diğer yeni tedavi seçenekleri gastrointestinal sistemi hedef almaktadır. Orlistat, mide ve pankreas lipazının trigliseridleri emilebilir monogliseridlere ve yağ asitlerine hidrolize etmesini önleyen bir lipaz inhibitörüdür ve dolaylı olarak diyet yağının yaklaşık %30'unun emilim bozukluğuna neden olur. Orlistatin etkinliği mütevazıdır ve yağ emiliminin bozulmasına bağlı olarak, genellikle tolere edilebilir olsa da sık görülen gastrointestinal yan etkilerle ilişkilidir. Birlikte alınmak üzere yeni ajan kombinasyonları geliştirilmektedir, ancak bileşenlerden birinin dozu veya zamanlaması değiştirildiğinde bu kombinasyonlar aynı etkiyi göstermez. Bu ajanların her biri obezite tedavisinde potansiyel uygulamalara sahiptir, ancak klinik çalışmaların yetersizliği nedeniyle bugüne kadar hiçbir pediatrik kilo kaybı için onaylanmamıştır. (Feng ve ark. 2023; Uuh Narvaez ve ark., 2025; Peng ve ark. 2025).

2.1.2. Klinik etkinlik

Diyet, obeziteye karşı güçlü bir silahtır. Kilo kontrolü ilaçları, kilo kontrolü için kullanılabilir ve bunlar şu anda çeşitli ülkelerde onaylanmıştır. Kilo kontrolü ilaçları ve takviyeleri ile ilgili birçok olay hatırlanabilir (Bapatla, 2018). Ulusal ve uluslararası düzeyde obez hastaların sayısının artmasıyla birlikte, obezite tedavisi için daha etkili ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, yeni onaylanan ilaçlara olan ilginin artması beklenmektedir. Bu yeni ilaçların, halihazırda piyasada bulunan eski ilaçlarla karşılaştırıldığında etkinlik ve güvenlik açısından nasıl olduğu konusunda belirsizlik vardır. FDA ve EMA tarafından onaylanan tüm anti-obezite ilaçlarının etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için sistematik bir inceleme ve ağ meta-analizi yapılmıştır (Tcank ve ark., 2024). Obezitenin farmakolojik tedavilerine ilişkin tüm çalışmalar, veritabanlarının başlangıcından 1 Aralık 2020 tarihine kadar taranmıştır. Rastgele etkiler modeli kullanılarak deneme sonuçları birleştirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Kanıt değerlendirmelerinin kalitesi GRADE kriterlerine göre gerçekleştirilmiştir. Bu inceleme, fentermin/topiramet (PT) kombinasyonunun obezite tedavisi için en etkili ilaç olduğunu göstermiştir. Bu sistematik inceleme, obezite ilaçları hakkında birçok bilgi sağlar ve doktorların hastaların geçmişine göre uygun ilaçları seçmelerine yardımcı olur. Obezite, dünya çapında bir salgındır. Kilo kaybı, kronik hastalıkların önlenmesine yardımcı olur. Sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivitenin artırılması, obeziteye karşı güçlü silahlardır. Kilo yönetimi ilaçları obezite tedavisinde kullanılabilir ve bunlar şu anda çeşitli ülkelerde onaylanmıştır. Ancak, fenfluramin, deksfenfluramin ve sibutraminin piyasadan çekilmesinden sonra, piyasada kalan tek ajan orlistattır. Bu nedenle, hastalar, sağlık uzmanları ve ilaç endüstrisi arasında yeni onaylanan ilaçlara olan ilgi giderek artmaktadır (Elmaleh-Sachs ve ark., 2023; Blüher ve ark., 2023).

2.1.3. Yan etkiler

Semaglutide, klinik denemelerde yüksek etkinlik ve güçlü güvenlik verileri ile pazarlama sonrası mükemmel gerçek dünya verileri olan, nispeten yeni bir kilo kaybı ilacıdır. Vücutta zaten bulunan bir hormonu taklit ettiği için, semaglutide'nin potansiyel olarak ciddi yan etkilere neden olma olasılığı düşüktür. Bununla birlikte, semaglutide gastrointestinal rahatsızlığa neden olabilir ve bu da hastaların tedaviyi bırakmasına yol açabilir. Gastrointestinal yan etkiler en sık tedavinin başlangıcında, genellikle ilk hafta içinde ortaya çıkar. Bu etkiler arasında mide bulantısı, kusma, kabızlık, ishal ve karın ağrısı bulunur. Birkaç uzun vadeli güvenlik çalışması, semaglutide ile gastrointestinal

semptomların genellikle zamanla düzeldiğini doğrulamıştır. Klinik çalışmalarda, uzun vadeli gastrointestinal güvenlik riski olduğuna dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Çalışmalarda, en yüksek doz gruplarında mide bulantısı ve kusma sorunlarının zamanla daha az sıklıkta görüldüğü tespit edildiğinden, gastrointestinal yan etkilerin zamanla azaldığı görülmektedir. Ayrıca, daha yüksek dozda ilaç alan hastalar, zamanla GI yan etkileri nedeniyle tedaviyi bırakma olasılıkları daha düşüktü. Obezite, gastrointestinal sistemin daha ciddi patolojileriyle bağlantılı olduğundan, semaglutide ile kilo kaybının gastrointestinal sorunların ortadan kalkmasına yol açabileceğine dair işaretler de bulunmaktadır (Wan ve ark., 2024; Zhang ve ark. 2023; Sherwin ve ark. 2023).

Pazarlama sonrası verilerde yaygın yan etkilerin bildirilmesi artmış olsa da klinik çalışmalarda hastaların sadece %60 ila %83'ünün tedavi rejimine uyduğu endişe vericidir. Klinik uygulamalar da mide bulantısı, kusma, kabızlık ve ishal gibi yan etkiler nedeniyle sürekli farmakoterapi müdahalesi ile mücadele etmektedir. Semaglutide ile ilgili endişe verici olası ciddi yan etkiler arasında böbrek hasarı, düşük kan şekeri, safra kesesi hastalığı, pankreatit ve tiroid tümörleri riskinde potansiyel artış sayılabilir. İzlemenin hala sınırlı olduğu bu erken aşamada, bu ciddi yan etkiler açısından daha yüksek risk altında olabilecek hastaları çalışmaya dahil ederken dikkatli olunması tavsiye edilebilir. Klinik çalışmalarda, semaglutide ile ilişkili bu nadir olayların hiçbirinin endişe verici bir sıklığı görülmemiştir. Ayrıca, diğer kilo kaybı için yaygın olarak kullanılan ilaçlarda olduğu gibi, özellikle farmakoterapi müdahalesinin ilk haftalarında alerjik reaksiyon gelişme riski olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmaması da dikkat çekicidir (Nicholls ve ark., 2025) (Jackson ve ark., 2024).

2.2. Dulaglutide

Dulaglutide, Trulicity ticari adıyla pazarlanan sentetik bir GLR-B'dir. Önceden doldurulmuş bir kalemle haftada bir kez uygulanır. İzin verilen maksimum doz 1,5 mg'dır ve çoğu kişi, Avrupa'da mevcut rejimler arasında yer alan 3 mg, 4,5 mg ve hatta 6 mg gibi daha yüksek dozlara aşına değildir (Bonora ve ark., 2021). 3 mg'lık yüksek başlangıç dozunda dulaglutide ile ilgili bazı yeni veriler bulunmaktadır; ancak, gastrointestinal tolere edilebilirlik üzerindeki etkisi belirsizdir. Dulaglutide ile tedavinin, 1,5 mg'dan 3 mg'a kadar artan bir rejim ile doz esnekliği sağladığı gösterilmiştir. T2D hastalarının önemli bir kısmının BMI'si ≥ 30 kg/m² olmasına rağmen, 3 mg dulaglutide'nin Asyalı hastalarda kilo kaybı üzerindeki etkisi sınırlıdır, bu nedenle aşırı kilolu veya obez Asyalı hastalarda 4,5 mg dulaglutide ile daha fazla kilo değişikliğinin araştırılması gerekmektedir (Kim ve ark., 2024; Wang ve ark., 2023; Dai ve ark., 2024).

2.2.1. Dulaglutide'in yan etkileri

Tüm GLP-1 tedavileri, etki mekanizmalarıyla ilişkili bir dizi öngörülebilir yan etkiye sahiptir (Gurung ve ark., 2015). En sık görülen yan etkiler mide bulantısı, kusma, erken tokluk hissi ve diğer gastrointestinal olaylardır. Bu yan etkiler dozun artmasıyla ortaya çıkar ve genellikle zamanla düzelir. Bu yan etkiler, GLP-1 tedavilerinin her iki subkutan enjeksiyon formu olan eksenatid ve liraglutid için açıkça gösterilmiştir. Haftada bir kez uygulanan GLP-1 tedavileri olan albiglutide ve dulaglutide'nin faz 3 çalışmalarında, diğer GLP-1 tedavilerine kıyasla kayda değer bir fark görülmemiştir. Dulaglutide için doz titrasyonu gerekli olmayabilir, ancak kör dozlardan daha yüksek dozlarda dikkatli olunması uygundur. Güvenlik ve tolere edilebilirlik açısından en önemlisi, EuroQoL 5 Boyutlu 5 Seviyeli anket ile değerlendirilen yaşam kalitesi ve disutility puanları, 8 haftadan çalışmanın sonuna kadar sabit kalmıştır (Drucker, 2025; Zhu ve ark., 2024; Chiappini ve ark., 2023; Liu ve ark., 2025).

Genel olarak, dulaglutide, T2D hastalarında kilo kaybıyla da ilişkili etkili bir glikoz düşürücü ajandır. Kilo kaybı, insülin duyarlılığı ve glisemik kontrol üzerinde olumlu etkilere sahiptir ve T2D'nin genel klinik yönetiminin önemli bir bileşenidir. Daha büyük kilo kayıpları (≥ 10) glisemik kontrol ve kardiyometabolik risk belirteçlerinde daha fazla iyileşme ile ilişkilidir. Mevcut analiz, başlangıç BMI'

sinden bağımsız olarak, dulaglutide ile tedavi edilen hastaların doz bağımlı kilo kaybı elde edebileceğini göstermiştir, bu da aşırı kilolu veya obez T2D hastaları için önemlidir. Başlangıçta BMI'si daha yüksek olan hastalar, tüm doz gruplarında başlangıç BMI'si daha düşük olanlara kıyasla daha fazla mutlak kilo kaybı yaşamıştır. Başlangıç HbA1c kategorisi ne olursa olsun, dulaglutide dozunun artırılmasıyla ek kilo kaybı gözlemlenmiştir (Ferdinand ve ark., 2023).

2.2.2. Etki mekanizması

Farmakoterapi, yaşam tarzı değişikliklerinin kilo verme etkilerini artırabilir ve uzun vadeli kilo korumasını kolaylaştırabilir (Neff ve Kushner, 2010). Kilo verme ilaçları, obezite tedavisinde yaşam tarzı değişikliğine yararlı bir yardımcı olabilir. Mevcut kılavuzlar, BMI'si ≥ 30 kg/m² olan veya BMI'si ≥ 27 kg/m² olan ve kilo ile ilişkili komorbiditeleri olan hastalar için farmakoterapi önermektedir. Obezite kronik bir durumdur ve tedavi durdurulduğunda genellikle kilo alımı tekrar başlar. Bu nedenle, genellikle ilaçların uzun süreli kullanımı gerekir. Sadece iki ilaç, sibutramin ve orlistat, uzun süreli kullanım için onaylanmıştır.

Sibutramin, merkezi olarak etki eden bir norepinefrin, serotonin ve dopamin geri alım inhibitörüdür ve esas olarak iştah kesici olarak çalışır. Sibutramin, yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte, 10.000'den fazla hastanın katıldığı üç çalışmada 1 yıl veya daha uzun sürede yaklaşık 5 ila 10 kg'lık klinik olarak anlamlı, plasebo ile ayarlanmış kilo kaybı sağlamıştır. 31 çalışmanın yakın zamanda yapılan bir meta analizinde, sibutramin tedavisi 6-12 ay sonra plaseboya göre 4,5 ila 6,2 kg daha fazla kilo kaybı sağlamıştır. Birleşik bir analizde, sibutramin dozundaki her 10 mg/gün artış, 52. haftada 0,7 kg daha fazla kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir (Wharton ve ark. 2025).

Orlistat, gastrointestinal sistemde etki gösteren ve alınan yağın yaklaşık %30'unun emilimini önleyen bir lipaz inhibitörüdür. Orlistat, yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte, 9000'den fazla hastanın katıldığı üç çalışmada 1 yıl veya daha uzun sürede yaklaşık 3 ila 5 kg'lık klinik olarak anlamlı, plasebo ile ayarlanmış kilo kaybı sağlamıştır (Holmbäck ve ark. 2022). 19 çalışmanın yakın zamanda yapılan bir meta analizinde, orlistat tedavisi 6-12 ay sonra plaseboya göre 4,1 kg daha fazla kilo kaybına yol açmıştır. Birleştirilmiş analizde, orlistat dozundaki her 60 mg/gün artış, 52. haftada 0,4 kg daha fazla kilo kaybıyla ilişkilendirilmiştir (Gasoyan ve ark., 2024).

2.2.3. Yan etkiler

Dulaglutide, önerilen 1,5 mg dozunda uygulandığında genellikle iyi tolere edilir. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, tedavi görenlerde plasebo alanlara kıyasla benzer bir advers olay insidansı olduğunu ortaya koymuştur; tedavi gören hastaların sadece %2'si yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Bununla birlikte, görülebilecek yaygın advers olaylar vardır. Aşağıda, tedaviye başlandıktan iki ay sonra mide bulantısı ve kusma yaşayan hastaların oranı, yaklaşık altı aylık tedavi süresince olayların ortalama sıklığı ve şiddeti dahil olmak üzere özetlenmiştir.

Plazebo ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek insidansa sahip advers olaylar aşağıda özetlenmiştir. Mide bulantısı ve kusma, özellikle tedavi başlangıcından kısa bir süre sonra en sık bildirilen advers olaylardır. Doz titrasyonu veya semaglutidin oral versiyonuna geçiş, bu semptomların yönetilmesine yardımcı olabilir. Yaygın advers olaylar arasında karın ağrısı, ishal, kabızlık, iştah azalması ve yorgunluk sayılabilir. Optimize edilmiş GLP-1 RA tedavisi alan hastaların %31,1'inde diyabetik retinopati ilerlemesi kötüleşirken, sadece metformin alan hastaların %60,2'sinde bu durum gözlenmiştir. Retinopatiye ek olarak diyabetik retinopati gelişen hastaların oranı ise yoğunlaştırma stratejisi açısından benzer görünmektedir. Diğer oküler güvenlik değerlendirmelerinde klinik olarak anlamlı tedavi grubu farklılıkları gözlenmemiştir ve GLP-1 RA'larla daha önce bildirilen bir güvenlik sinyali olan üveit vakası görülmemiştir.

Laksatif tedavisiyle ilgili olası endişeler arasında aşırı kullanım, tolerans ve bağırsak tıkanıklığı sayılabilir; bunlar ağırlı, zayıflatıcı bir sendroma yol açabilir. Nadir ancak ciddi durumlar arasında akut pankreatit yer alır. Pankreatit riski olan hastalar, pankreatit şüphesi varsa ilacı kesmeleri konusunda uyarılmalıdır. Medüller tiroid karsinomu veya multipl endokrin neoplazi tip 2 aile öyküsü olanlarda dikkatli olunması gerekebilir ve bu kişilerde dulaglutid ve tüm GLP-1 RA'ların kullanımının sınırlandırılması önerilir. GLP-1 reseptör agonistlerinin eşzamanlı kullanımının güvenliği hakkında çok az veri vardır ve toksisite artabilir. GLP-1 reseptör agonistleri olarak sınıflandırılan diğer ilaçlarla da sınırlamalar vardır. Insuflon pompaları otomatik enjeksiyon için kullanılmamalıdır ve optimal glikoz düşürme yeteneğini etkileyen başka sorunlar da vardır (Gigliotti ve ark., 2024).

2.3. Liraglutide

Liraglutide, tip 2 diyabet tedavisi için geliştirilmiş, uzun etkili bir insan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) analogudur. GLP-1'in benzer bir yapıya sahip 31 amino asitli bir peptid analogudur. Bununla birlikte, molekülün C-terminali, 16 karbonlu bir yağ asidi yan zinciri ile bir ara parça aracılığıyla, Liraglutide'ye daha uzun bir yarı ömür sağlayan ve bileşiğin günde bir kez alınmasına olanak tanıyan bir Lizin kalıntısına bağlanmıştır (Almarshad, 2019). C-16 yağ asidi kısmı, Liraglutide'yi dipeptidil peptidaz-4 metabolizmasından koruyan bir serum albüminine bağlanır ve bu da yaklaşık 13 saatlik bir yarı ömür uzatmasına neden olur. Liraglutide, GLP-1 reseptörüne bağlanır ve hücre içi yolları aktive eder; bu, adenilat siklazın aktivasyonuna ve ardından siklik AMP' nin artışına yol açar, böylece cAMP'nin hücre içi konsantrasyonlarını artırarak insülin salgılanmasındaki artışı ve pankreas beta hücrelerinden salınımı aracılık eden aşağı akış yollarının aktivasyonuna neden olur. GLP-1 reseptör agonistleri, sadece glikoz seviyelerinin yükselmesi ile (yani glikoza bağlı bir şekilde) pankreastan insülin salgılanmasını artırır ve pankreas alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasını baskılar, bu da beta hücre fonksiyonunun parakrin inhibisyonuna ve mide boşalmasının yavaşlamasına yol açar. Sonuç olarak, Langerhans adacıklarında insülin alan hücrelerin sayısında artış, beta hücrelerinin proliferasyonunda artış ve beta hücrelerinin apoptozunda azalma görülür (Tamayo-Trujillo ve ark., 2024).

Yavaş metabolik Alzheimer hastalığına (AD) yol açan temel süreç, demans/klinik semptomların ilk ortaya çıkmasından 10-15 yıl önce, beyinde senil plaklar ve hiperfosforile tau proteini içeren nörofibriler yumaklar içinde amiloid-beta (A β) proteini birikmeye başladığında başlar. Zamanla, bu nöropatolojik lezyonlar, muhtemelen A β pozitif bireylerin bir alt popülasyonunda (yaşlıların %20-40'ı) farklı bir hızda ilerler. Obezite, yüksek riskli orta yaşlı bireyleri, amnestik Hafif Bilişsel Bozukluk (MCI-a) ve daha kusurlu Geç Başlangıçlı Sporadik AD'nin kademeli olarak ortaya çıkmasına yatkın hale getirir ve aynı zamanda bir komorbidite oluşturur. GWAS ve gen yolu analizleri, Geç Başlangıçlı Sporadik AD'ye katılan çoğu kalıtsal ve kalıtsal olmayan genlerin ve bunların etkileşimlerinin yağ metabolizması işlevlerine sahip olduğunu ve yağ dokusu oluşumunu veya işlevini düzenlediğini ortaya koymaktadır (Sazali ve ark., 2025; Deng ve ark., 2025; Meng ve ark., 2025).

2.3.1. Etki Mekanizması

Şu anda, kilo kaybı için güvenli ve uygun fiyatlı olabilecek yüksek etkili tedaviler mevcut değildir. Öte yandan, diyet değişiklikleri ve egzersiz gibi davranışsal yöntemlerle kilo vermenin sağlık açısından faydaları olduğu klinik olarak kanıtlanmıştır. Kilo verme tedavileri, ilaç, cerrahi veya davranış değişiklikleri gibi seçenekler arasında daha az başarılı olmuştur. 2008 yılına kadar hiçbir ilaç, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından obezitenin uzun vadeli tedavisi için onaylanmamış ve kullanılmaya devam edilmemiştir. Şiddetli obez hastalarda akut kilo kaybını hedefleyen bir kombinasyon reçetesi onaylanmıştır ve 12 haftalık kullanımla sınırlıdır. Reçete ve tıbbi günlüklerden

alınan veriler, kilo yönetimi için reçete isteyen birinci basamak hastalarından alınmıştır. Uyarıcı olmayan veya obeziteye karşı ilaçlar, mütevazı bir kilo kaybı sağlar. Ayrıca, kilo yönetimi için etiket dışıdır ve genellikle, obez olmayan kişilere göre önemli ölçüde daha yüksek vücut kitle indeksine sahip obez hasta gruplarına reçete edilirler. Bu ilaçlar, belgelenmiş başarısız yaşam tarzı yönetimi çabaları ve obeziteyle ilgili açık sağlık etkileri olmayan birinci basamak hastalarına kilo yönetimi için nadiren reçete edilir (Neff ve Kushner, 2010). Benzer şekilde, birçok etiket dışı endikasyon için yaygın olarak reçete edilen ve kullanılan geleneksel ilaçlar da vardır. Kilo verme ilaçları alan hastalar daha düşük depresyon seviyelerine sahiptir; ancak, ilaç almayan ve ilaç alan gruplar arasında ölçülen Yaşam Kalitesi (QoL) açısından önemli bir fark yoktur. Mali ve zaman kısıtlamaları, birçok hastanın takibini ve tıbbi bakım almasını engellemektedir (Santana, 2024).

Obezite kronik bir durumdur ve tedavi durdurulduğunda genellikle kilo alımı meydana gelir. Genellikle uzun süreli ilaç kullanımı gerekir. Sadece iki ilaç, sibutramin ve orlistat, FDA tarafından uzun süreli kullanım için onaylanmıştır. Sibutramin, merkezi olarak etki eden bir norepinefrin, serotonin ve dopamin geri alım inhibitörüdür ve esas olarak iştah kesici olarak çalışır. Orlistat, gastrointestinal sistemde etki eden ve alınan yağın yaklaşık %30'unun emilimini önleyen bir lipaz inhibitörüdür. Düzinelerce randomize kontrollü çalışma, sibutramin ve orlistatın uzun süreli obezite tedavisi için güvenli ve orta derecede etkili olduğunu doğrulamaktadır (Bapatla, 2018). Klinik çalışmalar ayrıca sibutramin ile trigliseritler, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolü, açlık plazma glikozu ve hemoglobin A1c (HbA1c) değerlerinde iyileşmeler, orlistat ile ise düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü, kan basıncı, açlık plazma glikozu ve HbA1c değerlerinde iyileşmeler olduğunu göstermiştir. Halen mevcut olan her bir kilo verme ajanı, belirli hasta gruplarında çok yararlı olabilir, ancak klinik yararları genellikle yan etkiler, kontrendikasyonlar veya ilaç etkileşimleri ile sınırlıdır. Sibutramin, kan basıncında ve nabızda küçük artışlara neden olabilir ve kontrolsüz hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, aritmi veya inme öyküsü olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Orlistat minimal düzeyde emilir ve yağlı dışkı ve dışkı aciliyeti gibi gastrointestinal semptomlar oldukça yaygındır. Orlistat, siklosporin ve amiodaronun emilimini engelleyebilir ve vitamin K emilimini azaltarak warfarinin etkilerini artırabilir. Fentermin, sibutramine çok benzer bir yan etki profiline sahiptir ve kontrolsüz hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Obezite için farmakoterapiden fayda görebilecek birçok hasta bu tedaviyi almamaktadır. Nispeten yeni bir ajan sınıfı olan glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) reseptör agonisti ailesi, obezite tedavisi için potansiyel bir terapötik ajan olarak yoğun ilgi görmüştür (Sztanek ve ark., 2024).

2.3.2. Klinik Etkinlik

Obezite, gelişmiş ülkelerde giderek artan bir salgın olup, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve bazı kanser türleri gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır (Bapatla, 2018). Birkaç kilo verme ilacı ve cerrahi seçenekler dahil olmak üzere mevcut tıbbi tedavilere rağmen, ABD'de ve dünya genelinde aşırı kilo ve obezite (vücut kitle indeksi 25 kg/m² veya üzeri) prevalansı artmaya devam etmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri yoluyla davranış değişikliği, obezite tedavisinde ilk adımdır, ancak çoğu hasta yaşam tarzı değişikliklerine mütevazı bir yanıt vermektedir ve birçoğu tedavi hedeflerine ulaşamamakta veya kilo kaybını sürdürememektedir (Salari ve ark., 2021). Ayrıca, kilo kaybı durduğunda, çoğu kişi 5 ila 10 yıl içinde kaybettiği kiloyu geri almaktadır. Sonuç olarak, obezite öyküsü olan çok sayıda hasta obezite (kilo alımı) ve bunun eşlik eden hastalıklarından (genellikle çoklu hastalıklar) muzdarip olmaya devam etmektedir. Hangi obezite ilacının en iyi olduğu konusu şu ana kadar yeterince ele alınmamıştır; kilo verme ilaçlarının ana hedeflerinden biri kilo kaybından sonra kilo alımını sınırlamak olsa da bu bulgu evrensel olarak araştırılmamıştır. Son zamanlarda, allopati hedefine ulaşabilen ve uzun vadede kilo kaybını sürdürebilen farmakolojik ve cihaz müdahalelerine odaklanan araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışma, uzun vadeli obezite için FDA tarafından onaylanmış mevcut ilaç tedavilerini ve bunların güvenliğini ve etkinliğini gözden geçirip karşılaştırmıştır. Ayrıca, onaylanmış tıbbi cihazların

potansiyel mekanizmaları ve yan etkileri de incelenmiştir. Obezite, giderek yaygınlaşan bir salgın ve nüfusun sağlığı için ciddi bir tehdit olup, ABD'deki yetişkinlerin üçte birinden fazlasını etkilemektedir. Obezite salgını, gelişmekte olan ülkelerde de yaygınlaşmaktadır. Obezite ve obezitenin eşlik ettiği hastalıklar, birçok obezite hastasını rahatsız etmektedir. Obeziteyi tedavi etmek için etkili bir yöntem hala bulunmamaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri yoluyla davranış değişikliği, obezite tedavisinin ilk adımıdır ve vücut kitle indeksi 25 kg/m² veya daha fazla olan hastalar için önerilmektedir (Carbone ve ark., 2025). Çoğu hasta için yaşam tarzı değişikliklerine verilen yanıt mütevazıdır (vücut ağırlığının yaklaşık %5 ila %10'u) ve obezite hastalarının çoğu tedavi hedeflerine ulaşamaz veya kilo kaybını sürdüremez. Obeziteyi tedavi etmek için daha etkili bir yöntem olduğu için, obezite ilaçları veya farmasötik müdahaleler gereklidir. Çok sayıda obez hasta (BMI 30 kg/m²) için güvenli ve etkilidir. Güvenlik ve etkinlik, ilaçlarda ilk olarak değerlendirilmesi gereken iki önemli husustur. Bugüne kadar, on yıl süren klinik çalışmalar, çoğu obezite ilacının genel olarak güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir. Kilo yönetimi ilaçları 1990'lardan beri araştırılmaktadır. 2012 yılında, FDA daha önce pazarlanan üç kilo yönetimi ilacının yeniden piyasaya sürülmesini onayladı. Optimum ve sürekli tedavi (en az 15 ay) ile, bu üç ilacın tümü ortalama %5 ila %15 kilo kaybı sağlayabilir. Doğru hastalar için dikkatli bir tarama ile birleştirildiğinde, bu ilaçlar metabolik sendrom, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon dahil olmak üzere obezite ile ilişkili komorbiditeleri de güvenli ve etkili bir şekilde tedavi edebilir (Kalland ve ark., 2024; Nasir ve ark., 2025).

2.3.3. Yaygın Yan Etkiler

Herhangi bir ilaçta olduğu gibi, liraglutide kullanımı da yan etkilerin ortaya çıkmasıyla ilişkilidir. Klinik çalışmalarda, algılanan advers olaylar nedeniyle bırakma oranları, uzun etkili plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, 2,4 ve 3,0 mg liraglutid dozajları için %30 ila %40 arasında değişirken, plasebo alırken %13'ten GLP-1 agonistleri alırken %25'in üzerine çıkmıştır.

Bu tür olaylar genellikle erken dönemde ortaya çıkar ve zamanla sıklığı azalır. Advers olayları bildiren hastaların yarısından fazlası, tedavinin başlamasından sonraki ilk 2 ay içinde bu olayları bildirmiştir. Liraglutide 'in diyabet, şiddetli obezite ve hatta kronik pankreatit gibi kronik hastalıkları olan hastalar tarafından iyi tolere edildiği bulunmuştur. Bununla birlikte, yan etkilerin ortaya çıkması, istenen kilo kaybı sağlanana kadar ilacın hem hızı hem de miktarı açısından dikkatli bir şekilde titrasyonunu gerektirir. Aksi takdirde, ilacın ileriye dönük faydaları, dezavantajlarından daha ağır basacaktır (Rosenblum ve ark., 2022).

Bulantı, kusma, ishal ve kabızlık gibi gastrointestinal yan etkiler, doz bağımlı olarak %10-50 oranında görülme sıklığıyla en yaygın olanlardır. Tolerans zamanla artar ve belirli bir süre sonra bireylerin %80'i ilacı kullanmaya devam eder. Ancak, bu durum başlangıçta varsayılanın aksine, bazı hastalarda kilo alımına yol açabilir (Yang ve ark., 2024).

Bu nedenle, bu hastalar agresif bir titrasyona tabi tutulabilir veya tedavilerinin farklı bir ilaca değiştirilmesi gerekebilir. Nadir görülen olaylar arasında dehidratasyon, baş ağrısı, hipoglisemi, böbrek yetmezliği, pankreatit ve antikor gelişimi sayılabilir. Bunlardan bazıları ilacın kullanımını engelleyebilir. Bununla birlikte, liraglutid' in uzun vadeli güvenliğini araştırmak için çok az popülasyon çalışması yapıldığına dikkat etmek önemlidir.

2.4. Tirzepatid

Tirzepatid (ticari adı Mounjaro), TI-2D'li yetişkinlerin tedavisi için ABD'de (Mart 2022) ve Avrupa'da (Nisan 2023) onaylanan ilk çift GIP/GLP-1 reseptör agonistidir. Büyük çaplı çalışmalardan elde edilen veriler, tirzepatid'in piyasadaki en etkili kilo kontrol ajanı olduğunu ve obeziteye bağlı hastalıkları olan ve olmayan katılımcılarda önemli kilo kaybına yol açtığını desteklemektedir. Ancak, çoğu kişide yukarıda listelenen ajanların birkaç gün sonra azalan geçici gastrointestinal advers etkiler

(AE) yarattığını belirtmek önemlidir (Jensen ve ark., 2024). İştah azalması ve akut yan etkiler, kullanımdan sonraki 72 saat içinde kilo kaybına ve enerji alımının azalmasına neden olur, ardından bu AE'lere tolerans gelişir. Laboratuvar ortamında toplantı bazında vücut ağırlığı, glikoz seviyeleri ve gastrointestinal etkilerin kapsamlı bir şekilde araştırılması, aydınlatıcı bilgiler sağlamıştır. Her bir peptidin en kötü senaryosunu canlı bazda tahmin etmeyi amaçlayan bu çalışma, çoğu kişide AE'lerin yaygın ve tutarlı olduğu üç gün içinde planlanan kapsamlı bir araştırma olmuştur. Kilo kaybıyla ilişkili advers kardiyovasküler (CV) sonuçlar, tedavide endişe kaynağıdır (Ostrominski ve ark., 2025; Evans ve ark., 2025).

Piyasada bulunan ajanların çoğu, semaglutide, liraglutide ve dulaglutide gibi GLP-1 reseptör monoagonizmine dayanmaktadır. Ayrıca, efinopegdutide ile GIP reseptör monoagonizmi ve GLP-1 veya GIP reseptörleri tirzepatide ile glukagon reseptörlerini koagonize eden çift agonistler ve birkaç ay içinde yaba ajanı da test edilmiş ve birinci basamakta kullanıma sunulmuştur. Ancak, diyabetik olmayan genel popülasyonda kullanım şu anda sadece tirzepatid ve birkaç ay içinde semaglutid için izin verilmektedir. Diyabetik olmayan tedaviler için “kilo yönetimi” terimi kullanılırken, TI-2D'li bireylerdeki tedavi “metabolik kontrol” olarak adlandırılır ve bu, obezite ve TI-2D'nin arkasındaki mekanizmalardaki farklılıkları yansıtır (Yazawa ve ark., 2023).

2.4.1. Etki Mekanizması

FDA tarafından onaylanmış üç ilaç bulunmaktadır: fentermin/topiramate uzatılmış salınlı 7,5 mg/46 mg, lorcaserin 10 mg ve naltrekson/bupropion 8 mg/90 mg. Bu ilaçlar iştahı bastırır ve kilo yönetimi stratejilerinde yaygın olarak kullanılır. Fentermin/topiramate uzatılmış salınlı, iştahı azaltan ve enerji harcamasını artıran yolları aktive eden bir iştah kesici ve bir antiepileptik ajanın kombinasyonudur. Günde bir kez alındığında, bu ilacın kalori alımını azalttığı ve önemli kilo kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Kontrolsüz hipertansiyonu, kardiyovasküler hastalık öyküsü, mani, hipertiroidizm veya glokomu olan hastalarda kontrendikedir. Yan etkileri arasında ağız kuruluğu, uykusuzluk, kabızlık, baş dönmesi, tat bozukluğu ve anksiyete bulunur. Phentermine/topiramate uzatılmış salınlı ilacı alan hastalar depresyon ve intihar düşünceleri açısından izlenmeli ve intihar düşüncesi ortaya çıkarsa hastalar ilacı derhal kesmelidir. Naltrexone/bupropion, opioid reseptör antagonisti ve dopamin/norepinefrin geri alım inhibitörünün birleşimidir. Yüksek yağlı bir diyetle birlikte alındığında, naltrekson/bupropion gıda isteğini ve şeker alımını azaltır. En yaygın yan etkiler mide bulantısı, baş ağrısı, kabızlık, kusma, baş dönmesi, uykusuzluk ve ağız kuruluğudur. Naltrekson/bupropion alan hastalar nöbet riski artışı gösterir ve ilacı reçete etmeden önce nöbet duyarlılığı konusunda sorgulanmalıdır. Lorcaserin, iştah düzenlemede rol oynayan serotonin reseptörlerini seçici olarak aktive eder. Bu sinyal yolu, klinik çalışmalarda kalori alımının azalmasına ve kilo kaybına yol açmıştır. En yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı, parestezi, baş dönmesi, yorgunluk, hipotansiyon ve senkop, mide bulantısı ve kabızlık bulunur. Bildirilen altı serotonin sendromu vakasından beşinin lorcaserin tedavisine başladıktan bir hafta içinde meydana geldiği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, hastaları serotonin sendromunun belirti ve semptomları konusunda bilgilendirmek çok önemlidir ve benzer etki mekanizmalarına sahip ilaçlar alan kişilerde lorcaserin kullanımından kaçınılmalıdır (Tchang ve ark., 2024; Neff ve Kushner, 2010).

2.4.2. Klinik Etkinlik

Genel olarak, obezite ilaçları, diyet değişiklikleri ve egzersizle tek başına kaybedilen kilonun üzerinde kilo kaybına neden olur ve bu kilo kaybı, obeziteyle ilişkili komorbiditeleri iyileştirebilir. Halihazırda mevcut olan obezite ilaçları ve bu ajanların etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir (Ioannides-Demos ve ark., 2011). Kombine Noradrenerjik ve Serotonerjik Ajanlar Sibutramin, bu sınıftaki obezite tedavisi için pazarlanan tek ilaçtı. Sibutramin, tokluk hissini artıran ve gıda alımını azaltan bir norepinefrin ve serotonin geri alım inhibitörüdür. Sibutramin ilk kullanımda iştahı azalttığı

için, yanlış kullanım potansiyeli mevcuttur. Uygulamada, sibutramin anksiyete, çarpıntı ve uykusuzluk artışıyla ilişkilendirilmiş ve başlangıçta vücut ağırlığı yüksek olan hastalarda daha az etkili olmuştur. Onaylandığı andan itibaren sibutramin dikkatle değerlendirilmiş ve sağlık profesyonellerine şiddetli anksiyete veya psikiyatrik bozukluklarda kullanımı için reçete yazmamaları tavsiye edilmiştir.

Obezite dünya çapında hızla artmaktadır ve birçok sağlıkla ilgili komorbidite ile kanıtlandığı üzere, önemli bir küresel sağlık sorunu oluşturmaktadır. Bu alandaki tıbbi tedavi sadece mütevazı sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte, son yıllarda yeni farmakoterapiler kullanılabilir hale gelmiş veya araştırma ve geliştirme aşamasına geçmiştir. Obezite, kilo homeostazını etkileyen fizyolojide ilerleyici değişikliklerle karakterize edilen kronik bir hastalık olarak tedavi edilmelidir. Bu değişiklikler, nöroendokrin adaptasyonlar, kilo değişikliğinden kaynaklanan bağırsak hormonu düzeylerindeki değişiklikler ve psikososyal ve davranışsal değişikliklerle ilişkili olabilir. Kilo kaybı, açlık hissinin artması ve enerji tüketiminin artmasıyla birlikte yeni bir denge durumunda daha yüksek kiloyu korumaya yöneliktir. Bu, kilo kaybı durduğunda ve daha yüksek enerji alımı gerçekleştiğinde, kilo alımının sıklıkla gözlemlendiği anlamına gelir. Bu durum, kilo kaybını başarmanın ve sürdürmenin zorluğunu ve bunun yönetimi için çok yönlü bir stratejiye duyulan ihtiyacı göstermektedir (Salari ve ark., 2021; Alfari ve ark., 2023; Alkhatib ve ark., 2021).

2.4.3. Yaygın Yan Etkiler

Klinik uygulamada tirzepatid ile ilgili veriler sınırlı olsa da klinik çalışmalarda bildirilen en yaygın advers olaylar arasında mide bulantısı, kusma, ishal, kabızlık ve karın ağrısı gibi gastrointestinal olaylar yer almaktadır. Bu olayların görülme sıklığı, doz artırma aşamasında en yüksek seviyede idi ve genellikle zamanla azaldı; ayrıca, en düşük doz veya plasebo ile karşılaştırıldığında, en yüksek dozla tedavi edilen hastalarda daha yaygındı (Huo ve ark. 2021).

Bir çalışmada, herhangi bir gastrointestinal advers olayın görülme sıklığı en yüksek dozda %72,4, orta dozda %66,2 ve en düşük dozda %60,5 iken, plasebo grubunda %39,0 idi. Çalışmalarda plasebo grubuna göre daha yüksek görülme sıklığına sahip diğer advers olaylar arasında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, lipaz artışı, safra kesesi ile ilgili olaylar, alanin aminotransferaz artışı ve pankreatit yer almaktadır. Özellikle, pankreatit, akut pankreatit ve nöbetler diğer ilaçlara kıyasla nadiren bildirilmiştir. Obezite tedavisi için yapılan klinik çalışmalarda tiroid kanseri veya diyabetik retinopati vakası görülmemiştir. Genel olarak, advers olayların profili diğer ilaçlarınkine benzerdir, ancak tiroid kanseri ve pankreas hasarı riski daha düşük ve hipoglisemi insidansı daha azdır (Cui ve ark., 2023; Valsecchi ve ark., 2025).

Tirzepatid, kilo yönetimi için ancak yakın zamanda onaylandığından, uzun vadede advers olay riskleri hala bilinmemektedir. Ancak, bu özellikleri onu obezite salgınıyla mücadele için umut verici yeni bir ilaç haline getirmektedir. Özetle, tirzepatid, obezite hastalarında yararlı metabolik etkileri olan çift etkili bir ilaçtır. Kilo yönetimi için klinik etkinliği, mevcut en etkili ilacın en azından kadar iyidir. Ayrıca, diğer metabolik bozukluklar halihazırda araştırılmakta olduğundan, ek endikasyonlar için yüksek bir potansiyel bulunmaktadır. Gerçek dünya ortamlarında ve pazarlama sonrası taahhüt çalışmalarında daha fazla sonuç beklenmektedir (Taieb ve ark., 2025).

3. İLAÇLARIN KARŞILAŞTIRMALI ANALİZİ

Bu çalışmanın amacı, şu anda FDA tarafından uzun süreli obezite tedavisi için onaylanmış ilaçları değerlendirmek üzere literatürü kapsamlı bir şekilde incelemektir. İlaçlarla ilgili etkinlik çalışmaları, güvenlik özellikleri ve bireysel çalışma tasarım özellikleri sistematik olarak incelenmiştir. Spesifik amaç, ağ meta-analitik teknikler aracılığıyla obezite için farmakoterapinin etkinliğini karşılaştırmaktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite prevalansı son 30 yılda keskin bir artış

göstermiştir. Aşırı kilo ve obezite, yıllık 100 milyar dolardan fazla sağlık harcamasına neden olmakla kalmayıp, Tip II diabetes mellitus (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar (CVD) ve dislipidemi gibi obeziteye bağlı hastalıklar ve belirli kanser türlerinin artan oranları nedeniyle önemli morbidite ve mortaliteye de yol açmaktadır. Farmakoterapi adaylarının belirlenmesi ile ilgili son kılavuzlar, kullanımını sadece vücut kitle indeksi (BMI) ile sınırlamak yerine, kilo ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi dikkate almanın önemini vurgulamaktadır (Bapatla, 2018; Gudzone ve Kushner, 2024).

Geçmişte, kilo verme ilaçları, yan etki profillerinin zayıf olması nedeniyle nadiren kullanılıyordu. Ancak son yıllarda, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonist sınıfı ilaçların ortaya çıkmasıyla birlikte, odak noktası T2DM veya CVD'li aşırı kilolu veya obez hastalara kaymıştır. Bu ilaçlar, klinik çalışmalarda T2DM ve CVD komorbiditelerini iyileştirirken %20'ye varan kilo kaybı sağlamıştır. Sonuç olarak, kardiyovasküler, psikolojik ve hepatik yan etkilerle ilgili endişeler nedeniyle daha önce piyasadan çekilen ilaçlara yeniden ilgi duyulmaya başlanmıştır. Bu ilaçların bazıları, obezite komorbiditeleri riski taşıyan popülasyonlarda kullanıldığında, daha önce görülenlerden daha iyi bir fayda-risk dengesi sağlayabilir (Salari ve ark., 2021).

Kilo yönetimi ilaçlarının yaygın bir yan etkisi, özellikle beyinde etki gösterenler için mide bulantısıdır. Çoğu hasta, ilacı aldıktan bir ay içinde mide bulantısının geçtiğini bildirmiştir. Kalıcı olabilecek bir başka yan etki ise bağırsak hareketliliğinin azalması nedeniyle kabızlıktır. Bu ilaçların kötüye kullanım veya bağımlılık olasılığı düşüktür. Ancak, belirli yan etkiler etki mekanizmalarına bağlıdır. Etkili bir kilo kontrol ilacının kullanılmaya başlanmasından ortalama 16 hafta sonra, plasebo ile karşılaştırıldığında 5 pound daha fazla kilo kaybı sağlanabilir. İlk yıldan sonra, ilacın etkileri sabit bir seviyeye ulaşmaya başlamıştır; 12 ay sonra devam eden kullanımla ilgili veriler sınırlıdır. Genel olarak, kilo kontrol ilaçları yaşam tarzı değişiklikleriyle birleştirildiğinde daha fazla kilo kaybı meydana gelmiştir (Moore ve ark., 2023).

3.1. Yan Etki Profilleri

2020 yılında FDA onayı alan ve ABD'de giderek popülerlik kazanan iki kilo kaybı ilacı semaglutide ve fentermin-topiramattır. Semaglutide, yaklaşık 1 haftalık yarı ömre sahip bir GLP-1 agonistidir, bu da haftada bir kez enjeksiyon yapılmasına olanak tanır ve obezite (veya $BMI \geq 30$) veya aşırı kilo (veya $BMI \geq 27$) ve en az bir kilo ile ilişkili komorbiditesi olan kişilerde kilo kaybı için FDA tarafından onaylanmıştır. Fentermin-topiramattır, bir uyarıcı ve bir antikonvülsanın kombinasyonudur ve obezite (veya $BMI \geq 30$) veya aşırı kilo (veya $BMI \geq 27$) sorunu olan ve en az bir kilo ile ilişkili komorbiditesi olan kişilerde kilo kaybı için FDA tarafından onaylanmıştır (Michels Blanck ve ark., 2004). Yarı yıllık istatistikler, semaglutidin günümüzde fentermin-topiramattı kolaylıkla geride bıraktığını göstermektedir. Satış rakamlarının ve talebin hızla artmasıyla birlikte, bu kilo verme ilaçlarıyla ilişkili ciddi yan etkiler de ortaya çıkmıştır.

Semaglutide ve fentermin-topiramattın yaygın bir yan etkisi türü, gastrointestinal (GI) bozukluklara özgü sindirim sistemi yan etkileridir. Semaglutide'nin yaygın GI yan etkileri arasında mide bulantısı, ishal, kusma, kabızlık, karın ağrısı ve baş ağrısı bulunur. Çalışmalar, semaglutidin 1 haftalık titrasyon dozlarında bile mide bulantısı insidansının belirgin şekilde arttığını (hastaların %36 ila %44'ü mide bulantısı bildirdi) ortaya koymuştur. Benzer şekilde, semaglutidin neden olduğu mide bulantısı semptomlarını hafifletmek için fentermin-topiramattın talebinin arttığına dair yeni raporlar da ortaya çıkmıştır (Tariq ve ark., 2022; Osei ve ark., 2024).

Ancak, çevrimiçi tartışma forumlarını inceledikten sonra, gastrointestinal yan etkiler, diğer yan etkiler ve hatta semaglutidin kesilmesinden sonra kilo alımı ile ilgili aşılmaz sorunlar ve şikayetler de kullanıcılar tarafından sıklıkla anlatılmakta ve tartışılmaktadır. Tedaviye başlamadan önce bu durumların ciddiyetini bilmek zordur. Bir başka kilo kaybı markalı ilaç olan fentermin, geçtiğimiz yıl içinde hızla popülerlik kazanmıştır. Kalp sorunlarına yol açtığı yaygın olarak bilinmesine rağmen, yine de dünyada en çok reçete edilen kilo verme ilacı haline gelmiştir. Bu nedenle, kullanım belgeleri

de, bu kilo verme ilaçlarının kullanımını düzenli olarak izlemekle birlikte, tedavi ile ilgili sorular ve yan etki açıklamalarını mümkün olduğunca belgelemek suretiyle değerlendirilmelidir (Wharton ve ark., 2025; Butuca ve ark., 2024) .

4. KİLO VERME TEDAVİSİNDE ETİK HUSUSLAR

Modern toplum, kilo verme ve ince vücutlara karşı giderek artan bir takıntıya sahiptir. İnce bir vücuda sahip olma arzusu, insanları kilo verme umuduyla birçok türde özel diyet, hap ve diğer tedavileri satın almaya teşvik etmiştir. Sonuç olarak, obezite tedavisi endüstrisi milyarlarca dolarlık bir endüstri haline gelmiştir. Sağlık uzmanının onayı olmadan kilo verme diyetleri veya hapları satın almak tavsiye edilmez ve kaçınılmalıdır. Ticari olarak hazırlanan çoğu kilo verme diyeti tıbbi açıdan sağlamdır. Ancak, kilo verme hapları mucizevi güçlere veya garantilere sahip gibi görünüyorsa, tüketici kilo verme tedavisi için başka yerlere bakmayı düşünmelidir (Neff ve Kushner, 2010).

Çoğu aşırı kilolu ve obez birey, düşük kalorili bir diyet ve sıkı bir egzersiz programına uymakta zorluk çeker. Bununla birlikte, bazıları iştahlarını kontrol altına alır ve bazıları da güçlü motivasyonla aşırı egzersiz yapar. Küçük bir yüzde bu yöntemlerle kilo verebilir. Ancak çoğunluk, bu tedavilere uymak ve kaybettikleri kiloları geri almak için gerekli özveriye sahip değildir. Kilo vermeye çalışmaktan yorulan, aşırı kilolu ve diyet yapmayanlar için geriye sadece ameliyat kalır (Bapatla, 2018). Daha önce başarısız olan diyet yapanların zayıflamış vücutlarını korumalarına yardımcı olabilecek en yeni obezite ilaçları da kusursuz değildir ve kendi tehlikelerini barındırır.

Yemeyi kontrol etmeye ve kilo alımını durdurmaya yardımcı olmak için ilaç kullanımı yeni bir şey değildir. 1930'larda amfetaminler ilk kez popüler ve etkili ilaçlar haline geldi. Kısa vadede oldukça etkili olan amfetaminler, metabolizma hızını artırır ve iştahı bastırır, böylece birçok kişinin kilo vermesini sağlar. Ancak 1960'lardan itibaren bu ilaçlar, kalp düzensizliklerinden ciddi nörolojik etkilere kadar ciddi yan etkilere neden olduğu için kötü bir şöhret kazandı. 1970'lerin sonunda popülerliklerini yitirdiler ve şu anda iştahı bastıran hiçbir ilaç bulunmamaktadır. Bununla birlikte, ilaçsız geçen otuz yıl, ülkenin bel çevresini zayıf tutmaya yetmedi. Obeziteyle mücadele ilaçları, 1990'larda, orijinal kilo verme planını ilaç olarak yapılandırılabilir hale getirmek için değiştirilerek yeniden popüler hale geldi. Fen-fen olarak bilinen fentermin ve fenfluramin, FDA tarafından onaylandı ve hızla yedinci en çok satan ilaç haline geldi. Ancak kısa süre sonra fen-fen'in kalp kapakçıklarına zarar verdiği öğrenildi ve bu da büyük çaplı geri çağırımlara ve yüz binlerce insanın ölümüne neden oldu (Klair ve ark., 2023).

5. SONUÇ

Diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kalp hastalığı, felç, belirli kanser türleri, obstrüktif uyku apnesi ve düşük yaşam kalitesi gibi aşırı kilo veya obezitenin ciddi sonuçları konusunda halkın farkındalığı artmasına rağmen, Amerika ve dünya genelinde obezite oranları istikrarlı bir şekilde artmaya devam etmektedir. 2013 yılında, Amerikan Tıp Birliği obeziteyi resmi olarak bir hastalık olarak sınıflandırmış ve bu da etkili tedavi seçeneklerinin araştırılmasına yol açmıştır. Son birkaç yılda, obezite salgınıyla mücadele etmek için kilo ile ilgili çeşitli ilaçlar geliştirilmiştir. Ancak, obezite salgınıyla mücadeleye yönelik farmakoterapinin son zamanlarda gelişmesine rağmen, bu ilaçların insan vücudu üzerindeki uzun vadeli etkilerini ele alan önemli bir literatür bulunmamaktadır. Bu nedenle, şu anda araştırmacılar ve klinisyenler yalnızca ön klinik denemelerden elde edilen bilgileri karşılaştırabilmektedir. Bu arada, FDA şu anda kilo verme tedavilerinin pazarlama öncesi ve pazarlama sonrası değerlendirmelerine ilişkin daha katı kuralları yayınlama sürecindedir (Bapatla, 2018).

Yıllarca yeni bir farmakoterapi geliştirilmedikten sonra, obezite için dört yeni ilaç, liraglutide, lorcaserin, PHEN/TPM ER ve NB, yakın zamanda FDA tarafından onaylanmıştır. Farmakoterapi

seçimi, hasta motivasyonuna dayalı yaşam tarzı değişiklik programı ile kişiselleştirilmelidir. Bir dizi çalışma, bu ilaçların yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte kullanıldığında, sadece yaşam tarzı değişikliklerinden daha üstün olduğunu göstermektedir. Ancak, hangi ilaçların birinci basamak tedavi olarak kullanılacağı konusunda tartışmalar bulunmaktadır. Klinisyenler, bu yeni farmakoterapiyi başlatırken hangi ilaçları reçete edecekleri konusunda endişe duymaktadırlar (Salari ve ark., 2021).

Kilo yönetimi ilaçları kilo verme hedeflerine ulaşmaya yardımcı olabilse de ilaç tedavisinin en büyük endişelerinden biri, obezite cerrahisi sonrası hastalar üzerinde uzun vadeli etkileridir. Bu farmakoterapi seçeneklerinin çoğunun merkezi sinir sistemi üzerinde yan etkileri vardır. Mevcut sınırlı verilere dayanarak, klinisyenler ve araştırmacılar, bu ilaçların uzun vadeli güvenliği hala belirsiz olduğundan, obezite farmakoterapisi için yeni ilaç sınıflarını onaylamakta sıklıkla tereddüt etmektedir. On yıllar boyunca, geçmişte kilo kaybı için kullanılan birçok ilaç ciddi yan etkilere neden olmuştur. Hem klinisyenler hem de hastalar, kilo yönetimi için onaylanan bu yeni ajanların çoğunun istenmeyen etkileri olabileceğinden korkmaktadır. Ancak, liraglutide, lorcaserin, PHEN/TPM ER ve NB adlı bu dört ilaç, gelecek nesiller için tedavi seçeneklerinin artırılmasına zemin hazırlayarak, toplumu dünya çapında obezite prevalansının azaltılmasına bir adım daha yaklaştırmaktadır. Obezite tedavisi için son zamanlarda piyasaya çıkan bu ilaçlar heyecan verici olsa da uzun vadeli dozaj, etkinlik ve yan etkiler hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Alfaris, N., Alqahtani, A. M., Alamuddin, N., & Rigas, G. (2023). Global impact of obesity. *Gastroenterology Clinics*, 52(2), 277-293.
- Alkhatib, A., Nnyanzi, L. A., Mujuni, B., Amany, G., & Ibingira, C. (2021). Preventing multimorbidity with lifestyle interventions in Sub-Saharan Africa: a new challenge for public health in low and middle-income countries. *International journal of environmental research and public health*, 18(23), 12449.
- Almarshad, F. (2019). Short-term monotherapy with Liraglutide for weight management: A case study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(5), 1804-1806.
- Bapatla, N. (2018). An evaluation and comparison of current FDA-approved treatments for obesity (Doctoral dissertation).
- Besag, F. M., Vasey, M. J., & Chin, R. F. (2024). Evaluating fenfluramine hydrochloride as an oral solution for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Expert review of neurotherapeutics*, 24(3), 235-249.
- Blanck, H. M., Khan, L. K., & Serdula, M. K. (2004). Diet and physical activity behavior among users of prescription weight loss medications. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 1(1), 17.
- Blüher, M., Aras, M., Aronne, L. J., Batterham, R. L., Giorgino, F., Ji, L., ... & Wilding, J. P. (2023). New insights into the treatment of obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 25(8), 2058-2072.
- Boer, G. A., Hay, D. L., & Tups, A. (2023). Obesity pharmacotherapy: incretin action in the central nervous system. *Trends in Pharmacological Sciences*, 44(1), 50-63.
- Bonora, E., Frias, J. P., Tinahones, F. J., Van, J., Malik, R. E., Yu, Z., ... & Cox, D. A. (2021). Effect of dulaglutide 3.0 and 4.5 mg on weight in patients with type 2 diabetes: exploratory analyses of AWARD-11. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(10), 2242-2250.
- Bramante, C. T., Raatz, S., Bomberg, E. M., Oberle, M. M., & Ryder, J. R. (2020). Cardiovascular risks and benefits of medications used for weight loss. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 883.
- Butuca, A., Dobrea, C. M., Arseniu, A. M., Frum, A., Chis, A. A., Rus, L. L., ... & Vonica-Tincu, A. L. (2024). An assessment of semaglutide safety based on real world data: from popularity to spontaneous reporting in Eudravigilance database. *Biomedicines*, 12(5), 1124.
- Carbone, F., Després, J. P., Ioannidis, J. P., Neeland, I. J., Garruti, G., Busetto, L., ... & Montecucco, F. (2025). Bridging the gap in obesity research: A consensus statement from the European Society for Clinical Investigation. *European Journal of Clinical Investigation*, e70059.
- Chiappini, S., Vickers-Smith, R., Harris, D., Papanti Pelletier, G. D., Corkery, J. M., Guirguis, A., ... & Schifano, F. (2023). Is there a risk for semaglutide misuse? Focus on the Food and Drug Administration's FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) pharmacovigilance dataset. *Pharmaceuticals*, 16(7), 994.
- Cui, L., Chen, Z., Zeng, F., Jiang, X., Han, X., Yuan, X., ... & Yu, B. (2023). Impact of sex on treatment-related adverse effects and prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *BMC cancer*, 23(1), 1146.
- Dai, J. W., Lin, Y., Li, X. W., Tseng, C. J., Tsai, M. L., Yang, N. I., ... & Chen, T. H. (2024). Comparative cardiovascular and renal outcomes of Liraglutide versus Dulaglutide in Asian type 2 diabetes patients. *Scientific Reports*, 14(1), 27491.

- Deng, M., Tang, F., & Zhu, Z. (2025). Altered cognitive function in obese patients: relationship to gut flora. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 480(6), 3553-3567.
- Drucker, D. J. (2025). GLP-1-based therapies for diabetes, obesity and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1-20.
- Elmaleh-Sachs, A., Schwartz, J. L., Bramante, C. T., Nicklas, J. M., Gudzone, K. A., & Jay, M. (2023). Obesity management in adults: a review. *Jama*, 330(20), 2000-2015.
- Evans, M., Evans, W., Godbeer, F., Edgar, L., Spaepen, E., & Davies, A. L. (2025). Analysis of Tirzepatide Acquisition Costs and Weight Reduction Outcomes in the United Kingdom: Insights from the SURMOUNT-1 Study. *Advances in Therapy*, 1-12.
- Feng, X., Lin, Y., Zhuo, S., Dong, Z., Shao, C., Ye, J., & Zhong, B. (2023). Treatment of obesity and metabolic-associated fatty liver disease with a diet or orlistat: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 117(4), 691-700.
- Ferdinand, K. C., Dunn, J., Nicolay, C., Sam, F., Blue, E. K., & Wang, H. (2023). Weight-dependent and weight-independent effects of dulaglutide on blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 22(1), 49.
- Gao, X., Hua, X., Wang, X., Xu, W., Zhang, Y., Shi, C., & Gu, M. (2022). Efficacy and safety of semaglutide on weight loss in obese or overweight patients without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in pharmacology*, 13, 935823.
- Garvey, W. T., Batterham, R. L., Bhatta, M., Buscemi, S., Christensen, L. N., Frias, J. P., ... & STEP 5 Study Group. (2022). Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nature medicine*, 28(10), 2083-2091.
- Gasoyan, H., Pfoh, E. R., Schulte, R., Le, P., Butsch, W. S., & Rothberg, M. B. (2024). One-year weight reduction with semaglutide or liraglutide in clinical practice. *JAMA Network Open*, 7(9), e2433326-e2433326.
- Ghusn, W., De la Rosa, A., Sacoto, D., Cifuentes, L., Campos, A., Feris, F., ... & Acosta, A. (2022). Weight loss outcomes associated with semaglutide treatment for patients with overweight or obesity. *JAMA Network Open*, 5(9), e2231982-e2231982.
- Gigliotti, B. J., Brooks, J. A., & Wirth, L. J. (2024). Fundamentals and recent advances in the evaluation and management of medullary thyroid carcinoma. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 592, 112295.
- Graabæk, T., Nguyen, N. T., Sørensen, M. S., & Lundby, C. (2025). 'This Is My Decision': A Qualitative Study of Individuals' Perspectives on Use of Semaglutide for Weight Loss. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 137(1), e70069.
- Gurung, T., Shyangdan, D. S., O'Hare, J. P., & Waugh, N. (2015). A novel, long-acting glucagon-like peptide receptor-agonist: dulaglutide. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 363-386.
- Gudzone, K. A., & Kushner, R. F. (2024). Medications for obesity: a review. *Jama*, 332(7), 571-584.
- Holmbäck, U., Grudén, S., Litorp, H., Willhems, D., Kuusk, S., Alderborn, G., ... & Forslund, A. (2022). Effects of a novel weight-loss combination product containing orlistat and acarbose on obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Obesity*, 30(11), 2222-2232.
- Huber, N., Korhonen, S., Hoffmann, D., Leskelä, S., Rostalski, H., Remes, A. M., ... & Haapasalo, A. (2022). Deficient neurotransmitter systems and synaptic function in frontotemporal lobar

degeneration—Insights into disease mechanisms and current therapeutic approaches. *Molecular psychiatry*, 27(3), 1300-1309.

- Huo, G. W., Zhu, F. Y., Zuo, R., Song, Y., Chen, W. D., Chen, W. M., ... & Chen, P. (2021). The incidence of gastrointestinal adverse events in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with PD-1 inhibitors: a meta-analysis. *Translational Cancer Research*, 10(7), 3389.
- Ioannides-Demos, L. L., Piccenna, L., & McNeil, J. J. (2011). Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *Journal of obesity*, 2011(1), 179674.
- Jackson, D. J., Heaney, L. G., Humbert, M., Kent, B. D., Shavit, A., Hiljemark, L., ... & Harrison, T. (2024). Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *The Lancet*, 403(10423), 271-281.
- Jensen, T. L., Brønden, A., Karstoft, K., Sonne, D. P., & Christensen, M. B. (2024). The body weight reducing effects of tirzepatide in people with and without type 2 diabetes: a review on efficacy and adverse effects. *Patient preference and adherence*, 373-382.
- Kalland, M. E., Pose-Boirazian, T., Palomo, G. M., Naumann-Winter, F., Costa, E., Matusevicius, D., ... & Mariz, S. (2024). Advancing rare disease treatment: EMA's decade-long insights into engineered adoptive cell therapy for rare cancers and orphan designation. *Gene Therapy*, 31(7), 366-377.
- Kim, M. J., Kim, H. S., Cho, Y. K., Jung, C. H., & Lee, W. J. (2024). One-year Efficacy and Safety of Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Study of Asian Patients. *Clinical Therapeutics*, 46(9), 683-688.
- Klair, N., Patel, U., Saxena, A., Patel, D., Ayesha, I. E., Monson, N. R., & Ramphall, S. (2023). What is best for weight loss? A comparative review of the safety and efficacy of bariatric surgery versus glucagon-like peptide-1 analogue. *Cureus*, 15(9).
- Kosiborod, M. N., Petrie, M. C., Borlaug, B. A., Butler, J., Davies, M. J., Hovingh, G. K., ... & Shah, S. J. (2024). Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 390(15), 1394-1407.
- Liu, J., Lu, W., Wu, H., Yan, Z., Liu, Y., Tang, C., ... & Jiang, N. (2025). Rational design of dual-agonist peptides targeting GLP-1 and NPY2 receptors for regulating glucose homeostasis and body weight with minimal nausea and emesis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 287, 117320.
- Lupianez-Merly, C., Dilmaghani, S., Vosoughi, K., & Camilleri, M. (2024). Pharmacologic management of obesity-updates on approved medications, indications and risks. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 59(4), 475-491.
- Meng, X., Du, H., Li, D., Guo, Y., Luo, P., Pan, L., ... & Yu, X. (2025). Risk Factors, Pathological Changes, and Potential Treatment of Diabetes-Associated Cognitive Dysfunction. *Journal of Diabetes*, 17(4), e70089.
- Moore, P. W., Malone, K., VanValkenburg, D., Rando, L. L., Williams, B. C., Matejowsky, H. G., ... & Kaye, A. D. (2023). GLP-1 agonists for weight loss: pharmacology and clinical implications. *Advances in therapy*, 40(3), 723-742.
- Nasir, M., Dejene, K., Bedru, M., & Markos, S. (2025). Percutaneous atrial septal defect closure in limited-resource setting: a decade-long experience from Ethiopia. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 12, 1550693.

- Neff, L. M., & Kushner, R. F. (2010). Emerging role of GLP-1 receptor agonists in the treatment of obesity. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 263-273.
- Nicholls, S. J., Ni, W., Rhodes, G. M., Nissen, S. E., Navar, A. M., Michael, L. F., ... & Krege, J. H. (2025). Oral muvalaplin for lowering of lipoprotein (a): a randomized clinical trial. *Jama*, 333(3), 222-231.
- Osei, S. P., Akomaning, E., Florut, T. F., Sodhi, M., Lacy, B. E., Aldhaleei, W. A., & Bhagavathula, A. S. (2024). Gastrointestinal Safety Assessment of GLP-1 Receptor Agonists in the US: A Real-World Adverse Events Analysis from the FAERS Database. *Diagnostics*, 14(24), 2829.
- Ostrominski, J. W., Ortega-Montiel, J., Tesfaye, H., Alix, C., DiCesare, E., Cromer, S. J., ... & Patorno, E. (2025). Trends in Utilization of Glucose-and Weight-Lowering Medications After Tirzepatide Approval in the United States: A Population-Based Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 178(5), 620-633.
- Peng, R. Y., Hu, M. Y., Xu, H. X., Wang, W. J., Yin, Z. P., Chen, J. G., & Zhang, Q. F. (2025). The inhibition of baicalein on pancreatic lipase investigated in vitro and in vivo. *JSFA Reports*, 5(1), 27-35.
- Pires, B., Rosendo, L. M., Brinca, A. T., Simão, A. Y., Barroso, M., Rosado, T., & Gallardo, E. (2023). The therapeutic potential of amphetamine-like psychostimulants. *Life*, 13(11), 2180.
- Prasad-Reddy, L., & Isaacs, D. (2015). A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs in context*, 4, 212283.
- Rosenblum, H. G., Gee, J., Liu, R., Marquez, P. L., Zhang, B., Strid, P., ... & Shay, D. K. (2022). Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(6), 802-812.
- Ryan, D., & Acosta, A. (2015). GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond. *Obesity*, 23(6), 1119-1129.
- Salari, N., Jafari, S., Darvishi, N., Valipour, E., Mohammadi, M., Mansouri, K., & Shohaimi, S. (2021). RETRACTED ARTICLE: The best drug supplement for obesity treatment: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13(1), 110.
- Santana, L. M. (2024). Towards Uncharted Territories: High-Performance and High-Bandwidth Ringamp-based Delta-Sigma ADCs.
- Sazali, A., Shahar, S., Haron, H., Rajab, N. F., Mazri, F. H., Ooi, T. C., & Rivan, N. F. M. (2025). Insights into salt perception and cognitive impairment among middle-aged and older adults: a scoping review. *BMC Public Health*, 25(1), 728.
- Schneeberger, M., Brice, N. L., Pellegrino, K., Parolari, L., Shaked, J. T., Page, K. J., ... & Friedman, J. M. (2022). Pharmacological targeting of glutamatergic neurons within the brainstem for weight reduction. *Nature Metabolism*, 4(11), 1495-1513.
- Sherwin, M., Hamburger, J., Katz, D., & DeMaria Jr, S. (2023). Influence of semaglutide use on the presence of residual gastric solids on gastric ultrasound: a prospective observational study in volunteers without obesity recently started on semaglutide. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 70(8), 1300-1306.
- Singh, G., Krauthamer, M., & Bjälme-Evans, M. (2022). Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *Journal of Investigative Medicine*, 70(1), 5-13.

- Sztanek, F., Tóth, L. I., Pető, A., Hernyák, M., Diószegi, Á., & Harangi, M. (2024). New Developments in Pharmacological Treatment of Obesity and Type 2 Diabetes—Beyond and within GLP-1 Receptor Agonists. *Biomedicines*, 12(6), 1320.
- Taieb, J., Fakih, M., Liposits, G., Prager, G. W., Van Cutsem, E., Ciardiello, F., ... & André, T. (2025). Pooled safety analysis of two phase 3 studies investigating trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer. *Frontiers in Oncology*, 14, 1506075.
- Tamayo-Trujillo, R., Ruiz-Pozo, V. A., Cadena-Ullauri, S., Guevara-Ramírez, P., Paz-Cruz, E., Zambrano-Villacres, R., ... & Zambrano, A. K. (2024). Molecular mechanisms of semaglutide and liraglutide as a therapeutic option for obesity. *Frontiers in nutrition*, 11, 1398059.
- Tariq, M. A., Amin, H., Shurjeel, Q., Gang, A., & Mohiuddin, A. (2022). Gastrointestinal adverse events of semaglutide in patients with overweight or obesity. *European Journal of Internal Medicine*, 106, 138-139.
- Tchang, B. G., Aras, M., Kumar, R. B., & Aronne, L. J. (2024). Pharmacologic treatment of overweight and obesity in adults. *Endotext* [Internet].
- Tzoulis, P., Batavanis, M., & Baldeweg, S. (2024). A real-world study of the effectiveness and safety of semaglutide for weight loss. *Cureus*, 16(5).
- Uuh Narvaez, J. J., Chan Zapata, I., & Segura Campos, M. R. (2025). Combined Potential of Orlistat with Natural Sources and Their Bioactive Compounds Against Obesity: A Review. *Molecules*, 30(11), 2392.
- Wan, J., Ferrari, C., & Tadros, M. (2024). GLP-1RA essentials in gastroenterology: side effect management, precautions for endoscopy and applications for gastrointestinal disease treatment. *Gastroenterology Insights*, 15(1), 191-212.
- Wang, W., Yan, X., Cheng, Z., Zhang, Q., Wang, R., Deng, Y., ... & Zhu, D. (2023). Efficacy and safety of adding once-weekly dulaglutide to basal insulin for inadequately controlled type 2 diabetes in Chinese patients (AWARD-CHN3): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 25(12), 3690-3699.
- Wharton, S., le Roux, C. W., Kosiborod, M. N., Platz, E., Brueckmann, M., Jastreboff, A. M., ... & SYNCHRONIZE-1 and-2 trial committees and investigators. (2025). Survodutide for treatment of obesity: rationale and design of two randomized phase 3 clinical trials (SYNCHRONIZE™-1 and-2). *Obesity*, 33(1), 67-77.
- Valsecchi, A. A., Pisegna, S., Antonuzzo, A., Arpino, G., Bianchini, G., Biganzoli, L., ... & Santini, D. (2025). Delphi consensus on the management of adverse events in patients with metastatic triple-negative breast cancer treated with sacituzumab govitecan. *The Oncologist*, 30(5), oyaf088.
- Vedrenne-Gutiérrez, F., Yu, S., Olivé-Madrigal, A., & Fuchs-Tarlovsky, V. (2024). Methylphenidate can help reduce weight, appetite, and food intake—a narrative review of adults' anthropometric changes and feeding behaviors. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1497772.
- Villanueva, V., Soto-Insuga, V., Smeyers, P., Aledo-Serrano, Á., Sánchez-Carpintero, R., García-Peñas, J., & Gil-Nagel, A. (2025). Expert-Agreed Practical Recommendations on the Use of Fenfluramine in Developmental and Epileptic Encephalopathies Based on Clinical Experience and Literature Review. *Neurology and Therapy*, 1-19.
- Yang, Q., Wang, J., Wang, M., Zhang, S., & He, Q. Q. (2024). Stratified analysis of the association between anti-obesity medications and digestive adverse events: a real-world study based on

the FDA adverse event reporting system database. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 25(1), 64.

- Yazawa, R., Ishida, M., Balavarca, Y., & Hennige, A. M. (2023). A randomized phase I study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BI 456906, a dual glucagon receptor/glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in healthy Japanese men with overweight/obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 25(7), 1973-1984.
- Zhang, Z., Zhang, Q., Tan, Y., Chen, Y., Zhou, X., Liu, S., & Yu, J. (2023). GLP-1RAs caused gastrointestinal adverse reactions of drug withdrawal: a system review and network meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1149328.
- Zhu, X., Fowler, M. J., Wells, Q. S., Stafford, J. M., & Gannon, M. (2024). Predicting responsiveness to GLP-1 pathway drugs using real-world data. *BMC Endocrine Disorders*, 24(1), 269.

BÖLÜM 3

TIBBİ ARAŞTIRMALARDA TEKRAR EDEN ÖLÇÜMLER¹

Özkan GÖRGÜLÜ²

¹ Bu çalışma Tekrar Eden Ölçümlü Deneme Desenleri isimli Yüksek Lisans tezinden üretilmiştir. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2002. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Suat ŞAHİNLER

² Prof. Dr. Özkan GÖRGÜLÜ, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, ozkangorgulu@gmail.com, Orcid no: 0000-0002-6802-4450

1. GİRİŞ

Tıbbi araştırmalarda birçok süreç zaman içinde değişim gösterir ve bu değişimi anlamak, tedavi etkilerini değerlendirmek veya fizyolojik yanıtın dinamiğini modellemek için aynı bireylerden birden fazla ölçüm almak gerekir. Aynı deneme ünitesinden (hasta, hayvan, deney birimi vb.) farklı zamanlarda veya farklı koşullar altında elde edilen bu ardışık gözlemler tekrar eden ölçümler (repeated measurements) olarak adlandırılır. Klinik çalışmalarda kan basıncı ve glukoz düzeylerinin tedavi öncesi–sonrası takibi, nörolojik hastalarda ilaç dozlarının motor fonksiyon skorlarına etkisinin çok zamanlı izlenmesi, metabolik sendrom çalışmalarında periyodik biyokimyasal ölçümler veya hayvan deneylerinde büyüme eğrileri tekrar eden ölçümlere tipik örneklerdir.

Tekrar eden ölçümlerin ayırt edici özelliği, gözlemlerin bağımsız olmaması, yani aynı bireyden alınan ölçümlerin aralarında belirli bir korelasyon yapısının bulunmasıdır. Bu bağımlı yapı, klasik tek değişkenli analiz yöntemlerinin varsayımlarına uymaz; bu nedenle özel istatistiksel modeller, varyans-kovaryans yapılarını tanımlayan matrisler ve çok değişkenli analiz yaklaşımları gerektirir.

Tekrar eden ölçümlü tasarımlar, tıp, psikiyatri, eczacılık, biyoloji, ziraat ve sosyal bilimler gibi pek çok disiplin tarafından kullanılmaktadır. Kullanıldığı bu bilim dallarında ve değişik literatürlerde tekrar eden ölçümlü deneme desenleri farklı isimlerle anılmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılanları, ilişkili model (related samples), eşlenmiş model (Matched samples), uzun süreli çalışmalar (longitudinal studies), denek içi deneme düzenleri (within-subject designs) şeklindedir (Minke, 1997; Dytham, 2000; Schaalje vd., 1991; Lindsey, 1994).

Tekrar eden ölçümlü deneme desenlerinin kurulum aşamasında ve deneme boyunca dikkat edilecek hususlar aşağıdaki şekilde sıralanmıştır (Toothaker, 1986; Demirhan, 1990; Sümbüloğlu ve Sümbüloğlu, 2000).

1-Denemede kullanılan deneme ünitelerinin tamamı, tekrar eden ölçüm içeren faktörün (bağımlı değişken) tüm seviyelerinde denemeye alınmalıdır.

2-Deneme üniteleri üzerinden alınan ölçümler, bir tartım veya ölçüm sonucunda elde edilmiş olan sürekli değerler olmalıdır.

3-Tekrar eden ölçüm içeren faktörün seviyesi en az iki ve daha fazla olmalıdır.

4-Tekrar eden ölçüm içeren faktörün seviyeleri eşit aralıklı tutulmaya çalışılmalıdır.

5-Denemede kullanılan deneme üniteleri tamamen rasgele seçilmeli ve bağımsız olmalıdır.

Tekrar eden ölçümlü deneme desenlerinde gözlemlerin alındığı deneme üniteleri aynı olduğundan gözlemler bağımlıdır. Aynı bireyde yapılan gözlemler biyolojik olarak ilişkilidir; bu nedenle gözlem hata terimleri arasında belirli bir korelasyon vardır. Bu korelasyon, ölçümlerin zaman içindeki yönelimlerini, artış–azalış eğilimlerini ve varyansın muamele seviyelerine göre değişimini etkiler.

Dolayısıyla tekrar eden ölçümlü veri setlerinde:

1. Varyanslar genellikle eşit değildir.
2. Korelasyon sabit değildir; zamana yakın ölçümler daha yüksek korelasyon gösterir.
3. Ölçümler normal dağılmayabilir veya varyanslar zamanla artabilir.
4. Aynı bireyden elde edilen ölçümlerde doğrudan karşılaştırma yapıldığında bağımlılık göz ardı edilirse Type I hata artar.

Bu nedenle analizlerde uygun varyans-kovaryans yapısının tanımlanması kritik önem taşır.

Tekrar eden ölçümlerin en temel bileşeni, ölçümlerin hata yapısının özetlendiği varyans–kovaryans matrisi Σ 'dır:

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} & \cdots & \sigma_{1p} \\ \sigma_{21} & \sigma_2^2 & \cdots & \sigma_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{p1} & \sigma_{p2} & \cdots & \sigma_p^2 \end{pmatrix}$$

Bu matrisin yapısı araştırmanın istatistiksel yöntemini belirler.

- Sphericity varsayımı ($\varepsilon = 1$): Varyans ve kovaryansların tüm seviyelerde eşit olması.
- Komple homojenlik: Varyansların eşit, kovaryansların eşit olması.
- Heterojen yapı: Varyans ve kovaryansların zamanla değişmesi.
- Otokorelasyon yapıları: AR(1), ARMA, Toeplitz modelleri.

Varyans–kovaryans matrisinin köşegen elemanları her bir zaman noktasındaki varyansları, köşegen dışı elemanları ise iki zaman noktası arasındaki kovaryansları temsil eder.

Yani:

- σ_1^2 : 1. zaman ölçümünün varyansı
- σ_{12} : 1. ve 2. zaman ölçümleri arasındaki kovaryans
- σ_{1p} : 1. ve p. zaman ölçümü arasındaki kovaryans

Bu yapı, tekrar eden ölçümlerin içsel bağımlılığını yakalayan en kritik bileşendir.

Tekrar eden ölçümlü deneme desenlerinin temel varsayımı, ölçümlerin eşit varyansa ve eşit kovaryansa sahip olmasıdır.

Bu varsayım sphericity (küresellik) veya compound symmetry olarak bilinir.

Eğer bu varsayım sağlanmazsa:

- F istatistikleri yanıltıcı olur,
- Type I hata oranı artar,
- Sonuçlar geçerliliğini yitirir.

Bu yüzden, varyans–kovaryans matrisinin yapısı analiz yönteminin seçiminde belirleyicidir.

Tekrar eden ölçümlü denemelerin diğer denemelere nazaran oldukça önemli avantajları vardır. Bilimsel araştırmalarda deneme üniteleri, istatistiksel kitlenin birimlerini oluştururlar. Tekrar eden ölçümlü denemelerde farklı muameleler boyunca aynı deneme üniteleri kullanıldığından, daha az deneme ünitesine ihtiyaç duyulur ve muamele sayısı yada ölçüm yapılan periyot sayısı, ihtiyaç duyulan deneme ünitesi sayısına etki etmemektedir. Bu da araştırmacılara zaman, işgücü ve ekonomik olarak daha etkili bir kullanım sağlamaktadır.

Deneme ünitelerini canlı materyalin oluşturduğu biyolojik çalışmalarda, kullanılan materyalin homojen olmasına dikkat edilir. Fakat deneme üniteleri ne kadar homojen seçilirse seçilsin, canlıların genetik yapılarından, psikolojik durumlarından kaynaklanan bireysel farklılık bu ölçülen performanslar üzerinde etkili olmaktadır. Kontrol altına alınamayan bu etkiler hata olarak değerlendirilmekte ve hataya dahil edilmektedir. Tekrar eden ölçümlü denemelerde ise ölçümler aynı deneme ünitelerinden alındığından, deneme ünitelerinin sebep olduğu varyansın modele dahil

edilmesiyle modeldeki hata terimi küçültülmüş ve daha doğru tahminler yapılmış olur (Minke, 1997; Everitt, 1994; Runyon vd., 2000).

Tekrar eden ölçümlü denemelerin bu avantajlarının yanında bazı dezavantajları da mevcuttur. Özellikle denemelerde aynı deneme birimlerine, farklı muameleler uygulanacağı zaman aktarım etkisi ve gizli etki olmak üzere iki olumsuz etki ortaya çıkmaktadır. Bu etkilerden aktarım etkisi (carry-over effect): Denemede aynı bireylere farklı zamanlarda, farklı muameleler uygulandığında muamelelerin etkilerinin birbirinden ayırlanamaması, yani bir önceki muamelenin etkisinin bir sonraki muameleye karışmasıdır. Gizli etki (latent effect) ise: Ardışık periyotlarda farklı muameleler uygulandığı zaman, bu iki muamele arasındaki interaksyondur (Everitt, 1994; Kinnear ve Gray, 1994; Minke, 1997; Maxwell ve Delaney, 1990).

Bu olumsuz etkiler deneme periyotları arasındaki mesafenin uygun bir şekilde ayarlanması veya muamelelerin uygulanış sırasının rasgele belirlenmesi ile azaltılabilir (Everitt, 1994). Bu tip olumsuz etkileri gidermek amacıyla geliştirilmiş değişik deneme düzenleri mevcuttur. Bunlardan birkaçı şöyledir, Cross-over deneme deseni, Change-over deneme deseni, Switch back deneme deseni, Reversal deneme deseni.

Bu bölümde; tek faktörlü, iki faktörlü ve üç faktörlü tekrar eden ölçümlü deneme desenleri kapsamlı biçimde ele alınmıştır.

2. Tıbbi Araştırmalarda Tekrar Eden Ölçümlerin Kullanım Alanları

Tıbbi araştırmalarda klinik süreçlerin büyük bölümü zamana dayalı bir dinamik sergilediği için, aynı bireyden farklı zamanlarda veya değişen klinik koşullar altında ölçüm almak çoğu çalışmanın doğal bir parçasıdır. Hastalıkların ilerleyici veya dalgalı seyri, tedaviye yanıtın zaman içerisinde değişiklik göstermesi ve biyobelirteç düzeylerinin fizyolojik süreçlere bağlı olarak farklılaşması gibi nedenler, tekrar eden ölçümlerin tıp alanında yaygın şekilde kullanılmasını gerekli kılmaktadır. Tekrar eden ölçümler, klinisyen ve araştırmacıya yalnızca belirli bir zaman noktasındaki durumu değil, hastanın tedavi sürecindeki eğilimini, iyileşmenin hızını veya bozulmanın derecesini gösteren daha kapsamlı bir bakış açısı sunar. Bu nedenle tekrar eden ölçümlere dayalı istatistiksel yöntemler, modern tıp araştırmalarında hastalık seyri, tedavi etkinliği ve fizyolojik değişimlerin değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir metodolojik araç hâline gelmiştir.

İlaç ve tedavi araştırmalarında tekrar eden ölçümler özellikle kritik bir rol oynar. Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi veya onkolojik tedaviler gibi kronik hastalıkların yönetiminde tedavi etkisi tek bir ölçüm üzerinden değil, tedavinin başlangıcından itibaren belirli aralıklarla yapılan ölçümler aracılığıyla değerlendirilir. Böylece yalnızca tedavinin etkili olup olmadığı değil, etkinin hangi zaman noktasında başladığı, zaman içinde nasıl ilerlediği ve sürdürülebilirliğinin ne düzeyde olduğu gibi daha ayrıntılı klinik sorulara yanıt sağlanır. Bu yaklaşım, tedaviler arasındaki farkın dinamik bir süreç içerisinde incelenmesine olanak verdiği için özellikle randomize kontrollü klinik çalışmalarda yaygın olarak tercih edilmektedir.

Kronik hastalıkların doğal seyir çalışmalarında da tekrar eden ölçümlerin kullanımı oldukça önemlidir. Örneğin romatoid artrit, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı veya kalp yetmezliği gibi progresif hastalıklarda hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite veya biyobelirteç düzeyleri uzun süreli takipler ile değerlendirilir. Aynı hastadan düzenli aralıklarla elde edilen bu ölçümler, kişiye özgü değişim eğrilerinin modellenmesine ve hastalık ilerleyişinin farklı alt gruplarda farklılık gösterip göstermediğinin incelenmesine imkân tanır. Bu tür çalışmalar, klinik karar verme süreçlerinde hastalığın beklenen gidişatı hakkında öngörü geliştirilmesi açısından kritiktir.

Cerrahi ve yoğun bakım uygulamalarında ise fizyolojik parametreler çoğu zaman kısa aralıklarla yeniden ölçülür. Kardiyak cerrahi sırasında hemodinamik değerlerin dakikalar içinde değişmesi, sepsis gibi kritik durumlarda laktat düzeylerinin saatlik takibe alınması veya mekanik ventilasyon altındaki hastalarda oksijenlenme parametrelerinin sık aralıklarla izlenmesi, tekrar eden ölçümlere dayalı veri yapısının tipik örnekleridir. Bu tür veri setlerinde araştırmacının ilgisi yalnızca ortalama

düzeydeki değişiklikte değil, değişimin hızında, düzelmenin kesintiye uğrayıp uğramadığında veya belirli bir müdahalenin etkisinin zaman içinde farklı biçimlerde ortaya çıkıp çıkmadığındadır. Tekrar eden ölçümlü modeller, bu zaman duyarlı değişimleri yakalama ve klinik olarak anlamlı desenleri ortaya çıkarma konusunda güçlü bir analitik altyapı sunar.

Psikiyatri, nöropsikoloji ve nörogörüntüleme gibi davranışsal bilimlerle ilişkili alanlarda da tekrar eden ölçümler büyük önem taşır. Depresyon, anksiyete veya psikotik bozukluklarda kullanılan klinik ölçeklerin tedavi süresince çeşitli seanslarda tekrarlanması, bilişsel işlev testlerinin birden fazla kez uygulanması veya fMRI çalışmalarında katılımcıların farklı görev koşulları altında ölçüm vermesi, aynı birey üzerinde çoklu ölçümlerin elde edilmesiyle oluşan bağımlı veri yapısına örnektir. Bu yaklaşım sayesinde yalnızca ortalama tedavi etkisi değil, bireysel yanıt profilleri, erken veya geç yanıt veren hastaların özellikleri ve tedavinin farklı koşullarda nasıl bir etki ürettiği analiz edilebilir.

Rehabilitasyon ve fizyoterapi araştırmalarında da benzer şekilde fonksiyonel skorların, eklem hareket açıklıklarının, kas kuvvetinin veya yürüme performansının zaman içinde tekrar tekrar ölçülmesi, tedaviye yanıtın evrimini anlamada anahtar rol oynar. Özellikle inme sonrası rehabilitasyon çalışmalarında hastaların iyileşme eğrileri genellikle doğrusal olmayıp belirli dönemlerde hızlanma, yavaşlama veya plato davranışı gösterebilir. Tekrar eden ölçümlere dayalı modeller bu karmaşık değişim desenlerini yakalayabilir ve tedavinin hangi aşamada ne ölçüde etkili olduğunu ortaya çıkarabilir.

Çocuk sağlığı ve endokrinoloji alanında büyüme ve gelişim süreçlerinin değerlendirilmesi de tamamen tekrar eden ölçümlere dayanır. Aynı çocuğun boyu, kilosu, baş çevresi, pubertal evresi veya hormonal düzeyleri belirli periyotlarla ölçülerek büyüme eğrileri oluşturulur. Bu tür çalışmalar, bireyler arası değişkenliği kontrol ederek büyümenin kişiye özgü hızını ve farklı grupların büyüme paternlerini karşılaştırmayı mümkün kılar.

Bunun yanında, tanısal testlerin ve biyobelirteçlerin zaman içindeki duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirmeye yönelik çalışmalarda da tekrar eden ölçümler kritik rol oynar. Özellikle tümör belirteçleri, inflamatuvar markerlar veya kardiyak biyobelirteçler gibi zaman içinde değişiklik gösteren laboratuvar sonuçları, tedavi yanıtını değerlendirmede dinamik bilgi sağlar. Bu verilerin doğru analiz edilmesi, müdahalenin hangi zaman aralığında biyolojik etkisini gösterdiğini belirlemek açısından önemlidir.

Son olarak, halk sağlığı ve epidemiyoloji alanındaki uzun dönemli kohort çalışmaları da çoğunlukla tekrar eden ölçümlere dayalıdır. Toplumun belirli bir kesiminden yıllar boyunca toplanan metabolik risk faktörleri, davranışsal değişkenler veya yaşam kalitesi ölçümleri hem birey içindeki değişimleri hem de toplum düzeyindeki eğilimleri incelemeyi mümkün kılar. Bu yaklaşım, zaman içinde değişen risk faktörlerinin hastalık gelişimine olan etkilerini değerlendirirken daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlar.

Bu geniş kullanım alanları, tekrar eden ölçümlerin tıbbi araştırmalardaki önemini açıkça ortaya koymaktadır. Aynı bireyden elde edilen seri ölçümlerin bağımlı yapısı, klasik tek zamanlı analiz yöntemleriyle ele alındığında hata oranlarının artmasına ve yanlış çıkarımlara yol açabileceğinden, tekrar eden ölçümlere uygun istatistiksel modellerin kullanılması metodolojik bir zorunluluk hâline gelmiştir. Bu nedenle, modern tıp araştırmalarında tekrar eden ölçümlere dayalı yöntemler yalnızca tercih edilen değil, çoğu zaman bilimsel olarak gerekli olan analiz yaklaşımıdır.

3.Tek Faktörlü Tekrar Eden Ölçümlü Deneme Desenleri (Basit Tekrar Eden Ölçümlü Deneme Desenleri)

Tek faktörlü tekrar eden ölçümlü deneme deseni, tekrar eden ölçüm yöntemleri içinde en temel yapıya sahip tasarımdır. Bu desende yalnızca tek bir faktör bulunur ve tüm deneme üniteleri bu faktörün bütün seviyelerinde ölçülür; bu nedenle literatürde “basit tekrar eden ölçümlü deneme deseni” olarak da adlandırılır. Tekrar eden faktör çoğunlukla zamanın farklı noktalarını temsil etse de, farklı muamelelerin uygulanması veya aynı muamelenin değişik dozlarının kullanılması da mümkündür

(Toothaker, 1986). Yapısal açıdan her deneme ünitesinin tüm seviyelerde ölçüm verdiği bu düzen, tekerrürsüz tesadüf blokları planlarına benzer; burada deneme üniteleri blok işlevi görür. Faktör sabit, deneme üniteleri ise tesadüfi kabul edildiğinden model istatistiksel olarak karışık model (mixed model) niteliğindedir (Ferguson ve Takane, 1989). Tek faktörlü tekrar eden ölçümlü denemelerin ayırt edici özelliği, her deneğin kendi içinde zaman veya koşul boyunca izlenmesi ve böylece ölçümler arasında doğal bir bağımlılık yapısının oluşmasıdır. Bu bağımlılık, klasik bağımsız gruplar ANOVA'sının varsayımlarını geçersiz kıldığından, farklı ve özel analiz yaklaşımlarının kullanılmasını gerektirir.

Basit tekrar eden ölçümlü deneme desenlerine ait matematik model;

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{ij}$$

$$i=1,2,3,\dots,p \ ; \ j=1,2,3,\dots,r$$

şeklindedir (Everitt, 1994). Burada;

y_{ij} : i inci muamelenin uygulandığı j inci deneme ünitesine ait gözlem değeri.

μ : Populasyon ortalaması,

α_i : i inci muamelenin etkisi,

β_j : j inci deneme ünitesinin etkisi,

ε_{ij} : Tesadüfi hata olup, ortalaması sıfır ve varyansı σ^2 olan normal dağılış gösterir.

4. İki Faktörlü Tekrar Eden Ölçümlü Deneme Desenleri

Faktörlerden birinin seviyelerinde yer alan ölçümler farklı bireylerden, diğer faktörün seviyelerinde yer alan ölçümler ise aynı deneme ünitelerinden elde edildiğinde, seviyelerinde farklı deneme ünitelerine ait ölçüm içeren faktör denekler arası (Between subject factor) veya bağımsız faktör, seviyelerinde aynı deneme ünitelerine ait ölçümler içeren faktör ise denekler içi faktör (Within subject factor) veya bağımlı faktör olarak adlandırılır. Bu deneme desenleri uygulamada çok sık olarak kullanılır (Kinneer ve Gray, 1994; Minke, 1997).

Denemede iki farklı sınıflama söz konusudur. Deneme üniteleri denekler arası faktör (A) ile iç-içe (çapraz) sınıflanmışken, denekler içi faktör (B) ile düz sınıflanmışlardır. Denekler arası faktörün (A) seviyeleri altında farklı deneme üniteleri denemeye alınırken, denekler içi faktörün (B) değişik seviyelerinde aynı deneme üniteleri denemeye alınmıştır. Düz sınıflamanın iç-içe sınıflamadan olan en önemli farkı; iç-içe sınıflamada interaksiyon etkisi yoktur (Yıldız ve Bircan, 1994). Bu nedenle denekler arası faktör (A) ile deneme üniteleri arasında bir interaksiyon etkisinden bahsedilememektedir.

Deneme desenine ait matematik model, (Gill 1986; 1988; Timm, 1980 ve Daniel, 1995)'e göre aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \gamma_{(i)k} + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + \varepsilon_{(i)jk}$$

$$i=1,2,3,\dots,n \quad j=1,2,3,\dots,p \quad k=1,2,3,\dots,r \ (n.q)$$

Burada;

y_{ijk} : A faktörünün i inci seviyesi ile B faktörünün j inci seviyesinde yer alan k inci deneme ünitesine ait gözlem değeri.

μ : Populasyon ortalaması.

α_i : A faktörünün i inci seviyesinin etkisi.

β_j : B faktörünün j inci seviyesinin etkisi.

$\alpha\beta_{ij}$: A ve B faktörlerinin birlikte yapmış oldukları etki.

$\gamma_{(i)k}$: A faktörünün i inci seviyesi altındaki k ıncı deneme ünitesine ait etki (Hata 1). Bu etki A faktörünün aynı seviyesindeki deneme üniteleri arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır.

$\varepsilon_{(i)jk}$: Deneysel hata.

5. Tek Faktörü Tekrar Eden Üç Faktörlü Tekrar Eden Ölçümlü Deneme Desenleri

Tek faktörü tekrar eden üç faktörlü tekrar eden ölçümlü deneme desenleri, üç faktör içeren ve bunlardan yalnızca birinin tekrar eden ölçüm yapısına sahip olduğu karma bir tasarım türüdür. Bu yapıda üç faktörden ikisi denekler arası (between-subject) faktör konumunda iken, üçüncü faktör denekler içi (within-subject) faktör olarak yer alır. Dolayısıyla bir faktörün seviyelerinde elde edilen ölçümler aynı deneme ünitelerinden, diğer iki faktörün seviyelerinde elde edilen ölçümler ise farklı deneme ünitelerinden sağlanmaktadır.

Bu desen genellikle $A \times B \times (C)$ biçiminde gösterilir. Burada A ve B faktörleri denekler arası sınıflama faktörleri, C faktörü ise tekrar eden ölçümlerin alındığı denekler içi faktördür. Tıbbi araştırma bağlamında örneklemek gerekirse:

- A faktörü tedavi gruplarını (ör. ilaç A, ilaç B),
- B faktörü klinik alt grupları veya başka bir sınıflayıcı değişkeni (ör. hastalık evresi, cinsiyet grubu),
- C faktörü ise zaman (0., 1., 3. ay), görev/koşul türü ya da farklı ölçüm ortamlarını temsil edebilir.

Bu durumda, her $A \times B$ kombinasyonu altında farklı denekler yer alırken, C faktörünün seviyeleri boyunca aynı denekler tekrar tekrar ölçülür. Böylece hem farklı gruplar arasındaki farklar hem de aynı bireyde zaman veya koşula bağlı değişimler aynı model içinde değerlendirilebilir.

Deneme planı incelendiğinde, A ve B faktörlerinin oluşturduğu kombinasyonların her birinde belirli sayıda deneme ünitesi (denek) bulunduğu, bu deneklerin ise C faktörünün tüm seviyelerinde ölçüm verdiği görülür. A ve B faktörleri arasında ve C faktörü ile deneme üniteleri arasında düz sınıflama (crossed), A ve B faktörleri ile deneme üniteleri arasında ise iç içe sınıflama (nested) söz konusudur. İç içe sınıflamada, faktör ile deneme ünitesi arasında klasik anlamda bir etkileşim (interaksiyon) terimi tanımlanmaz; bu nedenle A ve B faktörlerinin “deneme ünitesi” faktörü ile ortak etkisi modelde ayrıca yer almaz, bu etki hata terimi içinde temsil edilir (Yıldız ve Bircan, 1994).

Tek faktörü tekrar eden üç faktörlü tekrar eden ölçümlü deneme desenlerine ait matematik model ;

$$y_{ijkm} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + \pi_{m(ij)} + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik} + (\beta\gamma)_{jk} + (\pi\gamma)_{km(ij)} + (\alpha\beta\gamma)_{ijk} + e_{ijkm}$$

$$i = 1, 2, \dots, n \quad j = 1, 2, \dots, q \quad k = 1, 2, \dots, p \quad m = 1, 2, \dots, r$$

şeklinde (Çamdeviren, 1995). Burada;

y_{ijkm} : A faktörünün i’inci, B faktörünün j’inci, C faktörünün k’ıncı seviyesindeki m’inci deneme ünitesi üzerinden ölçülen gözlem değeri.

μ : Populasyon ortalaması.

α_i : A faktörünün i’inci seviyesinin etkisi.

β_j : B faktörünün j inci seviyesinin etkisi.

$\alpha\beta_{ij}$: A faktörünün i inci seviyesi ile B faktörünün j inci seviyesinin birlikte yapmış oldukları etki.

$\pi_{m(ij)}$: A faktörünün i inci ve B faktörünü j inci seviyeleri altındaki m inci deneme ünitesinin yapmış olduğu etki olup hata 1 olarak kullanılmaktadır.

γ_k : C faktörünün k ıncı seviyesinin yapmış olduğu etki.

$(\alpha\gamma)_{ik}$: A faktörünün i inci ve C faktörünün k ıncı seviyelerinin birlikte yapmış oldukları etki.

$(\beta\gamma)_{jk}$: B faktörünün j inci seviyesi ile C faktörünün k ıncı seviyesinin birlikte yapmış oldukları etki.

$(\pi\gamma)_{km(ij)}$: A faktörünün i inci seviyesi ile B faktörünün j inci seviyesi altında yer alan, m inci deneme ünitesinin C faktörünün k inci seviyesi ile yapmış oldukları etki.

$(\alpha\beta\gamma)_{ijk}$: A faktörünün i inci B faktörünün j inci ve C faktörünün k inci seviyelerinin birlikte yapmış oldukları etki.

ε_{ijkm} : Tekrar eden faktör ile hata 1 arasındaki interaksyondan oluşan değişkenliği gösteren hata 2 dir.

6. İki Faktörü Tekrar Eden Üç Faktörlü Tekrar Eden Ölçümlü Deneme Desenleri

İki faktörü tekrar eden üç faktörlü tekrar eden ölçümlü deneme deseni ($A \times (B \times C)$), tekrar eden ölçümlü istatistiksel tasarımlar arasında en karmaşık ve aynı zamanda en yüksek analitik güce sahip yapılardan biri olarak kabul edilmektedir. Bu tasarımda üç farklı faktör eş zamanlı olarak değerlendirilmekte olup, bu faktörlerden yalnızca biri denekler arası (between-subject factor) nitelik taşıırken, diğer iki faktör denekler içi (within-subject factors) yani tekrar eden ölçümlerden oluşmaktadır. Bu yapı sayesinde hem bireyler arası temel farklılıklar hem de aynı bireyde zaman, koşul veya müdahale düzeyleri boyunca ortaya çıkan değişimler tek bir bütüncül model içerisinde ele alınabilmektedir. Böylece klinik ve deneysel araştırmalarda, çok boyutlu etkileşimlerin gerçekçi biçimde değerlendirilmesi mümkün hâle gelmektedir.

Bu tasarımın ayırt edici özelliği, her bir deneğin iki ayrı tekrar eden faktörün tüm düzeylerinde sistematik olarak ölçülmesidir. Başka bir ifadeyle, her birey hem B faktörünün tüm seviyelerinde hem de C faktörünün tüm seviyelerinde gözlem üretmekte ve dolayısıyla $B \times C$ etkileşimine ait tüm kombinasyonlar aynı birey üzerinde yinelenmiş ölçümler şeklinde elde edilmektedir. Bu durum, birey içi değişkenliğin ayrıntılı biçimde incelenmesine olanak tanırken, ölçümler arası bağımlılığın da belirgin şekilde artmasına neden olur. Sonuç olarak tasarım, etki büyüklüklerinin daha hassas biçimde tahmin edilmesini sağlarken, klasik tek faktörlü veya iki faktörlü tekrar eden ölçümlü yapılara kıyasla çok daha zengin bir bilgi üretme kapasitesine sahip olur.

Bununla birlikte, bu yüksek analitik gücün doğal bir sonucu olarak varyans–kovaryans yapısı son derece karmaşık bir hâl almaktadır. Özellikle iki tekrar eden faktörün varlığı, ölçümler arasında hem zaman içi hem de koşullar arası çok katmanlı korelasyon yapılarını beraberinde getirir. Bu karmaşıklık, sferisite varsayımının sıklıkla ihlal edilmesine, hata terimlerinin homojenliğinin bozulmasına ve geleneksel çok değişkenli varyans analizlerinin (repeated measures ANOVA) sınırlılıklarının daha belirgin hâle gelmesine yol açabilir. Bu nedenle bu tür tasarımlarda, uygun varyans–kovaryans matrisinin seçilmesi ve modelin veri yapısına duyarlı biçimde kurulması kritik önem taşır.

Klinik ve biyomedikal araştırmalarda $A \times (B \times C)$ yapısına sahip deneme desenleri; tedavi gruplarının (A faktörü) zaman (B faktörü) ve farklı ölçüm koşulları, doz düzeyleri veya değerlendirme yöntemleri (C faktörü) boyunca gösterdiği değişimlerin eş zamanlı olarak incelenmesinde sıklıkla tercih edilmektedir. Özellikle farmakolojik çalışmalar, rehabilitasyon protokollerinin çok aşamalı değerlendirilmesi, nörofizyolojik ölçümlerin farklı görevler ve zaman noktaları boyunca izlenmesi ve uzunlamasına biyobelirteç analizleri bu tasarımın güçlü uygulama alanları arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak, iki faktörü tekrar eden üç faktörlü tekrar eden ölçümlü deneme deseni, çok boyutlu klinik soruların yanıtlanmasında araştırmacılara üst düzey analitik esneklik ve yorum derinliği sunmaktadır. Ancak bu tasarımın sunduğu avantajlardan tam anlamıyla yararlanılabilmesi, deneysel planlamanın titizlikle yapılmasını, örneklem büyüklüğünün bu karmaşık yapıya uygun biçimde belirlenmesini ve özellikle doğrusal karma modeller gibi modern istatistiksel yaklaşımların tercih edilmesini gerektirmektedir. Bu koşullar sağlandığında, $A \times (B \times C)$ tasarımı, tıbbi araştırmalarda hem metodolojik sağlamlığı yüksek hem de klinik açıdan son derece anlamlı sonuçların elde edilmesine olanak tanıyan güçlü bir araştırma çerçevesi sunmaktadır.

Desene ait matematik model;

$$y_{ijkl} = \mu + \alpha_i + \beta_k + \pi_l + (\alpha\beta)_{ik} + (\alpha\pi)_{il} + (\beta\pi)_{kl} + (\alpha\beta\pi)_{ikl} + \gamma_{(i)j} + (\beta\gamma)_{(i)jk} + (\pi\gamma)_{(i)jl} + \varepsilon_{(i)jkl}$$

$$i = 1, 2, \dots, n \quad j = 1, 2, \dots, t \quad k = 1, 2, \dots, r \quad l = 1, 2, \dots, q$$

şeklindedir (Timm, 1980). Burada;

y_{ijkl} : A faktörünün i inci seviyesi ile B ve C faktörlerinin lk kombinasyonları altındaki j inci deneme ünitesine ait gözlem değeri.

μ : Populasyon ortalaması.

α_i : A faktörünün i nci seviyesinin etkisi.

β_k : C faktörünün k ıncı seviyesinin etkisi.

π_l : B faktörünün l inci seviyesinin etkisi.

$(\alpha\beta)_{ik}$: A faktörünün i inci seviyesi ile C faktörünün k ıncı seviyelerinin birlikte yapmış oldukları etki.

$(\alpha\pi)_{il}$: A faktörünün i inci seviyesi ile B faktörünün l inci seviyelerinin birlikte yapmış oldukları etki.

$(\beta\pi)_{kl}$: C faktörünün k ıncı seviyesi ile B faktörünün l inci seviyelerinin birlikte yapmış oldukları etki.

$(\alpha\beta\pi)_{ikl}$: A, B ve C faktörlerinin ikl seviyelerinin birlikte yapmış oldukları etki.

$\gamma_{(i)j}$: A faktörünün i inci seviyesi altında yer alan j inci deneme ünitesine ait etki.

$(\beta\gamma)_{(i)jk}$: A faktörünün i inci seviyesi altındaki j inci deneme ünitesi ile C faktörünün k ıncı seviyesinin birlikte yapmış oldukları etki.

$(\pi\gamma)_{(i)jl}$: A faktörünün i inci seviyesi altındaki j inci deneme ünitesinin B faktörünün l inci seviyesi ile birlikte yapmış oldukları etkidir.

$\varepsilon_{(i)jkl}$: Tesadüfi hata.

Denemeye ait matematik model incelendiğinde, bu deneme deseninde iki faktörlü tekrar eden ölçümlü deneme desenlerinde ve tek faktör üzerinde tekrar eden ölçüm içeren, üç faktörlü tekrar eden ölçümlü deneme desenlerinde olduğu gibi faktörler arasında iki türlü sınıflama söz konusudur. Desende A faktörünün her seviyesinde denemeye alınan deneme ünitesi farklıdır. Bunun tersine B faktörünün her seviyesinde C faktörünün aynı seviyeleri denemeye alınır. Yine B ve C faktörlerinin her bir kombinasyonu altında denemeye alınan deneme üniteleri aynıdır. Buna göre A faktörü ile deneme üniteleri arasında iç-içe (çapraz) sınıflama. B ve C faktörleri arasında düz sınıflama ve bu faktörlerin (B, C) her bir kombinasyonu ile deneme üniteleri arasında düz sınıflama söz konusudur. Düz sınıflama ile iç-içe sınıflama arasındaki en önemli farklılık iç-içe sınıflamada interaksiyon etkisinin olmamasıdır (Yıldız ve Bircan, 1994). Bu nedenle A faktörü ile deneme üniteleri arasında bir interaksiyondan söz edilemez.

SONUÇ

Tekrar eden ölçümlü deneme desenleri, tıbbi araştırmalarda zaman içerisinde ortaya çıkan dinamik değişimlerin anlaşılması için vazgeçilmez bir metodolojik çerçeve sunmaktadır. Aynı bireyden elde edilen ardışık ölçümler, tedavinin etkisini tek bir zaman noktasına indirgmeden, sürece yayılan çok boyutlu bir bakış açısıyla değerlendirmeye olanak tanır. Bu yaklaşım, yalnızca müdahalenin varlığını değil; etkinin başlama zamanını, sürekliliğini, şiddetini ve bireyler arası farklılıklarla nasıl etkileşime girdiğini ortaya koyarak klinik yorumların doğruluğunu önemli ölçüde artırır. Özellikle kronik hastalıkların izlenmesi, progresif seyir gösteren klinik tablolar, biyobelirteçlerin zamana bağlı değişimleri ve tedaviye yanıtın kişisel profiller üzerinden değerlendirilmesi gereken alanlarda tekrar eden ölçümler, klasik kesitsel yaklaşımlara kıyasla çok daha kapsamlı ve güvenilir bilgiler sunmaktadır.

Bu bağlamda, tekrar eden ölçümlü tasarımlar yalnızca istatistiksel bir tercih değil, aynı zamanda klinik gerçekliğin daha doğru modellenmesine hizmet eden zorunlu bir yaklaşımdır. Aynı bireye ait gözlemler arasındaki bağımlılığın göz ardı edilmesi, tip I hata oranlarının artmasına, etki büyüklüklerinin hatalı tahmin edilmesine ve klinik açıdan yanıltıcı sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle tekrar eden ölçümlere özgü istatistiksel modellerin kullanılması hem metodolojik geçerliliğin sağlanması hem de elde edilen bulguların klinik karar süreçlerine güvenle entegre edilebilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Tek faktörlü, iki faktörlü ve üç faktörlü tekrar eden ölçümlü deneme desenleri; zaman, grup ve etkileşim etkilerinin eş zamanlı olarak değerlendirilmesine imkân tanıyarak araştırmacılara geniş bir analitik esneklik sunar. Ancak tıbbi verilerin doğası gereği sıklıkla karşılaşılan heterojen varyans–kovaryans yapıları, zaman bağımlı otokorelasyon, bireyler arası değişkenlik ve eksik gözlem sorunları, geleneksel yöntemlerin sınırlılıklarını daha görünür hâle getirmektedir. Bu noktada doğrusal karma modeller (linear mixed models), genelleştirilmiş karma modeller ve benzeri modern yaklaşımlar, tekrar eden ölçümlerin analizi için güçlü ve esnek çözümler sunmaktadır. Bu modeller, sabit ve rastgele etkileri aynı çerçevede ele alarak hem popülasyon düzeyindeki genel eğilimleri hem de bireysel yanıt farklılıklarını eş zamanlı olarak değerlendirmeye olanak sağlar.

Sonuç olarak tekrar eden ölçümlü deneme desenleri, modern tıbbın gerektirdiği çok boyutlu, uzunlamasına ve birey merkezli veri yapılarının analizinde araştırmacılara güçlü bir metodolojik araç sunmaktadır. Klinik kararların kanıta dayalı olarak şekillendirilmesi, tedavi etkinliğinin zaman içindeki seyrinin doğru biçimde ortaya konulması ve bireyselleştirilmiş tıp yaklaşımlarının desteklenmesi açısından bu yöntemlerin doğru planlanması ve uygun istatistiksel modellerle analiz edilmesi hayati önem taşımaktadır. Bu kitap bölümünde sunulan teorik ve metodolojik çerçeve, tıbbi araştırmalarda tekrar eden ölçümlerin planlanması, analiz edilmesi ve yorumlanmasına yönelik kapsamlı bir yol haritası sunmakta; araştırmacıların hem istatistiksel sağlamlığı yüksek çalışmalar yürütmelerine hem de klinik açıdan anlamlı ve uygulanabilir sonuçlara ulaşmalarına katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

KAYNAKLAR

- Çamdeviren, H. (1995). *Tekrarlanan Ölçümlü Deneme Düzeni*. (Tüksek Lisans Tezi). Ankara Üniversitesi, Ankara
- Daniel, W.W. (1995). *Biostatistics: A Foundation for Analysis in The Health Sciences*, Singapore: John Wiley & Sons, Inc.
- Demirhan, N. (1990). Tekrarlanan Ölçüm Düzenlerinde Varyans Çözümlemesi. (Bilim Uzmanlık Tezi) Hacettepe Üniversitesi.
- Dytham, C. (2000). *Choosing and Using Statistics*. Great Britain:Blackwell Science Ltd.
- Everitt, B.S. (1994). *Statistical Methods in Medical Investigation*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Ferguson, G.A. ve Takane, Y. (1989). *Statistical Analysis in Psychology and Education*. USA: McGraw-Hill Book Company.
- Gill, J.L. (1986). Repeated Measurement: Sensitive test for experiments with few animals. *Journal of Animal Science*, 63:943-954.
- Gill, J.L. (1988). Repeated Measurement: Split Plot trend analysis versus analysis of first differences. *Biometrics*, 44, 289-297.
- Kinnear, P.R. ve Gray, C.D. (1994). *SPSS for Windows*. Ukrayna: Lawrence Erlbaum Associates.
- Lindsey, L.K. (1994). *Models for repeated measurements*. Great Britain: Calerondon Press.
- Maxwell, S. E. ve Delaney, H.D. (1990). *Designing Experiments and analyzing data*. USA: Wadsworth Publishing Company.
- Minke, A. (1997, January 23–25). *Conducting repeated measures analysis: Experimental design considerations*. Paper presented at the Annual Meeting of the Southwest Educational Research Association, Austin, TX, USA.
- Runyon, R.P., Coleman, K.A. ve Pittenger, D.J. (2000). *Fundamentals of Behavioral Statistics*. USA: McGraw-Hill Companies.
- Schaalje, B., Zhang, J. Pantula, G.S. ve Pollock, H. K. (1991). Analysis of Repeated Measurements Data from Randoized Block Experiments. *Biometrics*, 47, 813-824.
- Sümbüloğlu, K. ve Sümbüloğlu, V. (2000). *Biyoistatistik*. Ankara: Hatiboğlu Basım Yayım San. Tic. Ltd. Şti.
- Timm, N.H. (1980). Multivariate Analysis of Variance of Repeated Measurements. *P.R. Krishnaiah, A. Editör, Handbook of Statistics* (ss. 41-48). The Netherlands: North-Holland Publishing Company.
- Toothaker, E. L., (1986). *Introductory Statistics for Behavioral Science*. USA: McGraw-Hill Publishing Company.
- Yıldız, N., ve Bircan, H., (1994). *Araştırma ve Deneme Metotları*. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Ofset Tesisi.

BÖLÜM 4

KOKSIDİOİDOMİKÖZ

Zeynep Gülden SÖNMEZ TAMER¹

¹ İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, zgulden.tamer@idu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-4342-2652

Koksidioidomikoz l romatizması olarakta bilinmektedir. Etkeni *Coccidioides immitis* (*C. immitis*) ve *Coccidioides posadasii* (*C. posadasii*) mantarlarıdır. Bu iki türde toprakta miselyum formunda bulunur. Klinik olarak fark göstermediklerinden her iki izolatta *C. immitis* olarak kullanılabiliniyor. Miselyumlar, havaya karışan ve solunum yolu ile alınabilen sporlar üretir.

Coccidioides spp. ğunlukla çöllere, düşük yağış alan kurak yerlerde ve alkali toprakların olduğu bölgelerde tespit edilmiştir. Enfeksiyona neden olması için artrokonidia'nın inhalasyon yolu ile solunması gerekir. Nadiren deri yoluyla da enfeksiyona neden olmaktadır (Hector ve Laniado-Laborin 2005).

Artrokondiyum solunduktan sonra akciğerlerde endospor içeren sferllere dönüşür (Lee vd. 2015). Sferller olgunlaştıktan sonra yırtılır ve endosporlar serbest kalır. Endosporlar hematojen olarak veya lenf dolaşımı ile diğer organlara yayılabilir, bu da yeni sferllerin oluşumuna ve enfeksiyonlara neden olur (Van Dyke vd. 2019). Klinik belirtiler asemptomatik formdan ölümle sonuçlanabilecek şiddetli pulmoner veya yaygın hastalıklara kadar geniş bir yelpaze göstermektedir (Stockamp ve Thompson 2016).



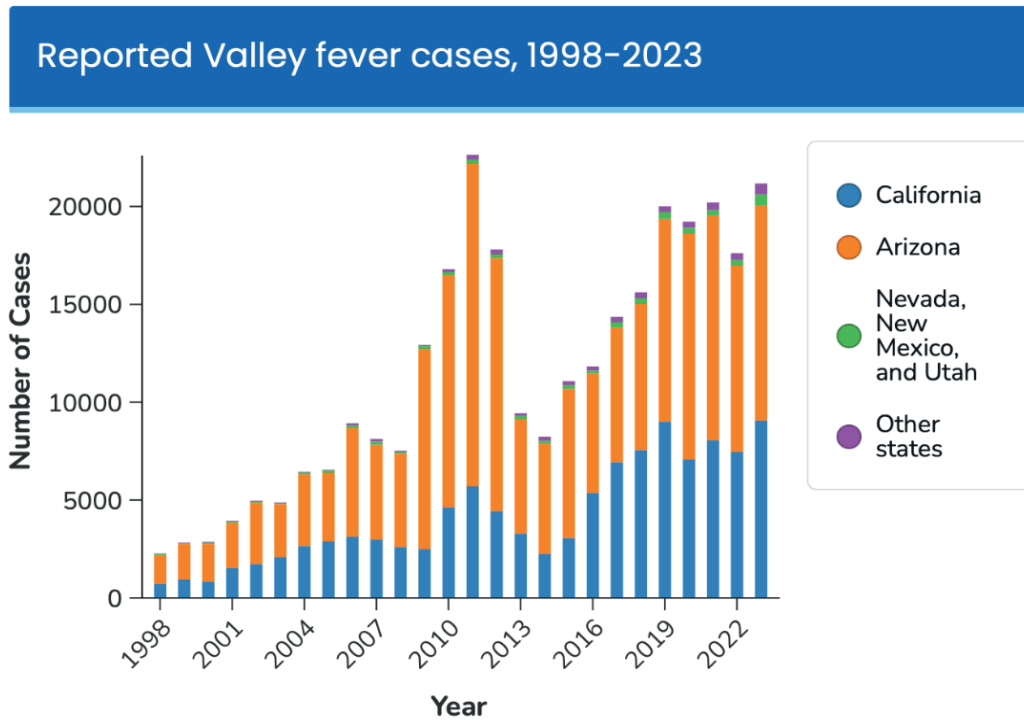
şekil 1: *Coccidioides spp* (NCEZID, 2024)

EPİDEMİYOLOJİSİ

Amerika'nın güneybatısı ve Meksika çöllerine doğal olarak bulunur. Arizona ve Kaliforniya vadisi hiperendemik alanlardır. Orta ve Güney Amerika (Arizona, Kaliforniya, New York, Nevada, Utah, Washington, Teksas, Meksika, Guatemala, Honduras, Venezuela, Brezilya, Arjantin ve Paraguay) endemik alanlar olarak bilinmektedir (Talamantes, Behseta, ve Zender 2007). Kuraklık, kum fırtınaları ve depremler sonrası salgınlar şeklinde görülebilir. Meslek grupları olarak toprakla teması olan askeri personel, tarım işçileri, kamp yapanlar ve arkeologlar risk altındadır. Ayrıca bu enfeksiyon açısından transplant alıcıları, gebeler, immünsüpre hastalar, transplant alıcıları risk altındadır.

Koksidioidomikoz'in coğrafi dağılımı toprak testleri, cilt testleri ve klinik olgular ile gösterilmiştir. ABD'nde yıllık Coccidioidomycosis prevalansı 2010'lu yıllardan bu yana bu yana artış göstermiştir. ABD'deki en fazla sayıca artış 2018 yılında Kaliforniya'daki olgulardan (Kaliforniya'da 7546, Arizona'da 7478) kaynaklanmıştır (NCEZID, 2024, Thompson vd, 2013). Bu sayılar gerçek enfeksiyonları yansıtmamaktadır. Olguların yalnızca %40'ında klinik belirti ve bulgular görülmekte, büyük kısmı asemptomatik geçirilmektedir (Charles Edward Smith vd. 1948). Bu nedenle, asemptomatik ve minimal semptomatik olguların yıllık olarak tespit edilmesi mümkün değildir.

Koksidioidomikoze bağlı 2000-2016 yılları arasında yaklaşık (%40'ının klinik belirti verdiği bilinmektedir) 200 ölüm saptanmış ancak olgu sayısındaki artışa rağmen mortalitede önemli bir artış saptanmamıştır (Şekil 2, NCEZID, 2024).



Şekil 2: Coccidioidomycosis'nin 1998-2022 Salgın Raporu (NCEZID, 2024)

PATOGENEZ

Koksidioidomikoz artrokonidya inhalasyonu ile ortaya çıkar. Akciğer nötrofil ve makrofajları ilk konnak savunmasında yer alır. Artrokonidyalarda germinasyon ile sferül oluşturur. Bunlar olgunlaşıp genişler ve dış duvarları belirginleşir. Daha sonra olgunlaşıp patlarlar yeni sferüller oluşturacak endokonidyalara ortama dağılır. Sferillerin etrafının makrofaj ve ntrofillerle çevrilmesi ile granülomlar ortaya çıkar Yaygın, şiddetli ve kronik akciğer enfeksiyonları çok nadir görülür. Tüm koksidioidomikoz olgularının yaklaşık %1-3'ünü oluşturur. Cilt, lenf düğümleri, kemikler, merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere hemen hemen her organ ve sistemi etkileyebilir (Bays vd. 2021).

Koksidioidomikoz açısından hamile kadınların, özellikle üçüncü trimesterde olanların sitozolik östrojen reseptörünün varlığı nedeniyle daha yüksek ciddi enfeksiyon oranlarına sahip oldukları bildirilmiştir (Odio vd. 2017).

Ayrıca etnik kökenlerinde hastalığın şiddeti ve yayılma faktörü açısından önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Filipinli, Okyanus etnik kökeni olanlarda, Afrikalı Amerikalılarda, diğer etnik gruplara kıyasla daha sık olarak bu etkenle karşılaşmaktadır (Bays vd. 2021). Bu artan riskin, farklı etnik kökenler arasındaki doğuştan gelen bağışıklık farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Etnik köken dışında, organ nakli, HIV, kortikosteroidler ve tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörleri gibi bağışıklığı baskılayan ilaçlar dahil olmak üzere immünoşüpresif koşulların bu hastalığın yayılmasında önemli risk faktörlerini oluşturduğu bildirilmektedir (Odio vd. 2017).

Şiddetli akciğer enfeksiyonu daha sık diyabetiklerde, sigara kullanan kişilerde, 65 yaşın üzerindeki kişilerde, inşaat veya arkeoloji çalışmaları gibi toprakla uğraşanlarda görülmektedir (Rosenstein vd. 2001).

Olguların yaklaşık %60'ında klinik asemptomatik, solunum veya influenza benzeri hastalıklardan ayırt edilemeyen hafif bir solunum yolu hastalığı şeklinde görülmektedir. Klinik belirtiler olguların bir kısmında yüksek morbidite ile seyretmektedir. Ağır akciğer hastalığı ve yaygın tutulumla ölümcül seyreden ağır enfeksiyon oranları rapor edilmiştir (Smith ve Beard 1946).

KLİNİK

Pulmoner Koksidioidomikoz

Pulmoner koksidioidomikozda maruziyet sonrası %40 olguda kuru öksürük, göğüs ağrısı, ateş, iştahsızlık gibi belirtiler görülebilir. İnhalasyon mağdur kalınması ve artrokonidyumların solunmasından sonra tipik olarak bir-üç haftalık bir kuluçka süresi vardır. Sağlam bir bağışıklık tepkisi olduğu düşünülen eritema nodosum, eritema maküler kızarıklık ve eritema multiforme bulgulara eşlik edebilir (Eldridge vd. 2014). Görüntüleme tipik olarak segmental veya lobar konsolidasyonları gösterir ve mediastinal adenopati görülebilir. Akut enfeksiyon bulguları haftalarca kalmasına rağmen bazen tedavisizde iyileşebilir. Daha önceleri mediastinal adenopatinin yaygın hastalık için bir risk faktörü olduğu düşünülüyordu (Thompson 2011). Endemik bölgelerde, primer koksidiooidal pnömoni, tüm pnömonilerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (Valdivia vd. 2006).

Pulmoner koksidioidomikoz olgularının %5-13'ünde plevral efüzyon görülmektedir. Plevral efüzyonlara, pulmoner tutulumda yaygın hastalığa göre daha sık rastlanmaktadır. Plevral efüzyonlar eksüdatiftir ve çoğunlukla lenfositlerden oluşur, bazen eozinofillerde eşlik etmektedir. Tanıda koksidioidomikoz lehine düşünülmesini sağlar. Plevral efüzyonlar zaman içinde ampiyeme dönüşebilir (Merchant vd. 2008).

Yaygın Pnömoni

Yaygın pnömoni, pulmoner koksidioidomikozun daha şiddetli bir formudur. İmmünoşüpresyon ve kortizon kullanımı risk faktörlerini oluşturacağı gibi laboratuvar ve arkeolojik/inşaat işlerinde çalışanlarda yüksek oranda inokulum maruziyeti sonrasında görülmektedir (Galgiani vd. 2016).

Yaygın pnömonisi olan hastalar tipik olarak solunum komplikasyonlarıyla ortaya çıkan hastalardır. Görüntüleme yöntemleri multilobüler infiltratları ve hiler adenopatileri gösterir. Pulmoner enfeksiyonlara göre plevral efüzyonlar, ampiyem ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi komplikasyonlar daha sık görülür (Thompson 2011).

Rezidüel Nodül-Kavite ve Kronik İnfiltrasyonlar

Nodüller-Kaviteler

Primer pulmoner koksidioidomikoz, olgularının yaklaşık %5'inde kalıcı bir akciğer nodülü veya kavite ile sonlanmaktadır. Bu oluşumlar, asemptomatik hastalarda görüntüleme yöntemleri sırasında tesadüfen saptanmaktadır. Ancak kavite ile birlikte olan olgularda semptomlar ön plandadır. Koksidioidomikozu'ne bağlı nodüller, özellikle bu etkene maruz kalma öyküsü olmayan kişilerde malignite ile karıştırılabilir.

Kaliforniya gibi hastalığın endemik olarak görüldüğü bir bölgede akciğerde nodülü bulunan olguların yaklaşık üçte biri koksidioidomikoz ile ilişkili olabilir. Erkek cinsiyette, 55 yaşın altında, altta yatan akciğer hastalığının bulunmadığı, çiftçi ve inşaat işleri ile uğraşan ve iki cm'den daha küçük boyutta düzgün kenarlı nodülü olan olgular maligniteye kıyasla koksidioidomikoz lehine değerlendirilmelidir (Goldman vd. 1984).

Tanıda histopatolojik incelemeler, kültür ve moleküler yöntemlerden de faydalanılır. Serolojik testler, pulmoner nodüllerde genellikle güvenilir bir tanı aracı olmamakla beraber, tanıda kararsız kalındığında yapılmaktadır (Thompson 2011).

Kaviteler yırtılma ve daha fazla komplikasyon olasılığı nedeniyle pulmoner koksidioidomikoz tanısı alan olgularda durumu ağırlaştırabilir. Kaviteler olarak ince duvarlı olarak sınıflandırılmıştır, ancak genellikle morfolojik olarak değişkenlik göstermektedir. Koksidioidomikoz sekonder asemptomatik pulmoner nodüllerde olduğu gibi belirti vermeyen ince duvarlı boşluklar şeklinde radyografik ve klinik olarak izlenebilir. Kavitelerin neden olduğu semptomlara bakıldığında, genellikle hemoptizi ve plörezi görülebilir. Nadiren bakteriler ve *Aspergillus* gibi mantarlar bu enfeksiyonlara eşlik etmektedir (Parish ve Blair 2008).

Kronik İnfiltrasyonlar

Pulmoner koksidioidomikoze nodüller ve kaviteler dışında kronik fibrokaviter hastalıkta eşlik edebilir. Bu durum nadir görülmekle birlikte, multifokal infiltratları ve kaviteleri gösteren görüntüleme yöntemleri ile tanınır. Ayrıca tabloya öksürük, kilo kaybı, ateş ve yorgunluk gibi semptomlar da eşlik edebilir (Kim vd. 2011).

Koksidiodomikal Menenjit

Ekstrapulmoner hastalığın korkulan komplikasyonlarından biri santral sinir sistemine yayılımdır. Koksidiodomikoz tanısı alan hastalarda, nörolojik ve bilinç seviyesinde değişiklikler, baş ağrısı ve menenjizm belirtilerinin ortaya çıkması koksidiodomikal menenjit lehine yorumlanır. Tanıda lomber ponksiyondan yararlanılır. Asemptomatik hastalarda (yaş, etnik köken, bağışıklık sistemi baskılayıcı durumlar, CF titresi vb.) rutin lomber ponksiyon önerilmemektedir (Galgiani vd. 2016). Pozitif serolojik testler ve beyin omurilik sıvısının (BOS) kültürüyle tanı konulur. Beyin omurilik sıvısı, karışık-bazen eozinofil içeren, lenfositik pleositoz, yüksek düzeyde protein düzeyi ve düşük şeker düzeyi ile karakterizedir.

Görüntüleme yöntemleri genellikle koksidiodomikal menenjit komplikasyonlarını değerlendirmek için ve tüberküloz menenjiti, otoimmün ensefalit gibi diğer bulaşıcı etiyojilerden ayırt edilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Vincent vd. 1993).

Koksidiodomikal menenjit komplikasyonları arasında, hidrosefali, santral sinir sistemi (SSS) vaskülit, iskemi, enfarktüs, vazospazm ve kanama yer almaktadır. Menenjit sonrası fıtık, miyelit ve siringomiyeli gelişebilir. Kriptokoksik menenjit ile karşılaştırıldığında bazı durumlarda hidrosefali seri lomber ponksiyonlar ve antifungallerle yönetilebilirken, koksidiodomikal menenjit bağlı hidrosefali de beyin omurilik sıvısının şant operasyonu ile boşaltılmasını gerekir (Galgiani vd. 2016). Ancak bu da ikincil bakteriyel enfeksiyonlara, zamanla şantta tıkanıklığa ve karın bölgesinde psödokistlere neden olabilir (Thompson vd. 2019). Ayrıca beyin omurilik sıvısı boyunca biyofilm geliştirme olasılığını destekleyen çeşitli kanıtlarda mevcuttur. Koksidiodomikal menenjite sekonder SSS.i vaskülit tanısı alan hastalarda özellikle iskemik inmesi olan olgularda sekonder serebrovasküler olayları azalttığı için kortikosteroidlerin eş zamanlı uygulanmasının tedavide önemi büyüktür (Thompson 2017).

Bu hastalığın takibinin yakından izlenmesi ortaya çıkabilecek komplikasyonların takibi açısından büyük önem taşımaktadır. Yavaş klinik iyileşme nedeniyle, serolojik değerlerin, beyin omurilik sıvı profillerinin (Pleositoz değerleri, BOS protein ve glikoz değerlerinin) izlenmesini önerilmektedir. Tedavi yanıtını değerlendirmek için BOS *Coccidioides spp.* değerleride takipte faydalıdır. Klinik deneyimde hasta takibinde çok değerlidir. Antifungal tedaviye rağmen, kalıcı veya ilerleyici hastalığı olan olgular mevcuttur (Kim vd. 2011). Bu hastalar için itrakonazol, posakonazol veya vorikonazol kullanımda olup, isavukonazol kullanımını destekleyen çeşitli verilerde mevcuttur (Heidari vd. 2019).

Ekstrapulmoner Hastalık

Ekstrapulmoner hastalık hematojen ve lenfatik yol ile ortaya çıkmakta ve diğer vücut bölgelerine yayılmaktadır. Sıklıkla santral sinir sistemi, cilt, kemik ve eklemlerde görülmektedir. Nadiren visseral organlara, kemik iliği ve üreme organlarını da etkilemektedir (Nguyen vd. 2013).

Bağışıklık Baskılanmış Hastalarda Koksidiodomikoz

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, enfeksiyonun daha ağır geçirilmesi ve yeniden aktivasyon riski vardır. Organ nakli, hematopoetik kök hücre nakli ve HIV pozitif hastalarda risk altındadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda koksidiodomikoz hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Blair, Ampel, ve Hoover 2019).

Koksidiodomikoz, HIV pozitif hastalarda, özellikle AIDS ve CD4 T-lenfosit sayısı 250/mL'den az olanlarda ciddi pulmoner hastalık ve yaygın hastalık şeklinde görülmektedir. (Ampel 2005).

Endemik bölgelerde yaşayan ve CD4 T lenfosit sayısı mililitrede 250'nin altında olan HIV pozitif hastalarda, bu hastalığa karşı profilaksi önerilmektedir (Galgiani vd. 2016).

Koksidiodomikoz tanısı olan HIV pozitif hastalarda CD4 T lenfosit sayıları 250/mL'den az ise bu sayı yükselene kadar flukonazol veya itraconazol gibi antifungaller ilaçlar verilmelidir (Blair vd. 2019). HIV pozitif pulmoner koksidiodomikoz tanısı olan CD4 T lenfosit sayıları 250/mL'den büyük hastalar daha kolay izlenebilir (Galgiani vd. 2016).

Organ nakli yapılan endemik bölgelerdeki kişilerde koksidiodomikoz insidansı ilk yıl %5 iken sonraki yıllarda bu oran %2'lere kadar düşmektedir (Blair ve Logan 2001). Nakil sonrası profilaksi, transplantasyondan sonraki ilk 60 ay içinde meydana gelecek olan enfeksiyon görülme sıklığını azaltmaktadır. Ancak mortalite oranları %30 gibi yüksek seviyelerde kalmıştır (Blair vd. 2019). Endemik bölgede yaşayan organ alıcılarında oral triazol ile profilaksi uygulanması bu oranı düşürmektedir. Koksidiodomikoz tanısı alan organ alıcıları, bağışıklığı sağlam hastalar gibi tedavi edili. Ancak tedavi sonrası tekrarlayan enfeksiyon geliştirme riski nedeniyle, bir oral azol grubu ile önerilmektedir (Galgiani vd. 2016; Cohen, Potter ve Ogden 1982).

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda koksidiodomikoz hakkında çok az veri olmasına rağmen, benzer yüksek ciddi hastalık oranları nedeniyle önleme ve tedavi stratejileri yakından takip edilmelidir.

Endemik bir bölgede hematopoetik kök hücre nakli olan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, 426 hastanın 11'i nakil sonrası koksidiodomikoz tanısı almıştır (Mendoza, Noel, ve Blair 2015). Bu hastaların %45'i ölmüş, %80'inde yaygın pnömoni ve bir hastada ekstrapulmoner hastalık ortaya çıkmıştır. Endemik bölgelerde yaşayan organ alıcılarında olduğu gibi hematopoetik kök hücre nakli olanlarda tedavi sonrası hastalığı önleme stratejileri benzer özellik göstermektedir (Galgiani vd. 2016).

Son 15 yılda, romatolojik ve onkolojik hastalar için bağışıklık sistemin gücünü artırmayı hedefleyen biyolojik ajanların sayısında büyük bir artış olmuştur. Kullanımlarındaki artışa rağmen, koksidiodomikoz tanısı alan hastalarda nasıl güvenli bir şekilde kullanılacağına dair ek araştırmalara ihtiyaç vardır. İnfliximab gibi tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörleri, sınırlı vaka serilerinde kullanılmıştır (Blair vd. 2019). Bu biyolojik ajanların aktif hastalık döneminde iyileşmeye katkı sağladıkları ve nüksü önlemek amacıyla oral azol grubu ilaçlarla birlikte kullanılabilecekleri bildirilmektedir. Son veriler ayrıca Janus kinaz inhibitörü ruxolitinib adlı ilaçta koksidiodomikoz olgularında sayıca artışa neden olduğunu göstermektedir. Çeşitli immünosupresif etkilere sahip ajanlar diğer mantar hastalıklarıyla ilişkilendirilmiş ve benzer şekilde hastaları şiddetli veya yaygın koksidiodomikoz açısından daha yatkın hale getirmiştir (Kusne vd. 2020).

TANI

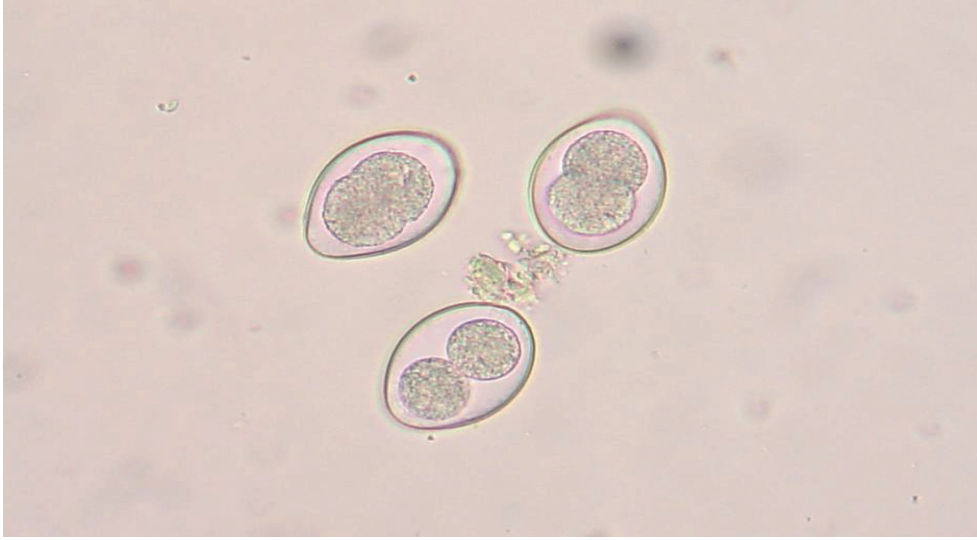
Koksidiodomikoz, tanısı immünolojik tetkikler, kültürler ve alınan doku örneğinin histopatolojik olarak incelenmesi ile konur (Şekil 3) (De Pauw vd. 2008). Enfeksiyon oluştuğunda, *Coccidioides spp.* leri ağırlıklı olarak sferüllerde ve endosporlarda görülür. Sferüller enfeksiyonu yayan daha küçük endosporları içerir. Çok nadir olarak dokuda hif formların görüldüğü raporlanmıştır (Schuetz vd. 2012). Akciğer, beyin omurilik sıvısı ve kemik gibi etkilenen bölgelerden alınan örneklerin kültürüyle de tanı doğrulanmaktadır (De Pauw vd. 2008).

Tanıyı hızlandırmak amacıyla kültür ve histopatolojinin yanı sıra, nükleik asit amplifikasyon tetkikleride kullanılmaktadır. Bronkoalveolar lavaj örnekleri üzerinde 106 baz çifti hedef olarak kullanan yapılan çalışmalardan umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Ancak, invazif olmayan klinik örneklerde validasyonla birlikte prospektif, çok merkezli klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Saubolle vd. 2018). *Coccidioides*'e karşı hücresele bağışıklığı tanımlamak amacıyla cilt testleride kullanılmıştır (Wack vd. 2015). Cilt testlerinin klinik faydası sınırlı kalmıştır (Ampel, Robey, ve Nguyen 2019).

Koksidiodomikoz tanısında için en sık serolojik testler kullanılmaktadır. Bu amaçla immünodifüzyon ve kompleman fiksasyon testleri mevcuttur. İmmünodifüzyon, *Coccidioides*'e karşı IgG ve IgM tipi antikorlarının varlığını tespit eder. İlk tanı aşamasında faydalıdır. IgG spesifik antikor için kompleman fiksasyon testleri tanı, prognoz ve tedaviye yanıtı izleme açısından tercih edilir (Pappagianis ve Zimmer 1990). Genel olarak, kompleman fiksasyon testinde titre 1:16'dan büyük olduğunda hastalığın yayılma riski vardır (McHardy vd. 2018).

Hastalığın tedavi sonrası iyileşmesi beklenir. Ancak tedaviyi tamamladıktan sonra kompleman fiksasyon testlerinde titrasyonların artması, nüks veya kalıcı hastalığa işaret eder. Serolojik testler genellikle serum örnekleri ile yapılır. Ancak beyin omurilik sıvısı, sinoviyal sıvı gibi materyallerde hastalığın tanı ve tedavisinin izlenmesi amacıyla testlerde kullanılabilir. Bu serolojik testler bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların %20'sinde yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Bu durumda bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, kültür ve histopatoloji tetkikler gibi alternatif tanı araçlarına ihtiyaç vardır (Thompson vd. 2013).

Endemik bölgelerde ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda teşhis için alternatif testler olarak immünodifüzyon ve kompleman fiksasyon testleri kullanılmaktadır. Endemik bölgelerde enzim bağlantılı immünoassay testlerde sıklıkla taramalar için uygulanmaktadır (Blair vd. 2013). Enzim bağlantılı immünoassay testlerinde bazen yanlış pozitif IgM sonuçları ile karşılaşılabilirdiği bu nedenle dikkatli bir şekilde yorumlanması ve doğrulanması gerektiği bildirilmektedir (Kuberski, Herrig, ve Pappagianis 2010). Koksidiodomikozlu hastalarda HPA testi yalancı pozitif bulunabilir. Hızlı tanı amacıyla PCR yöntemleride geliştirilmiştir (Donovan vd. 2021).



Şekil 3: *Coccidioides spp* (NCEZID, 2024)

TEDAVİ

Pulmoner koksidioidomikoz için en uygun tedavi henüz netleşmemiştir. Tedavi edilmeyen koksidioidomikoz tanısı alan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada akciğer hastalığı olanlarda yaklaşık %1-2 oranında mortalite saptanmıştır (Bays vd. 2021). Olguların yaklaşık %95'inin tedavi olmadan iyileştiği gözlenmiştir (Thompson Iii vd. 2015).

Pulmoner koksidioidomikoz'un tedavisinde bazen hasalığın yayılmasını önleyemez (Ampel vd. 2009). Tedavide semptomların süresi, komorbidit faktörler, altta yatan bağışıklık durumu gibi konakçıya ait unsurlar, radyografik bulgular ve serolojik test değerleride önem taşımaktadır.

Tedaviye süresi genellikle üç-altı ay sürmektedir. Flukonazol veya itraconazol önerilen birinci basamak ajanlardır (Galgiani vd. 2016). Hamilelikte, lipozomal amfoterisin B kullanılabilir. Yüksek yayılma oranları nedeniyle tedavi önerilmektedir. Azollerden hamilelik sırasında kaçınılması önerilsede, bazı uzmanlar ikinci ve üçüncü trimesterlerde kullanılmasını tavsiye edilmiştir (Bercovitch vd. 2011).

Difüz pnömoni de antifungal kullanımı tüm hastalar için önerilmektedir. Bununla birlikte, primer akciğer enfeksiyonu için önerilen üç-altı ayın dışında uzun süreli antifungal tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda klinik iyileşmenin yavaş olduğu belirtilmiştir. Bu hastalıkta ARDS önemli mortalite nedeni olmaktadır. Amfoterisin B tipik olarak klinik iyileşme olana kadar kullanılır, ardından en az bir yıl boyunca triazol ile uzun süreli tedavi önerilmektedir. Bunun ile ilgili sınırlı veriler bulunmaktadır, ancak bazı araştırmacılar klinik iyileşmeye kadar ilk tedavi için lipozomal amfoterisin B ve bir triazol kombinasyon tedavisinin kullanılmasını tavsiye etmektedir. Koksidioidomikoz neden olduğu ARDS'de kortikosteroidlerin yerine şu anda birçok araştırmacı tarafından önerilen pnömosistis pnömonisine benzer bir rejim kullanarak tedavi şansının artırılması konusu halen tartışılmaktadır. Bir grup eşzamanlı eozinofilik pnömoni durumunda kullanımlarını önermektedir (Malo vd. 2014).

Asemptomatik pulmoner nodüller tedaviyi gerektirmez (Galgiani vd. 2016). Eğer bir nodülün önceki koksidioidomikoz'e bağlı olduğu doğrulanamazsa, hastadaki mevcut akciğer

nodülü klinik kılavuzlara uygun olarak düzenli aralıklarla izlenilmelidir (MacMahon vd. 2017).

Semptomatik belirtiler, yüksek serolojik değerler, kronik kaviter hastalığın gelişmesi durumunda oral antifungallerle tedaviye başlanmalıdır (Galgiani vd. 2016). Tedavi süresi kliniğin seyrine bağlı olarak değişir. Ancak kavite varlığı tedavi ile kapanmayabilir, semptomlar gerilemiş ve serolojik değerler düşmüşse tedaviye devam etmeye gerek yoktur. En önemli komplikasyonlar, hidrotoraks ve pnömotoraksa yol açan rüptürdür. Bu durumlarda, drenaj ve dekortikasyonlu veya dekortikasyonsuz cerrahi rezeksiyon endikasyonu doğmaktadır. Bu ağır olgularda, uzun süreli bir oral triazol ve lipozomal amfoterisin B ile tedavi önerilmektedir (Parish ve Blair 2008).

Kronik fibrokaviterde klinik iyileşme beklenirken uzun süreli bir tedavi için flukonazol veya itraconazol önerilmektedir. Dirençli olgularda vorikonazol veya posakonazol ile güzel sonuçlar alınmıştır. Tıbbi tedaviye yanı vermeyen olgularda cerrahi işlemler uygulanabilir (Kim vd. 2011).

Ekstrapulmoner hastalıkta yayılım bölgesi tedavi süresi açısından önemli bir rol oynar. Cerrahi tedavi ihtiyacı ortaya çıkabilir. Apse veya kalıcı fokal semptomlar olduğunda ameliyat düşünülmelidir (Botello Ramírez vd. 2025). Antifungallerin kullanımından önce yaygın koksidioidomikoz olgularında santral sinir sisteminin tutulumu büyük oranda ölümcül seyretektedir (Vincent vd. 1993).

Yaygın hastalık durumunda antifungal tedavi gereklidir. Tedavide ilk tercih flukonazol veya itraconazoldür. Kemik ve eklem hastalığında itraconazol tercih edilir (Galgiani vd. 2000). Dirençli ve ağır olgularda ise posakonazol ve vorikonazol önerilmektedir. Özel durumlarda lipozomal amfoterisin B kullanılabilir. İkinci ve üçüncü basamak tedaviler, prospektif çalışmaların eksikliği nedeniyle genellikle uzman görüşüne ve klinik deneyime dayanmaktadır. Tedavinin süresi uzun olup lokalizasyona ve klinik yanıtı göre değişmektedir. Deri veya büyük eklem gibi alanlarda enfeksiyon varlığında tedaviler iki üç yıl gibi uzun süreler almaktadır. Klinik ve serolojik değerlerdeki iyileşmeye göre hastalar uzun süreli tedavi sırasında yakından izlenerek tedavi sonlandırılabilir (Goldstein 2006).

Koksidioidomikoz tedavi edilmezse genellikle ölümlü sonuçlanmaktadır. Antifungallerin ortaya çıkmasından önce yapılan araştırmalarda hastaların iki yıl içinde öldüğü saptanmıştır. Antifungal kullanımının hastalığın mortalitesi ve morbiditesindeki azalmaya katkısı büyüktür. Ancak hastalığın yıkıcı komplikasyonları tedaviye rağmen olmaya devam etmektedir (Goldstein 2006).

Kriptokok menenjitisiyle karşılaştırıldığında, bu hastalarda gelişen hidrosefali seri lomber ponksiyonlar ve antifungallerle çözüme ulaştırılabilirken yönetilebilirken, koksidioidomikoze bağlı hidrosefali olgularında şant uygulaması önerilmektedir (Galgiani vd. 2016). Ancak şant uygulamaları ikincil bakteriyel enfeksiyon, tıkanıklık veya karın bölgesinde psödokistlerinin gelişimi gibi komplikasyonlara neden olabilir. Koksidioidomikoze sekonder gelişen vaskülit, iskemik inme gibi komplikasyonları içeren olgularda kortikosteroidlerin tedaviye eklenmesi ile daha olumlu sonuçların alındığını bildiren yayınlar mevcuttur (Thompson vd. 2019).

Koksidioidomikoz normal böbrek fonksiyonu olan olgularda 400 ila 1200 mg/d arasında değişen dozlarda flukonazol ile tedavi edilebilmektedir. Bazı araştırmacılar ise günde 800 ila 1200 mg flukonazolden oluşan daha yüksek dozlarda başlama önermektedir. Azollerden önce, amfoterisin B'nin orijinal formülü olan amfoterisin B deoksikolat tedavide

kullanılmıştır. Ancak intratekal uygulanımı zorluklar ve kostik araknoidit ve toksisite gibi yan etkileri nedeniyle birinci basamak tedavide kullanılmamaktadır. Karşılaştırmalı çalışmalarda intratekal amfoterisin B uygulanan hastalarda %51-89, flukonazol ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık %79'luk bir yanıt oranı görülmüştür (Galgiani vd. 1993). Dirençli ve şiddetli olgularda lipozomal amfoterisin B kullanımını destekleyen kanıtlar olmasına rağmen bu ajan yalnızca başka seçenek kalmadığı durumlarda kullanılmalıdır (Dewsnup vd. 1996). Semptomların iyileşmesi aylarca sürebilmekte, ancak belirtilerin giderilmesinden sonra bile, yüksek mortalite ve nüks nedeniyle tedavi ömür boyu bazı olgularda sürdürülmelidir (Galgiani vd. 2016).

KAYNAKLAR

- Ampel, N. M. 2005. "Coccidioidomycosis in Persons Infected with HIV Type 1". *Clinical Infectious Diseases* 41(8):1174-78. doi:10.1086/444502.
- Ampel, Neil M., Andrea Giblin, John P. Mourani, ve John N. Galgiani. 2009. "Factors and Outcomes Associated with the Decision to Treat Primary Pulmonary Coccidioidomycosis". *Clinical Infectious Diseases* 48(2):172-78. doi:10.1086/595687.
- Ampel, Neil M., Ian Robey, ve Chinh T. Nguyen. 2019. "An Analysis of Skin Test Responses to Spherulin-Based Coccidioidin (Spherusol®) Among a Group of Subjects with Various Forms of Active Coccidioidomycosis". *Mycopathologia* 184(4):533-38. doi:10.1007/s11046-019-00356-5.
- Bays, Derek J., George R. Thompson, Susan Reef, Linda Snyder, Alana J. Freifeld, Milt Huppert, David Salkin, Machel D. Wilson, ve John N. Galgiani. 2021. "Natural History of Disseminated Coccidioidomycosis: Examination of the Veterans Affairs–Armed Forces Database". *Clinical Infectious Diseases* 73(11):e3814-19. doi:10.1093/cid/ciaa1154.
- Bercovitch, R. S., A. Catanzaro, B. S. Schwartz, D. Pappagianis, D. H. Watts, ve N. M. Ampel. 2011. "Coccidioidomycosis During Pregnancy: A Review and Recommendations for Management". *Clinical Infectious Diseases* 53(4):363-68. doi:10.1093/cid/cir410.
- Blair, Janis E., Neil M. Ampel, ve Susan E. Hoover. 2019. "Coccidioidomycosis in Selected Immunosuppressed Hosts". *Medical Mycology* 57(Supplement_1):S56-63. doi:10.1093/mmy/myy019.
- Blair, Janis E., ve Joy L. Logan. 2001. "Coccidioidomycosis in Solid Organ Transplantation". *Clinical Infectious Diseases* 33(9):1536-44. doi:10.1086/323463.
- Blair, Janis E., Neil Mendoza, Shannon Force, Yu-Hui H. Chang, ve Thomas E. Grybs. 2013. "Clinical Specificity of the Enzyme Immunoassay Test for Coccidioidomycosis Varies According to the Reason for Its Performance". *Clinical and Vaccine Immunology* 20(1):95-98. doi:10.1128/CVI.00531-12.

- Botello Ramírez, Saúl Andrés, José Navarro Gómez, Elizabeth Meza Mata, Alejandro Gallegos Balderas, José Antonio Candelas Rangel, Gabriela Leilaní Cervantes Pedroza, Gervith Reyes Soto, Carlos Castillo-Rangel, Andreina Rosario Rosario, ve Manuel De Jesus Encarnacion Ramirez. 2025. "Vertebral Coccidioidomycosis With Cranio cervical Junction Instability and Ventral Displacement of C1 in a Pregnant Woman: A Case Report and Literature Review". *Cureus*. doi:10.7759/cureus.84182.
- Charles Edward Smith, E. Gale Whiting, Edgar E. Baker, Homer G. Rosenberger, Rodney Rau Beard, ve Margaret T. Saito. 1948. "The Use of Coccidioidin". *American Review of Tuberculosis*, 330-60.
- Cohen, Irvin M., Daniel Potter, ve David A. Ogden. 1982. "Coccidioidomycosis in Renal Replacement Therapy".
- De Pauw, Ben, Thomas J. Walsh, J. Peter Donnelly, David A. Stevens, John E. Edwards, Thierry Calandra, Peter G. Pappas, Johan Maertens, Olivier Lortholary, Carol A. Kauffman, David W. Denning, Thomas F. Patterson, Georg Maschmeyer, Jacques Bille, William E. Dismukes, Raoul Herbrecht, William W. Hope, Christopher C. Kibbler, Bart Jan Kullberg, Kieren A. Marr, Patricia Muñoz, Frank C. Odds, John R. Perfect, Angela Restrepo, Markus Ruhnke, Brahm H. Segal, Jack D. Sobel, Tania C. Sorrell, Claudio Viscoli, John R. Wingard, Theoklis Zaoutis, ve John E. Bennett. 2008. "Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group". *Clinical Infectious Diseases* 46(12):1813-21. doi:10.1086/588660.
- Dewsnup, Daniel H., John N. Galgiani, J. Richard Graybill, Manuel Diaz, Adrian Rendon, Gretchen A. Cloud, ve David A. Stevens. 1996. "Is It Ever Safe To Stop Azole Therapy for *Coccidioides Immitis* Meningitis?" *Annals of Internal Medicine* 124(3):305-10. doi:10.7326/0003-4819-124-3-199602010-00004.
- Donovan, Fariba M., Ferris A. Ramadan, Sher A. Khan, Apoorva Bhaskara, William D. Lainhart, Aneesh T. Narang, Jarrod M. Mosier, Katherine D. Ellingson, Edward J. Bedrick, Michael A. Saubolle, ve John N. Galgiani. 2021. "Comparison of a Novel Rapid Lateral Flow Assay to Enzyme Immunoassay Results for Early Diagnosis of

Coccidioidomycosis”. *Clinical Infectious Diseases* 73(9):e2746-53. doi:10.1093/cid/ciaa1205.

Eldridge, Matthew L., Cindy J. Chambers, Victoria R. Sharon, ve George R. Thompson. 2014. “Fungal Infections of the Skin and Nail: New Treatment Options”. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 12(11):1389-1405. doi:10.1586/14787210.2014.960849.

Galgiani, John N., Neil M. Ampel, Janis E. Blair, Antonino Catanzaro, Francesca Geertsma, Susan E. Hoover, Royce H. Johnson, Shimon Kusne, Jeffrey Lisse, Joel D. MacDonald, Shari L. Meyerson, Patricia B. Raksin, John Siever, David A. Stevens, Rebecca Sunenshine, ve Nicholas Theodore. 2016. “2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis”. *Clinical Infectious Diseases* 63(6):e112-46. doi:10.1093/cid/ciw360.

Galgiani, John N., Antonino Catanzaro, Gretchen A. Cloud, Jean Higgs, Barry A. Friedman, Robert A. Larsen, John R. Graybill, ve and NIAID-Mycoses Study Group. 1993. “Fluconazole Therapy for Coccidioidal Meningitis”. *Annals of Internal Medicine* 119(1):28-35. doi:10.7326/0003-4819-119-1-199307010-00005.

Galgiani, John N., Antonino Catanzaro, Gretchen A. Cloud, Royce H. Johnson, Paul L. Williams, Laurence F. Mirels, Faris Nassar, Jon E. Lutz, David A. Stevens, P. Kay Sharkey, Vipul R. Singh, Robert A. Larsen, Kathy L. Delgado, Cynthia Flanigan, ve Michael G. Rinaldi. 2000. “Comparison of Oral Fluconazole and Itraconazole for Progressive, Nonmeningeal Coccidioidomycosis: A Randomized, Double-Blind Trial”. *Annals of Internal Medicine* 133(9):676-86. doi:10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00009.

Goldman, Eric S., Alan M. Sugar, Pentti K. Siiteri, ve David A. Stevens. 1984. “Ketoconazole-Induced Increase in Estradiol-Testosterone Ratio Probable Explanation for Gynecomastia”.

Goldstein, Ellie J. C. 2006. “INVITED ARTICLE CLINICAL PRACTICE”.

- Hector, Richard F., ve Rafael Laniado-Laborin. 2005. "Coccidioidomycosis—A Fungal Disease of the Americas". *PLoS Medicine* 2(1):e2. doi:10.1371/journal.pmed.0020002.
- Heidari, Arash, Miriam Quinlan, David J. Benjamin, Brett Laurence, Anandit Mu, Tiffany Ngai, Wes J. Hoffman, Stuart H. Cohen, Ian McHardy, Royce Johnson, ve George R. Thompson. 2019. "Isavuconazole in the Treatment of Coccidioidal Meningitis". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 63(3):e02232-18. doi:10.1128/AAC.02232-18.
- Kim, Michelle M., Holenarasipur R. Vikram, Shimon Kusne, Maria Teresa Seville, ve Janis E. Blair. 2011. "Treatment of Refractory Coccidioidomycosis With Voriconazole or Posaconazole". *Clinical Infectious Diseases* 53(11):1060-66. doi:10.1093/cid/cir642.
- Kuberski, Tim, Judith Herrig, ve D. Pappagianis. 2010. "False-Positive IgM Serology in Coccidioidomycosis". *Journal of Clinical Microbiology* 48(6):2047-49. doi:10.1128/JCM.01843-09.
- Kusne, Yael, Kathryn E. Kimes, Fionna F. Feller, Roberto Patron, Juan Gea Banacloche, Janis E. Blair, Holenarasipur R. Vikram, ve Neil M. Ampel. 2020. "Coccidioidomycosis in Patients Treated With Ruxolitinib". *Open Forum Infectious Diseases* 7(6):ofaa167. doi:10.1093/ofid/ofaa167.
- Lee, Cheng-Yuk, George R. Thompson Iii, Christine J. Hastey, Gregory C. Hodge, Jennine M. Lunetta, Demosthenes Pappagianis, ve Volkmar Heinrich. 2015. "Coccidioides Endospores and Spherules Draw Strong Chemotactic, Adhesive, and Phagocytic Responses by Individual Human Neutrophils" editör I. D. Jacobsen. *PLOS ONE* 10(6):e0129522. doi:10.1371/journal.pone.0129522.
- MacMahon, Heber, David P. Naidich, Jin Mo Goo, Kyung Soo Lee, Ann N. C. Leung, John R. Mayo, Atul C. Mehta, Yoshiharu Ohno, Charles A. Powell, Mathias Prokop, Geoffrey D. Rubin, Cornelia M. Schaefer-Prokop, William D. Travis, Paul E. Van Schil, ve Alexander A. Bankier. 2017. "Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017". *Radiology* 284(1):228-43. doi:10.1148/radiol.2017161659.

- Malo, Joshua, Carmen Luraschi-Monjagatta, Donna M. Wolk, R. Thompson, Chadi A. Hage, ve Kenneth S. Knox. 2014. "Update on the Diagnosis of Pulmonary Coccidioidomycosis". *Annals of the American Thoracic Society* 11(2):243-53. doi:10.1513/AnnalsATS.201308-286FR.
- McHardy, Ian H., Bao-Tran N. Dinh, Sarah Waldman, Ethan Stewart, Derek Bays, Demosthenes Pappagianis, ve George R. Thompson. 2018. "Coccidioidomycosis Complement Fixation Titer Trends in the Age of Antifungals" editör D. W. Warnock. *Journal of Clinical Microbiology* 56(12):e01318-18. doi:10.1128/JCM.01318-18.
- Mendoza, N., P. Noel, ve J. E. Blair. 2015. "Diagnosis, Treatment, and Outcomes of Coccidioidomycosis in Allogeneic Stem Cell Transplantation". *Transplant Infectious Disease* 17(3):380-88. doi:10.1111/tid.12372.
- Merchant, Maryum, Arthur Oliver Romero, Robert D. Libke, ve Jose Joseph. 2008. "Pleural Effusion in Hospitalized Patients with Coccidioidomycosis". *Respiratory Medicine* 102(4):537-40. doi:10.1016/j.rmed.2007.11.014.
- National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). 2024. "Reported Cases of Valley Fever".
- Nguyen, Chinh, Bridget Marie Barker, Susan Hoover, David E. Nix, Neil M. Ampel, Jeffrey A. Frelinger, Marc J. Orbach, ve John N. Galgiani. 2013. "Recent Advances in Our Understanding of the Environmental, Epidemiological, Immunological, and Clinical Dimensions of Coccidioidomycosis". *Clinical Microbiology Reviews* 26(3):505-25. doi:10.1128/CMR.00005-13.
- Odio, Camila D., Beatriz E. Marciano, John N. Galgiani, ve Steven M. Holland. 2017. "Risk Factors for Disseminated Coccidioidomycosis, United States". *Emerging Infectious Diseases* 23(2). doi:10.3201/eid2302.160505.
- Pappagianis, Demosthenes, ve Barbara L. Zimmer. 1990. "Serology of Coccidioidomycosis". *CLIN. MICROBIOL. REV.* 3.
- Parish, James M., ve Janis E. Blair. 2008. "Coccidioidomycosis". *Mayo Clinic Proceedings* 83(3):343-49. doi:10.4065/83.3.343.

- Rosenstein, Nancy E., Kirt W. Emery, S. Ben Werner, Annie Kao, Royce Johnson, Denise Rogers, Duc Vugia, Arthur Reingold, Ronald Talbot, Brian D. Plikaytis, Bradley A. Perkins, ve Rana A. Hajjeh. 2001. "Risk Factors for Severe Pulmonary and Disseminated Coccidioidomycosis: Kern County, California, 1995–1996".
- Saubolle, Michael A., Bette R. Wojack, Anne M. Wertheimer, Atehkeng Z. Fuayagem, Stephen Young, ve Brian A. Koeneman. 2018. "Multicenter Clinical Validation of a Cartridge-Based Real-Time PCR System for Detection of *Coccidioides* Spp. in Lower Respiratory Specimens" editör D. W. Warnock. *Journal of Clinical Microbiology* 56(2):e01277-17. doi:10.1128/JCM.01277-17.
- Schuetz, Audrey N., David Pisapia, Jiong Yan, ve Rana S. Hoda. 2012. "An Atypical Morphologic Presentation of *Coccidioides* Spp. in Fine-needle Aspiration of Lung". *Diagnostic Cytopathology* 40(2):163-67. doi:10.1002/dc.21613.
- Smith, Charles Edward, ve Rodney R. Beard. 1946. "Varieties of Coccidioid Infection in Relation to the Epidemiology and Control of the Diseases". *American Journal of Public Health and the Nations Health* 36(12):1394-1402. doi:10.2105/AJPH.36.12.1394.
- Stockamp, Nathan W., ve George R. Thompson. 2016. "Coccidioidomycosis". *Infectious Disease Clinics of North America* 30(1):229-46. doi:10.1016/j.idc.2015.10.008.
- Talamantes, Jorge, Sam Behseta, ve Charles S. Zender. 2007. "Statistical Modeling of Valley Fever Data in Kern County, California". *International Journal of Biometeorology* 51(4):307-13. doi:10.1007/s00484-006-0065-4.
- Thompson, George. 2011. "Pulmonary Coccidioidomycosis". *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 32(06):754-63. doi:10.1055/s-0031-1295723.
- Thompson, George, Jennifer Brown, Kaitlin Benedict, ve Benjamin Park. 2013. "Coccidioidomycosis: Epidemiology". *Clinical Epidemiology* 185. doi:10.2147/CLEP.S34434.
- Thompson, George R. 2017. "Associate Professor of Medicine".

- Thompson, George R., Charles R. Krois, Verena K. Affolter, Angela D. Everett, E. Katarina Varjonen, Victoria R. Sharon, Anil Singapuri, Michael Dennis, Ian McHardy, Hong Sik Yoo, Dawn M. Fedor, Nathan P. Wiederhold, Phylicia A. Aaron, Angie Gelli, Joseph L. Napoli, ve Stephen D. White. 2019. "Examination of Fluconazole-Induced Alopecia in an Animal Model and Human Cohort". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 63(2):e01384-18. doi:10.1128/AAC.01384-18.
- Thompson Iii, George R., David A. Stevens, Karl V. Clemons, Josh Fierer, Royce H. Johnson, Jane Sykes, George Rutherford, Michael Peterson, John W. Taylor, ve Vishnu Chaturvedi. 2015. "Call for a California Coccidioidomycosis Consortium to Face the Top Ten Challenges Posed by a Recalcitrant Regional Disease". *Mycopathologia* 179(1-2):1-9. doi:10.1007/s11046-014-9816-7.
- Valdivia, Lisa, David Nix, Mark Wright, Elizabeth Lindberg, Timothy Fagan, Donald Lieberman, T'Prien Stoffer, Neil M. Ampel, ve John N. Galgiani. 2006. "Coccidioidomycosis as a Common Cause of Community-Acquired Pneumonia". *Emerging Infectious Diseases* 12(6):958-62. doi:10.3201/eid1206.060028.
- Valley Fever (Coccidioidomycosis) Statistics. 2020. Available at:<https://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/statistics.html>. Accessed January 10, 2021.
- Van Dyke, Marley C. Caballero, George R. Thompson, John N. Galgiani, ve Bridget M. Barker. 2019. "The Rise of Coccidioides: Forces Against the Dust Devil Unleashed". *Frontiers in Immunology* 10:2188. doi:10.3389/fimmu.2019.02188.
- Vincent, T., J. N. Galgiani, M. Huppert, ve D. Salkin. 1993. "The Natural History of Coccidioidal Meningitis: VA--Armed Forces Cooperative Studies, 1955-1958". *Clinical Infectious Diseases* 16(2):247-54. doi:10.1093/clind/16.2.247.
- Wack, Elizabeth E., Neil M. Ampel, Rebecca H. Sunenshine, ve John N. Galgiani. 2015. "The Return of Delayed-Type Hypersensitivity Skin Testing for Coccidioidomycosis". *Clinical Infectious Diseases* 61(5):787-91. doi:10.1093/cid/civ388.

BÖLÜM 5

NÖRODEJENERATİF HASTALIK MODELLERİNDE PROTEİN KATLANMALARINA YÖNELİK BİYOFİZİKSEL ÇALIŞMALAR

Özlem ÖZTOPUZ¹, Erdal BİNBOĞA²

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD. ozlemoztopuz@yahoo.com.tr 0000-0002-1373-6311

² Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD. 0000-0003-1666-7304

GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıkların büyük bir bölümü, bazı spesifik proteinlerin yanlış katlanması, agregasyonu ve hücrel proteostaz ağına yaşlanma ile birlikte fonksiyon kaybı göstermesiyle ilişkilidir (Prince, et al. (2013). Ancak, proteinlerin yanlış katlanması ve agregasyonunun Alzheimer, Parkinson, Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), ensefalopatiler ve spinoserebellar ataksi gibi nörodejeneratif hastalıklardaki fonksiyonu hala tam olarak anlaşılamamıştır (Jucker ve Walker, 2018). Proteinler, kataliz, yapı, etkileşimler ve sinyal iletimi gibi roller de dahil olmak üzere oldukça çeşitli fonksiyonları gerçekleştirme kapasitesine sahiptir. Bu fonksiyonları gerçekleştirmek için proteinler, stereospesifik bir katalitik bölgeyi bir araya getirmek veya bağlanma partnerleriyle yapısal uyum sağlamak için spesifik etkinleştirici yapılar veya topluluklar halinde katlanır (Dill ve MacCallum, 2012).

Proteinopati terimi sıklıkla anormal protein agregasyonu ile eş anlamlı olarak kullanılsa da, daha kesin bir tanım proteinopatiyi proteostazın daha geniş bir bozulması olarak ele alır. Proteostaz, protein sentezi, katlanması, taşınması ve temizlenmesinin koordineli düzenlenmesi yoluyla işlevsel bir proteomun dinamik olarak korunmasını ifade eder (Balch ve ark., 2008). Hücrede, olağan protein katlanma mekanizması, moleküler şaperonlar ve bozunma yollarını içeren protein homeostaz ağı tarafından korunur. Yaşlanma sırasında, protein homeostazını koruma kapasitesi azalır (Hipp ve ark., 2019).

Nörodejeneratif hastalıklarda görülen protein katlanmalarının altında yatan patolojiler genellikle benzer nitelikte olup, hücrel düzeyde proteinlerin yapısal bütünlüğünün bozulmasıyla karakterize edilir. Bu hastalıklardan Alzheimer ve Parkinson, proteinlerin doğal üç boyutlu yapılarının bozularak patolojik agregatlara dönüşmesiyle tanımlanan birer 'protein katlanma bozukluğu' örneğidir (Soto, 2003). Peptit ve proteinlerin, doğal işlevsel durumlarından kontrol edilemeyen amiloid agregatlarına dönüşme eğiliminde oldukları bildirilmektedir. Bu olgu, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları, tip II diyabet ve bir dizi sistemik amiloidoz da dahil olmak üzere giderek yaygınlaşan hastalıkla ilişkilidir (Chiti ve Dobson, 2017).

Alzheimer'da amiloid-beta ve Tau proteinlerinin, Parkinson'da ise alfa-sinükleinin yanlış katlanma kinetiği, sadece bir yapı bozukluğu değil, aynı zamanda nörotoksitenin ana tetikleyicisidir. Bu süreçlerin moleküler mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla yürütülen biyofiziksel çalışmalar; atomik kuvvet mikroskopundan (AFM) nükleer manyetik rezonansa (NMR) kadar uzanan bir yelpazede, proteinlerin enerji doğasını ve agregasyon yollarını haritalandırmaktadır (Knowles ve ark., 2014). Protein katlanma mekanizmalarının ortaya çıkarılması, tedavi seçeneklerinin artırılması ve teşhis mekanizmalarının aydınlatılması için önem taşımaktadır. Günümüze kadar bazı deneysel yöntemlerden X-ışını kristalografisi, NMR spektroskopisi ve kriyo-elektron mikroskobu (Cryo-EM), protein yapılarının araştırılmasında kullanılmasına rağmen, bu teknikler zaman alıcı ve uzmanlık gerektiren tekniklerdir. Son yıllarda, yapay zekâ ve özellikle derin öğrenme yöntemlerindeki gelişmeler, bu alanda da ilerlemeler sağlamıştır (Jumper ve ark., 2021).

Bu bölümde protein katlanma mekanizmalarının kapsamlı ve çok boyutlu bir analizini sunarak, teorik temellerden günümüze kadar katlanma dinamiklerinin atomik boyutta modellenmesine sağlayan en son biyofiziksel ve hesaplama teknikleri ve bu süreçlerin nörodejenerasyon üzerindeki belirleyici rolü güncel literatür ışığında ele alınacaktır.

PROTEİNLER NEDEN KATLANIR?

Protein katlanmalarına yönelik ilk bilgiler yarım yüzyıl öncesine dayanmaktadır. Bir protein işlevlerini yerine getirebilmek için katlanmak zorunda olup (Anfinsen, 1973), katlanmazsa yada yanlış katlanırsa biyolojik aktivitesini kaybeder, hücredeki fonksiyonunu yerine getiremediği gibi hücreye zarar verebilmektedir (Alberts ve ark., 2014). Metabolik reaksiyonları katalize etmekten sinyal iletimine aracılık etmeye kadar, proteinler hücrel süreçleri yönlendiren moleküler makineyi

oluşturur ve bunların doğru katlanması ve işlevi son derece önemlidir (Tablo 1) (Kuzu ve ark., 2025). Proteinlerin hızlı katlanmasının, rastgele termal hareketlerin konformasyonel değişikliklere neden olarak enerjisel açıdan doğal yapıya doğru 'yokuş aşağı' bir yolu izlemesi ilkesinden kaynaklandığı düşüncesi hakimdir (Dill ve MacCallum, 2012).

Tablo 1. Protein katlanma mekanizmalarına yönelik farklı görüşler

KAVRAM/DENEY	AÇIKLAMA	REFERANS
Anfinsen Hipotezi (Termodinamik Hipotez)	Bir proteinin doğal yapısı, primer amino asit dizisi tarafından tamamen belirlenir ve bu yapı, çevresel koşullar altında termodinamik olarak en kararlı durumdur. (Ribonükleaz A deneyi)	Christian Anfinsen (1972)
Levinthal Paradoksu	Bir protein tüm olası konformasyonları rastgele deneyecek olsaydı, evrenin yaşından daha uzun sürerdi. Bu, katlanmanın rastgele değil, belirli bir yolu izlediğini gösterir	Cyrus Levinthal (1969)
Katlanma Hunisi	Protein katlanma sürecini, yüksek enerjili ve yüksek entropili denatüre durumdan, düşük enerjili ve düşük entropili doğal duruma doğru ilerleyen bir enerji yüzeyi olarak tanımlar. Paradoksun çözümüdür.	Peter Wolynes, Ken Dill, José Onuchic (1990)
Foldon Modeli	Her biri kendi başına stabil bir yapıya sahip olan bu ayrı birimlerin sırayla birleşmesiyle ilerlediğini öne sürer. Proteinler modüler, hiyerarşik bir şekilde katlanır.	Rollins ve ark., (2014)

Protein katlanması, üç ana soruyu kapsamaktadır (Dill ve MacCallum, 2012) :

1. Amino asit dizisinin, bir proteinin doğal yapısını belirleyen fiziksel kodu nedir?

Amino asit dizisi tarafından belirlenen ve çeşitli hücrel faktörlerden etkilenen bir proteinin üç boyutlu konformasyonu, aktivitesini ve işlevini doğrudan belirler (Anfinsen, 1973). Gerek katlanma mekanizmalarını bozan gerekse protein konformasyonunu kararsızlaştıran çevresel ve genetik faktörler, hücrel proteostazi sürekli tehdit etmektedir; bu durumun başarısızlıkla sonuçlanması ise disproteostaz ile karakterize edilir. (Kuzu ve ark., 2025)

2. Proteinler, bu kadar hızlı bir şekilde nasıl katlanabilmektedir?

Huni şeklindeki enerji yüzeyi, proteinin yüksek enerjili ve yüksek entropili denatüre durumdan, düşük enerjili ve düşük entropili doğal duruma doğru hızla ilerlediğini gösterir. Bu yapı, proteinin rastgele arama yapmasını engelleyerek katlanma sürecini hızlandırır (Onuchic ve ark., 1997). Her konformasyonel değişiklik, proteinin enerji seviyesini düşürerek, enerjisel açıdan "yokuş aşağı" ilerleyerek onu doğal yapıya bir adım daha yaklaştırır. Bu, proteinin "kaybolmadan" veya gereksiz yere enerji harcamadan ilerlemesini sağlar (Dill ve Chan, 1997).

3. Protein yapısını, amino asit dizisinden yola çıkarak tahmin edebilecek bir bilgisayar algoritması geliştirebilir miyiz?

CASP (Critical Assessment of Structure Prediction) adlı uluslararası yarışma ile, 2020'li yılların başında DeepMind tarafından geliştirilen AlphaFold, derin öğrenmeyi kullanıp proteinin amino asit dizisinden yola çıkarak yapıyı, deneysel yöntemlere yakın doğrulukla tahmin etmeyi başarmıştır (Jumper ve ark., 2021).

PROTEİN KATLANMASINDA STABİLİTEYİ SAĞLAYAN KUVVETLER

DNA dizileme ve makine öğrenimindeki gelişmeler, protein dizileri ve yapıları hakkında çok fazla bilgi sağlamakla birlikte, katlanmayı yönlendiren enerji profili bu yapılarda görünmez ve büyük ölçüde bilinmemektedir (Dill, 1990).

Protein katlanmasında yer alan başlıca etkileşim türleri kovalent bağlar (disülfid bağları), hidrojen bağları, iyonik etkileşimler (tuz köprüleri) ve van der Waals ve diğer kovalent olmayan etkileşimlerdir (Buell, 2022). Bu etkileşimlerin çoğu, doğal durumun kararlılığına net bir olumlu katkı sağlar. Bununla birlikte, protein katlanmasına önemli ölçüde katkıda bulunan entropik faktörler de vardır; bunlar çoğunlukla hidrofobik etki ve polipeptit zincirinin entropisidir. Hidrofobik etki, küçük hidrofobların (su ile hidrojen bağı kuramayan maddeler) çözündüğünde azalan çözücü entropisiyle ilgilidir (Huang ve Chandler, 2000).

- *Hidrofobik Etki:* En baskın itici güçtür. Hidrofobik kalıntıların sulu çözeltiden uzaklaşarak protein çekirdeğinde toplanması olarak tanımlanır. Bu şekilde su moleküllerinin çevresindeki entropisini artırarak sistemin genel serbest enerjisini (G) düşürür ve kararlılığı artırır (Klein ve Nanda, 2025).
Hidrojen Bağları: İskelet atomları arasında α -sarmal ve β -tabaka gibi ikincil yapılar arasında oluşur ve bu yapıları stabilize eder (Ferenczy ve Kellermayer, 2022).
- *Van der Waals Etkileşimleri:* Çekirdekteki atomların yoğun ve sıkı paketlenmesi sayesinde oluşan kısa mesafeli zayıf etkileşimlerdir (Dill ve MacCallum, 2012).
- *İyonik Bağlar (Tuz Köprüleri):* Amino asit yan zincirleri arasındaki elektrostatik çekim kuvvetleridir. Bu etkileşimler, proteinin yüzeyinde ve iç kısmında kararlılık sağlayan tuz köprüleri oluşturur (Robinson-Rechavi ve ark., 2006).
- *Disülfid Bağları (Kovalent):* Sisteinin tiyol grupları arasında oluşur ve özellikle hücre dışı proteinlerin yapısını stabilize eder (Anfinsen, 1973).

PROTEİN KATLANMA KİNETİĞİ VE ÖNEMLİ MEKANİZMALAR

Protein katlanması, bir polipeptit zincirinin amino asit dizisinden yani primer yapısının biyolojik olarak aktif, üç boyutlu konformasyona dönüşmesidir. Bu süreç, evrensel olarak kabul gören Anfinsen hipotezi (Anfinsen, 1973) uyarınca termodinamik olarak kontrol edilir; doğal yapı, serbest enerjinin en düşük olduğu durumu temsil eder. Ayrıca, yeniden katlanma deneyleri, bir proteinin katlanma konformasyonunu belirlemek için gerekli bilginin tamamen amino asit dizisinde bulunduğunu ortaya koymuştur (Kuhlman ve Bradley 2019).

Katlanmada önemli mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir;

1-Çekirdeklenme katlanmanın ilk hızlı adımı, ikincil yapıların oluşmaya başlaması olarak tanımlanır. Bu yapılar, daha sonra proteinin tamamının katlanmasını yönlendiren çekirdek görevi görür (Fersht, 2024).

2-Ara Maddeler tamamen katlanmamış ancak kısmen düzenlenmiş, daha yüksek enerjili geçici yapılar olup, denatüre durumdan doğal duruma giden yolda kısa ömürlü kararlı noktalar (Masoumzadeh ve ark., 2025).

3-Geçiş Durumu katlanmış ve denatüre durum arasındaki enerji bariyerini belirler, proteinin katlanma yolunda aşması gereken en yüksek enerji noktası olup, geçiş durumu, katlanma hızını belirler ve kısmen katlanmış, ancak tam olarak stabil olmayan bir yapıya sahiptir (Fersht, 2024).

4-Erimiş globül sıkı bir kompakt yapıya sahip, ikincil yapısı oluşmuş ancak üçüncül yapısı henüz tam oturmamış katlanma ara maddesi olarak tanımlanır (Lou ve ark., 2024).

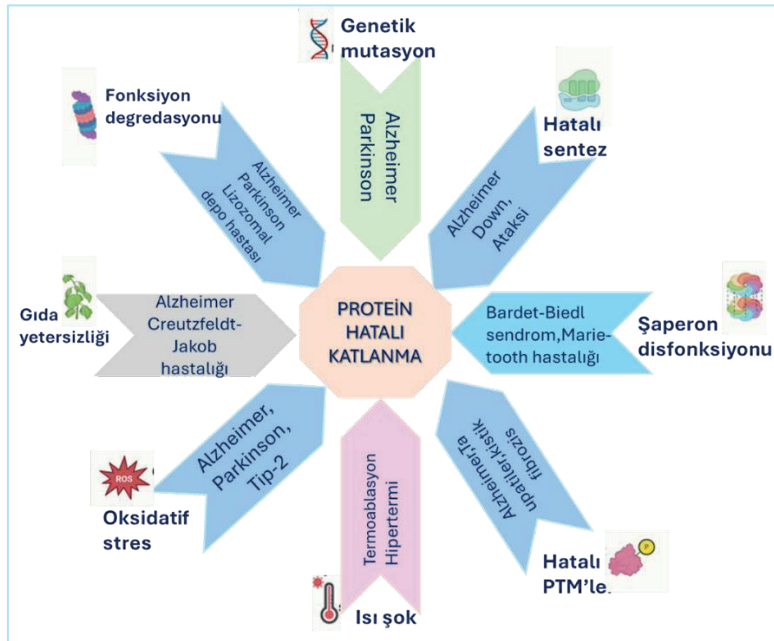
5-Şaperonlar proteinlerin doğru şekilde katlanmasına yardımcı olan veya yanlış katlanmayı önleyen yardımcı proteinlerdir (Hsp70, GroEL/GroES sistemleri). Özellikle hücre içindeki stres koşulları altında proteostazı (protein kalitesinin korunması) sürdürmek için kritik öneme sahiptirler (Singh ve ark.,2024).

PROTEİN KATLANMASINDA PATOLOJİ VE YANLIŞ KATLANMA

Protein katlanmasına katkıda bulunan önemli faktörler arasında genetik olarak kodlanmış birincil dizisi, hem protein içindeki hem de protein ile çözücü arasındaki zayıf etkileşimler ve katlanma sürecine yardımcı olan moleküler şaperonlar yer almaktadır (Kuzu ve ark.,2025). Çoğu nörodejeneratif hastalığın ardındaki patojenik temel, herhangi bir düzeyde protein homeostazının (proteostazın) bozulmasının sonunda protein yanlış katlanmasına yol açmasıdır. Yanlış katlanmış proteinler genellikle kümelenir, hücresel işlevin kaybına ve/veya proteinlerin toplanarak çözünmeyen agregatlara dönüşmesine hücresel stres yoluyla nörotoksisiteyi tetikleyerek nörodejeneratif hastalıklara yol açabilir (Gandhi ve ark., 2019). Bu agregatlar, hücreler için toksiktir ve özellikle nöronlar gibi bölünmeyen hücrelerde birikerek hasara neden olur (Chiti ve Dobson,2017).

Protein yanlış katlanmasının, nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde evrensel bir temel mekanizma olduğu bilinmektedir. Proteostaz, moleküler şaperonların müdahalesi ile protein katlanmasını iyileştirerek, protein translasyonunu azaltarak ve yanlış katlanmış proteinlerin bozunmasını artırarak yanlış katlanmış protein yüklerini hafifletir. Proteostaz, sitoplazma ve çekirdekteki ısı şoku yanıtı (HSR) ve endoplazmik retikulumdaki (ER) katlanmamış protein yanıtı dahil olmak üzere, bir ağ içinde koordine edilen spesifik stres yanıtı yolları tarafından kontrol edilir (Hekmatimoghaddam ve ark., 2017).

Protein yanlış katlanması, genetik mutasyonlar, hatalı sentez, şaperon disfonksiyonu, anormal PTM'ler, ısı şoku, oksidatif stres, besin eksikliği ve işlevsiz bozunma dahil olmak üzere çeşitli stres faktörlerinden kaynaklanır. Bu faktörler, çeşitli nörodejeneratif bozuklukların (örneğin, Alzheimer, Parkinson), metabolik hastalıkların (örneğin, tip 2 diyabet) ve diğer proteinopatilerin patogeneğine katkıda bulunur (Şekil 1) (Kuzu ve ark., 2025).

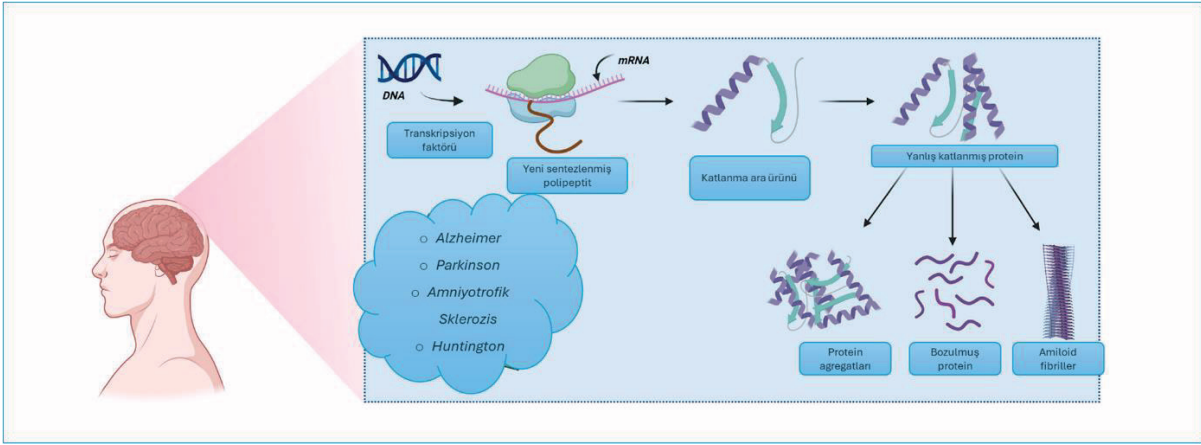


Şekil 1. Protein yanlış katlanmasının nedenleri ve sonuçları (Kuzu ve ark., 2025).

Amiloidler, yanlış katlanmış proteinlerin oluşturduğu, atomik düzeyde düzenli, tipik olarak çapraz β -tabaka yapısı bakımından zengin, çözünmez lifli yapılar olup, Amiloid ve Tau proteini Alzheimer hastalığı gibi birçok nörodejeneratif hastalığın patofizyolojisinde merkezi bir rol oynar (Şekil 2) (Soto ve Pritzkow,2018; Hardy ve Selkoe, 2002).

Alfa-sinüklein normalde çözünür bir protein ancak patolojik durumlarda yanlış katlanarak oligomerler ve ardından amiloid benzeri fibriller oluşturur. Lewy Cisimcikleri fibrillerin ubiquitin benzeri proteinlerle birleşerek nöron sitoplazmasında oluşturduğu yoğun, mikroskobik kümelerdir (Bloem ve ark., 2021). Bu birikimler, hücrenin enerji santralleri olan mitokondrileri ve otofaji işleyişini bozarak dopamin üreten nöronların ölümüne yol açıp Parkinson hastalığına neden olur (Şekil 2).

Huntingtin proteininin (HTT) N-terminal bölgesinde anormal derecede uzun poliglutamin (polyQ) tekrarları içerir. Bu uzun tekrar, proteinin yanlış katlanmasına ve agregasyonuna yol açar. Bu agregatlar ve bunların öncüsü olan küçük oligomerler; hücresel taşıma, enerji üretimi ve protein kalite kontrol (proteostaz) sistemlerini bozarak özellikle beynin striatum bölgesindeki nöronların ölümüne neden olur (Şekil 2) (McColgan ve Tabrizi,2018).



Şekil 2. Protein agregasyonunda rol oynayan proteinlerin işlevinin şematik gösterimi (Bashir ve ark. 2020).

Amiloid Fibril Oluşumu ve Yapısal Yeniden Düzenlenme

Nörodejeneratif hastalıkların temelinde proteinlerin çözünür halden amiloid fibril haline geçerken büyük bir yapısal değişim geçirmesi ve bu süreç genellikle protein yanlış katlanması ve agregasyon olarak isimlendirilmektedir (Chiti & Dobson, 2006; Knowles ve ark.,2014). Amiloid oluşumu, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve tip II diyabet de dahil olmak üzere protein yanlış katlanma bozukluklarıyla ilişkilidir. Proteinlerin son derece düzenli, çözünür durumlarından (α -sarmal), yüksek β -tabaka içeriğine sahip amiloid fibrillere dönüşümünün moleküler mekanizması hala açıklanabilmiş değildir. Proteinlerin işlevsel yapılarının ve hastalıkla ilgili oluşumların birçok farklı metotla incelenmesi doğasına dair büyük bir öngörü sağlayabilir (Wagner ve Gross, 2024).

Tablo 2. Amiloid türleri için yaygın terimlerin tanımları (Middleton, 2014)

Terminoloji	Tanım
Monomer	Amiloidin ilk yapı taşı. Genellikle, miseller veya zarların varlığında α -sarmallar oluşturma eğiliminde olan, doğası gereği düzensiz bir protein.
Oligomerler	Amiloid proteinlerinin çözünebilir supramoleküler kümeleri, fibriler agregatların oluşumunda kritik kinetik ara ürünler olarak meydana gelir. Halka, küresel ve küresimsi formlar da dahil olmak üzere, 10 kDa'dan küçükten yüzlerce kDa'ya kadar değişen boyutlarda çok çeşitli yapı ve morfolojiler sergilerler. Oligomerler sitotoksiktir ve A β oligomerlerinin A β 'nin en patojenik formu olduğuna yaygın olarak inanılmaktadır.
Protofibriller	Alzheimer hastalığının etken maddesi için aday yapılar ve başlıca sitotoksik A β türleri. Protofibriller, A β amiloidojenik yolundaki en erken fibriler agregatlar olarak tanımlanmıştır. Bunlar, boyut dışlama kromatografisinin boş hacminde bir tepe noktası olarak görünen büyük (>100 kDa; 60 – 220 nm uzunluğunda) çözünür oligomerik türlerdir.
Protofilamentler	Amiloid fibrillerin lifli yapı taşları olup, tipik olarak 20-25 Å çapındadırlar. Amiloid fibrilin bir alt yapısını oluştururlar ve fibrillerin çapraz- β yapısını oluşturan yüksek derecede düzenli peptit zincirlerinden oluşurlar.
Fibriller	Amiloid fibriller, birbirinin aynı monomer birimlerinin tekrar eden dizilerinden oluşan β -tabakalarından oluşur; bu tabakalar, fibril eksenine yaklaşık olarak paralel yönlendirilmiş omurga amid hidrojen bağları ve fibril eksenine dik amino asit yan zincir etkileşimlerinin oluşturduğu bir "sterik fermuar" ile bir arada tutulur. Bu sözde çapraz β yapısal motifi, altta yatan protein dizisinden bağımsız olarak tüm amiloid fibrillerinde ortaktır. Fibriller tipik olarak 7-13 nm çapında ve birkaç mikrometre uzunluğundadır.
Filamentler	Genellikle Alzheimer ve Pick hastalıklarının patolojik özelliklerinden biri olan mikrotübül ilişkili protein tau (MAPT veya tau) agregatları için kullanılan bir terimdir. Tipik olarak, tek tek filament çiftleri birbirlerinin etrafında kıvrılır (eşleşmiş sarmal filamentler) ve toplam genişlikleri 5-30 nm, çaprazlama mesafeleri ise 65-100 nm'dir. Filamentler, çoğunlukla tau tekrar alanından oluşan yapılandırılmış bir protein çekirdeğinden ve daha az yapılandırılmış N- ve C-terminal bölgelerinden oluşan bulanık bir kaplamadan oluşur.

Deneysel, teorik metodolojilerin geliştirilerek uygulanması ve çeşitli disiplinlerden çok sayıda deneysel verinin kullanılabilirliği, amiloid oluşum süreci ve biyolojik sistemlerin sıradışı davranışını anlamada büyük ilerleme kaydetmektedir.

Proteinlerin Agregasyonunu Tespit Etmede Kullanılan Bazı Biyofiziksel Teknikler

Protein katlanması ve agregasyonu araştırmaları, 1950'lerde X-ışını kristalografisiyle başlayan statik yapı tayininden, günümüzün yüksek verimli ve dinamik analizlerine uzanan devasa bir teknolojik evrim geçirmiştir (Tablo 3). Başlangıçta kristal yapı sınırlılıklarına ve statik görüntülere dayanan bu

süreç; CD ve FRET gibi spektroskopik yöntemlerle yapısal geçişlerin izlenmesine, NMR spektroskopisiyle ise proteinlerin doğal çözelti ortamındaki esnek ve dinamik davranışlarının anlaşılmasına evrilmiştir. 1990'lerden itibaren smFRET ve AFM gibi tek molekül teknikleri, katlanma yollarındaki bireysel moleküler heterojenliği ortaya koyarken; 2010'lardaki "çözünürlük devrimi" ile kriyo-EM ve ultra hızlı XFEL sistemleri, en karmaşık yapıların ve femtosaniye ölçeğindeki anlık hareketlerin atomik düzeyde görüntülenmesine olanak tanımıştır.

Tablo 3. Protein yapısı, katlanması ve agregasyonunun incelemesinde kullanılan biyofiziksel teknikler (Bashir ve ark.,2020).

BİYO FİZİKSEL TEKNİKLER	İLKE	BOYUTLAR GÖZLEMLENEBİLİR	
Atomik kuvvet mikroskopisi	Topografik tarama	0,01 nm	Moleküler çözünürlük
Boyut dışlama kromatografisi	Boyuta bağlı olarak gözenekli matris üzerinden ayırma	5–50 nm	Hidrodinamik saçılma
Analitik ultrasantrifüjleme	Santrifüj kuvvetine bağlı olarak çökelme hızı	1–100 nm	Moleküler ağırlık ve doğrulama
Alan akışı fraksiyonlaması	Difüzyon katsayısına dayalı akış tutma yöntemiyle ayırma	1–1000 nm	Hidrodinamik çap
Dinamik ışık saçılımı	Dağınık ışık sinyallerinin dalgalanması	0,5–10 µm	Hidrodinamik çap
Kütle spektroskopisi	İyonize molekülün kütle/yük oranının tespiti	Atomik çözünürlük Dalton	Kütle/yük oranı
Optik mikroskopi	Protein parçacıklarının görselleştirilmesi	1 µm-mm	Boyut ve morfoloji
Elektron mikroskopi	Protein parçacıklarının görselleştirilmesi ve kimyasalların yüksek çözünürlükte tespiti	nm-mm	Boyut ve morfoloji

Günümüzde cDNA proteolizi ve yeni nesil dizileme gibi yüksek verimli yöntemler, milyonlarca protein varyantının termodinamik stabilitesini aynı anda haritalayarak, modern protein tasarımı ve yapay zeka temelli öngörü modelleri için gereken kapsamlı veri setlerini sunmaktadır (Tablo 4) (Kuzu ve ark., 2025).

Tablo 4. Protein agregasyonunu tespit etmek için kullanılan bazı morfolojik olmayan teknikler (den Engelsman ve ark., 2011; Housmans ve ark., 2023; Pignataro ve ark., 2020)

TEKNİKLER	TANIM	AVANTAJLAR	DEZAVANTAJLAR
UV-Vis Absorpsiyon Spektroskopisi	Moleküllerin ışığı emme oranını ölçer ve protein agregasyonuna bağlı olarak emme oranındaki değişiklikleri tespit eder.	Hızlı ve geniş erişimli.	Sadece absorbens değişikliklerini tespit etmekle sınırlıdır.
Floresans Spektroskopisi	Proteinler içindeki floroforlar tarafından yayılan floresan ışığı ölçer ve agregasyona bağlı floresan değişikliklerini tespit eder.	Hassas ve çok çeşitli proteinlere uygulanabilir.	Uygun floresan probalar gerektirir.
Absorpsiyon Spektroskopisi (FTIR)	Moleküler titreşimler yoluyla kızılötesi veya diğer elektromanyetik radyasyonun emilimini ölçerek, protein agregasyonu ile ilişkili protein yapısındaki değişiklikleri ortaya çıkarır.	Agregatlar hakkında yapısal bilgiler sağlar.	Spektral yorumlama konusunda uzmanlık gerektirir.
Dairesel Dikroizm (CD) Spektroskopisi	Proteinlerin agregasyonundan kaynaklanan ikincil ve üçüncül yapıdaki değişiklikleri ölçerek, konformasyonel değişiklikler hakkında bilgi sağlar.	Protein konformasyonu hakkında bilgi sağlar.	Toplam veriler doğrudan görselleştirilemiyor.
Tiyoflavi T (ThT) Floresans Tayini	Proteinlerdeki amiloid benzeri fibril oluşumunu, β -tabaka yapılarına bağlanarak tespit eder ve amiloid agregasyonunu gösterir.	Amiloid agregatlarına karşı son derece spesifiktir.	Belirli protein agregat türleriyle sınırlıdır.
Floresans Rezonans Enerji Transferi (FRET)	Proteinlere bağlı floroforlar arasındaki enerji transferini ölçer ve agregasyon nedeniyle FRET sinyalindeki değişiklikleri tespit eder.	Yakınlık ve etkileşimler hakkında bilgi sağlar.	Uygun etiketleme ve uzmanlık gerektirir.
Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	Protein agregasyonuna bağlı olarak protein konformasyonundaki ve dinamiklerindeki değişiklikleri inceleyerek yüksek yapısal çözünürlük sunar.	Yüksek yapısal çözünürlük.	Sadece küçük ve orta büyüklükteki proteinlerle sınırlıdır.

Absorpsiyon spektroskopisi

Absorpsiyon spektroskopisi, bir çözeltideki protein konsantrasyonunu tahmin etmek ve bir proteinin üçüncül yapısındaki değişiklikleri tespit etmek için en yaygın ve sık kullanılan tekniklerden biridir (Akyüz ve ark.,2025).

Cihazın prensibi, proteinin belirli dalga boylarında ışığı absorbe etmesine dayanır ve formülasyonla çözeltiden geçtikten sonra elde edilen ışığın ölçülmesiyle absorbe edilen ışık miktarı belirlenebilir, bu da proteinin kantitatif tahminine yardımcı olur. Monokromatik ışık, belirli bir dalga boyu

aralığında ayarlanır; ancak, agregatlar üzerindeki çalışmalarda saçılma gözlemlenmiştir Doğal protein ve agregat protein için farklı absorpsiyon spektrumları elde edilir (Bashir ve ark., 2020).

Intrinsic floresans spektroskopisi

Yüksek hassasiyetli bir spektrofotometre ile donatılmış hassas bir mikroskopta UV ışık kaynağı ve dikkat çekici bir UV optik cihazının entegrasyonu yoluyla çalışır. Protein katlanması ve yapısal değişim çalışmalarında en hassas ve yaygın kullanılan biyofiziksel tekniklerden biridir. Proteinlerde bulunan bir amino asit olan triptofan, aromatik yapısı nedeniyle doğal floresans özelliklerine sahiptir. UV ışığına maruz kaldığında, triptofan molekülleri fotonları emer ve uyarılmış bir duruma geçerek 300-350 nm aralığında floresans yayar. Bu doğal floresans, özellikle agregasyon halindeyken proteinler içindeki yapısal ve çevresel değişiklikleri anlamak için doğal floresans spektroskopisinde kullanılır (Bashir ve ark., 2020; Ghisaidoobe ve Chung, 2014). Triptofan proteinlerde bulunan üç floresan amino asit kalıntısının en yaygın olanıdır. Sitoplazmik proteinlerde yaklaşık 1 M konsantrasyonda ve membran proteinlerinde yaklaşık 3 M değerlerinde çözünmez halde bulunur. İçsel floresans, proteinler ile potansiyel agregasyon inhibitörleri veya şaperon molekülleri arasındaki bağlanma etkileşimleri hakkında bilgi verir. Floresanstaki değişiklikler, bağlanma afinitesinde veya etkileşim biçiminde değişiklikleri gösterebilir. İçsel floresans spektroskopisinde anizotropi ölçümleri, agregasyon halindeki proteinler içindeki triptofan kalıntılarının dönme hareketliliğini araştırır (Sridharan ve ark., 2014).

Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR)

Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz ve prion hastalıkları gibi çeşitli nörodejeneratif bozukluklarda protein yanlış katlanması ve agregasyonunda yer alan altta yatan süreçlere ilişkin anlayışımızı önemli ölçüde geliştirmiştir. Karbon-Oksijen, Karbon-Azot germe titreşimi ve Azot-Hidrojen bükülmesi, FTIR Amide-I (yaklaşık 1650 cm^{-1}) ve Amide-II (yaklaşık 1540 cm^{-1}) bantlarıyla ilişkilidir (Haris ve Severcan, 1999). Amid-I bantları alfa-helikslere, beta-tabakalara, dönüşlere ve düzensiz konformasyonlara karşılık gelirken, agregasyon halindeki proteinler hidrofobik ortam nedeniyle yaklaşık ~ 1620 ila 1625 cm^{-1} frekansına sahiptir (Miller ve ark., 2006). Ancak, FTIR'ın su buharı ve diğer atmosferik gazlardan kaynaklanan girişim potansiyeli gibi bazı sınırlamaları olup, özel numune işleme veya cihaz konfigürasyonları gerektirebilir.

Dairesel dikroizm (CD)

"Dairesel dikroizm" terimi, dalga boyuna bağlı olarak değişebilen sol ve sağ el daireysel polarize ışık arasındaki absorpsiyon tutarsızlığını ifade eder. Dairesel Dikroizm, proteinlerin ikincil ve üçüncül yapısındaki değişiklikleri, örneğin ısı veya kimyasalın neden olduğu agregasyon, açılma ve bununla ilişkili farklı etkileşim türlerini izlemek için öne çıkan ve etkili bir tekniktir (Miles ve ark., 2021; Martin ve Schilstra, 2021). Bu teknolojinin kullanımı, proteinlerin yapısal özelliklerini sıvı ortamda inceleme kapasitesi, fizyolojik koşulları doğru bir şekilde simüle etme, az miktarda protein kullanma ve hızlı sonuçlar elde etme gibi çeşitli avantajlar sunmaktadır (Micsonai ve ark., 2022; Ranjbar ve Gill, 2009).

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)

Amiloid fibrilleri kristalleşmediği için X-ışını kristalografisi ile çalışılamazlar. ssNMR, bu çözünmeyen fibrillerin atomik koordinatlarını belirleyebilen nadir tekniklerden biridir. Proteinlerin yanlış katlanma sürecinde oluşan ve en toksik türler olarak kabul edilen "geçici oligomerler", çözelti NMR ile dinamik olarak takip edilebilir. Uzun yıllardır (i) çözeltide amiloid oluşumunun erken mekanizmalarını görselleştirmek ve (ii) katı haldeki fibrillerin atomik mimarilerini belirlemek için kullanılan yöntemlerin ön saflarında yer almaktadır. Çözelti halindeki NMR, agregasyon yolunun erken ön çekirdeklenme aşamalarında baskın olan ve hızlı dönme hızlarına sahip küçük, suda çözünebilen türleri (monomerler ve oligomerler) analiz etmek için en uygundur (Bashir ve ark., 2020; Middleton, 2024).

Floresans rezonans enerji transferi (FRET)

Agregatlarının kinetik ve yapısal özelliklerini ve birbirleriyle ilişkilerini anlamak için kullanılır FRET, bir verici ve bir alıcı floroforun, belirli bir mesafe aralığında bulunması durumunda meydana gelir. Bir ışık kaynağı, verici floroforu uyarır ve bu da enerjisini alıcı florofora aktararak alıcının floresans yaymasına neden olur. FRET, enerji transferinin verimliliği verici ve alıcı arasındaki mesafenin altıncı kuvvetiyle ters orantılı olduğundan, nano ölçekte değişiklikleri tespit edebilir. Mesafe Ölçümleri, Konformasyonel Değişiklikler, Agregasyon İzleme, Hücresel Görüntüleme ve Protein-Protein Etkileşimleri, protein agregatlarında FRET'in bazı kullanım alanlarıdır (Haas, 2012). *FRET*, *in vivo* çalışmalara uygulanabilirken, NMR genellikle hassasiyeti ve teknik sınırlamaları nedeniyle *in vitro* veya neredeyse doğal koşullarla sınırlıdır ve karmaşık biyolojik özütleri incelemek için uygun değildir (Zilu ve ark., 2025).

Süper çözünürlüklü mikroskop

Uyarılmış emisyon azaltma (STED) mikroskopisi ve yapılandırılmış aydınlatma mikroskopisi (SIM) biyofizik ve hücre biyolojisinde optik kırınım sınırını aşarak protein agregatlarının mimarisini anlamada ayrıntılı bilgiler sunmaktadır. Süper çözünürlüklü mikroskop teknikleri, geleneksel ışık mikroskopisinin kırınım sınırını ($d = 200-250$ nm) aşarak hücresel görüntüleme alanını sağlamıştır (Vangindertael ve ark., 2018). Bu yöntem, proteinlerin agregatlar içinde nasıl düzenlendiğini ve organize edildiğini incelemek ve agregatların şeklini ve boyutunu tanımlamak için özellikle faydalıdır; zira amiloid fibrillerinin çapı genellikle $10-20$ nm civarındadır ve bu ancak süper çözünürlükle netleşebilir (Sezgin, 2017). Süper çözünürlüklü mikroskop, hücre organellerini, protein dağılımlarını ve nöronal sinapsları incelemek için hücre biyolojisi ve sinirbilimde paha biçilmezdir. Süper çözünürlüklü mikroskop invaziv değildir ve canlı hücreler ve dokularla kullanılabilir, biyolojik süreçlerin dinamik, gerçek zamanlı gözlemlerine olanak tanır (Bashir ve ark., 2020).

Optik Cımbızlar

Zaltron ve diğerlerinin yakın zamanda yaptığı bir çalışma, optik cımbızların protein agregasyon süreçleri sırasında gerçek zamanlı dinamikleri yakaladığını ortaya koymuştur (Zaltron ve ark., 2020). Ayrıca, optik cımbızlar, agregasyon süreçlerinin gerçek zamanlı, tek molekül düzeyinde incelemek için gelişmiş mikroskop teknikleriyle birleştirilebilir. Bu hassasiyet seviyesi, agregasyon kinetiğinin hassas bir şekilde izlenmesini, ara durumların incelenmesini ve agregasyonla ilgili olaylarda yer alan kuvvetlerin araştırılmasını sağlar (Maciuba ve ark., 2021). Özetle, optik cımbızlar, protein agregasyonunun mekanik ve dinamik yönlerini keşfetmek için güçlü ve spesifik bir araç sunarak, protein yanlış katlanma hastalıklarını anlamak ve hedeflenmiş tedavi stratejileri geliştirmek için çok önemli bilgiler sağlar.

Tiyoflavi T (ThT) Floresans Tayini

Protein agregasyonunu araştırmak için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri florometri tekniğine dayanan, doğal olarak floresan vermeyen ancak floresan işaretleyiciler veya problerle etiketlenebilen protein agregasyonunu belirlemek için yararlı bir yöntem olabilir. Proteinlerde amiloid fibrillerin yanı sıra amorf agregatların oluşumundan sorumlu olan çapraz beta-tabakaları görselleştirmek için oldukça spesifik olan ThT (TioflavinT) gibi floresan bir boya kullanılmaktadır. ThT, amiloidlerle etkileşime girme özelliğine sahip olduğundan, 480 nm- 490 nm aralığında 450 nm'de uyarıldığında yoğun floresans göstermektedir (Li ve ark., 2025).

Kütle Spektrofotometrisi

MS, düşük miktarda bulunan proteinlerdeki küçük yapısal değişiklikleri ve konformasyonel değişiklikleri bölgesel/amino asit düzeyinde tespit edebilecek kadar hassastır (Hu ve Zheng, 2020). Bir diğeri ise heterojen bir çözeltideki tek bir türü analiz edebilme yeteneğidir (Hoffmann ve ark., 2017). X-ışını kristalografisi, NMR ve kriyojenik elektron mikroskop tekniklerinde proteinin saflaştırılması gerekirken MS uygulamalarında yüksek uzamsal çözünürlük sunar, genellikle analiz

yapmak için denge koşullarını değiştirmez ve amiloidin ilgili bir durumda korunmasına izin verir. Genel olarak, MS bir proteinin kütle bilgisini sağlayabilir ve bir protein kompleksinin monomer, dimer veya diğer daha küçük oligomer olup olmadığını belirleyebilir (Hu & Zheng, 2020). MS tabanlı ayak izi (footprinting) analizleri, yanlış katlanma ve oligomerizasyon bölgelerinin haritalandırılmasını sağlayarak, erken agregat türlerinin ve inhibitör bağlanma bölgelerinin tanımlanmasında kilit rol oynar (Wagner ve Gross, 2024).

Atomik kuvvet mikroskopisi (AFM)

Biyolojik örneklerin 3 boyutlu morfolojisini nanometre çözünürlükle görüntüleyebilen, günümüzün en sağlam tek molekül metodolojilerinden biridir. Özellikle yanlış katlanmış proteinlerin agregasyon süreçlerini anlamak için hayati veriler sunar (Ruggeri ve ark., 2019). Özellikle yanlış katlanmış proteinlerin agregasyon süreçlerini anlamak için hayati veriler sunar.

AFM, amiloid türlerinin oluşumunu ve gelişimini zaman aralıklı (time-lapse) görüntüleme ile yakalayabilir. Sıvı ortamda (fizyolojik koşullara en yakın) çalışabilmesi, biyolojik süreçlerin doğal akışında incelenmesine olanak tanır. Sadece görüntüleme yapmakla kalmaz; moleküller arası etkileşim kuvvetlerini ve örneğin mekanik özelliklerini (sertlik, esneklik) ölçebilir (Chiang ve ark., 2015).

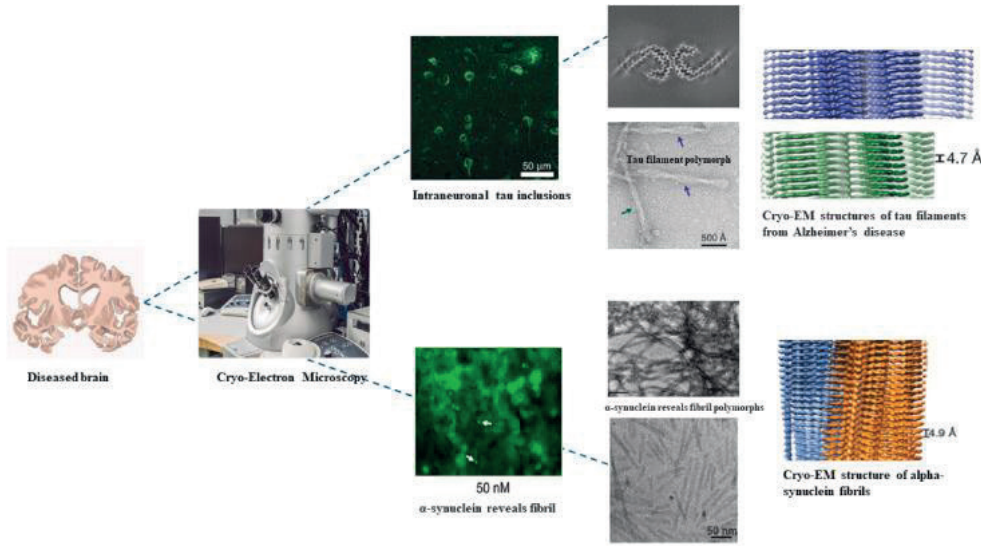
Tarama hızının yavaş olması, çok hızlı gerçekleşen dinamik süreçlerin ve geniş alanların görüntülenmesini zorlaştırır. Mikroskobun ucu ile örnek arasındaki etkileşim, görüntüde artefaktlara neden olabilir, bu yüzden parametre optimizasyonu kritiktir. Bir yüzey tekniği olduğu için, örneğin derinlemesine iç yapısı hakkında sınırlı bilgi sağlar (Bashir ve ark., 2020).

Krioelektron mikroskopi (Kriyo-EM)

Biyolojik molekülleri doğal hallerinde ve atomik çözünürlüğe yakın bir hassasiyetle incelemeyi mümkün kılan ileri bir görüntüleme yöntemidir. Proteinler-196°C gibi çok düşük sıcaklıklarda hızla dondurularak ince bir buz tabakası içinde hapsedilir. Bu sayede kristal hatalar oluşmaz ve proteinlerin orijinal konformasyonları korunur.

Amiloid fibrillerin yapısal olarak çok değişken olması Kriyo-EM'in tek parçacık analizi, bu karmaşık yapıları küçük segmentlere ayırıp sınıflandırarak yüksek çözünürlüklü modeller oluşturulmasını sağlar (Mitra, 2019).

Nörodejeneratif hastalıklarla doğrudan ilişkili protein agregatlarından α -sinüklein, Amiloid- β , Tau ve TDP-43'ün yapısı bu teknik ile aydınlatılmış, NMR ve Kriyo-EM'in birlikte kullanıldığı çalışmalar, α -sinüklein ve Tau proteinin birbiriyle etkileşime girerek farklı konformasyonlar oluşturduğunu, özellikle terminal bölgelerinde (uç kısımlarda) yapısal değişimler yaşandığını göstermiştir (Şekil 3) (Wang ve ark., 2020).



Şekil 3. Alfa-sinüklein ve tau fibrillerinin yapısal heterojenliğini ortaya koyan kriyoelektron mikroskopi görüntülerinin şematik gösterimi (Bashir ve ark.,2020)

Protein Katlanmasında Hesaplamalı Devrim: Fizikten Yapay Zekaya

Protein katlanması problemi, 20. yüzyılın ortalarında basitleştirilmiş HP (hidrofobik-polar) kafes modelleri ile teorik bir zemine oturtulmuş, 1970'lerden itibaren ise CHARMM ve GROMOS gibi kuvvet alanlarını kullanan Moleküler Dinamik (MD) simülasyonlarıyla atomik seviyede incelenmeye başlanmıştır. 21. yüzyılın başında Folding@home gibi projelerle hesaplama gücü artsa da, asıl kırılma noktası 2020 yılında AlphaFold2'nin derin öğrenme ve dikkat mekanizmalarını kullanarak protein yapılarını deneysel doğrulukla tahmin etmesiyle yaşanmıştır (Jumper ve ark.,2021). COVID-19 pandemisi sırasında da COVID19 virüs protein yapılarının hızla anlaşılmasını sağlaması, etkili aşı geliştirme süreçlerine katkıda bulunması biyoteknoloji ve sağlık alanlarındaki potansiyeli ortaya konmuştur (Torres ve ark., 2024).

Günümüzde bu alan, sadece statik yapı tahmininin ötesine geçerek; AlphaFold3 ve RoseTTAFold All-Atom gibi modellerle proteinlerin ligandlar, nükleik asitler ve iyonlarla olan karmaşık etkileşimlerini difüzyon tabanlı ağlarla modelleme aşamasına gelmiştir (Abramson ve ark., 2024). AI modelleri yapı tahmini konusunda birer "kara kutu" gibi yüksek başarı sergilese de, katlanmanın kinetik yollarını ve dinamik süreçlerini anlamak için hâlâ fizik tabanlı modeller ve simülasyonlar kritik önemdedir. Bu teknolojik birikim, son olarak AlphaProteo gibi sistemlerle sadece var olanı tahmin etmeyi değil, belirli hedeflere bağlanan tamamen yeni ve yüksek afiniteli proteinlerin tasarlanmasını (de novo design) mümkün kılarak ilaç keşfi ve biyoteknolojide yeni bir çağ başlatmıştır (Google DeepMind, 2024).

SONUÇ

Nörodejeneratif hastalıklar ile ilgili yapılan *in vitro* çalışmalar, yanlış katlanma ve kümelenmenin, proteinin büyük bir yapısal yeniden düzenlenmesini içerdiğini ve bu da çapraz- β amiloid benzeri fibriller oluşturduğunu göstermiştir. Bu, bu hastalıklarda protein kümelenmesinin ortak son noktası gibi görünmektedir ve kümelerin hücre içinde veya dışında birikmesine neden olabilir. Yanlış katlanma ve kümelenme süreci, protein molekülleri arasındaki hidrofobik etkileşimlere veya hidrojen bağlarına bağlıdır (Dobson, 2003; Sunde ve ark., 1997; Goldsbury ve ark., 1997).

Protein katlanması ve proteostaz ağı, hücrenin hayatta kalması için proteinlerin doğru yapıya ulaşmasını ve dengede kalmasını sağlayan hayati bir sistemdir. Moleküler şaperonlar ve stres yanıt yolları tarafından yönetilen bu hassas mekanizmadaki bozulmalar; Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklara, kansere ve çeşitli metabolik bozukluklara zemin hazırlar. Günümüzde yapay zeka ve biyofizik alanındaki ilerlemeler, proteinlerin dinamik süreçlerini daha iyi anlamamızı sağlayarak hatalı katlanmayı düzelten veya stratejik olarak engelleyen yenilikçi tedavilerin önünü açmaktadır. Yine de, laboratuvar ortamı ile karmaşık hücre içi gerçeklik arasındaki boşluğu kapatmak, gelecekteki translasyonel tıp çalışmaları için en kritik hedef olmayı sürdürmektedir.

KAYNAKLAR

- Abramson, J., Adler, J., Dunger, J., Evans, R., Green, T., Pritzel, A., Ronneberger, O., Willmore, L., Ballard, A. J., Bambrick, J., Bodenstein, S. W., Evans, D. A., Hung, C. C., O'Neill, M., Reiman, D., Tunyasuvunakool, K., Wu, Z., Žemgulytė, A., Arvaniti, E., Beattie, C., ... Jumper, J. M. (2024). Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature*, 630(8016), 493–500. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07487-w>
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2014). Molecular biology of the cell 6th ed (new york, ny: Garland science).
- Anfinsen, C. B. Principles that govern the folding of protein chains. *Science* 181, 223–230 (1973).
- Balch, W. E., Morimoto, R. I., Dillin, A., & Kelly, J. W. (2008). Adapting proteostasis for disease intervention. *Science* (New York, N.Y.), 319(5865), 916–919. <https://doi.org/10.1126/science.1141448>
- Bashir, S., Shamsi, A., Ahmad, F., Hassan, M. I., Kamal, M. A., & Islam, A. (2020). Biophysical Elucidation of Fibrillation Inhibition by Sugar Osmolytes in α -Lactalbumin: Multispectroscopic and Molecular Docking Approaches. *ACS omega*, 5(41), 26871–26882. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04062>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet* (London, England), 397(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- Buell A. K. (2022). Stability matters, too - the thermodynamics of amyloid fibril formation. *Chemical science*, 13(35), 10177–10192. <https://doi.org/10.1039/d1sc06782f>
- Chiang, Y. L., Chang, Y. C., Chiang, I. C., Mak, H. M., Hwang, I. S., & Shih, Y. L. (2015). Atomic Force Microscopy Characterization of Protein Fibrils Formed by the Amyloidogenic Region of the Bacterial Protein MinE on Mica and a Supported Lipid Bilayer. *PloS one*, 10(11), e0142506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142506>
- Chiti, F., & Dobson, C. M. (2006). Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annual review of biochemistry*, 75, 333–366. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.101304.123901>
- Chiti, F., & Dobson, C. M. (2017). Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annual review of biochemistry*, 86, 27–68. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045115>
- den Engelsman, J., Garidel, P., Smulders, R., Koll, H., Smith, B., Bassarab, S., Seidl, A., Hainzl, O., & Jiskoot, W. (2011). Strategies for the assessment of protein aggregates in pharmaceutical biotech product development. *Pharmaceutical research*, 28(4), 920–933. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0297-1>
- Dill K. A. (1990). Dominant forces in protein folding. *Biochemistry*, 29(31), 7133–7155. <https://doi.org/10.1021/bi00483a001>
- Dill, K. A., & Chan, H. S. (1997). From Levinthal to pathways to funnels. *Nature structural biology*, 4(1), 10–19. <https://doi.org/10.1038/nsb0197-10>
- Dill, K. A., & MacCallum, J. L. (2012). The protein-folding problem, 50 years on. *Science* (New York, N.Y.), 338(6110), 1042–1046. <https://doi.org/10.1126/science.1219021>
- Dobson C. M. (2003). Protein folding and misfolding. *Nature*, 426(6968), 884–890. <https://doi.org/10.1038/nature02261>

- Ferenczy, G. G., & Kellermayer, M. (2022). Contribution of hydrophobic interactions to protein mechanical stability. *Computational and structural biotechnology journal*, 20, 1946–1956. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.04.025>
- Fersht, A. R. (2024). From covalent transition states in chemistry to noncovalent in biology: from β - to Φ -value analysis of protein folding. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 57, e4.
- Gandhi, J., Antonelli, A. C., Afridi, A., Vatsia, S., Joshi, G., Romanov, V., Murray, I. V. J., & Khan, S. A. (2019). Protein misfolding and aggregation in neurodegenerative diseases: a review of pathogenesis, novel detection strategies, and potential therapeutics. *Reviews in the neurosciences*, 30(4), 339–358. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0035>
- Ghisaidoobe, A. B., & Chung, S. J. (2014). Intrinsic tryptophan fluorescence in the detection and analysis of proteins: a focus on Förster resonance energy transfer techniques. *International journal of molecular sciences*, 15(12), 22518–22538. <https://doi.org/10.3390/ijms151222518>
- Goldsbury, C. S., Cooper, G. J., Goldie, K. N., Müller, S. A., Saafi, E. L., Gruijters, W. T., Misur, M. P., Engel, A., Aebi, U., & Kistler, J. (1997). Polymorphic fibrillar assembly of human amylin. *Journal of structural biology*, 119(1), 17–27. <https://doi.org/10.1006/jsbi.1997.3858>
- Google DeepMind (2024). "AlphaProteo generates novel proteins for biological and health research." <https://deepmind.google/blog/alphaproteo-generates-novel-proteins-for-biology-and-health-research/>
- Haas E. (2012). Ensemble FRET methods in studies of intrinsically disordered proteins. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 895, 467–498. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-927-3_28
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science (New York, N.Y.)*, 297(5580), 353–356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- Haris, P. I., & Severcan, F. (1999). FTIR spectroscopic characterization of protein structure in aqueous and non-aqueous media. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 7(1-4), 207–221. [https://doi.org/10.1016/S1381-1177\(99\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1381-1177(99)00030-2)
- Hekmatimoghaddam, S., Zare-Khormizi, M. R., & Pourrajab, F. (2017). Underlying mechanisms and chemical/biochemical therapeutic approaches to ameliorate protein misfolding neurodegenerative diseases. *BioFactors (Oxford, England)*, 43(6), 737–759. <https://doi.org/10.1002/biof.1264>
- Hipp, M. S., Kasturi, P., & Hartl, F. U. (2019). The proteostasis network and its decline in ageing. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 20(7), 421–435. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0101-y>
- Hoffmann, W., von Helden, G., & Pagel, K. (2017). Ion mobility-mass spectrometry and orthogonal gas-phase techniques to study amyloid formation and inhibition. *Current opinion in structural biology*, 46, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2017.03.002>
- Housmans, J. A. J., Wu, G., Schymkowitz, J., & Rousseau, F. (2023). A guide to studying protein aggregation. *The FEBS journal*, 290(3), 554–583. <https://doi.org/10.1111/febs.16312>
- Hu, J., & Zheng, Q. (2020). Applications of Mass Spectrometry in the Onset of Amyloid Fibril Formation: Focus on the Analysis of Early-Stage Oligomers. *Frontiers in chemistry*, 8, 324. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00324>
- Huang, D. M., & Chandler, D. (2000). Temperature and length scale dependence of hydrophobic effects and their possible implications for protein folding. *Proceedings of the National*

Academy of Sciences of the United States of America, 97(15), 8324–8327.
<https://doi.org/10.1073/pnas.120176397>

Jucker, M., & Walker, L. C. (2018). Propagation and spread of pathogenic protein assemblies in neurodegenerative diseases. *Nature neuroscience*, 21(10), 1341–1349.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0238-6>

Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Židek, A., Potapenko, A., Bridgland, A., Meyer, C., Kohl, S. A. A., Ballard, A. J., Cowie, A., Romera-Paredes, B., Nikolov, S., Jain, R., Adler, J., Back, T., ... Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596(7873), 583–589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>

Klein, D ve Nanda, V. (2025). The proteins that could be: Protein folding. *Nature Reviews Chemistry*. 9(5), pp.283-284. <https://doi.org/10.1038/s41570-025-00710-w>.

Knowles, T. P., Vendruscolo, M., & Dobson, C. M. (2014). The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 15(6), 384–396.
<https://doi.org/10.1038/nrm3810>

Kuhlman, B., & Bradley, P. (2019). Advances in protein structure prediction and design. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 20(11), 681–697. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0163-x>

Lou, K., Zheng, Y., Wang, L., Zhou, C., Wang, J., Pan, D., Wu, Z., Cao, J., Zhang, H., & Xia, Q. (2024). Molten globule-state protein structure: Perspectives from food processing applications. *Food research international (Ottawa, Ont.)*, 198, 115318.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.115318>

Kuzu, O. F., Granerud, L. J. T., & Saatcioglu, F. (2025). Navigating the landscape of protein folding and proteostasis: from molecular chaperones to therapeutic innovations. *Signal transduction and targeted therapy*, 10(1), 358. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02439-w>

Li, Y., Liu, H., Yin, C., & Huo, F. (2025). Advances in Fluorescent Probe Design and Imaging Applications for Alzheimer's Disease Biomarker. *Dyes and Pigments*, 113411.
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2025.113411>

Louros, N., Schymkowitz, J. & Rousseau, F. Mechanisms and pathology of protein misfolding and aggregation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 24, 912–933 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00647-2>.

Maciuba, K., Zhang, F., & Kaiser, C. M. (2021). Facile tethering of stable and unstable proteins for optical tweezers experiments. *Biophysical journal*, 120(13), 2691–2700.
<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.05.003>

Martin, S. R., & Schilstra, M. J. (2021). Circular dichroism and its application to the study of biomolecules. *Methods in Molecular Biology*, 2274, 297–328. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1258-3_16

Masoumzadeh, E., Courtney, J. M., Charlier, C., Ying, J., Anfinrud, P., & Bax, A. (2025). Structure of a transient protein-folding intermediate by pressure-jump NMR spectroscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 122(41), e2519493122.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2519493122>

McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: a clinical review. *European journal of neurology*, 25(1), 24–34. <https://doi.org/10.1111/ene.13413>

- Micsonai, A., Moussong, É., Murvai, N., Tantos, Á., Tőke, O., Réfrégiers, M., Wien, F., & Kardos, J. (2022). Disordered–ordered protein binary classification by circular dichroism spectroscopy. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 863141. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.863141>
- Middleton D. A. (2024). NMR studies of amyloid interactions. *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy*, 144-145, 63–96. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2024.07.001>
- Miles, A. J., Janes, R. W., & Wallace, B. A. (2021). Tools and methods for circular dichroism spectroscopy of proteins: A tutorial review. *Chemical Society Reviews*, 50(15), 8400–8413. <https://doi.org/10.1039/D0CS00558D>
- Miller, L. M., Wang, Q., Telivala, T. P., Smith, R. J., Lanzirotti, A., & Miklossy, J. (2006). Synchrotron-based infrared and X-ray imaging shows focalized accumulation of Cu and Zn co-localized with beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Journal of structural biology*, 155(1), 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2005.09.004>
- Mitra A. K. (2019). Visualization of biological macromolecules at near-atomic resolution: cryo-electron microscopy comes of age. *Acta crystallographica. Section F, Structural biology communications*, 75(Pt 1), 3–11. <https://doi.org/10.1107/S2053230X18015133>
- Onuchic, J. N., Luthey-Schulten, Z., & Wolynes, P. G. (1997). Theory of protein folding: the energy landscape perspective. *Annual review of physical chemistry*, 48, 545–600. <https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.48.1.545>
- Robinson-Rechavi, M., Alibés, A., & Godzik, A. (2006). Contribution of electrostatic interactions, compactness and quaternary structure to protein thermostability: lessons from structural genomics of *Thermotoga maritima*. *Journal of molecular biology*, 356(2), 547–557. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.11.065>
- Pignataro, M. F., Herrera, M. G., & Dodero, V. I. (2020). Evaluation of Peptide/Protein Self-Assembly and Aggregation by Spectroscopic Methods. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(20), 4854. <https://doi.org/10.3390/molecules25204854>
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 9(1), 63–75.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
- Ranjbar, B., & Gill, P. (2009). Circular dichroism techniques: Biomolecular and nanostructural analyses- A review. *Chemical Biology & Drug Design*, 74(2), 101–120. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2009.00847.x>
- Ruggeri, F. S., Šneideris, T., Vendruscolo, M., & Knowles, T. P. J. (2019). Atomic force microscopy for single molecule characterisation of protein aggregation. *Archives of biochemistry and biophysics*, 664, 134–148. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.02.001>
- Sezgin E. (2017). Super-resolution optical microscopy for studying membrane structure and dynamics. *Journal of physics. Condensed matter : an Institute of Physics journal*, 29(27), 273001. <https://doi.org/10.1088/1361-648X/aa7185>
- Singh, M. K., Shin, Y., Ju, S., Han, S., Choe, W., Yoon, K. S., Kim, S. S., & Kang, I. (2024). Heat Shock Response and Heat Shock Proteins: Current Understanding and Future Opportunities in Human Diseases. *International journal of molecular sciences*, 25(8), 4209. <https://doi.org/10.3390/ijms25084209>
- Soto C. (2003). Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nature reviews. Neuroscience*, 4(1), 49–60. <https://doi.org/10.1038/nrn1007>

- Soto, C., & Pritzkow, S. (2018). Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nature neuroscience*, 21(10), 1332–1340. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0235-9>
- Akyüz, E., Vorob'ev, M. M., & Güler, G. (2026). Biophysical assessment of protein stability in ethanol-stressed environments via UV absorption and fluorescence spectroscopies. *Biophysical chemistry*, 329, 107538. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2025.107538>
- Sridharan, R., Zuber, J., Connelly, S. M., Mathew, E., & Dumont, M. E. (2014). Fluorescent approaches for understanding interactions of ligands with G protein coupled receptors. *Biochimica et biophysica acta*, 1838(1 Pt A), 15–33. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2013.09.005>
- Sunde, M., Serpell, L. C., Bartlam, M., Fraser, P. E., Pepys, M. B., & Saibil, H. R. (1997). Common structure of amyloid fibrils by high-resolution X-ray diffraction. *Nature*, 385(6618), 772–773. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(08\)60320-4](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(08)60320-4)
- Torres, J., Pervushin, K., & Surya, W. (2024). Prediction of conformational states in a coronavirus channel using Alphafold-2 and DeepMSA2: Strengths and limitations. *Computational and structural biotechnology journal*, 23, 3730–3740. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.10.021>
- Vangindertael, J., Camacho, R., Sempels, W., Mizuno, H., Dedecker, P., & Janssen, K. P. F. (2018). An introduction to optical super-resolution microscopy for the adventurous biologist. *Methods and applications in fluorescence*, 6(2), 022003. <https://doi.org/10.1088/2050-6120/aaae0c>
- Wagner, W. J., & Gross, M. L. (2024). Using mass spectrometry-based methods to understand amyloid formation and inhibition of alpha-synuclein and amyloid beta. *Mass spectrometry reviews*, 43(4), 782–825. <https://doi.org/10.1002/mas.21814>
- Wang, L. Q., Zhao, K., Yuan, H. Y., Wang, Q., Guan, Z., Tao, J., Li, X. N., Sun, Y., Yi, C. W., Chen, J., Li, D., Zhang, D., Yin, P., Liu, C., & Liang, Y. (2020). Cryo-EM structure of an amyloid fibril formed by full-length human prion protein. *Nature structural & molecular biology*, 27(6), 598–602. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0441-5>
- Zaltron, A., Merano, M., Mistura, G., Sada, C., & Seno, F. (2020). Optical tweezers in single-molecule experiments. *The European Physical Journal Plus*, 135(11), 896. <https://doi.org/10.1140/epjp/s13360-020-00907-6>
- Zilu, Z., Zhang, X., Dong, X., & Hong, Z. (2025). Decoding protein dynamics with limited proteolysis coupled to mass spectrometry: A comprehensive review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 101319. doi.[10.1016/j.jpha.2024.101319](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2024.101319)

BÖLÜM 6

BİLİŞİM VE FİZYOLOJİ: İNSAN BEDENİNİN DİJİTAL YANSIMALARI

*Bahattin BULDUK*¹

¹ Doç. Dr., Van Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dil ve Konuşma Bölümü, E-mail:bahattinbulduk@hotmail.com orcid: 0000-0002-0626-4758

1. Giriş

İnsan, temel yaşam fonksiyonlarına sahip karmaşık bir organizmadır. Çeşitli fizyolojik süreçler tarafından sürekli bu fonksiyonlar düzenlenir (1). Modern ve teknolojik dünyada, biyolojik süreçler, dijital ortamda temsil edilebilir ve analiz edilebilir hale gelmiştir. Bilişim teknolojilerinin oluşturduğu imkanlar, insan bedeninin tüm özelliklerini detaylı biçimde ortaya çıkarmaya olanak sağlamaktadır. Bu anlamda, biyometrik veriler, oldukça kritik bir öneme sahiptirler. Yüz tanıma ve parmak izi gibi veriler, kimlik doğrulama ve güvenlik uygulamalarında yer bulurken; giyilebilir teknolojiler ile insanın sağlık durumlarını sürekli izlemeye olanak sağlarlar. Mobil uygulamalar, hastalar ile sağlık çalışanları arasında yeni bir iletişim ve kontrol mekanizması geliştirmiştir. Mevcut dijital uygulamalar, insan vücudundaki sistemlerin daha iyi anlaşılması, erken teşhis ve kişiye özel tedavi yaklaşımları bakımından önemli bir katkı sunmaktadır. Ayrıca tüm verilerin güvenliği ve gizliliği de önem kazanmaktadır. Bilişim teknikleri (veri madenciliği ve makine öğrenimi), biyolojik verilerden faydalı anlamlar çıkarılmasında ve tıbbi açıdan yeni buluşların yapılmasında anahtar rol oynamaktadır. Söz konusu teknolojilerin kullanımı, insan fizyolojisinin dijital yansımalarının giderek önemli hale geldiğini göstermektedir. Dolayısıyla, bilişim ve fizyoloji arasındaki etkileşim, hem sağlık hizmetlerinde devrim niteliğinde gelişmelere yol açmakta hem de etik ve güvenlik konularını tartışmaya açmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları, insan vücudunun dijital temsil ve analizinde yeni ufuklar açarak gelecekteki sağlık teknolojilerinde yeni standartların belirlenmesine katkıda bulunmaktadır. (2).

2. Bilişim Teknolojilerinin Tanımı

Bilgi teknolojileri, bilgi işleme, veri iletimi ve sistem tasarımı alanındaki tüm gelişmeleri ifade eder. Günümüzde bu teknolojiler, özellikle dijital veri üretimi, depolama ve analiz süreçlerinde temel bir rol oynamaktadır. Bilgi teknolojileri, bilgisayar sistemleri ve yazılım uygulamalarının ötesine geçerek, biyomedikal alanlarda insan vücudu hakkında çeşitli verileri toplama ve yorumlama fırsatı sunmaktadır. Bu bağlamda, fizyolojik parametreler sensörler, yapay zeka ve büyük veri analitiği gibi yöntemler kullanılarak çevrimiçi olarak izlenebilir. Ayrıca, dijital uygulamalar vücutla ilgili çeşitli biyometrik verilerin güvenli ve hızlı bir şekilde elde edilmesini sağlar. Bilgi teknolojilerinin temel amacı karmaşık verileri yorumlamak ve karar verme süreçlerini desteklemek olsa da, sağlık hizmetlerinin etkinliğini artırmak ve bireylerin yaşam kalitesini iyileştirmek için yeni fırsatlar da sunmaktadır. Bu süreçte, veri toplama, işleme ve güvenlik gibi konuların yanı sıra teknolojik gelişmeler de etik ve gizlilik sorunlarını gündeme getirmektedir. Sonuç olarak, bilgi teknolojileri insan vücudunun dijital temsillerini oluşturmak ve kullanmak için kritik bir araç haline gelmiştir. Bu teknolojiler sadece veri yönetimini geliştirmekle kalmaz, aynı zamanda biyomedikal araştırma ve klinik uygulamalarda yeni ufuklar açarak fizyolojik fonksiyonların daha derinlemesine anlaşılmasına ve kişiselleştirilmiş sağlık hizmetlerinin geliştirilmesine zemin hazırlar (3-4).

3. Fizyolojinin Temel İlkeleri

Fizyolojinin temel ilkeleri, insan vücudunun karmaşık işlevlerini anlamının temel taşlarını oluşturur (5). Canlı organizmaların hayatta kalması için gerekli olan bu ilkeler, biyolojik sistemlerin işleyişine ilişkin bilimsel temelleri sağlar. Sinir sistemi, dolaşım sistemi, kas-iskelet sistemi ve hormonal düzenleme gibi temel bileşenlerin işleyişi, fizyolojik süreçlerin bütünsel ve uyumlu bir şekilde çalışmasını sağlar. Sinir uyarılarının iletimi, kalp atış hızının düzenlenmesi ve kas kasılması gibi olaylar, bu temel ilkelerin pratik yansımalarıdır. Bu ilkeler, insan vücudunun kendi kendini dengeleme, uyum sağlama ve yenilenme yeteneklerini anlamak için çok önemlidir. Dijital ortamda, bu ilkeleri sayısal temellere dönüştürmek, insan vücudu verilerinin daha etkili bir şekilde analiz edilmesini ve sağlık gibi hayati alanlarda uygulamaların geliştirilmesini sağlar. Ayrıca, fizyolojinin temel ilkeleri, biyometrik ve sensör tabanlı teknolojilerin geliştirilmesine zemin hazırlayarak, insan vücudunun dijital temsillerini oluşturan veri kümelerinin güvenilirliğini ve tutarlılığını sağlar. Bu bağlamda, biyolojik verilerin doğru bir şekilde toplanması ve yorumlanması, kişiselleştirilmiş tedavi ve sağlık izleme sistemlerinin geliştirilmesi için çok önemlidir. Sonuç olarak, fizyolojinin temel ilkeleri, insan vücudunun karmaşık ve dinamik yapısını ve dijital dünyaya entegrasyonunu anlamada temel bir kılavuz görevi görür (6).

4. Dijital Yansımalar ve Veri

Dijital yansımalar ve veri kavramları, insan vücudu hakkındaki fizyolojik bilgilerin dijital ortama aktarılması ve depolanması ile yakından ilgilidir. Fizyolojik veriler, kalp atış hızı, kan basıncı ve beyin elektriksel aktivitesi gibi çeşitli biyometrik göstergeleri içerir ve bunlar dijital platformlara entegre edilerek ayrıntılı analizler yapılabilir. Gelişmiş sensörler ve giyilebilir teknolojiler, bu verilerin toplanması ve işlenmesinde önemli bir rol oynar. Özellikle akıllı saatler ve fitness takipçileri, kullanıcıların günlük aktivite ve sağlık verilerini sürekli olarak kaydeder ve bireysel sağlık durumunun sürekli izlenmesini sağlar. Bu bilgiler, klinik çalışmalar ve sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi için çok önemli bir veri kaynağıdır. Ayrıca, dijital olarak toplanan veriler büyük veri analiz teknikleri kullanılarak işlenir; veri madenciliği ve makine öğrenimi gibi yöntemler bu verilerdeki anlamlı kalıpları ve ilişkileri ortaya çıkararak hastalık teşhisi, tedavi planlaması ve kişiselleştirilmiş sağlık hizmetlerinin geliştirilmesini mümkün kılar (7). Dijital uygulamalar, insanların biyometrik verilerinin güvenliğini ve gizliliğini sağlamak için de çok önemlidir; veri güvenliği ve gizliliği, teknolojik gelişmelerle birlikte sürekli olarak evrim geçirmektedir. Bu sistemlerin kullanımı, veri kullanımıyla ilgili etik tartışmalar ve hukuki sorular da gündeme getirmektedir. Bu nedenle, dijital verilerin toplum ve bireyler üzerinde nasıl bir etkisi olduğu ve bu verilerin etik sorumluluklar ışığında nasıl korunduğu, gelecekteki gelişmelerin temel belirleyicileri olacaktır. Ayrıca, bu verilerin analizi, insanların sağlık alışkanlıklarını ve genetik yapılarını anlamada yeni ufuklar açarak, hem klinik hem de kişisel sağlık yönetiminde devrim yaratmaktadır (8-9-10).

5. Biyometrik Veriler

Biyometrik veriler, bireylerin benzersiz fizyolojik veya davranışsal özelliklerine dayalı olarak kimlik doğrulama ve tanımlama için kullanılır. Bu veriler, bir kişinin fiziksel özelliklerinin dijital olarak kaydedilmesi ve analiz edilmesi yoluyla elde edilir. En yaygın biyometrik veri türleri arasında parmak izleri, yüz tanıma, iris ve retina taramaları, ses tanıma ve avuç içi damar taramaları bulunur. Parmak izi tanıma, dijital verilerin yüksek doğrulukla eşleştirilmesini sağlayan en eski ve en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir; bu sistemlerde parmak izi desenleri dijital formata dönüştürülür ve veritabanlarıyla karşılaştırılır. Yüz tanıma teknolojisi, kameralar ve derin öğrenme algoritmaları kullanılarak yüz özelliklerinin dikkatli bir şekilde analiz edilmesini içerir ve güvenlik sistemlerinde çok önemli bir rol oynar. Iris ve retina taramaları ise gözün benzersiz desenlerini kullanarak yüksek güvenlik sağlar ve genellikle sınır kontrol noktalarında tercih edilir. Ses tanıma, kimliği belirlemek için sesin benzersiz özelliklerini analiz eder ve uzaktan doğrulama süreçlerinde kullanılabilir. Ayrıca, güvenliği artırmak için avuç içi damar taramaları gibi daha az yaygın biyometrik yöntemler geliştirilmiştir. Bu teknolojilerin temel avantajları arasında hız, kullanım kolaylığı, yüksek doğruluk ve kişisel gizliliğin sağlanması sayılabilir. Ancak, biyometrik verilerin toplanması ve depolanması sırasında gizlilik ve veri güvenliği ile ilgili endişeler ortaya çıkmaktadır. Yanlış pozitif veya yanlış negatif kullanım, yetkisiz veri erişimi veya siber saldırılar ciddi güvenlik açıklarına yol açabilir. Bu nedenle, biyometrik sistemlerin geliştirilmesi ve uygulanmasında etik ilkeler ve yasal düzenlemeler çok önemli hale gelmiştir. Özellikle, bireysel verilerin yetkisiz kullanımını ve gizlilik ihlallerini önlemek için güçlü güvenlik protokolleri ve şifreleme teknikleri kullanılmaktadır. Biyometrik verilerin doğru yönetimi, hem bireysel gizliliğin korunmasında hem de güvenliğin artırılmasında kritik bir unsurdur. Sonuç olarak, biyometrik teknolojiler insan vücudunun dijital fizyolojisinin dijital yansımalarında önemli bir rol oynamakta ve güvenlik ile gizlilik arasında hassas bir denge kurulmasını gerektirmektedir (11-12).

5.1. Parmak İzi Tanıma

Parmak izi tanıma teknolojisi, biyometrik verilerin en yaygın ve güvenilir yöntemlerinden biridir. Bu sistemler, bireylerin parmak izlerinin benzersiz ve kalıcı özelliklerine dayalı olarak kimlik doğrulaması sağlar. Parmak izleri, ciltteki çizgiler ve desenlerden oluşur; bu desenler her bireye özeldir ve zamanla değişmeyen özelliklere sahiptir (13). Kimlik doğrulama sürecinde, yeni taranan parmak izi, bir veritabanındaki referans verilerle karşılaştırılır. Bu karşılaştırma genellikle derinlik ve genişlik gibi desen özelliklerinin analizine dayanır ve yüksek doğruluk sağlar. Parmak izi tanıma, hızlı ve kullanıcı dostu bir kimlik doğrulama sağlarken güvenliği de artırır. Bankacılık işlemlerinde, giriş güvenliğinde ve erişim kontrolünde yaygın olarak kullanılır. Ayrıca, gelişmiş algoritmalar sahte parmak izlerini tespit etme yeteneğini geliştirmiştir. Ancak, parmak izi verilerinin gizliliği ve güvenliği önemli bir sorundur (14). Veriler kötüye kullanılırsa veya çalınırsa kişisel bilgiler tehlikeye girebilir. Bu nedenle, biyometrik verilerin depolanması ve kullanılması sırasında yüksek düzeyde güvenlik önlemleri alınmalıdır. Parmak izi tanıma teknolojisi, fizyolojinin dijital tezahürlerinde önemli bir rol oynamaktadır ve bireylerin kimliğini doğrulamak için standart bir yöntem haline gelmiştir. Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte, doğruluk ve güvenilirliğin artırılması hedeflenirken, etik ve gizlilik konuları da gündeme gelmektedir (15). Bu sistemlerin güvenlik

ve gizlilikle uyumlu bir şekilde kullanılması, biyometrik verilerin sürdürülebilirliği için kritik öneme sahiptir.

5.2. Yüz Tanıma

Yüz tanıma teknolojisi, biyometrik verilerin en gelişmiş ve yaygın olarak kullanılan biçimlerinden biridir. Bu sistemler, bireylerin yüz özelliklerini analiz ederek kimliklerini doğrular ve güvenlik, erişim kontrolü ve kişisel kimlik tespiti için çeşitli alanlarda kullanılır. Yüz tanıma algoritmaları genellikle göz mesafesi, burun şekli, çene yapısı, yüz genişliği ve diğer benzersiz yüz özellikleri gibi yüz özelliklerini ölçerek benzersiz biyometrik imzalar oluşturur. Bu imzalar, dikkatli karşılaştırma ve eşleştirme mekanizmalarına tabi tutulur ve yüksek doğruluk ve gerçek zamanlı kimlik doğrulaması sağlar. Ayrıca, yüz tanıma teknolojisi, gelişmiş görüntü işleme teknikleri ve derin öğrenme algoritmaları ile sürekli olarak geliştirilmekte ve farklı düzeylerde bile güvenilirliği artırmaktadır. Bu sistemler, güvenlik kameralarında, akıllı telefonlarda, havaalanlarında ve sınır geçişlerinde yaygın olarak kullanılmakta ve suç önleme ve suçlu kimlik tespitinde aktif bir rol oynamaktadır. Ancak, yüz tanıma teknolojisinin kullanımıyla ilgili etik ve gizlilik endişeleri de bulunmaktadır. Kişisel verileri korumak için sıkı düzenlemeler ve yasal çerçeveler geliştirilmekte ve kullanıcı gizliliğini sağlamak için çeşitli teknik çözümler ve şifreleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu teknolojinin sunduğu avantajlar ve getirdiği sorumluluklar göz önüne alındığında, doğru ve etik bir şekilde uygulandığında yüz tanıma sistemleri güvenlik, erişim ve kimlik doğrulamasına önemli katkılar sağlayabilir. Ayrıca, bu sistemler, yaş, cinsiyet veya diğer biyometrik özelliklere dayalı önyargıları en aza indirmek ve algoritmik tarafsızlığı artırmak için yapılan çabalarla geliştirilmekte ve desteklenmektedir. Sonuç olarak, yüz tanıma teknolojisi, dijital dünyada fizyolojik verilerin bir yansıması olarak insan vücudunun benzersizliğini dijital ortama taşıırken, aynı zamanda yeni etik ve güvenlik sorunları da ortaya çıkarmaktadır (16-17).

6. Giyilebilir Teknolojiler

Giyilebilir teknolojiler, insan vücudunun dijital yansımasında önemli bir rol oynayarak biyometrik verilerin toplanması ve analiz edilmesi için yeni fırsatlar sunmaktadır. Akıllı saatler, kullanıcıların kalp atış hızını, uyku düzenini ve günlük aktivite düzeylerini sürekli olarak izleyerek sağlıklı yaşam alışkanlıklarının geliştirilmesine katkıda bulunur. Bu cihazlar, gerçek zamanlı veri aktarımı ve analiz yetenekleriyle kullanıcılara doğrudan ulaşırken, sağlık çalışanlarına da ayrıntılı bilgiler sağlar (18).

6.1. Akıllı Saatler

Akıllı saatler, kişisel sağlık takibini ve günlük yaşamı kolaylaştıran önemli giyilebilir teknolojiler arasında yer almaktadır. Bu cihazlar, kullanıcının biyometrik verilerini doğrudan toplayarak çeşitli işlevler sunar. Kalp atış hızı, nabız, uyku düzeni, adım sayısı ve aktivite seviyesi gibi veriler, kullanıcının sağlık durumu hakkında ayrıntılı ve sürekli bilgi sağlar. Bu, bireylerin kendi sağlık verilerini gerçek zamanlı olarak izlemelerine ve gerekirse bir uzmana danışmadan önce ilk değerlendirmeleri yapmalarına olanak tanır (19).

Teknolojik gelişmelerle birlikte, akıllı saatlerde kullanılan sensörlerin hassasiyeti artmakta, veri aktarım hızları hızlanmakta ve yapay zekânın uyumu sayesinde analizler daha doğru hale gelmektedir. Bu, bireysel sağlık yönetimini daha kişiselleştirilmiş ve öngörülebilir hale getirmektedir. Aynı zamanda, kullanıcıların günlük aktiviteleriyle ilgili geri bildirimler ve öneriler, yaşam kalitesini iyileştirmek için önemli fırsatlar sunmaktadır (20).

Sonuç olarak, akıllı saatler fizyolojik verilerin dijitalleştirilmesini sağlayan önemli araçlardır ve kişisel sağlık izlemede yeni bir çağın başlangıcını temsil ederler. Bu teknolojilerin gelişimi, bireylerin bilinçli ve sağlıklı yaşam alışkanlıkları benimsemelerine yardımcı olur ve sağlık teknolojilerinin geleceğinde merkezi bir rol oynamaya devam edecektir.

6.2. Fitness Takip Cihazları

Fitness takip cihazları, giyilebilir teknolojinin önemli bir bileşenidir ve insan vücudunun en doğrudan ve yaygın dijital temsilini sağlar. Bu cihazlar, kullanıcıların günlük aktivitelerini, kalp atış hızlarını, uyku düzenlerini ve kalori tüketimlerini gerçek zamanlı olarak izlemelerine olanak tanır. Bu, bireylerin sağlıklarını daha yakından izlemelerine ve yaşam kalitelerini iyileştirmelerine olanak tanır. Ayrıca, bu cihazlar tarafından sağlanan veriler, kişisel sağlık uygulamaları ve uzman analizleriyle birleştirildiğinde, potansiyel sağlık sorunlarının erken teşhisini mümkün kılar (21).

7. Dijital Sağlık Uygulamaları

Dijital sağlık uygulamaları, teknolojik gelişmelerle birlikte bireylerin sağlık izleme ve yönetimini önemli ölçüde dönüştürüyor. Bu uygulamalar, kullanıcılara daha kişiselleştirilmiş ve erişilebilir sağlık hizmetleri sunmayı amaçlıyor. Teletıp platformları, uzaktan teşhis ve tedavi sağlayarak coğrafi erişim engellerini ortadan kaldırıyor ve sağlık hizmetlerinin etkinliğini artırıyor. Mobil sağlık uygulamaları ise kullanıcıların akıllı telefonlar ve diğer taşınabilir cihazlar aracılığıyla günlük sağlıklı yaşam alışkanlıklarını takip etmelerine olanak tanıyarak kalp atış hızı, kan basıncı veya uyku düzeni gibi verileri toplar. Bu uygulamalar, hastalara sağlıkları üzerinde daha bilinçli bir kontrol sağlar ve erken müdahale ve önleyici tedbirlerin alınmasını mümkün kılar (22-23).

7.1. Telemedisin

Telemedisin, teknolojinin sağlık hizmetlerine uyumu ile tanımlanan önemli bir uygulamadır ve dijital ortamda klinik karar verme süreçlerini destekler. Bu sistem coğrafi engelleri aşar ve hastalara uzaktan erişim imkanı sağlayarak sağlık hizmetlerinin erişilebilirliğini ve verimliliğini artırır. Telemedisin, video konferans, uzaktan hasta izleme ve veri aktarımı gibi yöntemleri kullanırken, hastanın tıbbi verileri, hastanın onayı ile güvenli iletişim altyapıları aracılığıyla sağlık profesyonellerine iletilir. Bu yaklaşım, acil durumlarda hızlı müdahaleyi kolaylaştırır ve kronik hastalık yönetimini daha sürdürülebilir hale getirir. Ayrıca, farklı disiplinlerden uzmanlar arasındaki işbirliğini kolaylaştırır ve tanı ve tedavi süreçlerini hızlandırır (23).

7.2. Mobil Sağlık Uygulamaları

Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte, mobil sağlık uygulamaları bireysel sağlığın izlenmesi ve yönetilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Akıllı telefonlar ve bağlı cihazlar, kullanıcıların günlük aktivitelerini, beslenme alışkanlıklarını ve hayati belirtilerini kolayca izlemelerini sağlar. Bu uygulamalar gerçek zamanlı sağlık verileri sağlayarak, kullanıcıların bilinçli kararlar almalarını ve sağlık profesyonelleriyle entegrasyonlarını mümkün kılar. Ayrıca, mobil sağlık uygulamaları kronik hastalıkların yönetilmesinde ve tedavi planlarının izlenmesinde etkili bir araç olarak kullanılmaktadır (24-25).

8. Veri Güvenliği ve Gizlilik

Veri güvenliği ve gizliliği, dijital olarak toplanan ve kullanılan fizyolojik verilerin korunmasında temel öneme sahiptir. İnsan vücudu ile ilgili kişisel ve hassas bilgileri kötü niyetli erişimden korumak, bireysel hak ve özgürlüklerin korunması için kritik bir gerekliliktir (26).

9. Bilişim ve Fizyolojik Veri Analizi

Bilişim ve fizyolojik veri analizi, insan vücudunu dijital ortamda çeşitli şekillerde temsil etme ve bu verileri yorumlama sürecidir. Bu alanda kullanılan algoritmalar ve teknolojiler, kişisel sağlık izleme, hastalık teşhisi ve tedavi süreçlerinin optimize edilmesi gibi birçok alanda önemli katkılar sağlamaktadır (27-28). Veri madenciliği teknikleri, büyük veri kümelerinde anlamlı kalıpları ortaya çıkarmak için kullanılırken, makine öğrenimi algoritmaları bazen kronik hastalıkların erken teşhisinde veya kişiselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesinde kritik bir rol oynar. Bu süreçlerde, biyometrik verilerden ve sensörlerden elde edilen sürekli veri akışları, bireysel sağlık durumunun gerçek zamanlı olarak izlenmesini sağlar. Özellikle, yapay zeka tabanlı modeller, büyük veri kümelerinden anlamlı bilgiler çıkararak bireysel ve toplumsal sağlık politikalarının geliştirilmesine katkıda bulunur. Veri güvenliği ve gizliliğinin çok önemli olduğu bu alanda, güvenlik protokolleri ve gizlilik politikaları kişisel verileri korumayı amaçlamaktadır. Sonuç olarak, bilişim ve fizyoloji alanındaki gelişmeler, insan vücudunun dijital temsillerinin daha doğru, erişilebilir ve güvenli hale gelmesini sağlayarak sağlık sektöründe devrim niteliğinde ilerlemelere yol açmaktadır. Bu gelişmeler hem yaşam kalitesinin iyileştirilmesine hem de sağlık hizmetlerinin verimliliğinin artırılmasına katkıda bulunurken, etik ve güvenlik konuları da dikkatle yönetilmelidir (28-29).

9.1. Veri Madenciliği

Veri madenciliği, büyük ve karmaşık veri kümelerinden anlamlı bilgiler çıkarmak için kullanılan gelişmiş analitik teknikleri kapsar (30-31). İnsan vücudunun dijital yansımalarını anlamak ve kullanmak için sağlık ve fizyoloji alanlarında önemli bir araç haline gelmiştir. Süreç, biyometrik verilerin toplanmasıyla başlar ve bu verilerin büyük veri ortamlarında depolanması ve düzenlenmesiyle devam eder. Veri madenciliği, özellikle yüksek hacimli ve heterojen veri kümelerinde gizli kalıpların, ilişkilerin ve eğilimlerin keşfedilmesini sağlar. Bu süreç, algoritmalar ve istatistiksel yöntemler kullanılarak verilerdeki anlamlı yapıların

keşfedilmesini içerir. Klinik uygulamalarda, hasta biyometrik verileriyle ilişkili patolojik durumları ve sağlık eğilimlerini belirlemek için kullanılır. Ayrıca, kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında tedavi planlarının optimizasyonuna da katkıda bulunur. Veri madenciliğinin bir diğer önemli yönü, farklı veri kaynaklarının entegrasyonu ve analizi yoluyla karmaşık biyolojik sistemler hakkında bütünsel bir bakış açısı geliştirme yeteneğidir (32). Bu teknikler özellikle zaman serisi analizi, sınıflandırma, kümeleme ve regresyon yöntemleri ile desteklenir. Dijital sağlığın ilerlemesi ve biyometrik verilerin yaygınlaşmasıyla birlikte, veri madenciliği insan fizyolojisinin ayrıntılı ve analitik bir haritasının oluşturulmasında kritik bir rol oynamaktadır. Ancak, bu süreçte etik ve gizlilik konuları da dikkate alınmalı ve veri kullanımı ve paylaşımı ile ilgili düzenlemeler titizlikle uygulanmalıdır. Sonuç olarak, veri madenciliği teknolojileri, sağlık verilerinin derinlemesine analizini mümkün kılan ve bireysel sağlık durumu, yaşam tarzı ve genetik özellikler hakkında iç görüler sağlayan önemli bir araçtır. Bu, hedefe yönelik tedavi ve erken teşhis olanaklarını artırırken, fizyolojik verilerin dijitalleştirilmesi ve analizi, insan vücudunun dijital temsillerinin temelini oluşturur (33).

9.2. Makine Öğrenimi

Makine öğrenimi, biyolojik verileri analiz etmek için devrim niteliğinde bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. İnsan vücudundan elde edilen karmaşık veriler için uygun algoritmalar geliştirilerek, bu veriler anlamlı ve kullanılabilir hale getirilebilir. Özellikle, makine öğrenimi teknikleri sayesinde biyometrik verilerin güvenilirliği ve doğruluğu artırılmaktadır. Bu teknikler, büyük veri kümelerindeki kalıpları ve ilişkileri otomatik olarak tanıyarak, insan fizyolojisinin çeşitli yönlerinin ayrıntılı bir modelini sunar. Örneğin, kalp atış hızı verilerinden kardiyovasküler hastalık risklerini tahmin etmek veya yüz tanıma sistemleriyle kimlik doğrulaması yapmak, makine öğreniminin uygulama alanlarından sadece birkaçıdır (34). Ayrıca, makine öğrenimi algoritmaları, günlük dinamikler içinde giyilebilir teknolojilerden toplanan verileri analiz ederek kişiselleştirilmiş sağlık hizmetleri sunmada kritik bir rol oynamaktadır. Bu yöntemler, veri madenciliği teknikleriyle birleştirildiğinde, anonimleştirilmiş verilerdeki sağlık eğilimlerini ve potansiyel riskleri ortaya çıkarır. Ayrıca, makine öğrenimi erken teşhis ve kişiselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesinde önemli avantajlar sunar. Ancak, veri gizliliği ve etik konular nedeniyle bu teknolojilerin kullanımı sıkı bir şekilde düzenlenmelidir. İnsan biyolojik verilerinin dijitalleştirilmesi ve analiz edilmesi sırasında, hem bilimsel başarı hem de bireysel hakların korunması için doğru algoritmalar ve güvenlik önlemleri geliştirmek çok önemlidir. Sonuç olarak, makine öğrenimi biyomedikal alanda yeni fırsatlar yaratırken, etik ve gizlilik konularının da dikkatle değerlendirilmesini gerektirir (35).

10. Bilişim ve Fizyoloji Arasındaki İlişki

Bilişim ve fizyoloji arasındaki ilişki, insan vücudunun dijital temsilleriyle mümkün olan veri etkileşimleri ve analizleri üzerine odaklanmaktadır. Bilgi teknolojileri, fizyolojik verilerin toplanmasını, depolanmasını ve analizini mümkün kılarak biyometrik veriler aracılığıyla kişisel kimlik doğrulama süreçlerini desteklemektedir. Parmak izi ve yüz tanıma gibi biyometrik sistemler, güvenlik ve erişim kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, giyilebilir teknolojilerin gelişmesiyle birlikte kullanıcılar kalp atış hızı, adım sayısı ve uyku düzeni gibi verileri gerçek zamanlı olarak izleyebilmektedir. Bu verilerin toplanması ve analizi, dijital

sağlık uygulamalarının temelini oluşturur. Teletıp ve mobil sağlık uygulamaları, uzaktan hasta izleme ve doğru tanı koymayı kolaylaştırırken, veri güvenliği ve gizlilik konuları da önemli bir önem kazanmıştır. Veri madenciliği ve makine öğrenimi teknikleri, büyük hacimli fizyolojik verilerin yorumlanmasını sağlayarak erken hastalık teşhisi ve kişiselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesini mümkün kılar. Dijital ikiz uygulamaları, insan vücudunu sanal bir ortamda kopyalayarak simülasyon ve analiz sunar ve tedavi yöntemleri ile sağlık stratejilerinin optimizasyonunu sağlar. Tüm bunlar, insan fizyolojisinin dijital olarak yansıtılmasının sağlık hizmetlerinde devrim niteliğinde sonuçlar doğurmasına olanak tanır. Bu süreçte etik sorular ve gizlilik endişeleri de ön plandadır ve veri güvenliği ve gizlilik koruması temel öncelikler haline gelmiştir (36). Bilgi teknolojilerinin fizyolojik süreçlerle gelecekte entegre edilmesi, dijital ortamda insan vücudunun simülasyonu ve izlenmesinde önemli ilerlemeler vaat etmektedir. Gelişen sensör teknolojileri ve veri toplama cihazları sayesinde, bireylerin biyometrik verileri gerçek zamanlı olarak analiz edilebilir ve sağlık durumları hakkında ayrıntılı bilgi sağlanabilir (37).

11. Yenilikçi Teknolojiler

Sağlık ve biyoloji alanındaki yenilikçi teknolojilerdeki gelişmeler, dijital ortamda insan fizyolojisini yakalama ve analiz etme potansiyelini önemli ölçüde artırmıştır. Özellikle nanoteknolojiler ve yapay zeka tabanlı sistemler, insan vücudundan toplanan biyometrik ve fizyolojik verilerin daha kesin ve ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. Gelişmiş sensörler ve implantlar aracılığıyla elde edilen veriler, sağlık izleme ve erken hastalık teşhisi gibi kritik uygulamalarda kullanılmaktadır. Örneğin, gelişmiş nanosensörler kan damarlarına enjekte edilerek kandaki kimyasal bileşenleri ve fizyolojik değişiklikleri sürekli olarak izleyebilir. Bu verilerin gerçek zamanlı analizi, kişiselleştirilmiş tedavi planlarının geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Ayrıca, giyilebilir teknolojilerdeki hızlı gelişmeler, bu yenilikçi yaklaşımların günlük hayata entegrasyonunu kolaylaştırmıştır. Akıllı saatler ve fitness takipçileri, aktivite takibi ile sınırlı değildir; aynı zamanda kalp atış hızı ve kan oksijen hemogloblin seviyeleri gibi biyometrik verilerin gerçek zamanlı olarak izlenmesini de sağlar. Makine öğrenimi algoritmaları tarafından işlenen bu veriler, bireysel sağlık durumunun derinlemesine analizini sağlayabilir. Ayrıca, sanal ve artırılmış gerçeklik tabanlı teknolojiler, klinik ortamlarda tedavi ve eğitim süreçlerine yeni boyutlar katmaktadır. Dijital ikiz teknolojisi, fiziksel insan vücudunun sanal kopyalarını oluşturarak genetik ve fizyolojik verilerin simülasyonunu ve optimizasyonunu mümkün kılar ve böylece kişisel sağlık ve performans izleme alanında devrim yaratır. Tüm bu yenilikler, insan fizyolojisinin dijital temsilini geliştirmekle kalmaz, aynı zamanda gelecekteki kişiselleştirilmiş tıp ve sağlık uygulamalarının da temelini oluşturur. Bu teknolojik gelişmeler, veri güvenliği ve gizlilik sorunlarını gündeme getirerek yeni etik ve hukuki sorular ortaya çıkarır. Ancak, yeniliklerin sağladığı avantajlar, insan yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemli bir rol oynar (38).

12. Sonuçlar

Bilişim ve fizyolojinin entegrasyonu, insan vücudunun dijital yansımalarını daha etkili hale getirerek sağlık hizmetlerinde devrim yaratmaktadır. Bu bağlamda, veri madenciliği ve makine öğrenimi teknikleri kullanılarak toplanan büyük veri kümeleri analiz edilebilir ve bireylerin ayrıntılı fizyolojik durumları incelenebilir. Dijital ikiz teknolojisi, bu süreçte gerçek zamanlı simülasyonlar ve tahminler sağlayarak tanı ve tedavi süreçlerini hızlandırmakta ve sağlık hizmetleri maliyetlerini düşürmektedir. Ayrıca, biyometrik verilerin güvenliği ve gizliliği, teknolojik gelişmelere paralel olarak etik ve hukuki tartışmaların giderek daha önemli bir alanı haline gelmektedir. Bu alanda önlemler alınarak veri ihlalleri ve gizlilik ihlalleri riski en aza indirilmekte ve etik ilkeler çerçevesinde hareket edilmesi büyük önem taşımaktadır. Sağlık hizmetlerinde dijital uygulamaların yaygınlaşmasıyla birlikte, teletıp ve mobil sağlık teknolojileri erişim alanlarını genişletmekte ve gereksiz sağlık hizmetleri maliyetlerinin azaltılmasına katkıda bulunmaktadır. Gelişmiş giyilebilir teknolojiler ve sensörler, bireylerin fiziksel aktiviteleri ve sağlık durumları hakkında sürekli veri akışı sağlayarak kişiselleştirilmiş sağlık planlarının geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Gelecekte, yapay zeka ve Nesnelerin İnterneti gibi yenilikçi teknolojilerin sağlık hizmetlerinde daha fazla entegre olması beklenmektedir. Bu da hastalıkların daha erken teşhis edilmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin daha yaygın hale gelmesine yol açacaktır. Ancak, bu gelişmelerle ortaya çıkan etik ve güvenlik sorunlarının çözülmesine de öncelik verilmelidir. Sonuç olarak, bilgi teknolojilerinin fizyoloji ile entegrasyonu, insan vücudunun dijital yansımalarını dönüştürerek sağlık ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde yeni ufuklar açmaktadır.

Yapay zekânın çeşitli araç ve yeteneklerini kullanılarak planlanan ve yazılan bu çalışma, dijital teknolojilerin insan fizyolojisi üzerindeki etkilerinin, hem sağlık hem de günlük yaşamda dijital yansımaların dönüşümünü ortaya koyduğu sonucuna varmıştır. Veri güvenliği ve gizliliği ile ilgili endişeler, kişisel bilgilerin korunmasının önemini vurgulamaktadır. Giyilebilir teknolojiler ve mobil sağlık uygulamaları gibi yenilikler, bireysel sağlık durumunun ve fizyolojik parametrelerin gerçek zamanlı olarak izlenmesini mümkün kılmaktadır. Bu gelişmeler, hastalıkların erken teşhisi, tedavi planlarının optimize edilmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Aynı zamanda, büyük veri analitiği ve makine öğrenimi teknikleri, biyometrik verilerin yorumlanmasını mümkün kılarak bireysel ve toplumsal sağlık stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Dijital ikiz teknolojisi ise, insan vücudunun sanal temsillerini oluşturarak klinik karar verme süreçlerini desteklemekte ve riskleri tahmin etmektedir. Tüm bu gelişmeler, etik ve gizlilikle ilgili tartışmaları gündeme getiriyor ve veri kullanımında daha fazla şeffaflık ve hesap verebilirlik gerektiriyor. Gelecekte, yenilikçi teknolojiler ve gelişen yapay zeka algoritmalarıyla, insan vücudunun dijital temsilleri daha rafine ve gerçek zamanlı hale gelecek, sağlık izleme ve bakım süreçleri daha etkili ve kişiselleştirilmiş hale gelecektir. Bu gelişmeler, hastalıkların önlenmesi ve sağlıklı yaşam tarzlarının benimsenmesi için yeni ufuklar açmakla kalmayıp, etik ve güvenlik boyutlarını sürekli olarak göz önünde bulundurarak sürdürülebilir ve güvenilir bir dijital sağlık ortamı yaratmayı da amaçlamaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Aydın, S. (2000). İnsan anatomisi ve fizyolojisi. Anadolu Üniversitesi.
- 2- Çömlekçioğlu, U., Bayraktaroğlu, E. (2001). Biyoloji ve bilişim teknolojileri. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen ve Mühendislik Dergisi, 4 (1), 63 -73.
- 3- Malanchuk, O. ve Zarret, R. N. (2005). “Who’s Computing? Gender and Race Differences in Young Adult’s Decisions to Pursue an Information Technology Career”, New Directions for Child and Adolescent Development, (110), 65-84.
- 4- Yücel, Y. B., Aytekin, A., Ayaz, A., Tüminçin, F. (2018). Bilişim Sistemlerinin Sağlık Sektörü Açısından Önemi. Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi, 5(8), 147-155.
- 5-Tosunoğlu, E. A., Gayef, A., Arslan, E., & Vardar, S. A. (2022). Fizyoloji Lisansüstü ve Uzmanlık Öğrencilerinin Tıp Fakültelerindeki Fizyoloji Eğitimi Hakkında Görüşleri
Opinions of Physiology Postgraduate Students and Residents About Physiology Education in Medical Faculties in Turkey. Tıp Eğitimi Dünyası, 21(64), 26-41.
- 6-Guyton AC, Hall JE. Guyton ve Hall tıbbi fizyoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017
- 7-Bahçecik, A. N., Özer, Z., & Demirci, M. (2024). I. Ulusal Sağlık Bilimleri Kongresi Özet Kitabı.
- 8-Alanazi, A. (2017). Incorporating Pharmaco Genomics into Health Information Technology, Electronic Health Recordand Decision Support System: An Overview. Journal of medicalsystems, 41 (2), 1-5.
- 9-Vermişli Peker, S., Yavuz Van Giersbergen, M., & Biçersoy, G. (2018). Sağlık Bilişimi Ve Türkiye’de Hastanelerin Dijitalleşmesi. Health Academy Kastamonu, 3(3), 228-267.
- 10-Ak, B. (2009). Türkiye’de sağlık bilişimi, bir kişisel değerlendirme ve uluslararası bir başarı öyküsü: CorTTex. Akademik bilişim, 9, 11-13.
- 11- Han F. ve Hu J. ve Kotagiri R. (2012). Chapter 19 Biometric Authentication For Mobile Computing Applications, Li H., Toh K. A.. ve Li L. (Ed.) Advanced Topics In Biometrics (s.461-47). Singapur: World Scientific.
- 12- Erdiñç, G. H. (2020). Ölçölülük İlkesi ve Açık Rıza Kapsamında Biyometrik Verilerin İşlenmesi. Kişisel Verileri Koruma Dergisi, 2(1), 1-19.
- 13- Hong, L., Wan, Y., & Jain, A. (1998). Fingerprint image enhancement: algorithm and performance evaluation. IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence, 20(8), 777-789.
- 14-Nanavati, S.; Thieme, M.; Nanavati, R., Biometrics, p.300, Wiley Computer Publishing Press, USA, 2002.
- 15- Sağiroğlu, Ş., & Özkaya, N. (2013). Otomatik Parmakizi Tanıma Sistemlerinde Kullanılan Önişlemler İçin Yeni Yaklaşımlar. Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi, 21(1), 11-20.

- 16- Saday, T., & Akhan, N. (2003). Bilgisayar destekli kimlik tespit sistemlerinde biometrik yöntemlerin değerlendirilmesi. Akademik Bilişim Konferansları.
- 17- Şamlı, R., & Yüksel, M. E. (2009). Biyometrik güvenlik sistemleri. Akademik Bilişim, 9, 11-13.
- 18- Wright, R., & Keith, L. (2014). Wearable Technology: If the Tech Fits, Wear It. Journal of Electronic Resources in Medical Libraries, 11(4), 204-216.
- 19- Serçek, S., & Korkmaz, M. (2023). Sporda Giyilebilir Teknoloji Üzerine Sistematik Bir Literatür Taraması. Uluslararası Güncel Eğitim Araştırmaları Dergisi, 9(1), 77-92.
- 20- İspirli Turan, A., & Doğanalp Çoban, S. (2023). Dijital Yaşam Teknolojileri Bağlamında Akıllı Saat Kullanıcılarının Deneyimleri Üzerine Nitel Bir Çalışma. Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi SBE Dergisi, 13(1), 531-551.
- 21- Passos, J., Lopes, S. I., Clemente, F. M., Moreira, P. M., Rico-González, M., Bezerra, P., & Rodrigues, L. P. (2021). Wearables and Internet of Things (IoT) technologies for fitness assessment: a systematic review. Sensors, 21(16), 5418.
- 22- Uysal, B., & Ulusinan, E. (2020). Güncel Dijital Sağlık Uygulamalarının İncelenmesi. Selçuk Sağlık Dergisi, 1(1), 46-60.
- 23- Wurm, E. M., Hofmann-Wellenhof, R., Wurm, R., & Soyer, H. P. (2008). Telemedicine and teledermatology: past, present and future. JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 6(2), 106-112.
- 24- Yang, Y. T., & Silverman, R. D. (2014). Mobile health applications: the patchwork of legal and liability issues suggests strategies to improve oversight. Health affairs, 33(2), 222-227.
- 25- Kopmaz, B., & Arslanoğlu, A. (2018). Mobil Sağlık ve Akıllı Sağlık Uygulamaları. Sağlık Akademisyenleri Dergisi, 5(4), 251-255.
- 26- Çetin, H. (2014). Kişisel Veri Güvenliği ve Kullanıcıların Farkındalık Düzeylerinin İncelenmesi. Akdeniz İİBF Dergisi, 14(29), 86-105.
- 27- Kim, J., Campbell, A. S., de Ávila, B. E., & Wang, J. (2019). Wearable biosensors for healthcare monitoring. Nature biotechnology, 37(4), 389-406.
- 28- Jeong, I., Chung, W. G., Kim, E., Park, W., Song, H., Lee, J., ... & Park, J. U. (2025). Machine learning in biosignal analysis from wearable devices. Materials Horizons.
- 29 Xu, S., Kim, J., Walter, J. R., Ghaffari, R., & Rogers, J. A. (2022). Translational gaps and opportunities for medical wearables in digital health. Science translational medicine, 14(666), eabn6036.
- 30- Han, J., Pei, J., & Tong, H. (2022). Data mining: concepts and techniques. Morgan kaufmann.
- 31- Kantardzic, M. (2011). Data mining: concepts, models, methods, and algorithms. John Wiley & Sons.

- 32- Madsen, D. Ø., Silva, E. S., & Hassani, H. (2020). The application of big data in fashion retailing: a narrative review. *International Journal of Management Concepts and Philosophy*, 13(4), 247-274.
- 33- Chandola, V., Banerjee, A., & Kumar, V. (2009). Anomaly detection: A survey. *ACM computing surveys (CSUR)*, 41(3), 1-58.
- 35-Erickson, B. J., Korfiatis, P., Akkus, Z., & Kline, T. L. (2017). Machine learning for medical imaging. *radiographics*, 37(2), 505-515.
- 36- Topol, E. (2019). *Deep medicine: how artificial intelligence can make healthcare human again*. Hachette UK.
- 37- Angermueller, C., Pärnamaa, T., Parts, L., & Stegle, O. (2016). Deep learning for computational biology. *Molecular systems biology*, 12(7), 878.

BÖLÜM 7

BEBEK RUH SAĞLIĞI MUAYENESİ VE BEBEKLİK DÖNEMİNDE OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

Ecem İNCE ARSLAN¹

¹ Uzm.Dr., Aydın Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ,incecem@gmail.com ORCID ID :0000-0002-7203-3720

Bebeklik (0-1 yaş) ve küçük çocukluk dönemi (1-3 yaş) ; dil, bilişsel, duygusal, motor ve sosyal gelişimin hızla gerçekleştiği bir dönemdir. Bebekler nerede yaşarlarsa yaşasınlar ve hangi kültürde doğarlarsa doğsunlar, büyüyüp gelişebilmeleri için sıcak, duyarlı, dil açısından zengin ve koruyucu ortamlara ihtiyaç duyarlar. Ailenin çocuk ruh sağlığı hekimine başvuru sebebi her ne olursa olsun değerlendirme bebeğin sosyal ve duygusal refahı, fiziksel sağlığı ve gelişimi, aile ilişkilerinin kalitesi ve sosyal ve kültürel bağlamdan ayrı veya izole bir şekilde ele alınamaz (Mares & Woodgate, 2017).

1.BEBEK RUH SAĞLIĞI DEĞERLENDİRMESİ

Bebek ve küçük çocuklardaki değerlendirmenin önemli özellikleri gözlem ve bakım verenlerden bilgi alma ağırlıklı olmasıdır (Karabekiroğlu,2012). Bebekler ve küçük çocuklar ebeveynlerine çok bağımlı oldukları için, değerlendirme aşamasında ebeveynler öncelikli konumdadır. Bebek ve çocukların değerlendirilmesinde aşamalar öykü alma, bebek ve çocuğun gözlenmesi, ruhsal muayene ,tetkik ve konsültasyonlar ,formülasyon ve tanı koyma aşamalarından oluşur.

Bebekler ve küçük çocuklar içsel ve dışsal faktörlere bağlı olarak hızla değiştiği için, değerlendirme sürecinde genellikle birden fazla görüşme gereklidir. Bebek ve küçük çocuk gelişiminde ve bakımında, normal gelişim sürecini risk faktörlerinden ve patolojiden ayırt etmek için, multidisipliner bir bakış açısına sahip olmak çok önemlidir. Bu nedenle bebekler, küçük çocuklar ve aileleri psikiyatrik değerlendirmelerinin yanı sıra gelişim değerlendirmelerinden, klinik gözlem çalışmalarından, genetik ve nörobiyolojik perspektiflerden de yararlanmalı ve gelişim psikologları, çocuk doktorları ve genetik uzmanlarından oluşan multidisipliner yaklaşımla ele alınmalılardır (Mayes et al ,2018). Bu bakış açısı, hem çocuğun gelişimini değerlendirmede hem de ebeveynlerle iş birliği içinde planlama ve destek sağlama açısından gereklidir.

1.1 Görüşme ve Öykü Alma

Bebeğe bakımverenlerin tümüyle görüşmek çocuğun ihtiyaçlarını anlamak, bakımverenlerle ilişkisini değerlendirmek adına farklı ipuçlarını edinmeyi sağlar. Görüşmenin amacı sadece bilgi ve objektif veri toplamak değil, aynı zamanda sorunun anlaşılabilmesi ve çözülebilmesi yönünde bir terapötik ilişki kurmaktır. Bu ilişkinin gelişimi öyküde önemli noktaları öne çıkarmada yardımcı olmaktadır.

Bebek ve küçük çocuklarda uyku ve beslenme gibi fizyolojik işlevlerin düzenlenmesi ile ilgili nedenler, gelişimsel gecikmeler ,öfkeli inatlaşma gibi davranışsal sorunlar sık başvuru sebepleri arasındadır. Görüşme ve öykü alma klinisyenin, ebeveynlerin açık ve örtülü endişeleri, başvuru sebeplerine ilişkin açıklamaları, çocuğun mevcut zorlukları ve çocuğun semptomlarının her bir ebeveyn üzerindeki ve ebeveynlere çift olarak etkisini keşfetmesine yardımcı olmalıdır. Ebeveynlerin çocukluk deneyimlerinin öyküsünü almak ve bunların ebeveynlik deneyimlerine ne kadar katkıda bulunduğunu değerlendirmek oldukça önemlidir.

Ebeveynlerin ve ailenin kendi toplulukları ve kültürleri içindeki psikososyal işlevselliğine dair bir değerlendirme ; önemli veya çevresel öneme sahip olabilecek ailevi, tıbbi ve psikiyatrik bozukluklar hakkında veri toplama ise görüşmede dikkat edilmesi gereken bir diğer alandır.

Gelişimsel öyküyü öğrenmeye doğum öncesinde başlanması ve ayrıntılı bir öykü alınması önemlidir. Hamilelik döneminin özellikleri, doğum öyküsü, doğum sonrası bilişsel, dil, sosyal gelişimi ve biyolojik işlevleri (beslenme ve uyku düzeni ,tuvalet alışkanlığı, motor, sosyal ve duygusal beceriler), fiziksel gelişimi, tıbbi öyküsü (geçirilen hastalıklar, ameliyatlar) , günlük rutini ve akran ilişkileri öğrenilmelidir (Öztop,2018).

1.2 Klinik Gözlem

Çocuğun ebeveynleriyle etkileşimine dair ilk gözlemler genellikle aileden öykü alma sırasında elde edilir. Daha fazla gözlem için etkileşimli bir oyun ortamı gereklidir .Çocuğun zorluklarının etiyolojisi veya nedeninin belirlenmesinde oyun ve yapılandırılmış etkinlikler sırasında ebeveynlerin

çocuklarıyla etkileşim halinde gözlenmesi oldukça kıymetlidir. Yapılandırılmış ortamlarda yaşa uygun çeşitli oyuncakların bulunduğu, ancak aşırı sayıda olmayan küçük, rahat bir oyun odası en faydalı olanıdır. Halı kaplı zemin hem çocukların hem de yetişkinlerin oynamasına olanak tanır.

Yarı yapılandırılmış oyun aktivitelerinde ebeveynlerden öncelikle çocukla evde oynar gibi serbest oyun oynaması istenir ,sonrasında ise bir takım zorluklar/görevler/engellenmeler de içerebilen bir dizi yapılandırılmış oyun (balonlarla oynama, yap-boz yapma, çocuğun ortalığı toplamasının istenmesi gibi) oynamaları istenir (Crowell & Fleischmann, 1993). Bu değerlendirmenin amacı, bakımveren ve çocuğun bir dizi farklı görevde etkileşimini gözlemleyerek ilişkilerindeki güçlü ve zayıf yönleri belirlemektir. Odak noktası problem çözme, oyun ve eğlence ve bağlanmanın gayri resmi bir değerlendirmesidir (Mares & Woodgate, 2017). Bu etkileşimler sırasında bağlanma davranışı, çocuğun ayrılığa tepkisi, bakım veren ile ilişkisi, mizacı, yeni durumlara uyumu, olaylara tepkileri, alışkanlıkları ve duygusal düzenleme becerilerine dair de bilgiler edinilir.

1.3. Ruhsal Durum Muayenesi

Bebek ve küçük çocukların ruhsal durum muayenesinde büyük çocuklar ve yetişkinler için ruhsal durum muayenesinden farklı değerlendirme alanları mevcuttur. Bu değerlendirmeler duyusal regülasyon , durum regülasyonu ,engellenmeye dayanma gibi bebek ve küçük çocuk gelişiminin ve küçük çocuklardaki bozuklukların önemli ipuçlarını yansıtacak alanlardan oluşmaktadır (Thomas et al.,1997).

I. Görünüm

Büyüklüğü, beslenme düzeyi ,giyimi ve hijyeni, yaşına göre fiziksel gelişim görünümü ,dismorfik görünüm (kulaklar, yüz, parmaklar, göz biçimi vb.), anormal baş çevresi büyüklüğü, kutanöz lezyonlar

II. İçinde Bulunduğu Duruma Tepkisi

Değerlendirmenin kimlerle ve nere yapıldığı not edilmelidir.

a) **Ortama ve yabancılara ilk tepki :** Hangi tepkiyi verdiğini betimleyin.

Donakalma ,keşfetme, ağlama, yüzünü gizleme, merak ,heyecan ,kaygı, apati .

b) **Uyum sağlama**

1-Keşfetme : Çocuk insan yüzlerini ,oyuncakları ve etrafı ne zaman ve nasıl keşfetmeye başlıyor ?

2-Geçişlere tepki: Yapılandırılmamış etkinlikten yapılandırılmışa geçiş, oyuncakları toplamaya başladığında ,kendisiyle oynanmaya başladığında, görüşme sonunda odadan ayrılırken

III. Self Regülasyon (İç Denetim)

a) **Durum Regülasyonu :** Bilinç durumu , uykuda olma halinden uyanıklık durumuna ve yoğun ağlama durumuna kadar değişen bir yelpaze gözlemlenerek not edilir. Uyku sırasında gözlemlenen bakışlar ve duruş çeşitliliği; uykuya geçiş süreci (yumuşak ve ani); yatıştırılabilme ve kendi kendini sakinleştirme kapasitesi ,uyanıklık halinde sakinlik ve dinginlik halini koruyabilmesi gözlenir.

b) **Duyusal Regülasyon :** Seslere, görüntülere, kokulara, ışığa ve dokunmaya karşı tepki; aşırı duyarlılık veya hiperaktivite (gözlemlenirse) ve ilgisizlik, içe kapanma dahil olmak üzere tepki türü; aşırı heyecanlanma, aşırı uyarılma veya belirgin davranış değişikliğinden kaçınma; belirli bir duyusal girdi türüne karşı aşırı duyarlılık.

c) **Alışılmadık Davranışlar :** Kafa sallama, nesneleri ağzına götürme (1 yaşından sonra); dönme; baş çevirme; sallanarak yürüme; parmak ucunda yürüme; nesneleri koklama ,dönen nesneleri izleme; tekrarlayan, tuhaf davranışlar: kanat çırpma ,parmak şıklatma ; yineleyici tuhaf sesler çıkarma.

- d) **Aktivite Seviyesi** : Davranışlar tanımlanmalı, küçük çocuklar genellikle hiperaktif olarak adlandırılmazlar. Örneğin: sürekli olarak ebeveynin kollarında uyukluyor, kıpırdanıyor ; sakince koltuğunda veya yerde oturuyor; sürekli olarak koltuklara ve dolaplara tırmanıyor, odayı geziyor oyuncaklarla oynamak için duraklıyor.
- e) **Dikkat**: Etkinliklerde veya etkileşimlerde dikkatini sürdürebilme kapasitesidir. Bir oyuncak ya da etkinliğe yönelttiği dikkatin en uzun ne kadar sürdüğü ,dikkatin dağılma düzeyi. Bebek 1.ayda ise bakışlarını sabitleştirebilme ve gözle izleme süresi ; 2-3. Ayda ise başını çevirerek izleme ,kendi ellerine ve ayaklarına dikkatini verebilme, bir nesneyi el ya da ağızıyla keşfetme süresi .
- f) **Engellenme Toleransı** : Zor bir görevde görevi yapabilme konusunda ısrar etme yeteneği, kolayca hayal kırıklığına uğrasa bile tepkiyi geciktirme kapasitesi ya da ağlamama, öfke nöbetleri, geri çekilme, kaçınma gibi tepkiler verme.
- g) **Saldırganlık** : Saldırganlığın ifade biçimleri, saldırganlığın kontrol derecesi veya saldırganlıkla meşgul olma düzeyi; uygun biçimde hakkını arama ve girişkenlik düzeyi.

IV. Motor

Kas gücü ve kuvveti , farklı pozisyonlarda hareketlilik; olağandışı motor refleksler ,tikler. Kas aktivitesi: kranial sinirlerin bütünlüğü, ağız, dil ve gözler dahil olmak üzere yutma ve tükürük salgısı (aşırı tükürük salgısı durumuna dikkat edilmelidir).

a) Kaba Motor Koordinasyon

Bebekler: Baş kontrolü ,yüz üstü yatarken kendini yerden kaldırma ,dönme, yuvarlanma

Küçük çocuklar : Yürüme ,koşma, zıplama, tırmanma, atlama , top yakalama ve fırlatma.(Görüşmede çocuğun tırmanabileceği bir nesne bulundurulması önemli.)

b) İnce Motor Koordinasyon

Bebekler: Nesneleri avucuna alıp bırakma , elden ele geçirme, parmak uçlarıyla kısıkaç gibi kavrama ,nesneleri birbirine vurma

Küçük çocuklar : Kesme ,karalama ,yap boz/küpler/toplar/küçük arabalar kullanılarak ince motor ve görsel motor koordinasyon değerlendirmesi yapılabilir.

V. Konuşma ve Dil

a) Ses çıkarma ve Konuşma : Nitelik, hız, tonlama ,ses yüksekliği , ritim ,telaffuz

b) **Alıcı Dil** : Başkalarının söylediklerini anlama, yüksek seslere ve ses tonuna karşı tepki verme gibi karmaşık davranışlar sergiler. Komutları algılar ; "Nerede" sorusuna tepki verir, işaret eder; edatları zamirleri anlar. Yüksek seslere karşı tepki verir ,sesin geldiği yönü ayırt edebilir (Özellikle konuşma gecikmesi olan çocuklarda kabaca bir işitme değerlendirmesi yapılmalıdır).

c) **İfade edici Dil** : Karmaşıklık düzeyi (örneğin ses çıkarma -jargon-tek sözcük sayısı-kısa kalıplar-tam cümleler) ,aşırı genelleme (örneğin tüm hayvanlara 'kedi' demesi) ,zamir karıştırma, ekolali (erken ya da geç) , alışılmışın dışında tuhaf sesler/sözler .Konuşma öncesi dönemdeki bebeklerde iletişim çabası değerlendirilir : ses çıkarma ,babıldama, jest ve mimikler, taklit becerileri. Bakım verenin çocuğun iletişimini anlayabilmesi ve çocuğun iletişim bakımından yeterliliği .

VI. Düşünce ve Algı

Düşünce bozukluğu ile ilgili sınıflamalar neredeyse hiçbir zaman çocuklar için kullanılmaz. Bu yaş grubunda konuşma ve oyunda kendini gösteren birincil süreç düşünce hakimdir. Gerçek ve hayal arasındaki sınır bulanıktır. Tuhaf düşünceler, yer ve kişi bildiren kelimelerin yanlış kullanımı ,perseverasyon ,ekolali ve jargon yaygın gelişimsel bozukluklar da dahil olmak üzere çeşitli ruhsal bozukluklarda saptanabilir.

- a) **Özgül korkular** : korku nesnesi ,ebeveynden ayrılma ya da kaybolma korkusu
- b) **Rüyalar ve kabuslar** : Çocuklar 2-3 yaş civarında rüyaların içeriğini anlatabilirler fakat her zaman bunun rüya olduğunu algılayamadıklarından bazen rüyalarını gerçek gibi anlatabilirler.
- c) **Disosiyatif durum** : Ani içe kapanma ve ilgisizlik dönemleri. Disosiyatif durumları absans nöbetten ,işitme kaybından ,otizmden ya da depresyondan ayırmak zor olabilir. Davranışın ortaya çıktığı durumu öykü bazında değerlendirmek daha doğru sonuç verebilir. Ayırıcı tanı için nörolojik ya da odyolojik muayene gerekebilir.
- d) **Varsanı** : Oldukça nadirdir. Genellikle toksik ya da organik bozukluklarda görülür bu durumlarda da daha çok taktil ya da görsel varsanı gözlenir.

VII. Duygulanım ve Duygudurum

Küçük çocuklarda dil becerisinin kısıtlılığı nedeniyle duygularını adlandırmakta güçlük çekerler bu nedenle duygudurum ve duygulanım değerlendirmesi daha zor olabilir. İçe kapanma; utangaçlıktan depresyon ve anksiyete kadar birçok duygulanımın göstergesi olabilir.

- a) **Anlatım biçimi** : Yüz, beden hareketleri , sözel ve duruş .
- b) **Duygu ifadesinin boyutu** : Özellikle ebeveynle ilişkide
- c) **Tepkisellik** : Duruma, kişilere, oyuna, konuşulanların içeriğine ve kişilerarası ilişkilere tepkiler.
- d) **Duygusal durumun süresi** : Alınan öyküden ya da tekrarlayan gözlemlerle anlaşılır.
- e) **Duygusal ifade yoğunluğu** : Özellikle ebeveynle ilişkisinde bakılır.

VIII. Oyun

Oyun, tüm gelişimsel süreçlerde bilgi edinmenin birincil bir yoludur. Her yaştan çocukta oyun, özellikle çocuğun bilişsel ve sembolik işlevlerinin değerlendirilmesinde ve duygularını ifade etmesinde faydalıdır. Duyguların yönetimi ve ifadesi, diğer davranış alanlarında olduğu gibi oyunda da gerçekleşir. Küçük çocuklarda oyun teması değerlendirmede önem kazanır, saldırganlığın denetlenebilmesi ve nasıl anlatıldığına bakılır. Oyun, oyuncaklarla veya çocuğun kendi veya bir başkasının vücuduyla olabilir. Örneğin: saklambaç, anne ve bebek arasında ses taklit oyunları . Çocuğun oyununun ebeveynleriyle ve klinisyenle nasıl değiştiğini bilmek önemlidir.

A.Oyun Düzeyi

1.Sensorimotor Oyun

- a) **0-12 ay**: nesneleri ağza götürme ,biriyle çarpıştırma ,fırlatma ,yere düşürme
- b) **6-12 ay** : nesnelerin özelliklerini keşfetme; örneğin: oyuncakların parçalarını hareket ettirme

2.İşlevsel Oyun

12-18 ay: Çocuk nesneleri işlevlerini kavrayarak kullanmaya başlar. Örneğin: telefonu kulağına götürür, tarağı saçına götürür.

3. Erken Sembolik Oyun (18 ay ve üzeri) : Çocuğun “-mış gibi” oyunları giderek artar. Yemek yeme ,uyuma taklidi yapar, kendi vücudunu taklit oyunlarında kullanır. Bir nesneyi bir diğer nesnenin temsili için kullanır (tahta blokları araba gibi sürme). Gündelik hayattaki etkinlikleri oyunlarında kullanır (yemek pişirme vb.).

4.Karmaşık Sembolik Oyun (30 ay ve üzeri) : Oyunlarda hayali nesneler kullanır ,dramatik oyun sekansları planlar ve oynar. Başkalarını da hayali oyunlarına roller vererek dahil eder.

5.Oyunun bir parçası olarak taklit, sırayla oynama ,problem çözme

B.Oyun İçeriği

Çocuğun oyuncak seçimi ve kullanım biçimi sıklıkla duygusal dünyasını yansıtır. Oyun odasında farklı gelişim düzeylerini ve duygusal temaları yansıtacak çeşitlilikte oyuncak bulundurmamak önemlidir. Fakat bunu yaparken odanın aşırı kalabalık olmamasına dikkat edilmelidir. Fazla seçeneğin olduğu ortamlarda çocuk aşırı uyarıldığından anlamlı bir gözlem yapmak zor olabilir. Küçük çocuklarda her iki cinsiyet de bebekler, hayvanlar, tabak-çanak ve hareket eden oyuncaklara

yönelirler. Klinisyen bazen belirli temaları değerlendirmek için o temalara uygun oyuncakları seçebilir. Örneğin, köpek tarafından ısırılmış bir çocukla oyuncak köpek ve bebek kullanılarak travma anı oynanabilir.

Çocukların silahlar, dinozorlar, köpek balıklar gibi “korkutucu” oyuncaklara verdiği kaçınma ya da sürekli bunlara yönelme gibi tepkiler de not edilmelidir. Saldırgan temalı oyunların gerçek ya da can yakıcı biçime dönüşüp dönüşmediği gözlenmelidir. 2.5-3 yaş itibarıyla bir çocuğun hayvanlar ya da bebeklerle oynaması aile yaşamı, ayrılığa tepki ,ebeveyn-kardeş-çocuk ilişkisi ,cinsel-fiziksel istismar hakkında bilgi verici olabilir. Oyunun yorumlanması konusunda dikkatli olunmalı ,oyun yeniden canlandırma, korkular ve hayal gücünün bir karışımı olarak ele alınmalıdır.

IX. Biliş

Yukarıda bahsedilen tüm alanlardan ve özellikle oyun ,sözel ifade becerisi ,sembolik işlevler, problem çözme becerileri alanlarından elde edilen bilgiler kullanılarak çocuğun bilişsel gelişim düzeyi hakkında bilgi sahibi olunabilir.

X. İlişki Kurma Biçimi

A. Aile ile ilişkisi

Çocuk ve ebeveynleri ne kadar uyumlular ? Çocuk aile ile göz teması ,sözel etkileşim ,bedensel temas kurup sürdürüyor mu ? Çocukta bir kaçınanlık var mı ? Çocuğun ebeveyni tarafından kucaklandığında ,yedirildiğinde rahatlama ve gevşeme düzeyine ; ebeveynin kucağında kendi postürünü nasıl ayarladığına bakılmalı. Çocuğun aileden uzaklaştığında arkaya dönüp bakıp bakmadığı ,aileye göstermek için oyuncak getirip getirmediği ,onlarla oynamak isteyip istemediği not edilmeli. Ebeveynlerin her biri ile kurdukları ilişki arasındaki farklar neler ? Ayrılma ve kavuşmaya tepkisi, bedensel ya da sözel sevgi ifadesi, düşmancıl tavırlar ,geçiş nesnelerinin (battaniye, oyuncak) kullanımı gözlenmeli .

B. Klinisyen ile ilişkisi

Küçük çocuklar (6-8 aydan sonra) bir yabancı ile ilişki kurmadan önce genellikle tereddüt yaşarlar. Çocuklarda bu olağan düzeyde bir kaygıdır ve çocuk klinisyenle ilişki kurmadan, sözel bir tepki vermeden ya da oyunu başlatmadan önce, genellikle klinisyeni ebeveynin kucağından bir süre izler .Bu başlangıçtan sonra çocuğun klinisyenle kurduğu ilişki nasıl ? Çok erken mi ilişki kuruyor ya da çok geç mi kuruyor ? Ebeveyne kıyasla klinisyenle kurduğu ilişki nasıl ? Temkinli mi aşırı kaygılı mı ? Dostça mı davranıyor yoksa herkesin ilgisini mi çekmeye çalışıyor ? Klinisyen çocukla ebeveynlerinden farklı bir seviyede etkileşim kurup çocuğu oyuna çekebiliyor mu ? Klinisyen onaylama davranışı gösterdiğinde çocuk bundan keyif aldığını belli ediyor mu ?

C. Bağlanma Davranışları

Davranışları gözlemleyin, yardım isteme ve kabul etme, işbirliği yapma, keşfetme ,sevgi gösterme, rahatlatılma, kontrol edici davranış ve kavuşmaya verdiği tepkiler. Bu davranışlardan yaşa göre olağan olmayanları tanımlayın. Davranış bozuklukları genellikle ihmale veya istismara uğramış çocuklarda görülür. Örneğin, uygunsuz davranış, itaatsizlik, aşırı uyarılmışlık, hiperaktif davranış, dürtüsellik, aşırı uyumsuzluk ve dikkati dağılmış keşif davranışı; kısıtlı veya ayırım gözetmeyen sevgi ve rahatlık arayışı.

Bebek ve küçük çocuklarda ruh sağlığı muayenesinde alınan öykü, klinik gözlem ve yapılan ruhsal durum muayenesine ek olarak yapılandırılmış değerlendirme araçları da kullanılır. Yapılandırılmış değerlendirme araçlarından tanımlamaları netleştirmek, belirti şiddetini belirlemek ,sınırları netleştirerek belirsizliği azaltma amacıyla hem tanısal süreçte hem de tedavi izleminde yararlanılır. Tüm bu değerlendirmelerin sonucunda tanısal formülasyon, klinisyenin bebeğin veya küçük çocuğun zorluklarını başlatan, bunları sürdüren veya iyileştiren biyopsikososyal ve kültürel etkilerin sentezini

temsil eder. Bulgulara, tanısal değerlendirmeye ve mevcut kaynaklara dayanarak, aile ile birlikte tedavi önerileri geliştirilir.

2. BEBEKLİK DÖNEMİNDE OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) yaşamın ilk yıllarından itibaren belirti göstermeye başlayan, gelişimsel dönemlerde pek çok alanda gecikme ve sapmalarla ortaya çıkan yaşam boyu süregelen bir nörogelişimsel bozukluktur. DSM-5'e göre, Otizm Spektrum Bozukluğu'nun temel klinik özellikleri arasında sosyal iletişim ve sosyal etkileşimde belirgin yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayan davranış, ilgi veya aktivite kalıpları olmak üzere iki işlev alanında bozukluk vardır (APA, 2013). Otizm spektrum bozukluğunun prevalansına dair yapılan geniş ölçekli çalışmalara bakıldığında genel prevalans 1/36 ; erkeklerde 1/42 , kızlarda 1/189 olarak bulunmuştur (CDC,2023) .

Yıllar içerisinde OSB'nin görülme sıklığındaki artış farkındalığın artması ,taramaların artması ,tanı kriterlerinin genişletilmesi sebebiyle olabilir. Amerikan Pediatri Akademisi, çocuk sağlığı hizmeti sağlayıcılarının tüm çocukları 18 ve 24 aylıkken OSB açısından taramasını önermektedir (Hyman et al., 2020; Lipkin et al., 2020).

Çocuğun OSB riski yüksekse veya belirti ve semptomlar mevcutsa ek tarama için yönlendirilmesi önerilir. Erken çocukluk döneminde nörogelişim süreci devam ettiğinden çocukların dil ve sosyal becerilerini geliştirme açısından bu dönem oldukça kıymetlidir (Gabbay-Dizdar et al., 2022; Estes et al.,2015). OSB'nin erken teşhisi, çocukların gelişimleri için ihtiyaç duyabilecekleri hizmet ve destekleri almalarına ve uzun vadeli sonuçların iyileştirilmesine yardımcı olabilir (Zwaigenbaum et al., 2015).

2.1. Etiyoloji

Günümüzde OSB genetik temelli nörogelişimsel bir bozukluk olarak kabul görse de çevresel etkenler, perinatal faktörler, nörokimyasal, nörobiyolojik, nöroanatomik bulgular, nörobilişsel modeller etiyojijiyi aydınlatmak amacıyla araştırılan diğer alanlardır.

Otizmin etiyojijisinde genetik faktörlerin önemine dair kanıtlar, ikiz ve aile çalışmaları da dahil olmak üzere birçok kaynaktan gelmektedir (Muhle et al., 2004). Otizm için uyum oranları tek yumurta ikizlerinde %36 ile %96 arasında değişirken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %0 ile %27 arasındadır (Shaddock & Shaddock, 2008). Otizmin kalıtsallığının %90'a kadar yüksek olduğu tahmin edilse de , genetik faktörler heterojen, karmaşık ve büyük ölçüde halen anlaşılamamıştır (Freitag, 2007).

Otizm spektrumunun nörogelişimsel bir bozukluk olması beyin gelişim modelinde olağana göre farklılıklar olduğu anlamına gelir. Örneğin, yaşamın ilk iki yılında beyin gelişiminin erken döneminde aşırı büyüme belgelenmiştir (Courchesne et al., 2001) ve daha sonraki gelişim dönemlerinde, beynin 'empati devresinin' (amigdala, ventromedial prefrontal korteks, temporo-parietal kavşak, orbitofrontal korteks, anterior singulat ve diğer ilgili beyin bölgeleri) işlevinde ve yapısında açık farklılıklar vardır (Lombardo et al., 2011). Yapılan çalışmalarda frontal, temporal ve serebellar bölgelerin sinaptik yapılanmasında ve işlevlerinde bozulmaların olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Monk et al.,2009). Özellikle intrauterin ve erken bebeklik dönemlerinden itibaren sosyal ve iletişimsel işlevlerden sorumlu beyin bölgelerinin bağlantılanması ve organizasyonunda sorunlar gözlenmiştir. Erken dönemlerden itibaren yetersiz fronto-temporal bağlantıları algılayan beyin, mevcut bağlantıları artırmak için seçici biçimde inhibitör tonusu baskılamaktadır. Bunun sonucunda amigdala-striatum uyarılabilirliği artmakta ve duyuusal korteks aşırı duyarlı hale gelmektedir. Bu durum da OSB'de görülen duyuusal aşırı duyarlılık ve stereotipilere yol açmaktadır (Roberts et al.,2013).

Otizimde genetik faktörlerin etkisi olsa da çevresel faktörlerin de epigenetik üzerinden etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu alanda yeterli çalışma bulunmadığından günümüzde çevresel etmenler risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir.

2.2. Klinik Özellikler

Otizmin bebeklik döneminden itibaren belirtiler verebilen bir bozukluk olduğu bilinse de günümüzde otizm spektrum bozukluğunun erken dönem belirtilerine dair net bir çerçeve yoktur. Otizm spektrum bozukluğunun bebeklik döneminde ortaya çıkış şekli değişkendir ve dört başlangıç modeli tanımlanmıştır:

- a) yaşamın ilk yılında semptomların ortaya çıkması,
- b) gelişimsel kilometre taşlarına ilk ulaşılmasının ardından gelişimde bir plato oluşması,
- c) gelişimsel kilometre taşlarına ulaşılmasının ardından gerileme/beceri kaybı ve
- d) karışık model (Goin-Kochel et al., 2015).

0-3 yaş gurubunda bilişsel ve sosyal işlevlerin değerlendirilmesi daha zordur bu nedenle klinik belirtilerin yaşa göre sağlıklı gelişim özellikleri çerçevesinde değerlendirilmesi önemlidir (Tablo-1).

Tablo-1

Gelişimsel Dönem Özellikleri
6 Ay
⇒ Kendi ismine yanıt verir
⇒ Başkalarının duygusal ifadelerine tepki gösterir ve sıklıkla mutlu görünür
⇒ Sesleri taklit eder
⇒ Özellikle ebeveynler başta olmak üzere başkalarıyla oynamaktan hoşlanır
12 Ay
⇒ “Hayır” anlamında baş sallama veya “bay bay” yapma gibi basit jestleri kullanır
⇒ “Anne”, “baba” gibi sözcükler ve “aa!” gibi ünlemler söyler
⇒ “Ce-ee” ve “alkış” gibi basit sosyal oyunları oynar
⇒ Basit sözel yönergelere yanıt verir
18 Ay
⇒ Bir bebeği besliyormuş gibi basit sembolik oyunlar oynar
⇒ İlgi çekici bir nesneyi başkalarına göstermek için işaret eder
⇒ Oyun sırasında nesneleri başkalarına vermekten hoşlanır
⇒ Birkaç tek sözcük kullanır
24 Ay
⇒ İki ila dört sözcükten oluşan cümleler kurar
⇒ Basit yönergeleri yerine getirir
⇒ Diğer çocuklarla birlikteyken heyecanlanır
⇒ Adı söylendiğinde nesnelere veya resimlere işaret eder
36 Ay
⇒ Yönlendirme olmaksızın arkadaşlarına karşı sevgi gösterir
⇒ İki ila üç cümleden oluşan karşılıklı konuşmalar sürdürür
⇒ Yetişkinleri ve akranlarını taklit eder
⇒ Bebekler, hayvanlar ve insanlar ile hayali (mış gibi) oyunlar oynar

I. Yaşamın İlk Yılındaki Klinik Bulgular

Geçmişe dönük değerlendirmelerde, otizm spektrum bozukluğu olan çocukların ebeveynlerinin çoğunun, çocuklarının yaşamlarının ilk yılından sonraki gelişimleriyle ilgili endişelerini hatırladıkları saptanmıştır (Chawarska et al.,2007).

Daha önceki varsayımların aksine, otizmin yaşamın ilk yılındaki en erken belirtileri duyuşal ve motor gelişim alanlarında ortaya çıkmaktadır. Prospektif çalışmalar, yaşamın ilk yılında duyuşal-motor beyin kortekslerinin aşırı büyümesini, tekrarlanan işitsel veya dokunsal uyaranlara alışmanın azalmasını ve parlaklıktaki değişikliklere karşı abartılı göz bebeği tepkilerini belirlemiştir. Bunları, yüzlere ve gözlerle yönelik görsel dikkatin kademeli olarak azalması ve işaret etme ve paylaşmanın azalması veya iletişimin azalması gibi erken sosyal belirtilerin ortaya çıkması izler (Papageorgopoulou & Jones, 2025). Karşılıklı gülümsemenin olmayışı ya da az oluşu, kucağa alınma ve başka kişilerle oynama beklentisini zayıf oluşu, göz teması kurmada yetersizlik ,ismine yanıt vermeme sosyal alandaki diğer belirtilerdir. İletişimsel alanda; babıldamanın olmaması veya babıldarken ses çeşitliliğinin az olması, konuşanın yüzüne bakmaması, bakım verenin sesine sesli yanıt vermemesi, tiz sesle ağlama gibi belirtiler gözlenmektedir (Taş Torun & İşeri, 2018). OSB tanılı çocukların erken dönem motor alanda da gecikmelerinin olduğu , motor taklit becerilerinin yetersiz olduğu, hipotonik oldukları, el koordinasyonlarında zayıflık olduğu, garip postur veya tekrarlayıcı hareketlere sıklıkla rastlandığı bilinmektedir (Landa et al., 2011) . Yaşamın ilk yılındaki bu bulguların yapıldığı çalışmalarda tipik gelişim gösteren karşılaştırma gruplarının kullanılması, bu bulguların bazılarını sınırlandırmaktadır; yani gözlemlenen farklılıklar, otizmin klinik özelliklerinden ziyade genel gelişimsel gecikmeyi yansıtır olabilir. Bu nedenle OSB’li bebeklerdeki bu bulguların duyarlılığını ve özgüllüğünü arttıracak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

II. Yaşamın 2. Ve 3. Yıllarındaki Bulgular

Yaşamın ikinci yılında aileler genellikle çocuklarındaki farklılıkları daha net gözlemleyip endişelenerek kliniklere başvururlar. Bu dönemdeki en sık başvuru sebebi ise dil gelişiminde gecikmedir. OSB tanısı konulan bebeklerin %20’sinden azında 2 yaş öncesinde sözel olmayan yetilerde anlamlı gecikme yaşandığı belirtilirken, %70’inde ise alıcı ve ifade edici dil yetilerinde ciddi şekilde gecikmelerin yaşandığı ifade edilmektedir (Chawarska et al., 2007) .

Sözel olmayan sosyal iletişimde de belirtiler görülür; bunlar arasında bakış ,iletişim niyetlerinin, özellikle de ortak dikkatin ifadesinde azalma, duygudurumunu düzenlemek için ebeveynlerini daha az referans alma yer alır (Volkmar et al., 2008). OSB’li çocukların birçoğunun jestleri yetkin bir şekilde kullanma becerileri kısıtlıdır. Araştırmalar, akranlarına kıyasla jestleri daha geç kullanmaya başladıklarını, daha az jest ürettiklerini ve zaman içinde jest kullanımında daha az gelişim gösterdiklerini ortaya koymaktadır (Dimitrova & Özçalışkan,2022). El ve parmak hareketleri gibi stereotipik davranışlar ve alışılmadık duyuşal davranışlar mevcut olabilir, ancak bu davranışlar genellikle erken dönemde aralıklı olarak veya düşük yoğunlukta kendini gösterir (Chawarska et al., 2007). Stereotipi alanındaki belirtiler kanat çırpma, kendi etrafında dönme, ellerde mannerizm ,parmak ucunda yürüme gibi motor belirtileri içermektedir (Volkmar et al., 2008). Oyun ve taklit becerilerinde de farklılıklar görülür. 2-3 yaş arası OSB tanılı çocuklar hayal gücüne dayalı ve yaratıcı oyunlarda, ayrıca motor taklit ve oyuncakların işlevsel kullanımı gibi alanlarda önemli zorluklar yaşarlar. Oyuncaklara geçici ilgi gösterirler ve kısa sürede bir oyuncaktan diğerine geçerler. Taklit becerileri ve sembolik tasarımları yeterince gelişmemiş olduğundan, genellikle talimatlardan ve komutlardan fayda görmezler. Oyunları genellikle rutin ve tekrarlayıcıdır (Chawarska et al., 2007).

Regresyon ile seyreden otizm, çocukların daha önce edindikleri becerileri kaybetmeleriyle karakterize edilen bir durumu tanımlar. Otizm spektrum bozukluğunda regresyon tipik olarak 15 ila 30 ay arasında beceri kaybını içerir ve ortalama yaş 21 aydır (Barger et al., 2013). En

yaygın olarak saptanan bulgular dil becerilerinin gerilemesi (konuşma dilinin kaybı) ve dil/sosyal gerileme sözel ifadelerin ve diğer sosyal becerilerin kaybıdır.

OSB' nin çekirdek belirtilerine yönelik yapılan değerlendirmelerde; 18-24 aylık çocuklarda sağlıklı gelişim gösteren çocuklara göre OSB tanısı lehine yüksek risk gösteren belirtiler için kırmızı bayrak belirtiler tanımlanmıştır (McCoy et al., 2009)).(Tablo-2)

Tablo-2

Otizm Spektrum Bozukluğunda Kırmızı Bayraklar
Sosyal Etkileşimde Bozulma
⇒ Uygunsuz veya sınırlı göz teması
⇒ Sıcak ve neşeli duygusal ifadelerin yetersizliği
⇒ İlgi ve deneyimlerin paylaşılmaması
⇒ Bağlamsal ipuçlarına yanıt vermeme
⇒ İsmiyle seslenildiğinde yanıt vermeme
⇒ Sözel olmayan iletişim bileşenlerinin (bakış, mimik, jest) koordinasyonunda yetersizlik
İletişimde Bozulma
⇒ Nesneleri gösterme davranışının olmaması
⇒ İşaret etme davranışının bulunmaması
⇒ Olağandışı konuşma prozodisi (ritim, tonlama ve vurgu farklılıkları)
⇒ İletişim amaçlı ünsüz seslerin yetersizliği
⇒ Başkasının elini bir araç olarak kullanma
Yineleyici Davranışlar ve Sınırlı İlgi Alanları
⇒ Nesnelerle yapılan yineleyici hareketler
⇒ Vücutla yapılan yineleyici hareketler veya alışılmadık duruşlar
⇒ Farklı oyuncularla oynama çeşitliliğinin sınırlı olması
⇒ Olağandışı duyuşal keşif davranışları
⇒ Belirli oyuncaklara veya nesnelere aşırı ilgi
Duygusal Düzenleme Güçlükleri
⇒ Nesnelerin ortamdan kaldırılmasında aşırı sıkıntı gösterme
⇒ Sıkıntı yaşadığında sakinleşmede güçlük
⇒ Duygudurumda ani ve belirgin değişimler
⇒ Sosyal etkileşimlere ve girişimlere tepkisizlik

2.3. Tanı Süreci ve Değerlendirme

Günümüzde OSB tanısı için bir biyobelirteç ya da klinik test bulunmamaktadır. OSB tanısında altın standart deneyimli bir klinisyenin yaptığı klinik değerlendirmedir. Klinik değerlendirmelerde tanı koyma sürecini desteklemek, yapılan çalışmalarda bilimsel bir standardizasyon sağlamak ve toplum taramaları yapabilmek adına yapılandırılmış görüşmeler kullanılmaktadır. Otizm spektrum bozukluğu tanısında da kullanılan yapılandırılmış görüşme ve ölçekler vardır. ADI-R(Autism Diagnostic Interview-R) ve ADOS(Autism Diagnostic Observation Schedule) bu amaçla kullanılmaktadır fakat bu değerlendirme araçları dilimize uyarlanmamış ve ülkemiz için standardizasyonu yapılmamıştır. M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) tarama amaçlı geliştirilen ve ülkemizde de kullanılan bir ölçektir. 23 maddeden oluşur ,18-36 ay arası çocuklar için geliştirilmiştir. Otizm şüphesi olan çocuklarda hızlıca uygulanabilir. M-CHAT ile 18

aylıktan sonra OSB taraması önerilse de, yüksek riskli kardeşlerle yapılan çalışmalara göre, 12 ile 18 ay arasında da taramada OSB'nin farklı davranışsal belirteçlerinin olduğunu doğrulayacak yeterli kanıt bulunmuştur (Zwaigenbaum et al., 2013). Geçerlilik açısından, bu tarama yönteminin kabul edilebilir duyarlılık oranları %70-100 arasında, özgüllük oranları ise %80-100 arasındadır (Salgado et al.,2021). Ek olarak, M-CHAT aracı gelişimsel sorunları olan çocuklarda düşük ila orta düzeyde doğrulukla performans göstermektedir (Beranova et al.,2017). Ülkemizde belirti şiddetini saptamak ve izlemde kullanılmak amacıyla kullanılan ölçekler mevcuttur. Çocukluk Çağı Otizm Değerlendirme Ölçeği (CARS, Childhood Autism Rating Scale) ve Otistik Davranışları Değerlendirme Listesi (ABC, Autism Behaviour Checklist) bu konuda sıkça kullanılmaktadır (İncekaş Gassaloğlu et al.,2016 ; Krug et al.,1980).

Zeka testleri ve gelişim testleri çocuğun değerlendirilme aşamasında genel seviyeyi görmek anlamında faydalı olsa da tanı koymaya yardımcı değildir. Özellikle erken gelişimsel dönemde sosyal ve iletişim becerilerini değerlendiren tanısal araçlar kullanmak daha uygundur.

Ayırıcı Tanı

Kapsamlı araştırmalar otizm spektrum bozukluğunun belirtilerinin yaşamın ilk yılında ortaya çıkabileceğini ve ikinci yılın sonuna doğru bozukluğun açık sosyal iletişim ve davranışsal göstergelerinin bulunduğunu göstermiştir. Bu göstergeler, otizm spektrum bozukluğu olan bebekleri tipik gelişim gösteren bebeklerden güvenilir bir şekilde ayırt eder. Ancak, otizm spektrum bozukluğu olan bebekleri diğer gelişimsel gecikme türlerine (örneğin, Özgül Dil Bozukluğu, geç konuşanlar, Genel Gelişimsel Gecikme) sahip bebeklerden ayırt etmek ek bir zorluk teşkil eder, çünkü OSB'li bebekler, diğer nörogelişimsel bozukluklarda da etkilenen alanlarda (örneğin, dil becerileri, motor gelişim) gelişimsel farklılıklar gösterebilirler. OSB heterojen bir bozukluktur ve bu nedenle belirtilerin ortaya çıkışı ve başlangıcı değişkendir. Genellikle sadece tipik davranışların (örneğin, gelişimsel kilometre taşlarının edinimi) yokluğuyla değil, aynı zamanda atipik davranışların (örneğin, alışılmadık motor veya duyuşsal davranışlar) varlığıyla da karakterize edilir. Bu nedenle, OSB'nin erken belirtilerinin bir araya gelmesine katkıda bulunabilecek davranışların varlığını/yokluğunu, sıklığını ve niteliğini değerlendirmek ve bozukluğa sahip çocuklarda belirtilerin erken dönemde ortaya çıkışında bireysel farklılıklar olabileceğini kabul etmek de önemlidir (Mitchell et al.,2011). Gelişim geriliği, dil iletişim bozuklukları ,basmakalıp davranış bozuklukları ,görme-ışitme engeli, Landau Kleffner , Frajil-X gibi genetik bozukluklar ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken durumlardır.

OSB'li çocukların ebeveynleriyle sosyal etkileşime girme ,kendiliğinden el sallama, ilgi paylaşma amacıyla işaret etme, jest ve mimik kullanma, taklide dayalı oyunlar oynama, kucağa alınmayı talep etme açısından gelişimsel problemleri olan çocuklara göre daha yetersiz oldukları saptanmıştır (Barbaro&Dissanyake ,2009).

Dil gelişiminde gerilik olan fakat kendisini sözel olmayan iletişim biçimleriyle ifade etmeye çalışan, jest ve mimik kullanımı olan ,olumlu duygu durumu olan çocuklarda ilk planda OSBden ziyade iletişim bozuklukları akla gelmelidir.

İlk değerlendirmede utangaç mizacı olan çocuklarda da sosyal etkileşimde kısıtlılıklar görülebilmektedir. Utangaç mizaç özellikleri ile OSB'yi ayırmak önemlidir.(Tablo-3)

Tablo-3

Utangaç Mizaç Özellikleri	Otizm Spektrum Bozukluğu Özellikleri
Yeni ortamlarda sessiz, çekingen ve geri planda olma eğilimi	Başkalarıyla sevinç, ilgi ya da başarıyı kendiliğinden paylaşma isteğinin olmaması

Grup ortamlarında rahat hissetmek için zamana ihtiyaç duyma	Gelişimsel düzeye uygun akran ilişkileri kuramama; en yakın akranlarla dahi yalnız oynamayı tercih etme
Sosyal etkileşimlere temkinli yaklaşma, ancak zamanla uyum sağlama	Arkadaşlık geliştirme ve başkalarıyla oyun oynama becerilerinde belirgin gecikme
Zamanla akranlarla oyun ve arkadaşlık ilişkisi geliştirebilme	Tanıdık kişiler ve aile üyeleriyle bile göz teması kurmada belirgin yetersizlik
Grup içindeki sosyal durumlara alışmada yavaşlık	Başkalarına bakmaktan kaçınma ya da bakışlarını aşağıya yöneltme eğilimi
Duygusal tepkilerde geçici çekingenlik, genellikle anlaşılabilir	Duygusal ve sosyal karşılıklılığın olmaması; iletişimin karşılıklı doğasını anlamada güçlük
Çekingenlik, sosyal ortamlarda rahatsızlık hissi verir ama zamanla azalır	Grup ortamlarında rahatlamak için olağandışı derecede uzun süreye ihtiyaç duyma

Bu çok yönlü ve multidisipliner tanılama ve değerlendirme sürecinde ebeveynleri süreç boyunca desteklemek önemlidir; tanı ve tedavi sürecinde belirsizliklerin varlığını kabul etmekle birlikte, erken belirtileri belirlemenin, çocuğun gelişimsel ihtiyaçlarını daha iyi anlamaya ve işlevselliği ve sonuçları iyileştirmeyi amaçlayan destek ve müdahaleleri başlatmaya yönelik ilk adım olduğunu da vurgulamak gerekir.

Referanslar

- Mares, S., & Woodgate, S. (2017). The clinical assessment of infants, preschoolers and their families. In J. M. Rey (Ed.), *IACAPAP e-textbook of child and adolescent mental health*. International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions.
- Karabekiroğlu K. (2012) ,Bebek Ruh Sağlığı (0-4 yaş) Temel Kitabı, Ankara
- Mayes, L. C., Gilliam, W. S., & Sosinsky, L. S. (2018). The infant and toddler. In M. H. Bloch & F. R. Volkmar (Eds.), *Lewis's child and adolescent psychiatry: A comprehensive textbook* (5th ed., pp. 72–78). Wolters Kluwer.
- Öztop, D. (2018). Bebek Ruh Sağlığında Değerlendirme ve Tanı ,Türkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry–Special Topics, 4(1), 42–47.
- Crowell, J. A., & Fleischmann, M. A. (1993). Use of structured research procedures in clinical assessments of infants. In C. H. Zeanah (Ed.), *Handbook of infant mental health* (2nd ed., pp. 210–221). The Guilford Press.
- Thomas, J. M., Benham, A. L., Gean, M., Luby, J., Minde, K., Turner, S., & Wright, H. H. (1997). Practice parameters for the psychiatric assessment of infants and toddlers (0–36 months). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(10), 21S-36S.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.)
- Centers for Disease Control and Prevention (2023).Community report on Autism.
- Hyman, S. L., Levy, S. E., Myers, S. M., et al.; Council on Children with Disabilities, & Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. (2020). Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 145(1), e20193447. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
- Lipkin, P. H., Macias, M. M., Norwood, K. W., Jr., et al.; Council on Children with Disabilities, & Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. (2020). Promoting optimal development: Identifying infants and young children with developmental disorders through developmental surveillance and screening. *Pediatrics*, 145(1), e20193449. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3449>
- Gabbay-Dizdar, N., Ilan, M., Meiri, G., et al. (2022). Early diagnosis of autism in the community is associated with marked improvement in social symptoms within 1–2 years. *Autism*, 26(5), 1353–1363. <https://doi.org/10.1177/13623613211049011>
- Estes, A., Munson, J., Rogers, S. J., Greenson, J., Winter, J., & Dawson, G. (2015). Long-term outcomes of early intervention in 6-year-old children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(7), 580–587. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.04.005>
- Zwaigenbaum, L., Bauman, M. L., Choueiri, R., et al. (2015). Early intervention for children with autism spectrum disorder under 3 years of age: Recommendations for practice and research. *Pediatrics*, 136(Suppl 1), S60–S81. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3667E>
- Muhle, R., Trentacoste, S. V., & Rapin, I. (2004). The genetics of autism. *Pediatrics*, 113(2), 472–486.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2008). *Kaplan & Sadock's concise textbook of child and adolescent psychiatry* (pp. 65–74). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Freitag, C. M. (2007). The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: A review of the literature. *Molecular Psychiatry*, 12(1), 2–22. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001937>
- Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., et al. (2001). Unusual brain growth patterns in early life of patients with autistic disorder. *Neurology*, 57(2), 245–254.

- Lombardo, M. V., Baron-Cohen, S., Belmonte, M. K., *et al.* (2011). Neural endophenotypes for social behaviour in autism spectrum conditions. In J. Decety & J. T. Cacioppo (Eds.), *The handbook of social neuroscience*. Oxford University Press.
- Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., Weng, S. J., Carrasco, M., Risi, S., *et al.* (2009). Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, 47(2), 764–772.
- Roberts, T. P. L., Berman, J. I., & Verma, R. (2013). DTI and tractography in the autistic brain. In J. D. Buxbaum & P. R. Hof (Eds.), *The neuroscience of autism spectrum disorders* (1st ed., pp. 267–278). Elsevier.
- Goin-Kochel, R. P., Mire, S. S., & Dempsey, A. G. (2015). Emergence of autism spectrum disorder in children from simplex families: Relations to parental perceptions of etiology. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45, 1451–1463
- Chawarska, K., Paul, R., Klin, A., Hannigen, S., Dichtel, L. E., & Volkmar, F. (2007). Parental recognition of developmental problems in toddlers with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 37(1), 62-72.
- Papageorgopoulou, E., & Jones, E. (2025, August 19). Infant Precursors to Autism. Oxford Research Encyclopedia of Psychology. Retrieved 15 Dec. 2025.
- Taş Torun, Y., & İşeri, E. (2018). Bebeklik döneminde önemli bir psikopatoloji: Otizm. *Türkiye Klinikleri Journal of Child Psychiatry – Special Topics*, 4(1), 48–55.
- Landa, R. J., Holman, K. C., O'Neill, A. H., & Stuart, E. A. (2011). Intervention targeting development of socially synchronous engagement in toddlers with autism spectrum disorder: A randomized controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(1), 13–21.
- Volkmar, F. R., Chawarska, K., & Klin, A. (2008). Autism spectrum disorders in infants and toddlers: An introduction. In K. Chawarska, A. Klin, & F. R. Volkmar (Eds.), *Autism spectrum disorders in infants and toddlers: Diagnosis, assessment, and treatment* (pp. 1–22). The Guilford Press.
- Chawarska, K., Klin, A., Paul, R., & Volkmar, F. (2007). Autism spectrum disorder in the second year: Stability and change in syndrome expression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(2), 128–138.
- Dimitrova, N., & Özçalışkan, Ş. (2022). Identifying patterns of similarities and differences between gesture production and comprehension in autism and typical development. *Journal of Nonverbal Behavior*, 46(2), 173–196.
- McCoy, D., Wetherby, A. M., & Woods, J. (2009, May 7–9). Screening children between 18 and 24 months using the Systematic Observation of Red Flags (SORF) for autism spectrum disorders: A follow-up study. *International Meeting for Autism Research*, Chicago, IL, United States.
- Zwaigenbaum, L., Bryson, S., & Garon, N. (2013). Early identification of autism spectrum disorders. *Behavioural brain research*, 251, 133-146.

- Salgado-Cacho, J. M., Moreno-Jiménez, M. d. P., & de Diego-Otero, Y. (2021). Detection of Early Warning Signs in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Children*, 8(2), 164. <https://doi.org/10.3390/children8020164>
- Beranova, S., Stoklasa, J., Dudova, I., Markova, D., Kasparova, M., Zemankova, J., ... & Hrdlicka, M. (2017). A possible role of the Infant/Toddler Sensory Profile in screening for autism: A proof-of-concept study in the specific sample of prematurely born children with birth weights< 1,500 g. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 191-200.
- İncekaş Gassaloğlu, S., Baykara, B., Avcil, S., & DEMİRAL, Y. (2016). Validity and Reliability Analysis of Turkish Version of Childhood Autism Rating Scale. *Turkish Journal of Psychiatry*, 27(4).
- Krug, D. A., Arick, J., & Almond, P. (1980). Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *Child psychology & psychiatry & allied disciplines*.
- Mitchell, S., Cardy, J. O., & Zwaigenbaum, L. (2011). Differentiating autism spectrum disorder from other developmental delays in the first two years of life. *Developmental disabilities research reviews*, 17(2), 130-140.
- Barbaro, J., & Dissanayake, C. (2009). Autism spectrum disorders in infancy and toddlerhood: a review of the evidence on early signs, early identification tools, and early diagnosis. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 30(5), 447–459. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181ba0f9f>

BÖLÜM 8

BİRİNCİ BASAMAKTA ADLİ TIBBİ DEĞERLENDİRME VE RAPORLAMA

Muhammed Zeyit ALEMDAR¹, Aysel BAŞER²

¹ Uzm. Dr. İzmir Adli Tıp Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi, alemdarmd53@gmail.com Orcid:0000-0002-3465-231X

² Doç. Dr. İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi AD, aysel.baser@idu.edu.tr Orcid:0000-0001-8067-0677

1. Adli Olgunun Tanımlanması ve Sınıflandırılması

Adli olgunun tanımlanması ve sınıflandırılması, modern tıbbın önemli bir alanıdır ve adli olgu yönetimi, doğru tanı ve müdahale için kritik bir rol oynamaktadır. Adli olgu sınıflandırması, çeşitli sağlık verilerinin ve klinik bulguların sistematik olarak organize edilmesini sağlamak ve bu süreç, disiplinler arası iş birliğini artırmaktadır (Campagnolo et al., 2019).

Adli olgu kavramı, yalnızca klinik bir durumun varlığını değil, aynı zamanda bu durumun hukuki süreçlerle kesişme potansiyelini ifade eden çok boyutlu bir tanımlamayı gerektirir. Tıpta sınıflandırma sistemleri, bir olgunun hangi kategoriye dâhil edileceğini belirlerken hem teorik çerçevelere hem de pratik karar süreçlerine dayanır. Bedford'un sınıflandırma şemalarına ilişkin çalışması, bir olgunun sınıflandırılmasının salt tanı koyma eylemi olmadığını; aksine, karar vericinin bilgi, bağlam ve sonuç öngörüsünü içeren normatif bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır (Bedford, 2012). Benzer şekilde, farklı disiplinlerde yapılan çalışmalar, aynı klinik tablonun farklı tanım ve sınıflandırmalarla ele alınabildiğini ve bunun doğrudan uygulamaya yansıdığını göstermektedir (Myers et al., 2024). Adli tıp bağlamında bu durum daha da kritik hâle gelmekte; bir vakanın “adli olgu” olarak sınıflandırılması, hekimin bildirim yükümlülüğünü, raporlama sorumluluğunu ve hukuki sürecin seyrini belirleyen temel bir eşik oluşturmaktadır.

Adli olguların sınıflandırılmasında kullanılan ölçütlerin açık, tutarlı ve uygulanabilir olması, hem klinik hem de hukuki güvenilirlik açısından zorunludur. Tıp alanında geliştirilen uluslararası sınıflandırma kriterleri, disiplinler arası uzlaşıya dayalı yaklaşımların karar süreçlerini standardize ettiğini göstermektedir. Örneğin, pediatrik romatolojide geliştirilen sınıflandırma kriterleri, klinik heterojenliği azaltmayı ve tanısal uyumu artırmayı hedeflemiştir (Zulian et al., 2007). Benzer şekilde, farklı alanlarda yapılan güncel sınıflandırma önerileri, karmaşık klinik durumların sistematik biçimde ele alınmasının uygulamada karar birliğini güçlendirdiğini ortaya koymaktadır (Mari et al., 2025). Adli tıp ve özellikle birinci basamak sağlık hizmetleri açısından bakıldığında; yaralanmalar, şiddet, istismar, cinsel saldırı ya da istismar şüphesi, intihar girişimleri ve şüpheli ölümler gibi durumların net sınıflandırma ölçütleriyle ele alınması, hekimin hem mesleki sorumluluğunu yerine getirmesini hem de olası hukuki riskleri en aza indirmesini sağlar. Nitekim adli psikiyatri alanında yapılan çalışmalar da, sınıflandırma hatalarının doğrudan adli süreçlerde güvenlik ve risk yönetimi sorunlarına yol açabildiğini göstermektedir (Campagnolo et al., 2019).

1.1. Adli Olgunun Tanımlanmasında Birinci basamak hekiminin rolü

Birinci basamak hekimi, adli olguların tanımlanmasında sağlık sistemi ile adalet sistemi arasındaki ilk ve en kritik temas noktasında yer almaktadır. Literatürde sınıflandırma ve tanım süreçlerine ilişkin çalışmalar, bir olgunun hangi kategoriye dâhil edileceğine ilişkin kararların yalnızca teknik değil, aynı zamanda bağlamsal ve sonuç odaklı olduğunu göstermektedir (Bedford, 2012; Myers et al., 2024). Bu durum adli tıp açısından daha da belirgin hâle gelmekte; travma, trafik kazası, iş kazası, şiddet ve şüpheli ölüm gibi durumlarda ilk tıbbi değerlendirmenin doğruluğu, adli sürecin yönünü doğrudan etkilemektedir. Özellikle vurup kaçma suretiyle trafik kazaları (hit-and-run) gibi olaylarda, yaralanma mekanizmasının ve travma paternlerinin doğru tanımlanması, kriminalistik incelemelerin temel dayanağını oluşturmaktadır (Bawole & Bawole, 2024). Bu bağlamda birinci basamak hekiminin rolü, yalnızca klinik tanı ve tedavi sunmakla sınırlı olmayıp, adli sürece girdi sağlayacak güvenilir, tarafsız ve eksiksiz tıbbi veriyi üretmeyi de kapsamaktadır. Ayrıca, adli teşhis ve değerlendirme süreçlerinin etkinliği, birinci basamak hekimlerinin bilgi ve deneyimlerine dayanmaktadır. Bu hekimler, çeşitli yaralanma tipleriyle ya da adli vakalarla

karşılaştıklarında, sağlık sisteminin diğer kısımlarındaki uzmanlarla işbirliği yaparak daha kapsamlı bir değerlendirme sağlayabilirler. Adli vakaların tanımlanması ve doğru bir şekilde yönlendirilmesi, başta adli psikiyatri olmak üzere pek çok disiplinle etkileşimi gerektirir (Bawole & Bawole, 2024). Bu noktada, birinci basamak hekimlerinin adli vakaları tanıma stilleri ve yöntemleri büyük bir önem taşımaktadır (Yadav, 2023)

Sonuç olarak, adli olgunun tanımlanmasında birinci basamak hekimleri, sağlık sisteminin bütünleşik yapısının ayrılmaz bir parçasını oluşturarak, hem hastaları koruma hem de adli süreçlerde etkin bir rol üstlenme fırsatı bulmaktadırlar. Bu nedenle, bu hekimlerin eğitimlerinin artırılması ve adli tıp süreçlerine dair bilgi düzeylerinin yükseltilmesi, hem sağlık uygulamaları hem de adli sonuçlar açısından olumlu etkiler yaratacaktır (Yadav, 2023; Bawole & Bawole, 2024).

2. Adli Tıbbın Tarihsel Gelişimi ve Kurumsal Yapılanması

2.1. Dünyada Adli Tıbbın Gelişimi

Adli tıp, tıp ile hukukun kesişim kümesi olarak tanımlanabilir. Tıp bilimi içerisindeki hukuku ilgilendiren konular ile ilgilenir. Ölü yahut canlı adli olguları tıbbi açıdan değerlendirir. Bu bilim dalı multidisipliner bir yaklaşım gösterir. Bir çok diğer bilim dalı ile ortak olarak çalışır. Patoloji, kimya, genetik, antropoloji, radyoloji ve klinik tıp gibi birçok alanı bir araya getiren çok disiplinli bir bilim dalıdır. Resmi olarak tanımlanmış bir yan dalı olmamakla birlikte, adli patoloji, adli toksikoloji, adli psikiyatri, adli genetik, adli osteoloji ve klinik adli tıp akla ilk gelen özelleşmiş çalışma alanlarıdır.

Adli tıbbın tarihsel gelişimi insanlık tarihi kadar eskidir. Kesin bir başlangıç tarihi olmamakla birlikte insanlar arasındaki yaşanmış olan hukuki konularda ortaya çıkan tıbbi herhangi bir duruma kadar dayandırılabilir. MÖ 2900 yıllarında Eski Mısır’da yaşadığı bilinen İmhotep “Adli Tıbbın Babası” olarak kabul edilmektedir (Adli Tıp Ders Kitabı, 2011). MÖ 1400’lerde kayda geçmiş olan Hammurabi Kanunları adli tıbbi ilgilendiren en eski hukuki kayıt olarak görülmektedir. Bilinen en erken sistematik kayıtlar Antik Çin’de görülmektedir. Song Ci’nin 1247 yılında yazdığı *The Washing Away of Wrongs*, dünya literatüründe adli tıpla ilgili ilk kapsamlı el kitabı olarak kabul edilir. Eserde travmatik yaralanmaların değerlendirilmesi, boğulma ile ası arasındaki farkların belirlenmesi ve ölüm yeri incelemesine dair yöntemler ayrıntılı biçimde açıklandığı görülmektedir. Bu kitap, Doğu Asya’da yüzyıllar boyunca adli uygulamaların temel kaynağı olmuştur.

Rönesans ile birlikte anatomiye yaşanan büyük gelişmeler sayesinde adli tıbbın bilimsel zemin kazanmasını sağladı. Vesalius’un anatomi alanındaki çalışmaları, ölüm muayenelerinde daha doğru ve sistematik yaklaşımların kullanılmasına imkân verdi. 16. ve 17. yüzyıllarda Avrupa şehirlerinde mahkemelere danışmanlık yapan resmi hekimlik pozisyonları yaygınlaşmaya başladı. Bu dönemin en önemli eserlerinden biri Paolo Zacchia’nın 1621–1651 yılları arasında yayımlanan *Quaestiones Medico-Legales* adlı çok ciltli çalışmasıdır. Bu eser, Batı dünyasında adli tıbbın kurucu metni olarak görülür. Zacchia, ölüm nedenleri, yaralanma tanımları, gebelik ile ilgili hukuki tartışmalar ve zehirlenmeler gibi konuları sistematik bir bakış açısıyla incelemiş, böylece modern adli tıbbın teorik çerçevesini oluşturmuştur. 18. yüzyıldan itibaren adli tıp üniversite müfredatlarına girmeye başlamıştır. Leipzig Üniversitesi’nde verilen adli tıp dersleri bu entegrasyonun erken örneklerindendir. 19. yüzyıl ise adli tıbbın bilimsel bir disiplin olarak şekillenmesinde kritik bir dönemdir. Bu yüzyıldaki en önemli gelişmelerden biri adli toksikolojinin doğuşudur. Mathieu Orfila’nın 1814 tarihli *Traité des poisons* adlı çalışması, zehirlerin kimyasal yöntemlerle tespitini mümkün kılarak zehirlenme vakalarının değerlendirilmesinde devrim yaratmıştır. Orfila, deneysel yöntemlere dayalı toksikolojik

analizleri hukuk ile birleştirerek adli toksikolojinin kurucusu kabul edilmiştir. Aynı dönemde Rudolf Virchow, otopsi pratiğini bilimsel bir sisteme oturtmuştur. Organların tek tek çıkarılarak ayrı ayrı incelenmesi esasına dayanan Virchow tekniği, günümüzde hâlâ adli otopsi uygulamalarının temelini oluşturmaktadır (Virchow, 1896). 20. yüzyıl, adli bilimlerin çeşitlenip derinleştiği dönemdir. En önemli gelişmelerden biri, Alec Jeffreys'in 1985 yılında DNA parmak izi yöntemini keşfetmesidir (Jeffreys et al., 1985). DNA analizi, kimliklendirme alanında yüksek bir doğruluk sunarak adli tıbbın en güçlü araçlarından biri hâline gelmiştir. Bu gelişme, cinayet ve cinsel saldırı vakalarından kitlesel felaketlere kadar pek çok olayda çözümün bilimsel temele dayanmasını sağlamıştır.

Aynı yüzyılda adli antropoloji, adli entomoloji, balistik incelemeler, seroloji ve adli psikiyatri gibi alt disiplinler ortaya çıkmış ve büyük ilerleme göstermiştir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin adli tıba entegre edilmesi, travma analizlerinin daha detaylı yapılmasına olanak tanımıştır.

2.2. Adli Tıbbın Türkiye'deki Gelişimi ve Yapılanması

Türkiye'de adli tıp uygulamaları Selçuklu ve Osmanlılara dayanmaktadır. Türkiye'de 1839 yılında Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'de ilk Adli Tıp dersi okutulduğu bilinmektedir. Bu ders Tıbbi Kanun adıyla Avusturyalı Dr. Charles Bernard tarafından anlatılmıştır. 1843 yılında başına odun düşen bir işçinin cesedine ilk kez eğitim amaçlı otopsi yapılmıştır. 1867'de Mekteb-i Tıbbiye-i Mülkiye kurulmuş ve adli tıp derslerini Dr. Agop Handanyan anlatmıştır. Ölümünden sonra 1900'de Dr. Bahattin Şakir Asker-i Tıbbiye'de adli tıp hocası olmuştur. 1933 yılındaki üniversite reformunun akabinde Prof. Dr. Philipp Schwartz'la birlikte Türkiye'deki modern otopsi teknikleri yaygınlaşmıştır (Dokgöz, 2019).

Adli Tıp yapılanması ülkeden ülkeye göre farklılık göstermektedir. Kimi ülkelerde üniversiteler kimi ülkeerde adalet bakanlığına bağlı kurumlar kim yerlerde ise kombine sistemler olarak yapılmıştır. Ülkemizde ise adli tıp hizmeti Adalet Bakanlığı'na bağlı Adli Tıp Kurumu ve üniversite Adli Tıp Anabilim Dalları tarafından sunulmaktadır.

1909 yılında İstanbul Üniversitesi ve sonrasında sırayla 1946 yılında Ankara Üniversitesi, 1959 yılında Ege Üniversitesi'nde Adli Tıp kürsüleri kurulmuştur.

Adli Tıp Kurumu 1908 yılında kurulan Morg Müdürlüğü akabinde 1917 yılında Adalart Bakanlığı'na bağlı Adli Tıp Müessesesi adıyla kurulmuş. Dr. Mazhar Osman müdür olarak atanmıştır. Günümüzde Adli Tıp Kurumu İstanbul Merkez Teşkilatı, diğer illerdeki 16 grup başkanlığı ve 100'den fazla şube müdürlüğü ile hizmet vermektedir. Otopsi işlemleri sadece Adli Tıp grup başkanlıkları ya da şube müdürlüklerinde gerçekleştirilmektedir. Üniversitelerde otopsi hizmeti sunulmamaktadır.

Adli Tıp hakkında giriş niteliğindeki bilgilerden sonra birinci basamaktaki hekimlerin bilmesi gereken adli tıp konularına baktığımızda ölüm kavramı, ölümün tanısı, ölü muayenesi ve adli rapor tanzimi çok elzem bir yer tutmaktadır. Ancak bazı tıp fakültesi eğitimindeki eksikliklerden dolayı maalesef adli tıp eğitiminde aksaklıklar olmakta ve sahadaki hekim arkadaşlar sıkıntı yaşayabilmektedir. Bu sebeple özellikle hekimlik mesleğine yeni başlamış arakadaşlar için bu kitap bölümünün yazılması bizim için önemli hale gelmiştir.

3. Birinci Basamakta Sık Karşılaşılan Adli Olgular ve Uygulamada Karşılaşılan Güçlükler

Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2020 (UÇEP 2020), birinci basamakta görev yapan hekimlerin adli nitelik taşıyan olguları tanıyabilme, değerlendirebilme, raporlayabilme ve

gerekli bildirimleri yapabilme yetkinliklerini mezuniyet öncesi tıp eğitiminin temel hedefleri arasında tanımlamaktadır. Buna karşın Türkiye’de aile hekimliği pratiğinde adli olgular, hekimlerin en fazla zorlandıkları ve mesleki risk algısının en yüksek olduğu alanlardan biri olarak öne çıkmaktadır. Aile hekimlerinin deneyimlerini nitel yöntemlerle inceleyen bir çalışmada; adli olgu muayenesi, adli rapor düzenleme, ölü muayenesi ve ölüm belgesi tanzimi süreçlerinin hekimler tarafından yoğun stres, belirsizlik ve hukuki kaygı ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Başer et al., 2019). Aynı çalışmada aile hekimleri, özellikle adli rapor ve bildirim süreçlerini “cezalandırılma ve şikâyet edilme riski” ile özdeşleştirdiklerini ve bu durumun mesleki motivasyonlarını olumsuz etkilediğini ifade etmişlerdir (Başer et al., 2019).

Birinci basamakta sık karşılaşılan adli olguların başında travmatik yaralanmalar gelmektedir. Acil servislere ve birinci basamağa başvuran adli vakalar üzerinden yapılan epidemiyolojik çalışmalar; künt travmaların, kesici-delici alet yaralanmalarının ve trafik kazalarına bağlı yaralanmaların adli olgular içinde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir (Aktaş et al., 2018; Sönmez & Çavuş, 2023). Bununla birlikte birinci basamakta adli olgular yalnızca travma ile sınırlı olmayıp; aile içi şiddet, çocuk–yaşlı–engelli istismarı ve ihmali, intihar girişimleri, zehirlenmeler ve şüpheli/beklenmeyen ölümleri de kapsamaktadır. Türkiye’de yapılan demografik değerlendirmeler, adli vakaların daha çok genç ve orta yaş erkeklerde görüldüğünü ve olayların büyük bölümünün ev, iş yeri veya trafik ortamında gerçekleştiğini ortaya koymaktadır (Sönmez & Çavuş, 2023).

Aile hekimlerinin adli olgular karşısında zorlanmalarının temel nedenleri arasında, klinik değerlendirme ile hukuki sorumluluk arasındaki sınırların yeterince net olmaması ve mezuniyet öncesi eğitim ile saha uygulamaları arasındaki uyumsuzluk yer almaktadır. Adli rapor yazımında yapılan hataların sıklığını ortaya koyan çalışmalar, özellikle yaralanmanın sınıflandırılması, hayati tehlike değerlendirmesi ve basit tıbbi müdahale kavramlarının yanlış yorumlanmasının hukuki sonuçlar doğurabildiğini göstermektedir (Aktaş et al., 2018). Başer ve arkadaşlarının bulguları da, UÇEP 2020’de tanımlanan adli hekimlik yetkinliklerinin sahada yeterince içselleştirilemediğini ve aile hekimlerinin adli süreçlerde kendilerini güvensiz hissettiklerini ortaya koymaktadır (Başer et al., 2019). Bu nedenle birinci basamakta sık karşılaşılan adli olguların, yalnızca klinik çeşitlilik açısından değil; hekimlerin hukuki sorumluluk, mesleki güvenlik ve eğitsel gereksinimleri bağlamında ele alınması, adli tıbbi hizmetlerin niteliğini artırmak açısından temel bir gereklilik olarak karşımıza çıkmaktadır.

4. Temel Hekimlik Uygulamaları: Birinci Basamakta “Yapabilme” Alanı

Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2020 (UÇEP 2020), mezuniyet öncesi tıp eğitiminde birinci basamakta görev alacak hekimlerin, adli nitelik taşıyan olguları tanıyabilen, değerlendirebilen ve hukuki sürece uygun şekilde yönetebilen yetkinliklere sahip olmalarını temel hedefler arasında tanımlamaktadır. Bu kapsamda UÇEP 2020, adli olgu muayenesi, adli rapor düzenleme, adli vaka bildirimi, ölü muayenesi ve ölüm belgesi düzenlenmesi gibi uygulamaları “Temel Hekimlik Uygulamaları” başlığı altında açıkça tanımlamış ve bu becerilerin mezuniyet öncesinde kazandırılmasını zorunlu kılmıştır. Türkiye’de birinci basamak sağlık hizmetlerinde sık karşılaşılan travmatik yaralanmalar, şiddet ve istismar olguları, zehirlenmeler ve şüpheli ölümler dikkate alındığında, bu temel hekimlik uygulamalarının sahadaki adli olgularla doğrudan örtüştüğü görülmektedir. Aşağıdaki tabloda, UÇEP 2020’de tanımlanan temel hekimlik uygulamaları ile birinci basamakta sık karşılaşılan adli olgular arasındaki bu ilişki sistematik olarak eşleştirilmiştir (UÇEP 2020).

Tablo 1. UÇEP 2020 Temel Hekimlik Uygulamaları ile Birinci Basamakta Sık Karşılaşılan Adli Olguların Eşleştirilmesi

Birinci Basamakta Sık Karşılaşılan Adli Olgular	UÇEP 2020 Temel Hekimlik Uygulamaları	Birinci Basamak Hekiminden Beklenen Temel Yetkinlik
Künt travmalar (düşme, darp, trafik kazası)	Adli olgu muayenesi	Yaralanmanın türünü, yaygınlığını ve mekanizmasını sistematik muayene ile tanımlayabilme
Kesici–delici alet yaralanmaları	Adli rapor hazırlayabilme	Lezyonların yer, boyut ve özelliklerini standart adli terminoloji ile belgeleyebilme
Ateşli silah yaralanmaları	Adli vaka bildirimi düzenleyebilme	Adli nitelik taşıyan olguyu gecikmeden ilgili adli mercilere bildirebilme
Aile içi şiddet ve kişiler arası şiddet	Adli olgu muayenesi	Şiddet bulgularını tanıyabilme, tekrarlayan başvurularda adli farkındalık gösterebilme
Çocuk, yaşlı ve engelli istismarı/ihmali	Adli vaka bildirimi düzenleyebilme	Şüpheli durumlarda bildirim yükümlülüğünü bilme ve yerine getirebilme
Cinsel suç şüphesi	Adli rapor hazırlayabilme	Yetki sınırlarını bilerek uygun yönlendirme ve ön raporlama yapabilme
İntihar girişimi / kendine zarar verme	Adli olgu muayenesi	Tıbbi stabilizasyonu sağlarken adli nitelik taşıyan bulguları kayıt altına alabilme
Zehirlenmeler (ilaç, kimyasal, madde)	Adli olgu muayenesi	Klinik tabloyu adli olgu bilinciyle değerlendirebilme
Şüpheli / beklenmeyen ölüm	Ölü muayenesi	Ölüm bulgularını tanıyabilme ve şüpheli ölüm ayırımını yapabilme
Evde veya sahada gerçekleşen ölüm	Ölüm belgesi düzenleyebilme	Doğal ölüm–adli ölüm ayırımını doğru yaparak belge düzenleyebilme
Olay yerinden sağlık kuruluşuna getirilen olgular	Olay yeri incelemesi (hekimin rol ve sınırları)	Olay yerine müdahale etmeden gözlemsel değerlendirme yapabilme ve kayıt tutabilme

4. Adli Olgu Muayenesi

Adli olgu muayenesi, tıbbi değerlendirmenin ötesinde hukuki süreçlere doğrudan etki eden, sistematik ve standartlara dayalı bir yaklaşımla yürütülmesi gereken bir hekimlik uygulamasıdır. Birinci basamak ve acil sağlık hizmetlerinde çalışan hekimler, adli olgularla çoğu zaman ilk temas eden sağlık profesyonelleri olmakta; bu nedenle muayene sırasında elde edilen bulgular adli sürecin temelini oluşturmaktadır. Literatürde, adli olguların değerlendirilmesinde yapılan eksikliklerin ve standart dışı uygulamaların, hem hasta hakları

hem de adaletin sağlanması açısından önemli sorunlara yol açtığı gösterilmiştir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi’nde yapılan bir çalışmada, adli hastaların değerlendirilmesinde özellikle anamnez alma, fizik muayene bulgularının ayrıntılı kaydı ve raporlamada ciddi eksiklikler saptanmış; bu durumun adli sürecin sağlıklı yürütülmesini olumsuz etkilediği vurgulanmıştır (Cenger et al., 2021).

Adli olgu muayenesinin temel ilkesi, hastanın yaşamını ve sağlığını korumaya yönelik tıbbi önceliklerin gözetilmesiyle birlikte, adli nitelik taşıyan bulguların eksiksiz ve tarafsız biçimde değerlendirilmesidir. Muayene, sistematik bir yaklaşımla baştan ayağa yapılmalı; her lezyonun yeri, boyutu, şekli, rengi ve sayısı standart terminoloji kullanılarak kayıt altına alınmalıdır. Adli tıp ve acil tıp disiplinlerinin kesişim alanında yer alan “forensic emergency medicine” kavramı, acil koşullarda bile adli farkındalığın korunması gerektiğini vurgulamakta; hızlı müdahale gerektiren durumlarda dahi muayene ve belgeleme sürecinin ihmal edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Leeuw & Jacobs, 2010). Bu yaklaşım, birinci basamak hekimleri için de geçerli olup, adli olgu muayenesinin klinik aceleye kurban edilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Adli olguların muayenesinde hekimlerin bilgi ve deneyim düzeyleri, değerlendirmenin niteliğini doğrudan etkilemektedir. Farklı sağlık profesyonellerinin istismara bağlı yaralanmaları değerlendirme becerilerini karşılaştıran bir çalışmada, adli tıp hekimlerinin lezyon tanımlama ve yorumlama konusunda acil servis hekimleri, hemşireler ve tıp öğrencilerine kıyasla daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir (Reijnders et al., 2008). Bu bulgu, birinci basamakta görev yapan hekimlerin adli muayene konusunda yeterli eğitim ve farkındalıkla desteklenmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Özellikle şiddet, istismar ve ihmale bağlı yaralanmalarda, lezyonların yanlış yorumlanması ya da eksik kaydedilmesi, adli sürecin yanlış yönleneşine neden olabilmektedir.

Toplumsal olaylar ve olağanüstü durumlar, adli olguların niteliğini ve sıklığını da değiştirebilmektedir. COVID-19 pandemisi döneminde acil servislere başvuran adli olguların profilinde belirgin değişiklikler olduğu; ev içi şiddet ve bazı travmatik yaralanmaların göreceli olarak arttığı bildirilmiştir (Savrun & Aydın, 2021). Bu tür dönemlerde birinci basamak ve acil sağlık hizmetlerinde görev yapan hekimlerin adli muayene konusundaki duyarlılığının daha da önem kazandığı görülmektedir. Adli olgu muayenesinin yalnızca bireysel bir klinik uygulama olmadığı, aynı zamanda toplumsal olayların ve sosyal dinamiklerin sağlık alanındaki yansımalarını ortaya koyan bir süreç olduğu unutulmamalıdır.

Adli olgu muayenesi; sistematik değerlendirme, standartlara uygun belgeleme ve hukuki sorumluluk bilincini bir arada gerektiren temel bir hekimlik becerisidir. Birinci basamakta görev yapan hekimlerin bu alandaki yetkinlikleri, adli sürecin doğruluğunu ve güvenilirliğini doğrudan etkilemektedir. Kanıta dayalı yaklaşımlar ve rehberlerle desteklenen adli muayene uygulamaları, hem hasta haklarının korunmasına hem de adaletin doğru biçimde işlemesine önemli katkı sağlamaktadır.

5. Ölüm Kavramı ve Ölü Muayenesi

Ölüm, yaşamın ya da canlılığın sona ermesi olarak tanımlanır. Kısa bir sürede gelişebileceği gibi uzun bir sürenin sonunda da meydana gelebilir. Canlılık özelliklerinin geri dönüşümü olmayan bir biçimde kaybı olan ölüm somatik ve hücrel ölüm olarak ikiye ayrılır.

Somatik ölüm: Kavram olarak ilk defa 19. yüzyılda Emanuelle Fodere tarafından ortaya atılmıştır. Üç temel vücut fonksiyonu olan merkezi sinir sistemi, solunum ve dolaşım

sistemlerinin fonksiyonlarının irreversibl kaybı olarak tanımlanır. Aynı zamanda hukuken geçerli olan ölüm tanımlamasıdır.

Hücrel Ölüm: Somatik ölümün akabinde hücreler ve dokular hemen ölmezler; oksijensizliğe dayanma özelliklerine göre farklı zamanlarda ölürlür. Somatik ölümden bir süre sonra meydana gelen bu ölüme hücrel ölüm adı verilir. Oksijene ihtiyacı en fazla olan sinir hücreleri dakikalar içinde ölürken, bağ dokularda hücrel ölümün meydana gelmesi daha uzun süre alır. Bu iki ölüm arasındaki süreçte organ nakilleri yapılır.

Beyin ölümü kavramı 20. yüzyıldaki tıpta ilerlemeler sonucunda ortaya çıkmıştır. Beyin sapındaki solunum ve dolaşım merkezlerinin canlılık özelliklerinin irreversibl kaybı olarak tanımlanır (Knight's Forensic Pathology, 2016). Organ nakli için aranan bir koşul olmasından dolayı önemlidir.

Ülkemizde beyin ölümü tanısının konulması 1979 yılında yürürlüğe giren, 2238 sayılı Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun ile belirlenmektedir. 01.02.2012 tarih ve 28191 sayılı Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği ile beyin ölümü tanısı için gereken asgari şartlar ortaya konulmuştur. 18.01.2014 28886 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun ile “tıbbi ölümün gerçekleştiğine biri nörolog veya beyin cerrahı, biri de anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki hekim tarafından kanıta dayalı tıp kurallarına uygun olarak oy birliği ile karar verilir” hükmü getirilmiştir (Resmi Gazete, 2014).

Dünya ve ülkemizde başta böbrek, karaciğer, kalp, kornea, pankreas, ince bağırsak ve pankreas gibi organların nakilleri gerçekleştirilebilmektedir. Dünya tarihinde ilk başarılı doku nakli 1819 yılında doğum yapan kadına kocasının kanının nakil edilmesiyle olmuştur. 1905 yılında ilk kornea nakli ve de 1954 yılında ise tek yumurta ikizi iki birey arasında ilk böbrek nakli gerçekleştirilmiştir (Merril et al., 1956).

Beyin ölümünü vejetatif yaşam ya da medyatik ismiyle bitkisel yaşam ile karıştırmamak gerekir. Vejetatif yaşam beynin korteksinin fonksiyonlarını kaybettiği, ancak beyin sapının sağlam kaldığı derin koma hali olarak tanımlanabilir. Bu hastaların tıbbi destek ile uzunsüreler yaşayabildiği ve az sayıda hastanın yaşama geri döndüğü bilinmektedir. Hukuken sağ olarak kabul edildikleri için yaşamsal destek sunulması zaruridir. Beyin ölümü gerçekleşmediği sürece organ vericisi olarak kabul edilemezler.

Ölüm tanısının konulması her hekimin bilmesi gereken bir urumdur. Ölüm durumunda fizyolojik olarak meydana gelen bazı belirtiler vardır bunlara göz atarsak;

5.1. Ölümün Belirtileri

Ölümün tanısı konulurken bazı belirtiler değerlendirilmelidir. Bu belirtiler;

5.1.1. Temel vücut fonksiyonlarının kaybı

Temel vücut fonksiyonlarını oluşturan solunum, dolaşım ve merkezi sinir sisteminin irreversibl olarak sona ermesidir.

Dolaşım Sistemi, hekim dokunarak ölünün nabızlarını kontrol etmelidir. Ancak burada karotis arterler gibi büyük damarlar tercih etmelidir. Tansiyon ölçülmelidir. Bir steteskop ile kişinin kalbi dinlenmeli ve Elektrokardiyografi (EKG) çekme imkanı varsa mutlaka çekilmelidir (Adli Tıp, 1999).

Solunum sistemi, göğüs kafesi hareketlerine dikkat etmeli ve Bir steteskop ile solunum sesleri dinlenmelidir. Solunum devam edip etmediğinin tespit edilmesi için ayna testi

yapılmalıdır. Bu testte bir ayna kişinin ağız ve burnuna yaklaştırılmalı ve dikkatlice bakılmalıdır. Buğulanma oluyorsa kişi hala yaşıyor demektir. Hekimin el sıcaklığı ile de aynanın buğulanabileceği akılda tutulmalıdır.

Merkezi Sinir Sistemi, bu kısımda beyin sapı reflekslerinin muayenesi yapılır. Kornea refleksi veya pupil ışık refleksi imkanı olan testlerdir. Kornea refleksi, steril gazlı bezin veya pamuğun uç kısmı ile korneaya hafifçe dokunularak yapılır. Hızlı göz kırpması hareketi vitalite göstergesidir. Pupil Işık Refleksinde, hastanın gözüne karanlık ortamda ışık kaynağı tutulur, pupilin küçülmesi vitalite bulgusudur.

5.1.2. Kasların gevşemesi

Ölüm meydana geldikten sonra kaslar gevşer. Müteveffanın çenesi açılır, kol ve bacaklar gevşer, sfinkterler dilate olur, idrar ya da gaita çıkışı olabilir. Yüz kasları gevşer, yüzündeki kırışıklar kaybolur. Sonrasında kasların enerji ihtiyacının karşılanamayıp kasların gevşeyememesine bağlı olarak ölü sertliği yani rigor mortis oluşur. Daha sonrasında ise çürümeye bağlı olarak ikinci ve son kas gevşemesi meydana gelir.

Ölüm esnasında kas gevşemesine bağlı olarak kişi düşebilmekte ve çeşitli yerlerinde ekimoz, abrazyon ya da kırık oluşabilmektedir. Bu durum zorlamalı ölümlerden ayrımda akılda tutulmalıdır.

5.1.3. Sıvı kaybı

Ölümden sonra ortamın ıslısına, neme, hava akımına ve de cesedinin giyinik olup olmamasına bağlı olarak cesette sıvı kaybı olur. Gözde sıvı kaybına bağlı matlaşma ve göz kapağının açık kalan kısmında kurumaya bağlı kahverengi bir görünüm (Tache Noir) meydana gelir.

Derinin ince olduğu yerlerde sıvı kaybına bağlı olarak sarımtırak renkten kahverengiye doğru değişim gösteren sert bir tabaka meydana gelir. Bu durum parşömenleşme olarak adlandırılır. Skrotum derisinde sıklıkla görülür.

5.1.4. Kanın Pıhtılaşması ve Hemolizi

Ölüm meydana geldikten kan akışı durur pıhtılaşma başlar. Bu pıhtılaşmanın ölümden önce hastalık sonucu ya da ölümden sonra fizyolojik bir süreç olarak meydana gelebilir. Mikroskopik yöntemlerle bunun ayrımı yapılabilmektedir. Ölümden sonra meydana gelen pıhtılara “aleka” denilir.

5.1.5. Algor Mortis

İnsan vücudu ortalama 36-36,5 °C sıcaklığa sahiptir. Ölüm meydana geldikten sonra cesedin sıcaklığı çevre sıcaklığına düşene kadar soğumaya devam eder. Soğuma genel olarak radyasyon ve konveksiyon yolu ile olmaktadır. Ortam sıcaklığına göre değişmekle birlikte ortalama olarak 24 saat içerisinde cesedin sıcaklığı dış ortam ile eşitlenmektedir.

5.1.6. Livor Mortis

Ölümlle birlikte damarlardaki kan akışı durur. Bunun sonucunda damarlardaki kan yerçekiminin etkisiyle özellikle venlerde olmak üzere vücudun yere yakın taraflarında genelde vücut arka yüzde bası görmeyen yerlerde göllenir. Akabinde kanın içindeki şekilli elemanların yıkılmasına bağlı olarak kırmızıdan mora doğru bir renk alır. Bu sürecin sonucunda cesette meydana gelen renk değişimine Livor Mortis ya da ölü lekeleri ismi verilir. Vücudun bası gören yerlerinde oluşmazlar. Genel olarak ölümden 2 saat geçtikten sonra oluşmaya başlar ve 8-12 saat sonrasında maksimuma gelir. Ölümden sonraki ilk saatlerde pozisyonu değiştirilen

cesetlerdeki ölü lekeleri de yer değiştirir. 15. saatten sonra pozisyonu değiştirilen cesetlerde ölü lekeleri sabit kalırlar. Zamanla çürümenin başlamasıyla beraber ölü lekeleri kaybolur.

5.1.7. Rigor Mortis

Ölümün akabinde kaslarda meydana gelen sertleşme olarak tanımlanabilir. Rigor hücredeki ATP'nin döngüsel mekanizması ile ilişkili bir durumdur. Ölümden sonra ATP üretimi durur ve kasların gevşemesi için gerekli olan enerji sağlanamaz buna bağlı olarak kaslarda rigor yani sertleşme olur. Ölümden sonra 3-5 saatte başlar ve 12. saat civarında maksimum ulaşır. 36. saatten sonra ise çürümenin etkisi ile çözülmeye başlar (Knight's Forensic Pathology, 2016).

5.1.8. Pütrefaksiyon (Çürüme)

Canlılığını kaybeden dokular zamanla bozulmaya uğrar. Bu bozulma süreci, doku ve organların en temel organik bileşenlerine ayrışmasına kadar ilerler. Çürüme iki ana mekanizma üzerinden gerçekleşir: otoliz ve pütrefaksiyon.

Otoliz, hücre ölümünden sonra hücre içinde bulunan enzimlerin hem hücreyi hem de çevresindeki dokuları steril bir ortamda parçalayarak çözmesiyle ortaya çıkar. Pütrefaksiyon ise bakterilerin etkisiyle doku ve organların çürüyüp bozulması sürecidir. Bu süreçte bakterilerin salgıladığı enzimler, vücuttaki yapıların daha basit maddelere ayrılmasına neden olur ve sonuçta gaz veya sıvı formunda basit bileşikler ortaya çıkar.

Çürüme; çevresel koşullar, iklim, toprak yapısı gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak birkaç yıldan binlerce yıla kadar sürebilir. Toprağa gömülmüş cesetlerde iskeletleşme süresi çevresel ısı ve gömü toprağının özelliklerine göre değişmekle birlikte en erken 1-2 yıl içinde başlayabilir; genellikle 3-5 yıl içinde tamamlanır ancak 8-12 yıla kadar uzayan örnekler de görülmüştür. Ülkemizde gömülü cesetlerin çoğu yaklaşık 5-8 yıl içinde tamamen çürüyerek kemikleşmektedir. İskeletleşme sonrasında ise kemikler uzun yıllar sürecektir olan ayrışma ve fosilleşme evresine geçer (Adli Tıp, 1999).

5.2. Ölüm nedeni

Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine göre 2017 yılında ülkemizde yaklaşık 425.000 kişi yaşamını yitirmiştir. Her ölüm vakasının bir hekim tarafından değerlendirilerek ölüm belgesinin düzenlenmesi, Umumi Hıfzıssıhha Kanunu uyarınca doktorların yerine getirmekle yükümlü oldukları bir görevdir. Kanunun 215. maddesi, ölüm belgesi olmayan cenazelerin defnedilemeyeceğini açıkça belirtilmektedir (TÜİK, 2017).

Ölümler temel olarak iki ana kategori altında incelenebilir: doğal ölümler ve travmatik ölümler.

5.2.1 Doğal ölümler

Herhangi bir dış etkenin bulunmadığı, kişinin yaşam sürecinin hastalıklar ya da yaşlanma nedeniyle son bulduğu durumlardır. Doğal ölüm nedenleri arasında en büyük payı %40 oranıyla dolaşım sistemi hastalıkları almaktadır. Bunu %20 ile kötü huylu ve iyi huylu tümörler, %12 ile ise solunum sistemi hastalıkları izlemektedir (Adli Tıp Ders Kitabı, 2011).

Dolaşım sistemi içinde özellikle iskemik kalp hastalıkları başlıca ölüm sebebi olarak dikkat çekmektedir. Ayrıca akciğer enfeksiyonları, beyin içi kanamalar, sindirim sistemi kanamaları ve damar duvarındaki zayıflama sonucu gelişen anevrizma yırtılmaları da önemli doğal ölüm nedenleri arasındadır.

Bebeklerde görülen doğal ölümler ise erişkinlerden farklılık göstermektedir. En yaygın neden prematürite (erken doğum) ve buna bağlı gelişen komplikasyonlardır. Bunun yanı sıra intraventriküler kanama, doğumsal kalp hastalıkları, pnömotoraks, sepsis, menenjit, yenidoğan solunum sıkıntısı sendromu ve rahim içi enfeksiyonlar da bebeklerde doğal ölüm sebepleri arasında yer almaktadır (Korkmaz et al., 2013).

5.2.2. Travmatik ölümler

Dış çevresel faktörlerin etkisiyle meydana gelen ve çoğu zaman adli nitelik taşıyan ölümlerdir. Travmatik ölüm nedenleri arasında en sık rastlananlar; künt travmalar, kesici–delici alet yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları, zehirlenmeler ile boğma ve boğulmalardır. Ülkemizde trafik kazaları, adli otopsi gerektiren travmatik ölümler içinde ilk sırada yer almaktadır (Dokgöz, 2019).

Künt travmalar, kafa bölgesine sert bir cisimle vurulması ve düşme gibi mekanizmalarla oluşabilir. Bu tür yaralanmalarda ölüm; kafatası kırığıyla birlikte ya da kırık olmadan gelişebilen beyin kanaması veya beyin dokusundaki harabiyet nedeniyle meydana gelebilir. Ayrıca kaburga kırıkları, göğüs ve karın içi organ yaralanmaları ve büyük damar laserasyonları sonucu iç kanama görülebilir. Çoğu olguda kol ve bacak kırıkları eşlik eder ve bazı durumlarda yalnızca bu kırıklardaki kan kaybı bile ölüme yol açabilir.

Kesici–delici alet yaralanmaları, bıçak, mızrak, kılıç gibi aletlerle kazaen ya da kasıtlı olarak oluşabilir. Genellikle gövde, boyun ve ekstremitelerde görülür. İç organların zarar görmesi veya büyük damarların kesilmesine bağlı gelişen kanamalar ölümle sonuçlanabilir. Ölü muayenesi esnasında bu yaraları tespit etmek ve doğru bir şekilde tanımlamak önemlidir.

Ateşli silah yaralanmaları, silah kullanımının yaygınlaşmasına paralel olarak artmaktadır. İntiharlarda da sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Bu tip yaralanmalarda çoğunlukla ciddi kanama ve organ hasarı bulunur; bazı durumlarda mermi çekirdeğinin izlediği yol boyunca kemik kırıkları da gelişebilir. Ölüm çoğunlukla hayati organların tahrip olması veya kan kaybı sebebiyle meydana gelir. Ölü muayenesi esnasında tipik olmayan giriş yerlerine dikkat edilmelidir. Ağız, burun ya da kulak boşlukları mutlaka değerlendirilmelidir. Saçlı deri kontrol edilmelidir. Ayrıca ölü muayenesi esnasında tarif ederken giriş çıkış ayrımı ya da atış mesafesi gibi bilgiler verilmesinden kaçınılmalı bu bilgilerin otopsi esnasında Adli Tıp Uzmanları tarafından değerlendirileceği akılda tutulmalıdır.

5.3. Ötanazi

Terim köken olarak Yunancadaki “eu” (iyi, güzel) ve “thanatos” (ölüm) sözcüklerinden türetilmiştir. Tedavisi mümkün olmayan ve ciddi acı veren bir hastalığı bulunan kişinin tıbbi müdahalelerin sonlandırılmasıyla kendi hâline bırakılması pasif ötanazi, yaşamının tıbbi yollarla sonlandırılması ise aktif ötanazi olarak tanımlanmaktadır. Ötanazi kavramının tarihi Hipokrat’a kadar uzanır. Hipokrat Yemini’nde “Hiç kimseye öldürücü bir ilaç vermeyeceğim veya önermeyeceğim.” ifadesi yer almaktadır. Modern anlamıyla ötanazi terimini ilk kez Francis Bacon kullanmış ve hekimlerin hastalarının acılarını dindirme sorumluluğuna dikkat çekmiştir (Sulu, 2016).

Ülkemizde ötanazi hukuken tanımlanmış değildir. 1998 tarihli Hasta Hakları Yönetmeliği’nin 13. maddesine göre “Ötanazi yasaktır. Tıbbi gereklilik gerekçe gösterilse dahi yaşam hakkından vazgeçilemez. Kişinin talebi olsa bile kimsenin yaşamına son verilemez.” hükmü bulunmaktadır.

6. Adli Rapor Tanzimi

Adli rapor tanzimi birinci basamakta önemli yer tutmaktadır. Bu tür raporlar içinde en sık olarak Türk Ceza Kanunu'nun 86-89. Maddeleri uyarınca fiziksel dokunulmazlığa karşı yazılan kati raporlar ve Türk Ceza Kanunu'nun 87-89. Maddeleri uyarınca 102-105. Maddeleri uyarınca cinsel dokunulmazlığa karşı suçlarda düzenlenen raporlar yer almaktadır. Bir suçun mağduru olduğunu belirten hastayı, ilk gören hekimin hastayı fiziksel ve ruhsal olarak değerlendirmesi ve adli bildirimde bulunup adli raporunu tanzim etmesi gerekmektedir. Türk Ceza Kanunu'nun 280. Maddesi gereğince sağlık çalışanın suçu bildirme yükümlülüğü vardır.

Kati rapor yazarken hekimin ekimoz, sıyrık, kırık gibi yaraları detaylı bir şekilde tanımlaması şarttır. Failin bu rapora göre alacağı cezanın değişeceği hekim tarafından akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu raporun hukukçu kişiler tarafından okunacağı akılda tutulup olabildiğince türkçe kelimeler kullanılmalıdır. Adli Rapor düzenlenirken Türk Ceza Kanunu kapsamında basit tıbbi müdahale (BTM) ve hayati tehlike kavramları ortaya gelmektedir. 2019 yılında düzenlenen Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi hekimler için bir başucu kitabı değerindedir. Kati rapor düzenlemeden önce muhakkak bu rehbera bakmak gereklidir.

Rapor tanzim ederken ilk değerlendirilecek husus hayati tehlikedir. Bu husus hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmez, rehberde verilen şartlar doğrultusunda değerlendirilir. Tablo 1'de hayati tehlike oluşturan durumlar belirtilmiştir. Hekimlerin bunu polikliniklerinde el altında bulundurmaları çok önemlidir. Hayati tehlikeyi değerlendirmeden önce mutlaka bu tabloya bakmalıdırlar.

Tablo 2: Yaşamı Tehlikeye Neden Olan Yaralanmalar

Kafatası kırıkları (Lefort 3 ve orbita tavan kırığı gibi kafatasını oluşturan kemikleri de içerir)
Atlanto-aksiyal luksasyon İlk beş servikal vertebra korpus kırığı Kafa içi kanama, kontüzyon, laserasyon
Glasgow Koma Skoru'nun 8 ve altında olduğu, bilinç kapanmasına yol açan beyin ödemi
İç organ yaralanmaları
Büyük damar yaralanmaları
Büyük damar veya iç organ yaralanması olmasa bile % 20'den fazla kan kaybına işaret eden klinik tabloya yol açan yaygın ekimoz, hematoma ve laserasyonlar
Medulla spinalis yaralanması ve epidural hematoma
İç organ lezyonu olmasa dahi göğüs ve batin boşluğuna penetre yaralanmalar
2. derece yanıklar (% 20'den fazla)
3. derece yanıklar (% 10'dan fazla)
Kuduz hayvan ısırığı
Elektrik çarpması (giriş ve/veya çıkış lezyonu bulunması veya vücuttan elektrik akımının geçtiğini gösteren klinik bulguların varlığı halinde)
Ağır klinik tabloya yol açan zehirlenmeler
Asfiktik bir durumdan kurtulanlar
Travma sonrası gelişen, klinik bulgu ve tetkiklerle tanısı konan emboliler (trombüs, yağ vb.) ve akut böbrek yetmezliği
Travma sonrası 24 saat içinde ortaya çıkan stresör faktörlerin tetiklediği myokard enfarktüsleri
Crush sendromu (Ezilme tarzı yaralanma)
Yelken göğüs Tetkik ve görüntüleme ile desteklenen retro-peritoneal hematoma (izole psoas kası hemotomu hariç)

Ayrıca bu tablonun ayrıntıları rehberin ilgili bölümlerinde detaylı bir şekilde izah edilmiştir. Hayati tehlike oluşturan bir yaralanmanın fail için muhtemel hapis cezasından dolayı kolluk kuvveti tarafından hızlıca öğrenilmek istenilmesi sahada sık karşılaşılan bir durumdur. Ayrıca failin tutuklu yargılanıp yargılanmayacağı konusunda savcılık ve mahkemelere çok önemli bir veri sunmaktadır. Kati rapor düzenlenemeyen ve ön rapor düzenlenecek olan durumlarda bile hayati tehlikenin hekim tarafından bildirilmesi bunun için çok önemlidir.

Adli Tıp hekimi olmayan bir hekim kati rapor vermekten yana tereddüt yaşamayı olağandır. Bu durumlarda hastanın kliniğini güzelce tarif ettiği bir ön rapor düzenlenmesi sonrasında kati raporu yazacak Adli Tıp hekimi için çok yardımcı olacaktır. Her türlü yaralanmanın boyutunun ve mevcutsa kırığın tipinin tarif edilmesi çok önemlidir.

Basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek olan yaralanmalarda rehberde ayrıntılı olarak bildirilmiştir. Ayrıntıları bir yana en temel olarak hayati tehlike oluşturan bir yaralanmanın ya da kırığa neden olmuş bir yaralanmanın basit tıbbi müdahale ile giderilemeyeceği her bir hekim tarafından bilinmelidir.

Cinsel Dokunulmazlığa karşı hazırlanan raporlar artık Türkiye'nin her ilinde mevcut olan Adli Tıp Hekimleri tarafından düzenlenmektedir. Ancak zaruri durumlarda diğer branş hekimlerinin de (özellikle kadın doğum ve genel cerrahi) bu muayeneyi yapması gerekebilmektedir. Bu muayeneyi yapmadan önce TCK 287. maddesi uyarınca kanun

koyucunun izninin olması gerektiği bilinmelidir. Savcılık ya da mahkeme kararı olmadan bu muayene yapılmamalı ve rapor tanzim edilmemelidir.

7. Birinci Basamakta Adli Tıbbi Değerlendirme ve Raporlamanın Klinik, Hukuki ve Eğitsel Önemi

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde adli tıbbi değerlendirme ve raporlama, yalnızca bireysel bir klinik uygulama alanı olmayıp, sağlık sistemi ile adalet mekanizması arasında işlev gören kritik bir köprü niteliği taşımaktadır. Birinci basamak hekimi, adli olgularla çoğu zaman ilk karşılaşan sağlık profesyoneli olarak, hastanın yaşamını korumaya yönelik tıbbi müdahaleleri yürütürken eş zamanlı olarak hukuki süreçleri etkileyebilecek tıbbi verilerin doğru, eksiksiz ve tarafsız biçimde kaydedilmesinden sorumludur. Adli değerlendirmede yapılan eksiklikler veya hatalı raporlamalar, hasta haklarının zedelenmesine, adli sürecin yanlış yönlendirilmesine ve hekim açısından hukuki sorumluluk doğmasına neden olabilmektedir. Bu yönüyle adli tıbbi değerlendirme ve raporlama, klinik yeterlilik kadar hukuki farkındalık ve etik duyarlılık da gerektiren bir hekimlik pratiğidir.

Eğitsel açıdan bakıldığında, mezuniyet öncesi ve sonrası tıp eğitiminde birinci basamakta adli olguların tanınması, değerlendirilmesi ve raporlanmasına yönelik yetkinliklerin kazandırılması büyük önem taşımaktadır. Ulusal Çekirdek Eğitim Programı doğrultusunda yapılandırılmış, kanıta dayalı ve uygulama ağırlıklı eğitim modelleri; hekimlerin adli olgular karşısında daha güvenli, standartlara uygun ve tutarlı kararlar alabilmesini sağlamaktadır. Bu kitap bölümünde ele alınan yaklaşımlar, birinci basamakta görev yapan hekimler için hem pratik bir rehber hem de adli tıp alanındaki temel sorumlulukların hatırlatıcısı niteliğindedir. Sonuç olarak, birinci basamakta adli tıbbi değerlendirme ve raporlamanın güçlendirilmesi; hasta güvenliğinin artırılması, adaletin doğru biçimde tesis edilmesi ve hekimlerin mesleki yetkinliklerinin sürdürülebilir şekilde geliştirilmesi açısından vazgeçilmez bir gereklilik olarak karşımıza çıkmaktadır.

8. Kaynakça

Adli Tıp Ders Kitabı. (2011). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınevi.

Aktaş, N., Gülaçtı, U., Lök, U., Aydın, İ., Börta, T., & Çelik, M. (2018). Characteristics of the traumatic forensic cases admitted to emergency department and errors in the forensic report writing. *Bulletin of Emergency and Trauma*, 6(1), 64–70. <https://doi.org/10.29252/beat-060110>

Bawole, H., & Bawole, G. (2024). The role of criminalistic science in investigating hit-and-run crimes. *Jurnal Daulat Hukum*, 7(1), 93. <https://doi.org/10.30659/jdh.v7i1.36593>

Bedford, D. (2012). Evaluating classification schema and classification decisions. *Bulletin of the American Society for Information Science and Technology*, 39(2), 13–21. <https://doi.org/10.1002/bult.2013.1720390206>

Campagnolo, D., Furimsky, I., & Chaimowitz, G. (2019). Absconsion from forensic psychiatric institutions. *International Journal of Risk and Recovery*, 2(2), 36–50. <https://doi.org/10.15173/ijrr.v2i2.3920>

Cenger, C., Gök, A., Göksoy, B., İlhan, B., Baştan, B., Arıcan, N., & Fincancı, Ş. (2021). İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi travma ve acil cerrahi polikliniğine başvuran adli olgularda saptanan eksiklikler ve çözüm önerileri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.596289>

Dokgöz, H. (Ed.). (2019). *Adli tıp ve adli bilimler* (1. baskı). Ankara: Akademisyen Kitabevi.

Jeffreys, A. J., Wilson, V., & Thein, S. L. (1985). Individual-specific “fingerprints” of human DNA. *Nature*, 316(6023), 76–79.

Knight, B. (2016). *Knight's forensic pathology* (4th ed.). Boca Raton, FL: CRC Press.

Korkmaz, A., Aydın, Ş., Çamurdan, A. D., Okumuş, N., Onat, F. N., Özbaş, S., & Köse, M. R. (2013). Türkiye’de bebek ölüm nedenlerinin ve ulusal kayıt sisteminin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 56, 105–121.

Leeuw, M., & Jacobs, W. (2010). Forensic emergency medicine: Old wine in new barrels. *European Journal of Emergency Medicine*, 17(4), 186–191. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e328331f6ac>

Mari, V., Pascucci, S., Piazzolla, A., Berjano, P., Franzò, M., Sampaolo, L., & Torre, M. (2025). Developing a classification of spinal medical devices: Has the time come? Review of the literature and a proposal for spine registries. *Bioengineering*, 12(8), 853. <https://doi.org/10.3390/bioengineering12080853>

Merrill, J. P., Murray, J. E., Harrison, J. H., & Guild, W. R. (1956). Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *Journal of the American Medical Association*, 160(4), 277–282.

Myers, M., Breznen, B., Zhong, Y., Maruyama, S., Bueno, C., Bastien, A., & Golchin, N. (2024). Diverse concepts in definitions of dilated cardiomyopathy: Theory and practice. *Cardiology Research*, 15(5), 319–329. <https://doi.org/10.14740/cr1679>

Reijnders, U., Giannakópoulos, G., & Bruin, K. (2008). Assessment of abuse-related injuries: A comparative study of forensic physicians, emergency room physicians,

- emergency room nurses and medical students. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 15(1), 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.jcfm.2006.06.029>
- Resmî Gazete. (2014). Sağlık Bakanlığı ve bağlı kuruluşlarının teşkilat ve görevleri hakkında Kanun Hükmünde Kararname (Sayı: 28886). Ankara.
- Savrun, A., & Aydın, İ. (2021). Change in forensic cases admitted to emergency department during COVID-19 pandemic. *Konuralp Tıp Dergisi*, 13(1), 108–113. <https://doi.org/10.18521/ktd.863957>
- Sönmez, F., & Çavuş, U. (2023). Demographic evaluation of forensic cases presented to the emergency medicine clinic of a tertiary care hospital. *Medical Science and Discovery*, 10(9), 727–731. <https://doi.org/10.36472/msd.v10i9.1046>
- Soysal, Z., & Çakalır, C. (1999). *Adli tıp*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları.
- Sulu, M. (2016). *Ötanazi üzerine*. Ankara: Seçkin Yayıncılık.
- Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi Rehberi. (2019). Ankara: Adli Tıp Kurumu Yayınları.
- Türkiye İstatistik Kurumu. (t.y.). *Ölüm istatistikleri*. <http://www.tuik.gov.tr>
- Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (UÇEP). (2020). *Mezuniyet öncesi tıp eğitimi çekirdek eğitim programı*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı & Yükseköğretim Kurulu. https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim_ogretim_dairesi/Ulusal-Cekirdek-Egitim-Programi/mezuniyet-oncesi-tip-egitimi-cekirdek-egitimi-programi.pdf
- Virchow, R. (1876). *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt: Meidinger Sohn & Co.
- Yadav, S. (2023). Trends of forensic nursing and medicine. *International Journal of Advance Research in Nursing*, 6(1), 238–241. <https://doi.org/10.33545/nursing.2023.v6.i1.d.324>
- Zulian, F., Woo, P., Athreya, B., Laxer, R., Medsger, T., Lehman, T., & Ruperto, N. (2007). Provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*, 57(2), 203–212. <https://doi.org/10.1002/art.22551>

BÖLÜM 9

YEŞİL HEMŞİRELİK

Yasemin SAVAŞ¹ , Özlem KERSU² , Aysun TÜRE³

¹ Doktora Öğrencisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Doktora Öğrencisi, 26040 Eskişehir/Türkiye
yasemin.savas@afsu.edu.tr Orcid ID: 0009-0007-5766-9249

² Dr. Öğr. Üyesi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, 26040 Eskişehir/Türkiye oozkaya@ogu.edu.tr Orcid ID: 0000-0003-3592-2892

³ Doç. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Yönetimi Anabilim Dalı, 26040 Eskişehir/Türkiye ature@ogu.edu.tr Orcid ID: 0000-0003-2513-0904

1. GİRİŞ

İçinde bulunduğumuz 21. yüzyıl, sağlık hizmetlerinin yalnızca bireylerin sağlığını koruma ve iyileştirme amacının ötesine geçerek çevresel sürdürülebilirliği de kapsayan çok boyutlu bir sorumluluk alanına dönüşen bir dönemdir. Küresel düzeyde artan iklim krizi, çevresel bozulma, ekosistemlerin tahribatı ve doğal kaynakların aşırı tüketimi; yalnızca çevre politikalarını değil, sağlık sistemlerini de köklü biçimde yeniden değerlendirme gerekliliğini gündeme getirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), her yıl milyonlarca erken ölümün çevresel risk faktörlerine bağlı olarak gerçekleştiğini ve bu risklerin yaklaşık %25'inin doğrudan insan faaliyetlerinden kaynaklanan çevresel faktörlere dayandığını bildirmektedir (WHO, 2022).

Bu çerçevede, sağlık sistemlerinin çevre üzerindeki etkileri, uzun süre görmezden gelinen ancak giderek daha fazla önem kazanan bir alan olarak öne çıkmaktadır. Sağlık sektörü, küresel sera gazı emisyonlarının yaklaşık %5'inden sorumludur ve bu oran, bazı endüstriyel sektörleri dahi geride bırakmaktadır (Health Care Without Harm [HCWH] & Arup, 2019). Özellikle ameliyathaneler ve yoğun bakım üniteleri gibi enerji ve kaynak tüketiminin yoğun olduğu klinik alanlar, ciddi düzeyde karbon ayak izi üretmektedir (Sherman vd., 2021). Paradoksal biçimde, insan sağlığını koruma ve iyileştirme amacı taşıyan sağlık sistemleri, çevresel tahribatın hızlanmasına da dolaylı olarak katkı sunmaktadır (Richie, 2025).

Bu noktada, hemşirelik mesleğinin çevresel sürdürülebilirlik bağlamında yeniden ele alınması, "yeşil hemşirelik" yaklaşımını gündeme getirmiştir. Yeşil hemşirelik, hemşirelerin yalnızca birey ve toplum sağlığı ile değil, aynı zamanda doğayla olan etik ilişkilerini de gözeten bütüncül bir mesleki sorumluluk anlayışını temsil etmektedir. Florence Nightingale'in çevre kuramı, temiz hava, hijyen ve ışık gibi çevresel faktörlerin sağaltıcı etkisini vurgulayarak modern hemşireliğin çevresel boyutunun ilk kuramsal temelini atmıştır (Nightingale, 1860/1969).

Günümüzde yeşil hemşirelik, sadece mikro düzeydeki hasta-çevre etkileşimini değil, aynı zamanda makro düzeyde karbon ayak izinin azaltılmasını, çevre dostu sağlık politikalarının desteklenmesini ve sürdürülebilir bakım uygulamalarının yaygınlaştırılmasını kapsamaktadır (International Council of Nurses [ICN], 2023). Bu bağlamda hemşireler, yalnızca sağlık hizmeti sunan klinik aktörler değil, aynı zamanda çevresel farkındalığı artıran, sürdürülebilir yaşam biçimlerini teşvik eden ve politika üretim süreçlerine katkı sunan çevresel liderler olarak yeniden konumlandırılmaktadır.

2. YEŞİL HEMŞİRELİĞİN TANIMI VE TARİHSEL GELİŞİMİ

2.1. Tanım

Yeşil hemşirelik, çevresel sürdürülebilirlik ilkelerinin hemşirelik hizmetlerine entegre edilmesini amaçlayan bütüncül ve etik temelli bir mesleki yaklaşımdır. Bu kavram, hemşirelerin yalnızca bireysel hasta bakımına odaklanmakla kalmayıp, aynı zamanda toplum sağlığının korunması ve çevresel sistemin sürdürülebilirliğinin sağlanması doğrultusunda sorumluluk üstlenmelerini gerektirir. Yeşil hemşirelik; enerji ve doğal kaynak kullanımının azaltılması, atık yönetiminin etkin biçimde yürütülmesi, çevre dostu uygulamaların benimsenmesi, karbon ayak izinin düşürülmesi, çevresel farkındalık yaratılması ve savunuculuk faaliyetlerinin yürütülmesi gibi çok boyutlu eylemleri kapsamaktadır (Hendry, 2025; ICN, 2023).

Bu bağlamda yeşil hemşirelik, yalnızca çevresel duyarlılığı ifade eden bir bilinç düzeyi değil; aynı zamanda mesleki etik sorumluluk kapsamında değerlendirilmesi gereken bir pratiktir. Hemşirelik bakımının çevresel etkilerinin farkında olmak ve bu etkileri en aza indirecek stratejileri sistematik biçimde uygulamak, yeşil hemşirelik anlayışının temelini oluşturmaktadır. Richie (2021), yeşil hemşireliği yalnızca doğaya zarar vermemekle sınırlı olmayan, aynı zamanda sürdürülebilirliğin aktif biçimde desteklenmesini içeren bir yaklaşım olarak tanımlamaktadır. Bu yaklaşım, hemşireliği sağlık sistemlerinde çevresel liderliğin taşıyıcısı konumuna yerleştirmektedir.

Yeşil hemşireliğin temel ilkeleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

İlke	Açıklama
Çevresel Sorumluluk ve Farkındalık	Hemşirelerin iklim değişikliği, hava-su kirliliği, toksik maruziyetler gibi çevresel riskler konusunda duyarlılık geliştirmesi ve toplumsal farkındalık oluşturmaları.
Atık Yönetimi ve Kaynakların Etkin Kullanımı	Tıbbi ve evsel atıkların ayrıştırılması, geri dönüşüm uygulamalarının yaygınlaştırılması ve enerji-su tasarrufu sağlanması.
Sürdürülebilir Sağlık Bakımı	Tek kullanımlık malzemelerin azaltılması, çevre dostu ürünlerin tercih edilmesi ve doğaya zarar vermeyen bakım uygulamalarının teşvik edilmesi.
Eğitim ve Savunuculuk	Hemşirelerin meslektaşlarını, hastalarını ve toplumu çevre sağlığı konusunda bilinçlendirmesi; çevre dostu sağlık politikalarının oluşumunda aktif rol alması.
İklim Değişikliği ile Mücadele	İklim değişikliğinin halk sağlığına etkilerini azaltacak önleyici ve koruyucu stratejilerin geliştirilmesi ve uygulanması.
Etik Sorumluluk	“Zarar vermeme” ilkesi doğrultusunda çevreye duyarlı bakım uygulamalarının bir mesleki etik gereklilik olarak benimsenmesi.

Tablo 1. Yeşil Hemşireliğin Temel İlkeleri

Bu ilkeler doğrultusunda yeşil hemşirelik; hem birey, toplum ve çevre arasındaki ilişkinin yeniden tanımlanmasını, hemşirelerin çevresel karar süreçlerinde daha etkin rol almasını hem de sağlık sistemlerinin daha sürdürülebilir yapılar hâline dönüştürülmesini hedeflemektedir (WHO, 2022; Richie, 2025).

2.1.1. Yeşil Hemşirelikte Etik Sorumluluklar

Yeşil hemşirelik, yalnızca çevre dostu klinik uygulamaların benimsenmesini ifade eden teknik bir yaklaşım değil; aynı zamanda hemşirelik mesleğinin etik sorumluluk alanının güncel ve genişletilmiş bir yansımasıdır.

Hemşireliğin temel etik ilkeleri arasında yer alan *zarar vermeme* (non-maleficence), *yarar sağlama* ve *toplum sağlığını koruma* ilkeleri, çevresel sürdürülebilirlik bağlamında yeniden anlam kazanmaktadır. Sağlık hizmetlerinin çevre üzerinde oluşturduğu olumsuz etkilerin, uzun vadede birey ve toplum sağlığını tehdit ettiği dikkate alındığında, çevreye duyarlı bakım

uygulamalarının etik bir gereklilik olduğu görülmektedir (Anåker & Elf, 2014; WHO, 2022). Bu yaklaşımın kuramsal temelleri, Florence Nightingale'in çevre kuramına dayanmaktadır.

Nightingale, temiz hava, hijyen, yeterli aydınlatma ve fiziksel çevrenin hasta iyileşmesi üzerindeki belirleyici rolünü vurgulayarak hemşireliğin çevreyle olan etik ilişkisine erken dönemde dikkat çekmiştir (Nightingale, 1860/1969). Günümüzde bu çevre temelli etik anlayış, iklim değişikliği, çevresel bozulma ve doğal kaynakların tükenmesi gibi küresel sorunlar bağlamında genişletilerek, yalnızca mevcut hastaların değil, gelecek kuşakların sağlığını koruma sorumluluğunu da kapsamaktadır (Lenzen vd., 2020; za, 2025).

Uluslararası Hemşireler Konseyi (ICN), etik kodlarında hemşirelerin insan sağlığını etkileyen çevresel faktörlere karşı duyarlı olmaları, çevre sağlığını tehdit eden durumlara yönelik savunuculuk rolü üstlenmeleri ve sürdürülebilir sağlık politikalarını desteklemeleri gerektiğini açık biçimde vurgulamaktadır (ICN, 2023). Bu doğrultuda yeşil hemşirelik, hemşirelerin yalnızca bireysel bakım sorumluluklarını değil; çevresel etik, toplumsal sorumluluk ve profesyonel liderlik rollerini de içeren bütüncül bir mesleki yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

2.2. Tarihsel Gelişim

Yeşil hemşirelik anlayışının tarihsel temelleri, modern hemşireliğin kurucusu Florence Nightingale'in çevre kuramına dayanmaktadır. Nightingale, 1859 yılında yayımlanan *Notes on Nursing* adlı eserinde, temiz hava, hijyen, sessizlik, yeterli aydınlatma ve beslenme gibi çevresel faktörlerin hasta iyileşmesinde kritik rol oynadığını vurgulamıştır (Nightingale, 1860/1969). Her ne kadar bu yaklaşım, o dönemde daha çok enfeksiyon kontrolü çerçevesinde değerlendirilmiş olsa da, çevre-sağlık ilişkisini hemşirelik bakımının merkezine yerleştiren ilk kuramsal örnek olarak kabul edilmektedir (Dossey, 2010).

Yirminci yüzyılın ikinci yarısında, çevresel bozulmanın hızlanması ve iklim değişikliğinin küresel bir kriz olarak gündeme gelmesiyle birlikte, hemşirelik mesleği de bu dönüşüme yanıt verme gereksinimi duymuştur. 1990'lı yıllardan itibaren çevresel sağlık, halk sağlığı hemşireliği, iklim hemşireliği ve ekolojik hemşirelik gibi alt alanlar gelişmeye başlamış; bu süreçte çevresel temelli hemşirelik rolleri çeşitlenmiştir (Butterfield, 2002). Bununla birlikte, "yeşil hemşirelik" kavramı, literatürde özel bir tanım olarak ilk kez 2000'li yılların başında kullanılmaya başlanmıştır.

Uluslararası Hemşireler Konseyi (ICN), 2023 yılında yayımladığı *Nurses, Climate Change and Health* başlıklı politika bildirgesinde hemşireleri iklim değişikliğiyle mücadelede ön cephede yer alan çevresel aktörler olarak tanımlamış; hemşirelerin sürdürülebilir sağlık sistemlerinin inşasında ve çevresel farkındalığın artırılmasında kilit roller üstlenmeleri gerektiğini vurgulamıştır (ICN, 2023).

COVID-19 pandemisi, yeşil hemşirelik kavramının ivme kazanmasına neden olan önemli bir dönüm noktası olmuştur. Pandemi sürecinde tek kullanımlık tıbbi malzemelerdeki artış, atık yönetimi sorunları ve sağlık hizmetlerinin karbon salımı üzerindeki olumsuz etkileri; yeşil hemşirelik uygulamalarını kaçınılmaz bir öncelik hâline getirmiştir (HCWH & Arup, 2021; WHO, 2022).

Günümüzde yeşil hemşirelik yalnızca klinik düzeyde değil; aynı zamanda eğitim, politika üretimi, liderlik ve araştırma alanlarında da gelişen çok boyutlu bir mesleki alan hâline

gelmiştir. Uluslararası girişimler (örneğin *Greener NHS*, *CASCADES*, *ATACH* vb.) bu alandaki gelişmeleri desteklemekte; hemşireler ise sağlık sistemlerinin çevresel dönüşüm süreçlerinde stratejik roller üstlenmektedir (Hendry, 2025; WHO, 2024).

3. YEŞİL HEMŞİRELİKTE KLİNİK UYGULAMALAR VE ÖRNEKLER

Yeşil hemşirelik, yalnızca kuramsal ya da etik bir yaklaşım değil; aynı zamanda klinik uygulamalara doğrudan yansıyan, ölçülebilir ve sürdürülebilir sağlık hizmeti pratiklerini içeren bir mesleki alandır. Klinik ortamlarda yeşil hemşirelik uygulamaları, hemşirelerin bakım süreçlerini çevresel etkileri en aza indirecek biçimde yeniden yapılandırmalarını, kurum politikalarına sürdürülebilirlik perspektifiyle katkı sunmalarını ve multidisipliner ekipler içinde çevresel sorumluluk bilincinin gelişimine öncülük etmelerini gerektirmektedir (Hendry, 2025; Richie, 2025).

3.1. Atık Yönetimi ve Kaynak Kullanımının Azaltılması

Sağlık kuruluşlarında oluşan tıbbi atıkların önemli bir bölümü, özellikle ameliyathaneler ve yoğun bakım üniteleri gibi yüksek müdahale yoğunluğuna sahip birimlerden kaynaklanmaktadır. COVID-19 pandemisiyle birlikte tek kullanımlık tıbbi malzeme kullanımındaki artış, sağlık sektörünün karbon ayak izini belirgin biçimde artırmış ve atık yönetimini kritik bir sorun alanı hâline getirmiştir (WHO, 2022).

Bu süreçte hemşireler; tıbbi, evsel ve geri dönüştürülebilir atıkların doğru şekilde ayrıştırılması, geri dönüşüm uygulamalarının yaygınlaştırılması ve gereksiz malzeme kullanımının önlenmesi gibi alanlarda doğrudan sorumluluk üstlenmektedir. Örneğin, bazı hastanelerde hemşirelerin öncülüğünde hayata geçirilen “*Atığı Azalt – Etkiyi Azalt*” (*Reduce Waste – Reduce Impact*) programları kapsamında atıkların türlerine göre ayrıştırılması, tıbbi olmayan malzemelerin yeniden kullanımı ve geri dönüşüm oranlarının artırılması hedeflenmiştir (Sherman vd., 2021). Bu tür uygulamaların, çevresel etkilerin azaltılmasının yanı sıra sağlık kurumlarının maliyetlerinde de anlamlı tasarruf sağladığı bildirilmektedir.

3.2. Enerji ve Su Tasarrufunun Sağlanması

Hemşireler, klinik ortamda enerji ve su tüketimini doğrudan etkileyen pek çok süreci yöneten temel sağlık profesyonelleridir. Gereksiz aydınlatmaların kapatılması, tıbbi cihazların enerji verimliliği esas alınarak kullanılması, sterilizasyon süreçlerinin optimize edilmesi ve el hijyeni uygulamalarında su israfının önlenmesi, hemşirelerin günlük klinik uygulamalarında sürdürülebilirliği bütünleştirdikleri başlıca örnekler arasında yer almaktadır (ICN, 2023).

Özellikle büyük ölçekli hastanelerde, hemşirelerin aktif katılımıyla oluşturulan çevresel sürdürülebilirlik komiteleri; enerji tüketiminin izlenmesi, su tasarrufuna yönelik stratejilerin geliştirilmesi ve çevre dostu bina tasarımlarıyla uyumlu uygulamaların hayata geçirilmesi gibi alanlarda etkin rol oynamaktadır. Güney Kore’de bazı yeşil hastanelerde bu tür faaliyetler, hemşirelerin oluşturduğu “ekolojik denetim ekipleri” aracılığıyla yürütülmekte ve sürdürülebilir klinik uygulamaların kurumsallaşmasına katkı sağlamaktadır (Park & Lim, 2011).

3.3. İlaç ve Tıbbi Malzeme Yönetimi

İlaçların gereksiz kullanımı ve atık ilaçların çevreye verdiği zarar, sürdürülebilir sağlık hizmetleri açısından önemli bir çevresel risk oluşturmaktadır. Yeşil hemşirelik kapsamında; gereksiz ilaç kullanımının önlenmesi, doğru doz ve süreyle ilaç uygulanması ve kullanılmayan ilaçların çevreye zarar vermeyecek biçimde imhası kritik uygulama alanları arasında yer almaktadır.

Kanada’da yürütülen *Choosing Wisely* programı çerçevesinde hemşireler, hastalara önerilen test ve tedavilerin yalnızca klinik etkinliği değil, aynı zamanda çevresel etkileri konusunda da farkındalık çalışmaları yürütmektedir (CASCADES, n.d.). Bunun yanı sıra bazı sağlık kuruluşlarında tıbbi cihaz ve malzemelerde yeniden kullanım ve yeniden sterilizasyon politikalarının benimsenmesiyle karbon salımının azaltılmasına yönelik önemli adımlar atılmaktadır. Bu uygulamalar hem çevresel sürdürülebilirliğe katkı sağlamakta hem de sağlık sistemlerinin kaynak kullanımını daha verimli hâle getirmektedir.

3.4. Hasta Eğitimi ve Toplumsal Farkındalık

Yeşil hemşirelik uygulamaları yalnızca klinik süreçlerle sınırlı değildir; hemşirelerin hasta, aile ve toplumla kurduğu iletişim, çevresel sürdürülebilirliğin yaygınlaştırılmasında önemli bir araçtır. Hastalara çevre dostu yaşam alışkanlıklarının kazandırılması, ilaç kullanımında israfın önlenmesi, ev ortamında enerji ve su tasarrufu sağlanması gibi konularda verilen danışmanlık hizmetleri, yeşil hemşireliğin görünürlüğünü ve etkisini artırmaktadır (WHO, 2024).

Birleşik Krallık’ta NHS tarafından yürütülen *Greener NHS* programı kapsamında hemşireler, hastaları düşük karbon ayak izine sahip tedavi ve bakım seçenekleri hakkında bilgilendirmekte; bazı ilaçların çevresel etkilerine ilişkin danışmanlık sunarak sürdürülebilir klinik karar süreçlerine katkı sağlamaktadır (NHS, 2023). Hollanda’da ise hasta odalarına entegre edilen geri dönüşüm sistemleri aracılığıyla hemşireler, tedavi sürecine çevresel farkındalık boyutunu dâhil etmeyi amaçlamaktadır (Green Deal – Netherlands, 2022).

3.5. Yeşil Hemşirelik Liderliği ve Komite Katılımı

Birçok ülkede hastane yönetimleri bünyesinde çevresel sürdürülebilirlik komiteleri oluşturulmakta ve bu yapılarda hemşireler aktif liderlik rolleri üstlenmektedir. Bu komiteler; karbon emisyonlarının izlenmesi, atık yönetimi planlarının değerlendirilmesi, yeşil sertifikasyon süreçlerinin yürütülmesi ve sürdürülebilirlik göstergelerinin geliştirilmesi gibi kritik görevleri yerine getirmektedir (GKV-Spitzenverband, 2024).

Amerika Birleşik Devletleri’nde bazı sağlık kuruluşlarında “Sürdürülebilirlik Hemşiresi” (*Sustainability Nurse*) unvanı altında özel görev tanımları yapılmış; bu hemşireler hastane genelinde çevresel sürdürülebilirlik faaliyetlerinin koordinasyonundan sorumlu tutulmuştur (HCWH & Arup, 2021). Bu tür uygulamalar, yeşil hemşireliğin yalnızca bireysel çaba düzeyinde değil, kurumsal ve profesyonel bir uzmanlık alanı olarak yapılandığını göstermesi açısından önem taşımaktadır.

3.6. Yeşil Hemşirelik ve Hasta Güvenliği

Yeşil hemşirelik uygulamaları, çevresel sürdürülebilirliği desteklemenin ötesinde, hasta güvenliğiyle doğrudan ilişkili olan çok sayıda bileşeni içermektedir. Klinik ortamlarda

uygulanan çevre dostu yaklaşımlar; enfeksiyon kontrolü, ilaç güvenliği ve bakım süreçlerindeki risklerin azaltılması gibi hasta güvenliği açısından kritik alanlarla örtüşmektedir (Sherman vd., 2021; Richie, 2025). Örneğin, atıkların doğru sınıflandırılması ve yönetilmesi; enfeksiyöz materyallerin çevreye yayılmasını önleyerek, hastaların ve sağlık çalışanlarının biyolojik risklerden korunmasına katkı sağlamaktadır (WHO, 2022). Aynı şekilde, gereksiz ilaç ve tıbbi malzeme kullanımının azaltılması; hem çevresel atıkları sınırlamakta hem de ilaç hataları, advers etkiler ve kaynak israfı gibi hasta güvenliğini tehdit eden unsurların önlenmesine yardımcı olmaktadır (CASCADES, n.d.; Foster, 2022). Bununla birlikte, enerji ve su tasarrufuna yönelik uygulamaların hasta bakım kalitesini olumsuz etkilemeyecek biçimde, hijyen ve sterilizasyon standartlarını koruyarak yürütülmesi esastır (ICN, 2023).

Yeşil hemşirelik bu yönüyle, yalnızca çevresel fayda sağlayan değil; aynı zamanda güvenli, etik ve etkili bakımın ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir. Bu çerçevede hemşirelerin, çevresel sürdürülebilirlik ile hasta güvenliği arasındaki dengeyi kurabilecek bilgi, farkındalık ve mesleki reflekslere sahip olmaları; hem bireysel hem de kurumsal düzeyde desteklenmesi gereken bir sorumluluktur (Hendry, 2025).

4. TÜRKİYE’DE YEŞİL HEMŞİRELİK UYGULAMALARI

4.1. Kavramsal Farkındalık ve Gelişim Süreci

Türkiye’de yeşil hemşirelik, henüz bağımsız ve kurumsallaşmış bir mesleki alan olarak yapılandırılmamış olmakla birlikte, çevresel sürdürülebilirlik yaklaşımı çerçevesinde hemşirelik uygulamalarına giderek daha fazla entegre edilmeye çalışılmaktadır. Sağlık hizmetlerinde çevre dostu uygulamaların yaygınlaşmasıyla birlikte, hemşirelerin çevresel sorumluluk taşıyan roller üstlenmelerinin gerekliliği daha görünür hâle gelmiştir (Baytaş, 2023). Ancak mevcut çalışmalar, hemşirelerin çevre sağlığı ve sürdürülebilirlik konularındaki farkındalık düzeylerinin artmasına karşın, bu farkındalığın klinik uygulamalara sınırlı ölçüde yansıdığını ortaya koymaktadır (Güzelkokar & Gelişen, 2019).

Türkiye’de hemşirelik lisans müfredatlarında “çevre sağlığı” ve “halk sağlığı” gibi dersler yer almakla birlikte, “yeşil hemşirelik” kavramı genellikle dolaylı biçimde ele alınmakta ve sistematik bir içerik olarak sunulmamaktadır (ICN, 2021). Bununla birlikte, bazı üniversitelerde seçmeli dersler, seminerler ve proje temelli çalışmalar aracılığıyla bu alana yönelik farkındalık oluşturulmaya çalışılmaktadır. Ayrıca büyük ölçekli sağlık kuruluşlarında yürütülen “yeşil hastane” projeleri kapsamında hemşirelerin sürece dâhil edilmesi hedeflenmekte ve bu durum, yeşil hemşirelik yaklaşımının uygulama zeminini güçlendirmektedir (Sağlıkta Sürdürülebilirlik Raporu, 2024).

4.2. Klinik Uygulama Alanları

Türkiye’de yeşil hemşirelik uygulamaları, ağırlıklı olarak çevresel sürdürülebilirliği destekleyen klinik süreçler üzerinden yürütülmektedir. Bu uygulamalar, kurumlar arasında farklılık göstermekle birlikte temel olarak atık yönetimi, enerji ve su tasarrufu ile malzeme kullanımı alanlarında yoğunlaşmaktadır.

Atık Yönetimi: Birçok kamu ve özel hastanede hemşireler; tıbbi, evsel ve geri dönüştürülebilir atıkların ayrıştırılması ve uygun biçimde yönetilmesi süreçlerinde aktif rol üstlenmektedir. Özellikle ameliyathaneler ve yoğun bakım üniteleri gibi yüksek atık üretimi olan birimlerde atıkların doğru sınıflandırılması büyük önem taşımaktadır (Kara & Ak, 2025). Bununla birlikte,

eğitim eksiklikleri ve uygulamalardaki standartlaşma sorunları, atık yönetiminde kurumlar arasında farklılıklar oluşmasına neden olmaktadır.

Enerji ve Su Tasarrufu: Bazı sağlık kuruluşlarında hemşireler, enerji tasarrufu sağlanması, gereksiz su kullanımının önlenmesi ve çevre dostu tıbbi cihazların tercih edilmesi konusunda bilinçlendirilmekte ve bu süreçlere aktif olarak katılmaktadır (Baytaş, 2023). Bu tür uygulamalar, özellikle “yeşil hastane” sertifikasyonu hedefleyen kurumlarda daha sistematik bir yapı kazanmakta ve kurumsal politika düzeyinde desteklenmektedir.

Malzeme Kullanımı ve Yeşil Satın Alma: Ameliyathaneler ve yoğun bakım ünitelerinde yeniden kullanılabilir tıbbi malzemelerin tercih edilmesi, hemşirelik hizmetlerinin çevresel sürdürülebilirliğine önemli katkılar sunmaktadır. Yeşil satın alma politikaları kapsamında hemşirelerin malzeme seçim süreçlerine dâhil edilmesi teşvik edilmekte; bu durum hem kaynak kullanımının azaltılmasına hem de çevresel etkinin düşürülmesine katkı sağlamaktadır (HCWH & Arup, 2019).

4.3. Eğitim ve Farkındalık Çalışmaları

Türkiye’de bazı üniversiteler ve mesleki örgütler tarafından hemşirelerin çevresel sağlık, sürdürülebilirlik ve iklim değişikliğinin sağlık üzerindeki etkileri konularındaki bilgi ve farkındalık düzeylerini artırmaya yönelik çeşitli eğitim faaliyetleri yürütülmektedir. Hizmet içi eğitim programları, çalıştaylar ve sempozyumlar aracılığıyla; iklim değişikliğinin halk sağlığına etkileri, sağlık hizmetlerinin çevresel ayak izi, sürdürülebilir bakım uygulamaları ve hemşirelerin çevresel savunuculuk rolleri ele alınmaktadır. Bu eğitimlerin, hemşirelerin çevreye duyarlı bakım yaklaşımlarını benimsemelerini ve klinik uygulamalara entegre etmelerini desteklediği bildirilmektedir.

Özellikle İstanbul, İzmir ve Ankara’daki şehir hastanelerinde yürütülen pilot projeler kapsamında, hemşirelerin aktif katılımıyla çevresel farkındalığı artırmaya yönelik çeşitli uygulamalar hayata geçirilmiştir. Bu projeler; atık ayrıştırma süreçlerinin geliştirilmesi, enerji ve su tasarrufuna yönelik bilinçlendirme çalışmaları, sürdürülebilir enfeksiyon kontrol önlemleri ve çevre dostu klinik uygulamaların teşvik edilmesini kapsamaktadır. Pilot uygulamaların, hem kurumsal düzeyde sürdürülebilirlik kültürünün oluşmasına hem de hemşirelerin çevresel sorumluluk bilincinin güçlenmesine katkı sağladığı ifade edilmektedir (Hendry, 2025).

4.4. Politika ve Kurumsal Çerçeve

Türkiye’de “yeşil hemşirelik” kavramına özgü, bağlayıcı ve kapsamlı bir ulusal politika henüz bulunmamaktadır. Bununla birlikte, sağlık hizmetlerinde çevresel sürdürülebilirliğin sağlanmasına yönelik ulusal strateji ve projeler, yeşil hemşirelik uygulamalarının gelişimi için önemli bir zemin oluşturmaktadır. Özellikle Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen *Sıfır Atık Projesi* ve *Yeşil Hastane* uygulamaları kapsamında, hemşirelik hizmetlerinin çevreye duyarlı hâle getirilmesi desteklenmektedir (Sağlıkta Sürdürülebilirlik Raporu, 2024).

Bu çerçevede sağlık kuruluşlarında atık yönetimi, enerji ve su tasarrufu, çevre dostu malzeme kullanımı ve sürdürülebilir enfeksiyon kontrolüne yönelik kurumsal düzenlemeler hayata geçirilmektedir. Hasta bakımının sürekliliğini sağlayan temel sağlık profesyonelleri olarak hemşireler, bu süreçlerde kilit bir rol üstlenmektedir. Nitekim hemşirelerin çevresel

sürdürülebilirlik uygulamalarına aktif katılımını teşvik eden yönergeler ve hizmet içi eğitim programlarının geliştirilmeye başlandığı görülmektedir.

Ayrıca Sağlık Bakanlığı'nın sürdürülebilir sağlık politikaları, Birleşmiş Milletler Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları ile uyumlu biçimde şekillendirilmekte ve çevre-sağlık ilişkisini güçlendirmeyi hedeflemektedir. Bu bağlamda hemşirelik hizmetlerinin çevre dostu uygulamalarla desteklenmesi; sağlık sisteminin karbon ayak izinin azaltılmasına ve toplum sağlığının korunmasına katkı sunmaktadır (WHO, 2020).

Bununla birlikte, yeşil hemşireliğin kurumsal düzeyde etkin biçimde uygulanabilmesi için; hemşirelik eğitim müfredatlarına çevresel sürdürülebilirlik içeriklerinin eklenmesi, kurumsal performans göstergelerine çevreye duyarlı bakım uygulamalarının dâhil edilmesi ve hemşirelerin karar alma süreçlerinde daha aktif roller üstlenmesinin sağlanması gerekmektedir. Bu adımların, Türkiye'de yeşil hemşireliğin kurumsallaşmasına önemli katkılar sunacağı değerlendirilmektedir.

4.5. Türkiye'de Yeşil Hemşirelik Kapsamında Örnek Uygulamalar

Türkiye'de bazı üniversite ve şehir hastanelerinde yeşil hemşirelik yaklaşımı doğrultusunda çevresel sürdürülebilirliği destekleyen örnek uygulamalar hayata geçirilmektedir. Bu uygulamalar, hemşirelerin çevresel farkındalığını artırmayı, sağlık hizmetlerinin çevresel etkilerini azaltmayı ve sürdürülebilir bakım süreçlerini güçlendirmeyi amaçlamaktadır.

Ege Üniversitesi Hastanesi'nde, geri dönüşüm, enerji verimliliği ve kaynak tasarrufu konularında hemşirelere yönelik düzenli bilgilendirme seminerleri ve hizmet içi eğitim programları düzenlenmiştir. Bu eğitimlerde atık türlerinin sınıflandırılması, enerji tasarruflu tıbbi cihaz kullanımı ve su tüketiminin azaltılmasına yönelik uygulamalar ele alınmış; hemşirelerin aktif katılımı, çevre dostu uygulamaların klinik düzeyde benimsenmesini desteklemiştir (Kaya & Şenyuva, 2018).

Ankara Şehir Hastanesi'nde ise tıbbi atıkların doğru sınıflandırılması ve yönetimi amacıyla hemşirelerin aktif rol aldığı izleme ve raporlama sistemleri oluşturulmuştur. Bu sistem kapsamında enfeksiyöz, kesici-delici ve evsel atıkların ayrıştırılması düzenli denetim ve geri bildirim mekanizmalarıyla desteklenmiş; uygulamanın atık miktarının azaltılmasına ve çevresel risklerin en aza indirilmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (Anâker & Elf, 2014).

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'da COVID-19 pandemisi sonrası yeniden yapılandırılan sterilizasyon ve enfeksiyon kontrol süreçlerinde hemşirelerin sürdürülebilir uygulamalar doğrultusunda çalışmaları teşvik edilmiştir. Bu kapsamda gereksiz tek kullanımlık malzeme kullanımının azaltılması, çevreye daha az zarar veren sterilizasyon yöntemlerinin tercih edilmesi ve kaynak kullanımının izlenmesi hedeflenmiş; hem hasta güvenliğini hem de çevresel sürdürülebilirliği gözetken bütüncül bir yaklaşım benimsenmiştir (WHO, 2020).

5. DÜNYADA YEŞİL HEMŞİRELİK UYGULAMALARI

Yeşil hemşirelik, birçok ülkede sağlık sistemlerinin çevresel sürdürülebilirliğini desteklemek amacıyla farklı ölçeklerde benimsenen ve giderek kurumsallaşan bir yaklaşım olarak gelişmektedir. Özellikle iklim krizinin sağlık üzerindeki etkilerinin daha görünür hâle geldiği son yıllarda, pek çok ülke hemşireleri çevre dostu sağlık sistemlerine geçişte kilit aktörler olarak konumlandırmakta; hemşirelik mesleğine çevresel sorumluluk ve savunuculuk rolleri

yüklemektedir (ICN, 2023; Hendry, 2025). Bu doğrultuda yeşil hemşirelik uygulamaları, karbon salımının azaltılması, kaynakların etkin kullanımı, sürdürülebilir bakım süreçlerinin geliştirilmesi ve sağlık çalışanlarının çevresel farkındalığının artırılması gibi çok boyutlu hedefler etrafında şekillenmektedir.

Birleşik Krallık, sağlık sisteminin karbon ayak izini azaltmaya yönelik kapsamlı politikalarıyla öne çıkan ülkelerden biridir. Ulusal Sağlık Sistemi (NHS), 2040 yılına kadar net sıfır hedefini benimsemiş ve bu kapsamda 2020 yılında *Greener NHS* programını başlatmıştır (NHS, 2023). Program kapsamında çevresel sürdürülebilirlik sağlık sisteminin tüm bileşenlerine entegre edilmekte; hemşireler düşük karbonlu ürünlerin kullanımı, yeşil satın alma uygulamaları, hasta eğitimi ve tıbbi atıkların azaltılması gibi alanlarda aktif rol üstlenmektedir. Özellikle inhaler gibi medikal ürünlerin karbon etkisinin değerlendirilmesi bağlamında hemşirelerin, hastalara çevresel etkisi daha düşük seçenekler hakkında danışmanlık sunarak sürdürülebilir klinik karar süreçlerine katkı sağladığı bildirilmektedir (Sherman vd., 2021).

Kanada’da sürdürülebilir sağlık sistemlerinin geliştirilmesine yönelik yürütülen CASCADES (*Creating A Sustainable Canadian Health System in a Climate Crisis*) programı, hemşireler dâhil olmak üzere sağlık profesyonellerini çevresel etkileri azaltmaya dönük yenilikçi çözümler üretmeye teşvik etmektedir (CASCADES, n.d.). Program kapsamında karbon tasarrufu hesaplayıcılarının geliştirilmesi, sürdürülebilir anestezi uygulamaları ve çevresel yükü azaltan reçeteleme yaklaşımları öne çıkmaktadır. Hemşireler, klinik uygulamalarda sürdürülebilirliği artıracak öneriler sunmakta ve kurum içi çevresel komitelerde görev alarak dönüşüm süreçlerine katkıda bulunmaktadır (Foster, 2022).

Hollanda’da ise kamu ve özel sektör iş birliğine dayalı bir sürdürülebilirlik modeli, *Green Deal – Sustainable Healthcare* protokolü ile yapılandırılmıştır. Bu çerçevede ilaç kullanımının çevresel etkilerinin azaltılması, hastane atıklarının kontrol altına alınması ve hemşirelik hizmetlerinde çevre dostu uygulamaların yaygınlaştırılması amaçlanmaktadır (Green Deal – Netherlands, 2022). Hemşireler bu süreçte “çevre elçisi hemşireler” olarak tanımlanmakta; belirli eğitimlerden geçirilerek klinik süreçlerde sürdürülebilirliği izleyen, yönlendiren ve kurum içi kapasiteyi güçlendiren aktörler olarak konumlandırılmaktadır.

Almanya’da sağlık sisteminin 2045 yılına kadar iklim nötr hâle getirilmesi hedefi doğrultusunda, hemşirelerin de yer aldığı çevre komisyonları oluşturulmuş ve sürdürülebilir uzun dönemli bakım uygulamaları teşvik edilmiştir (GKV-Spitzenverband, 2024). Bu çerçevede hemşireler, tıbbi hizmetlerin çevresel etkilerinin değerlendirilmesine katkı sunmakta; “düşük değerli bakım” (*low-value care*) uygulamalarının azaltılmasına yönelik öneriler geliştirerek hem ekonomik verimlilik hem de çevresel tasarruf açısından sağlık sistemine katkıda bulunmaktadır.

Güney Kore’de sağlık sektöründeki çevresel dönüşüm, Yeşil Hastane Sertifikasyon Sistemi aracılığıyla desteklenmektedir. Sertifikasyon kapsamında hastaneler; enerji verimliliği, su tasarrufu, atık yönetimi ve yeşil bina tasarımı gibi ölçütlere göre değerlendirilmektedir (Yoon vd., 2022). Hemşireler bu süreçte sertifikasyon uygulamalarında aktif rol almakta; çevre dostu pratiklerin günlük bakım süreçlerine entegrasyonunda görev üstlenmekte ve eğitim programları yoluyla yeşil hemşirelik bilincinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Jun Ho vd., 2021).

İskandinav ülkelerinde (İsveç, Norveç, Danimarka ve Finlandiya) sürdürülebilir sağlık uygulamaları, Nordic Center for Sustainable Healthcare (NCSH) gibi bölgesel ağlar aracılığıyla koordine edilmektedir (NCSH, 2024). Bu ağ yapıları, hastaneler, üniversiteler, hemşirelik

okulları ve sivil toplum kuruluşları arasında çok paydaşlı iş birliklerini teşvik etmekte; hemşireler ise akademik ve klinik düzeyde çevresel yeniliklerin geliştirilmesinde görev almaktadır. Özellikle dijital sağlık uygulamalarının karbon ayak izi üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar, bu ülkelerde sürdürülebilirlik tartışmalarının önemli bir bileşeni olarak ele alınmaktadır (Lenzen vd., 2020).

Uluslararası düzeyde Uluslararası Hemşireler Konseyi (ICN), hemşirelerin iklim değişikliğinin sağlık üzerindeki etkilerine karşı ön cephede yer alması gerektiğini vurgulamakta; çevresel savunuculuğu hemşireliğin mesleki sorumlulukları arasında açık biçimde tanımlamaktadır (ICN, 2023). Buna ek olarak Health Care Without Harm (HCWH) gibi kuruluşlar, dünya genelinde hemşireleri de kapsayan çok paydaşlı ağlar oluşturarak sağlık sistemlerinin yeşil dönüşümünü ve sağlık hizmetlerinde dekarbonizasyon hedeflerini desteklemektedir (HCWH & Arup, 2021).

Sonuç olarak, dünya genelinde yeşil hemşirelik uygulamaları ülkelerin sağlık politikaları, kurumsal kapasitesi ve sürdürülebilirlik yönetimi düzeyine bağlı olarak farklı biçimlerde gelişmektedir. Bazı ülkelerde uygulamalar kurumsal politikalara doğrudan entegre edilirken, bazı bağlamlarda daha çok pilot projeler ve mesleki girişimler yoluyla ilerlemektedir. Buna karşın ortak eğilim; hemşirelerin çevresel sürdürülebilirliğin temel aktörleri olarak görülmesi, sağlık politikalarına mesleki katkılarının artması ve toplumda çevre-sağlık ilişkisine yönelik farkındalık oluşturma kapasitelerinin giderek daha fazla tanınmasıdır (WHO, 2024; OECD, 2024). Bu yönüyle yeşil hemşirelik, yalnızca çevresel duyarlılığın bir yansıması değil; iklim krizinin belirlediği küresel sağlık gündeminde stratejik bir profesyonel uygulama alanı olarak değerlendirilmektedir.

6. YEŞİL HEMŞİRELİKTE POLİTİKA VE STRATEJİ ÖNERİLERİ

İklim değişikliği, doğal kaynakların tükenmesi ve çevresel bozulmanın giderek derinleşmesi, sağlık sistemlerinde sürdürülebilirliği isteğe bağlı bir yaklaşım olmaktan çıkarak zorunlu bir politika alanı hâline getirmiştir. Sağlık sektörü, küresel karbon emisyonlarının yaklaşık %5'inden sorumlu olup bu emisyonların önemli bir bölümü hastane hizmetlerinden kaynaklanmaktadır (HCWH & Arup, 2021; *The Lancet Digital Health*, 2023). Bu bağlamda hasta bakımının sürekliliğini sağlayan temel insan gücü olarak hemşireler, sürdürülebilirlik politikalarının uygulanmasında stratejik bir konuma sahiptir. Ancak yeşil hemşireliğin sistematik, ölçülebilir ve kalıcı biçimde hayata geçirilebilmesi; ulusal, kurumsal ve mesleki düzeylerde bütüncül politika ve stratejilerin geliştirilmesini gerektirmektedir (WHO, 2022; ICN, 2023).

Ulusal düzeyde, yeşil hemşireliğin sağlık politikaları içerisinde açık ve tanımlı bir alan olarak yer alması ve stratejik planlara entegre edilmesi temel bir gerekliliktir. Sağlık Bakanlığı'nın sürdürülebilirlik, sıfır atık ve yeşil hastane girişimleri kapsamında hemşirelik hizmetlerine özgü hedeflerin belirlenmesi, bu alandaki uygulamaların görünürlüğünü ve bağlayıcılığını artıracaktır. Ayrıca ulusal sağlık stratejilerinde çevresel sürdürülebilirliğe yönelik özel başlıkların oluşturulması, hemşirelik mesleğini bu politikaların doğal ve aktif bir paydaşı hâline getirecektir. Bu yaklaşım, hemşirelerin çevre dostu uygulamalara katılımını teşvik ederken, aynı zamanda kurumsal sorumluluk ve hesap verebilirlik bilincini de güçlendirecektir (WHO, 2024).

Kurumsal düzeyde ise hastaneler bünyesinde sürdürülebilirlik birimlerinin ve yeşil komitelerin oluşturulması, yeşil hemşireliğin uygulanabilirliğini artıran önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Bu komitelerde hemşirelerin aktif rol alması; atık yönetimi, enerji ve su tasarrufu, yeşil satın alma ve karbon ayak izi izleme süreçlerinin klinik uygulamalarla bütünleştirilmesini sağlayacaktır (GKV-Spitzenverband, 2024). Ayrıca kurumlara özgü “yeşil hemşirelik eylem planları” hazırlanarak hemşirelerin görev, yetki ve sorumluluklarının açık biçimde tanımlanması, sürdürülebilir uygulamaların sürekliliğine ve izlenebilirliğine katkı sunacaktır.

Eğitim ve mesleki gelişim boyutunda, yeşil hemşireliğin hem lisans hem de lisansüstü hemşirelik müfredatlarına sistematik biçimde entegre edilmesi gerekmektedir. Çevre sağlığı, iklim değişikliğinin sağlık üzerindeki etkileri ve sürdürülebilir bakım uygulamalarına yönelik ders ve modüller, hemşire adaylarının mesleki kimliklerini çevresel sorumluluk bilinciyle şekillendirmelerine olanak tanıyacaktır (Hendry, 2025; ICN, 2023). Bunun yanı sıra hizmet içi eğitim programları ve sertifikalı yeşil hemşirelik eğitimleri aracılığıyla klinikte çalışan hemşirelerin bilgi ve becerilerinin güncellenmesi desteklenmelidir (CASCADES, n.d.).

Mesleki ve yasal düzenlemeler açısından, yeşil hemşirelik ilkelerinin hemşirelik etik kodları ve ilgili yönetmeliklere entegre edilmesi kritik bir adım olarak değerlendirilmektedir. Çevresel etik ilkelerin mesleki sorumluluklar kapsamında açık biçimde tanımlanması, hemşirelerin çevresel savunuculuk rollerini güçlendirecek ve yeşil uygulamaların kurumsal meşruiyetini artıracaktır (ICN, 2023). Ayrıca çevre dostu klinik uygulamaları teşvik etmeye yönelik performans göstergeleri ve ödüllendirme mekanizmalarının geliştirilmesi, hemşirelerin bu uygulamalara katılımını motive edici bir unsur olacaktır.

Son olarak veri izleme, raporlama ve iş birliği mekanizmalarının güçlendirilmesi, yeşil hemşirelik uygulamalarının sürdürülebilirliğini destekleyen temel stratejik alanlardan biridir. Sağlık kuruluşlarında karbon ayak izi, su tüketimi ve atık miktarlarının düzenli olarak raporlanması ve bu verilerin hemşirelik uygulamaları özelinde analiz edilmesi, kanıta dayalı politika üretim süreçlerine katkı sağlayacaktır (OECD, 2024). Bunun yanı sıra ICN, WHO ve HCWH gibi ulusal ve uluslararası kuruluşlarla yürütülen iş birliklerine aktif katılım, iyi uygulama örneklerinin paylaşılmasına ve yeşil hemşireliğin kurumsal kapasitesinin güçlendirilmesine olanak tanıyacaktır (WHO, 2024; Green Deal – Netherlands, 2022).

7. SONUÇ

İklim değişikliği, çevresel bozulma ve doğal kaynakların hızla tükenmesi, sağlık hizmetlerinin yalnızca tedavi odaklı değil; aynı zamanda çevresel etkileri gözetilen sürdürülebilir bir yapı içinde ele alınmasını zorunlu kılmaktadır. Sağlık sektörünün küresel karbon salımı üzerindeki belirgin etkisi, hemşirelik mesleğinin çevresel sorumluluk bağlamında yeniden konumlandırılmasını gerekli hâle getirmiştir (HCWH & Arup, 2021; WHO, 2022). Bu doğrultuda yeşil hemşirelik, hemşirelik bakımını çevresel sürdürülebilirlik ilkeleriyle bütünleştiren ve sağlık sistemlerinin ekolojik yükünü azaltmayı amaçlayan stratejik bir mesleki yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Bu bölümde sunulan kavramsal çerçeve, tarihsel gelişim, klinik uygulamalar ile Türkiye ve dünyadan örnekler; yeşil hemşireliğin yalnızca bireysel düzeyde çevreye duyarlı davranışlardan ibaret olmadığını, aynı zamanda kurumsal politikalar, eğitim sistemleri ve sağlık yönetimi süreçleriyle desteklenmesi gereken çok boyutlu bir alan olduğunu ortaya koymaktadır (ICN, 2023; Hendry, 2025). Özellikle Birleşik Krallık, Kanada, Hollanda ve İskandinav ülkelerinde yürütülen uygulamalar, hemşirelerin çevresel sürdürülebilirlik süreçlerinde liderlik üstlenebileceğini ve sağlık sistemlerinin yeşil dönüşümünde aktif rol oynayabileceğini açık biçimde göstermektedir (NHS, 2023; CASCADES, n.d.; Green Deal – Netherlands, 2022).

Türkiye bağlamında değerlendirildiğinde, yeşil hemşirelik henüz bağımsız ve bağlayıcı bir politika alanı olarak kurumsallaşmamış olmakla birlikte, sıfır atık ve yeşil hastane girişimleri kapsamında önemli bir gelişim potansiyeline sahiptir. Hemşirelerin atık yönetimi, enerji ve su tasarrufu, sürdürülebilir enfeksiyon kontrolü ve çevre dostu klinik uygulamalara katılımı; çevresel etkilerin azaltılmasının yanı sıra bakım kalitesinin artırılmasına da katkı sunmaktadır. Bununla birlikte bu potansiyelin etkin biçimde hayata geçirilebilmesi; standart yönergelerin oluşturulması, eğitim programlarının güçlendirilmesi ve hemşirelerin karar alma süreçlerine daha aktif biçimde dâhil edilmesiyle mümkündür (Sağlıkta Sürdürülebilirlik Raporu, 2024; WHO, 2024).

Bu doğrultuda geliştirilen politika ve strateji önerileri; yeşil hemşireliğin ulusal sağlık politikalarına entegre edilmesini, kurumsal sürdürülebilirlik mekanizmalarıyla desteklenmesini ve hemşirelik eğitiminin ayrılmaz bir bileşeni hâline getirilmesini gerekli kılmaktadır. Hemşirelerin çevresel savunuculuk rollerinin güçlendirilmesi, performans ve kalite göstergelerine çevre dostu uygulamaların dâhil edilmesi ve veri izleme–raporlama sistemlerinin yaygınlaştırılması, yeşil hemşireliğin kalıcı ve ölçülebilir bir uygulama alanına dönüşmesini sağlayacaktır (OECD, 2024; ICN, 2023).

Sonuç olarak yeşil hemşirelik, günümüzün ve geleceğin küresel sağlık sorunlarıyla mücadelede yalnızca etik bir sorumluluk değil; aynı zamanda sağlık sistemlerinin dayanıklılığını ve sürdürülebilirliğini artıran etkili ve stratejik bir profesyonel araçtır. Hemşirelerin çevre–sağlık ilişkisine ilişkin bilgi, beceri ve liderlik kapasitelerinin desteklenmesi; daha sağlıklı bireyler, daha güçlü sağlık sistemleri ve daha sürdürülebilir bir gelecek için vazgeçilmez bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir.

KAYNAKÇA

- Acar, S., & Demirtaş, H. (2021). Çevre sorunlarına yönelik duyarlılık. *Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 41(3), 1123–1143. <https://doi.org/10.17152/gefad.848086>
- American Nurses Association (ANA). (2015). *Nurses and environmental health*. <https://www.nursingworld.org/practice-policy/nursing-excellence/official-position-statements/id/nurses-and-environmental-health/>
- Anâker, A., & Elf, M. (2014). Sustainability in nursing: A concept analysis. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 28(2), 381–389. <https://doi.org/10.1111/scs.12121>
- Anâker, A., Nilsson, M., Holmner, Å., & Elf, M. (2015). Nurses' perceptions of climate and environmental issues: A qualitative study. *Journal of Advanced Nursing*, 71(8), 1883–1891. <https://doi.org/10.1111/jan.12655>
- Bahar, Z., & Koç, Z. (2019). Sürdürülebilir kalkınma için çevreye duyarlı hemşirelik. *Uluslararası Toplum ve Aile Çalışmaları Dergisi*, 4(2), 145–158. <https://doi.org/10.26466/opus.607842>
- Baytaş, B. (2023). Sağlık hizmetlerinde sürdürülebilirlik ve hemşireliğin rolü. *Sağlık ve Toplum*, 33(2), 45–54.
- Butterfield, P. (2002). Environmental health: An emerging area of nursing practice. *Nursing Outlook*, 50(1), 33–38. <https://doi.org/10.1067/mno.2002.120895>
- Cascades. (n.d.). *Sustainable health systems: A vision for the future*. <https://cascadescanada.ca>
- Demir, M., & Yıldız, H. (2022). Hemşirelerin çevre bilinci ve sürdürülebilirlik uygulamaları. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 13(1), 65–72.
- Dossey, B. M. (2010). *Florence Nightingale: Mystic, visionary, healer*. Springer.
- Erdoğan, S., & Nahcivan, N. (2017). *Hemşirelikte araştırma: Süreç, uygulama ve kritik*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- European Commission. (2019). *The European Green Deal*. https://ec.europa.eu/info/publications/communication-european-green-deal_en
- Florence Nightingale Foundation. (2020). *Sustainable healthcare: The nurse's role*. <https://florence-nightingale-foundation.org.uk>
- Foster, J. (2022). Nurses as leaders in sustainable healthcare systems. *Canadian Journal of Nursing Leadership*, 35(1), 12–20.
- Green Deal – Netherlands. (2022). *Green deal on sustainable healthcare*. Dutch Ministry of Health.
- GKV-Spitzenverband. (2024). *Climate-neutral healthcare system in Germany*. GKV.

- Gökler, R. (2022). Yeşil hemşirelik uygulamaları ve etik sorumluluk. *Hemşirelikte Etik Dergisi*, 9(2), 88–95.
- Güzelkokar, E., & Gelişen, Ö. (2019). Hemşirelerin çevre sağlığı farkındalık düzeylerinin değerlendirilmesi. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 21(3), 134–142.
- Health Care Without Harm, & Arup. (2019). *Health care's climate footprint*. HCWH.
- Health Care Without Harm, & Arup. (2021). *Global roadmap for healthcare decarbonization*. HCWH.
- Hendry, C. (2022). *Environmental sustainability in healthcare*. Routledge
- Hendry, C. (2025). *Green nursing and sustainable healthcare systems*. Routledge.
- International Council of Nurses (ICN). (2021). *Nurses, climate change and health: A call to action*. https://www.icn.ch/system/files/documents/2021-09/ICN_Climate-Change-Report_EN.pdf International Council of Nurses. (2023). *Nurses, climate change and health*. ICN.
- Jun Ho, L., Kim, S., & Park, J. (2021). Green nursing education and hospital sustainability in South Korea. *Asian Nursing Research*, 15(4), 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2021.09.002>
- Kara, H., & Ak, S. (2025). Türkiye’de sağlık kurumlarında tıbbi atık yönetimi uygulamaları. *Sağlık Yönetimi Dergisi*, 17(1), 66–78.
- Kaya, N., & Şenyuva, E. (2018). Sağlık bakımında çevresel sürdürülebilirlik ve hemşirelik. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*, 26(3), 205–212.
- Kaya, N. (2020). Hemşirelerin çevresel tutumları: Bir değerlendirme. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 36(2), 98–105.
- Lenzen, M., Malik, A., Li, M., Fry, J., Weisz, H., & Pichler, P. P. (2020). The environmental footprint of health care: A global assessment. *The Lancet Planetary Health*, 4(7), e271–e279. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(20\)30121-2](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(20)30121-2)
- Melekoğlu, G. (2023). Sağlık hizmetlerinde sürdürülebilirlik: Hemşirelikte yeşil dönüşüm. *Journal of Health and Nursing Research*, 5(1), 1–10.
- NHS. (2023). *Delivering a net zero national health service*. National Health Service.
- Nightingale, F. (1969). *Notes on nursing: What it is, and what it is not*. Dover. (Original work published 1860)
- OECD. (2024). *Climate change and health systems resilience*. OECD Publishing.
- Park, J., & Lim, S. (2011). Eco-friendly hospital practices and nursing roles. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 41(3), 395–403.

- Richie, C. (2021). *Green ethics and nursing practice*. Springer.
- Richie, C. (2025). *Green nursing: Ethics, leadership and sustainability*. Springer.
- Sağlık Bakanlığı. (2022). *Türkiye sağlıkta sürdürülebilirlik raporu*. <https://www.saglik.gov.tr>
- Sağlık Bakanlığı. (2024). *Sağlıkta sürdürülebilirlik raporu*. T.C. Sağlık Bakanlığı. <https://www.saglik.gov.tr>
- Sherman, J. D., Thiel, C., MacNeill, A., Eckelman, M., Dubrow, R., Hopf, H., & Lagasse, R. (2021). The green print: Advancing environmental sustainability in healthcare. *Anesthesia & Analgesia*, 132(2), 489–501. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005298>
- The Lancet Digital Health. (2023). Climate change and digital health systems. *The Lancet Digital Health*, 5(4), e189–e190. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(23\)00045-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(23)00045-3)
- World Health Organization. (2017). *Health and the environment: Addressing the health impact of air pollution*. WHO.
- World Health Organization (WHO). (2020). *Climate change and health*. WHO.
- World Health Organization (WHO). (2022). *Sustainability in health care: Guidelines and strategies*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040280>
- World Health Organization (WHO). (2024). *Health systems and climate resilience*. WHO.
- Yoon, J., Lee, H., & Choi, M. (2022). Green hospital certification and nursing practice in South Korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(8), 4556. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084556>

BÖLÜM 10

KONJENİTAL GLOKOM

Serek TEKİN¹

¹ Doç. Dr. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi ORCID: 0000-0002-6660-8313

Konjenital glokom, ön kamara açısının gelişimsel bir anomalisine sekonder olarak göz içi sıvısının (aköz hümör) dışı akımının engellenmesi sonucu, yüksek göz içi basıncı (GİB) ile seyreden, tedavi edilmediğinde kalıcı görme kaybına ve körlüğe yol açabilen ciddi bir pediatrik göz hastalığıdır. Patolojinin kaynağı, aköz drenajı sağlayan yapılardaki (trabeküler ağ ve Schlemm kanalı) gelişimsel defektlerdir. Hastalığın insidansı populasyonlar arasında değişiklik göstermekle birlikte, yaklaşık olarak 10.000 canlı doğumda 1 görülür ve akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda bu oran artabilir. Oküler yapıların intrauterin dönemden itibaren yüksek basınca maruz kalması, özellikle kornea ve optik diskte hızlı ve geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Bu nedenle, erken tanı ve acil müdahale, görsel fonksiyonun korunması açısından hayati önem taşımaktadır (1,2).

Bu kitap bölümünün amacı, tıp fakültesi son sınıf öğrencileri ve göz hastalıkları asistanları için konjenital glokomun patogenezi, klinik bulguları, tanı yöntemleri ve güncel tedavi seçeneklerini kapsamlı bir şekilde sunmaktır.

Sınıflandırma ve Epidemiyoloji:

Konjenital glokom, başlıca iki kategoride incelenir: primer konjenital glokom ve sekonder konjenital glokom.

Tür Alt Sınıflandırma Tanım ve Özellikler

Primer Konjenital Glokom (PKG):

Yenidoğan Başlangıçlı: Doğum-1 ay arası teşhis

İnfantil Başlangıçlı: 1-36 ay arası teşhis (en sık görülen form)

Jüvenil Başlangıçlı: 3 yaş sonrası teşhis: Altta yatan başka bir göz veya sistemik hastalık olmaksızın, açılı yapısındaki izole gelişimsel defekte (trabeküler disgenezi) bağlıdır (3,4).

Sekonder Konjenital Glokom- Göz içi sıvı akışını engelleyen başka bir göz anomalisi (Aniridi, Peters anomalisi gibi) veya sistemik sendromun (Axenfeld-Rieger, Sturge-Weber gibi) bir parçası olarak ortaya çıkar.

PKG, kızlara kıyasla erkekleri daha sık etkiler ve genellikle bilateral seyreder, ancak unilateral de olabilir. Olguların yaklaşık %10-40'ı ailesel geçiş gösterir ve otozomal resesif kalıtım paterni ile aktarılır.

PATOGENEZ VE GENETİK

Konjenital glokomun patofizyolojisinin merkezinde trabeküler disgenez yer alır. Bu durum, trabeküler ağın ve Schlemm kanalının embriyolojik gelişimindeki bir bozukluk sonucu, aköz hümanın gözden yeterince uzaklaştırılamaması ve buna bağlı olarak GİB'nin yükselmesidir. Günümüze kadar PKG ile ilişkili olduğu düşünülen dört ana genetik lokus tanımlanmıştır:

1. GLC3A (2p21 kromozomu): Bu lokusta bulunan CYP1B1 geni, PKG ile en sık ilişkilendirilen genidir. Sitokrom P450 ailesinden bir enzim kodlar ve ön kamara gelişiminde kritik bir role sahiptir.
2. GLC3B (1p36 kromozomu): Bu bölgede henüz kesin bir gen tanımlanmamış olsa da, ANGPTL7 (angiopoietin-like factor 7) aday bir gen olarak öne sürülmüştür.
3. GLC3C ve GLC3D (14q24 kromozomu): GLC3D lokusunun LTBP2 (latent transforming growth factor-beta binding protein 2) geni ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.
4. TEK (Tie2) Geni: Anjiyopoietin reseptörü olan bu genin mutasyonlarının, otozomal dominant geçişli PKG formlarından sorumlu olabildiği bildirilmiştir.

Bu genetik bozukluklar, trabeküler ağ ve Schlemm kanalının normal gelişimini bozarak hastalığın ortaya çıkmasına neden olur (3,5).

KLİNİK BULGULAR VE TANI

Pediyatrik glokomun klinik bulguları, yüksek GİB'nin yumuşak ve esnek olan infant gözünde yarattığı etkilerle ilişkilidir. Ebeveynlerin fark edebileceği başlıca belirtiler şunlardır:

- Fotofobi (Işığa hassasiyet): Yüksek basıncın kornea epitelinde hasar oluşturmaya bağlı en erken ve en sık görülen belirtidir.
- Aşırı göz yaşarması: Korneal irritasyonun bir sonucudur.
- Blefarospazm (Gözleri kısma/sık kırpma): Işık hassasiyeti ile ilişkili bir bulgudur.
- Bebekte huzursuzluk, emmeme, gece uykularında düzensizlik
- Korneada bulanıklık: Yüksek basınç nedeniyle kornea ödemi gelişmesi sonucu oluşur. Göz bebeği siyah yerine gri-beyaz görünebilir.

· Büyük göz (Bufalmi): Yüksek basınca maruz kalan infant gözünün sklerası esnek olduğu için korneanın normalden büyük görünmesidir. Normal kornea çapları yenidoğanlarda 9,5 ile 10,5 mm arasında iken bu hastalarda 13 mm'nin üzerindedir (6,7).

Hekim muayenesinde saptanan objektif bulgular ise şunlardır:

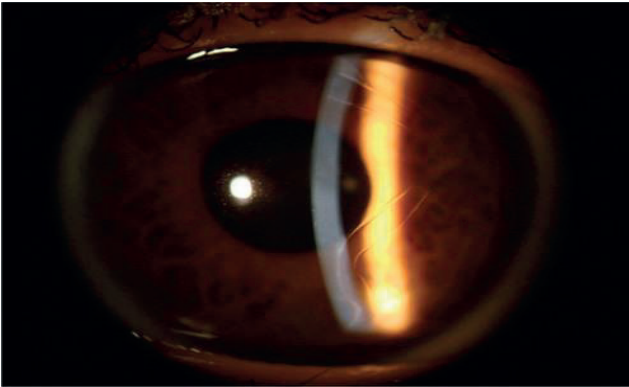
· Korneal çap artışı: Yaşına göre normal kornea çapından daha geniş olması (Yenidoğanda >11 mm).

Şekil 1: Megalokornea



· Haab çizgileri: Korneanın Descemet membranında yırtıklara bağlı olarak gelişen, yatay veya konsantrik çizgilenmelerdir. Tanı koydurucu önemli bir bulgudur.

Şekil 2: Haab çizgileri



· Kornea ödemi: Kornea kalınlığında artış ve saydamlık kaybı.

Şekil 3: Kornea ödemi



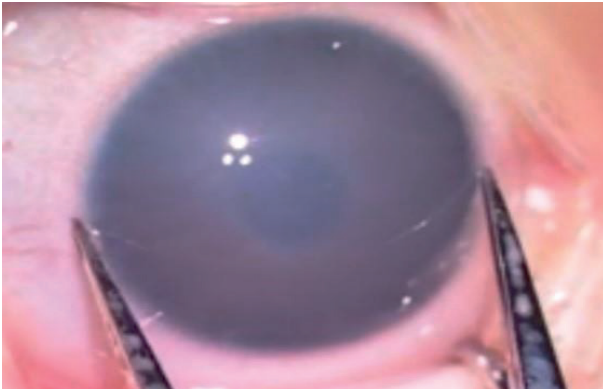
- Ön kamara derinliğinde artış.
- Optik diskte glokomatöz hasar: Çocuklarda değerlendirmesi zor olsa da, ileri evrelerde diskte solukluk ve çukurlaşma gözlenir.

TANI YÖNTEMLERİ

Pediyatrik glokom tanısı, özellikle kooperasyonun kısıtlı olduğu bebek ve küçük çocuklarda zorlu olabilir. Tanı genellikle sedasyon veya genel anestezi altında yapılan kapsamlı bir göz muayenesi ile konur. Bu muayenenin bileşenleri şunlardır:

- Göz İçi Basıncı Ölçümü (Tonometri): Infant gözü daha yumuşak olduğu için normal GİB değerleri yetişkinlerden daha düşüktür. Ölçümler yaşa göre yorumlanmalıdır.
- Kornea Çapı Ölçümü (Korneal horizontal diameter): Megalokornea varlığını değerlendirmek için.

Şekil 4: Kornea çapı ölçümü



- Biyomikroskopi: Kornea ödemi, Haab çizgileri ve ön kamara derinliğinin değerlendirilmesi.
- Gonyoskopi: Tanıda altın standart yöntemdir. Ön kamara açısının direkt olarak incelenmesini sağlar ve trabeküler disgenезinin karakteristik görünümünü (şeffaf, homojen, yüksek iris insersiyonu) ortaya koyar.

· Optik Sinir Başı Değerlendirmesi: Disk çukurlaşmasının (cup/disk oranı) değerlendirilmesi. İlerleyici çukurlaşma, glokomatöz hasarın en önemli göstergesidir.

· Pakimetri: Kornea kalınlık ölçümü.

· Görme Keskinliği Değerlendirmesi: Yaşa uygun yöntemlerle (Teller keskinlik kartları vb.) yapılır. Yüksek göz numaralarına (özellikle miyopi) bağlı ambliyopi riski yüksektir (8,9).

Amerikan Optometri Derneği (AOA), tüm çocukların 6-12 aylık, 3-5 yaş arası, birinci sınıftan önce ve ikinci sınıftan itibaren yılda bir kez rutin göz muayenesinden geçirilmesini önermektedir.

TEDAVİ

Konjenital glokomun kesin tedavisi cerrahidir. İlaç tedavisi, cerrahi öncesi GİB'i düşürmek veya cerrahiye rağmen kontrol altına alınamayan olgularda yardımcı olarak kullanılır. Tedavinin temel amacı, GİB'i optik sinir hasarını engelleyecek güvenli bir seviyeye düşürerek görme potansiyelini korumak ve miyopi ile ambliyopi gibi komplikasyonların gelişimini önlemektir (10).

Cerrahi Tedavi Seçenekleri

Açı Cerrahisi (Trabeküler Ağa Yönelik Girişimler): PKG tedavisinde birinci basamak cerrahilerdir.

1. Gonyotomi: Temel prensip, gonyoskop kılavuzluğunda trabeküler ağın cerrahi olarak insizyonudur. Schlemm kanalının patent olduğu varsayılan hastalarda tercih edilir. Kornea ödemi olmayan hastalarda yapılacak ilk cerrahi tedavi yöntemidir. Goniotomi, gonioskopik bir lens (örn. Swan-Jacob goniolens) ile doğrudan görüntüleme altında, trabekulumun bir bıçak kullanılarak kesilmesinden oluşur. Ön kamara açısının yeterli bir şekilde görüntülenmesi esastır; bu nedenle kornea ödemsiz olmalıdır. Cerrahi teknik şu adımlardan oluşur: Gonyotomi bıçağı ile, korneoskleral birleşim yerinin yaklaşık 1 mm iç tarafından periferik korneadan ön kamaraya girilir; ön kamaraya girdikten sonra bıçak, irise paralel olarak, göz bebeğinden uzağa, trabekulumu doğru yönlendirilir; bıçağın ucu trabekulumun ortasının hafifçe önüne yerleştirilir ve bıçağın çevresel hareketiyle kesilmeden önce trabekulumu çökerttiği görülebilir. Kesi ilerledikçe, bıçağın arkasında beyaz bir çizgi gelişir, iris arkaya doğru düşer ve açı derinleşir. Asistanın göz bebeğini döndürmesiyle yaklaşık 4-6 saatlik ağ örgüsü eksize edilebilir.

Goniotomi ameliyatının bildirilen sonuçları, infantil glokomda %80'lik bir başarı oranı göstermektedir.

Şekil 5: Gonyotomi



2. Trabekülotomi ab externo: Daha yaygın kullanılan bir yöntemdir. Skleradan yapılan bir kesi ile Schlemm kanalına ulaşılır ve özel bir prob (trabekülotom) kanal içinden ilerletilerek trabeküler ağ yırtılır. Direkt olarak disgenetik bölgeye müdahale edilir.

Trabekülotomi, goniotomiye göre birçok avantaja sahiptir. Kornea bulanık olsa bile yapılabilir, Schlemm kanalının iç duvarının ve trabekulumun anatomik hassasiyetle yırtılmasını sağlar, gontotomiden farklı olarak ön kamaraya keskin aletlerin yerleştirilmesi gerekmez ve gonyotomi lensinin görüşüne uyum sağlamaya gerek kalmadan standart mikrocerrahi teknikle yapılabilir. İşlem esas olarak forniks tabanlı veya limbus tabanlı bir konjonktival flep oluşturulmasını, üçgen veya dikdörtgen bir yüzeysel skleral flep oluşturulmasını, ön tarafta mavimsi gri bölgenin ve arka tarafta beyaz skleral bölgenin birleşim noktasından kesi yapılarak Schlemm kanalının çatısının kaldırılmasını, ardından her iki tarafa metal trabekülotomun yerleştirilmesini ve Schlemm kanalının iç duvarını yırttıktan sonra AC'ye girilmesini, ardından skleral flebin 10-0 naylonla ve konjonktival flebin 8-0 Vicryl suture ile dikilmesini içerir. Birkaç çalışma, ilk işlem olarak trabekülotominin goniotomiye göre daha yüksek bir başarı oranına sahip olduğunu bildirmiştir, ancak bazı çalışmalar bunların eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir (1,2,11)

Şekil 6: Trabekülotomi



3. Viskokanaloplasti (Viskogonyotomi/Viskotrabekülotomi): Gonyotomi veya trabekülotomi işlemi sırasında viskoelastik bir maddenin Schlemm kanalına enjekte edilmesidir. Bu madde kanalın genişlemesine ve drenajın artmasına yardımcı olur.

Filtre Eden Cerrahiler:

Trabekülektomi (+ Antifibrotik Ajanlar): Açık cerrahilerinin başarısız olduğu ileri olgularda tercih edilir. Skleral flep altında bir fistül yoluyla aköz hümörün subkonjonktival aralığa drenajı sağlanır. Pediyatrik hastalarda yoğun skar dokusu oluşumu nedeniyle başarı oranı düşüktür, bu nedenle Mitomisin-C gibi antifibrotik ajanlarla kombine edilmesi gerekir.

Refrakter primer infantil glokom vakalarında bir veya daha fazla açık prosedürü (ve ilaç) GİB kontrolünü sağlamada başarısız olduğunda, genellikle filtreleme cerrahisi uygulanır. Çocuklarda glokom filtrasyon cerrahisinin çoğu standart olarak limbus tabanlı konjonktival flep kullanılarak gerçekleştirilse de, birçok cerrah artık hem bebeklerde hem de çocuklarda forniks tabanlı flepleri savunmaktadır.

İntraoperatif mitomisin-C (MMC) kullanımı, bu prosedürün başarısını bir miktar artırmış olsa da, önemli ve henüz ölçülememiş riskler içermektedir.

Drenaj İmplantları (Seton Cerrahisi):

Glokom Drenaj Cihazları (Ahmed, Baerveldt vb.): Trabekülektomi başarısız olan veya kötü prognozlu (örneğin, konjenital katarakt cerrahisi sonrası glokom) olgularda etkili bir seçenektir. Bu cihazlar, bir tüp aracılığıyla aköz hümörü gözün arka kısmındaki subtenon aralığa drene eder.

Siklostrüktif İşlemler:

· Lazer veya Krioterapi ile Siliyer Cisim Ablasyonu: Diğer tüm cerrahi seçeneklerin tükendiği, refrakter olgularda son çare olarak düşünülmelidir. Siliyer cisim epitelini tahrip ederek aköz hümeür üretimini azaltmayı hedefler. Görme kaybı, flegmona ve hipotoni gibi ciddi komplikasyon riskleri yüksektir.

Medikal Tedavi

Cerrahi öncesi kornea ödemi azaltmak veya cerrahi sonrası GİB'yi optimize etmek için topikal glokom ilaçları kullanılabilir. Karbonik anhidraz inhibitörleri, beta blokörler ve prostaglandin analogları tercih edilen ajanlardır. Ancak, sistemik yan etkilere (özellikle beta blokörlere bağlı bronkospazm ve bradikardi) karşı dikkatli olunmalıdır. Unutulmamalıdır ki, medikal tedavi altta yatan anatomik problemi çözmez ve sadece cerrahinin bir tamamlayıcısıdır.

PROGNOZ VE TAKİP

Konjenital glokom, ömür boyu takip gerektiren kronik bir hastalıktır. Cerrahi başarılı olsa bile, hastalar GİB kontrolü, refraksiyon kusurları (özellikle miyopi) ve ambliyopi açısından düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Erken teşhis ve zamanında yapılan cerrahi müdahale ile hastaların önemli bir kısmında iyi bir görme keskinliği sağlanabilir. Ancak, tanıda gecikme, tekrarlayan cerrahilere rağmen GİB kontrolünün sağlanamaması ve ambliyopi, kalıcı görme kaybının başlıca nedenleridir. Bu nedenle hastalar sık aralıklarla takip edilmeli, GİB ölçümü çocuklarda zor olduğundan gerekirse genel anestezi altında yapılmalıdır. Refraksiyon kusurları açısından gözün ön arka çapları ve skiyaskopisi dikkatli yapılmalıdır. Görme keskinliği erken dönemlerde alınmaya çalışılmalıdır.

SONUÇ

Konjenital glokom, pediatrik oftalmolojinin acil ve zorlu hastalıklarından biridir. Ebeveynlerin fotofobi, aşırı sulanma ve büyük göz gibi erken belirtileri fark etmesi ve hekimlerin de şüpheli olarak erken tanı koyması kritik öneme sahiptir. Patogenezdeki genetik faktörler giderek daha iyi anlaşılmakta olsa da, tedavinin temelini hala cerrahi oluşturmaktadır. Açı cerrahileri birinci basamakta oldukça etkili olabilirken, refrakter olgularda drenaj implantları ve siklostrüktif işlemler gibi daha invaziv yöntemlere başvurulabilir. Multidisipliner bir yaklaşımla (pediatrik oftalmolog, glokom uzmanı, ortoptist) yürütülen uzun süreli takip, görme potansiyelini en üst düzeye çıkarmak için esastır

KAYNAKLAR

1. All About Vision. "Doğuştan Glokom: Nedenleri, belirtileri ve tedavisi". (Erişim Tarihi: 2025). <https://www.allaboutvision.com/tr/kosullar/glokom/konjenital-glokom/>
2. Türkiye Klinikleri. "Konjenital Glokom ve Güncel Tedavi". Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics. 2018;11(1):91-6. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-konjenital-glokom-ve-guncel-tedavi-81557.html>
3. Türk Oftalmoloji Derneği. "Primer Konjenital Glokom Genetiği ve Cerrahi Seçeneklerinde Güncel Bilgiler". Turk J Ophthalmol. 2019;49(6):347-355. <https://qa.ofthalmoloji.org/tr/makaleler/primer-konjenital-glokom-genetigi-ve-cerrahi-seceneklerinde-guncel-bilgiler/doi/tjo.galenos.2019.28828>
4. Mandal AK, Chakrabarti D, Gothwal VK. Approach to primary congenital glaucoma: A perspective. Taiwan J Ophthalmol. 2023 Oct 19;13(4):451-460. doi: 10.4103/tjo.TJO-D-23-00104. PMID: 38249492; PMCID: PMC10798405.
5. Mandal AK. Current concepts in the diagnosis and management of developmental glaucomas. Indian J Ophthalmol 1993;41:51-70.
6. deLuise VP, Anderson DR. Primary infantile glaucoma (congenital glaucoma). Surv Ophthalmol 1983;28:1-19.
7. Mandal AK, Chakrabarti D. Update on congenital glaucoma. Indian J Ophthalmol 2011;59 Suppl: S148-57.
- 8- Karaconji T, Zagora S, Grigg JR. Approach to childhood glaucoma: A review. Clin Exp Ophthalmol. 2022 Mar;50(2):232-246. doi: 10.1111/ceo.14039. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35023613.
- 9- Pedersen KB, Kappelgaard P, Kessel L, Sandfeld L, Zibbrandtsen N, Bach-Holm D. Primary congenital glaucoma in Denmark, 1977-2016. Acta Ophthalmol. 2020 Mar;98(2):182-189. doi: 10.1111/aos.14207. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31663689.
- 10- Grehn F. New horizons in congenital glaucoma surgery. Acta Ophthalmol. 2018 Feb;96(1):7-8. doi: 10.1111/aos.13589. PMID: 29356367.
- 11- Haddad A, Ait Boujmia OK, El Maaloum L, Dehbi H. Meta-analysis of *CYP11B1* gene mutations in primary congenital glaucoma patients. Eur J Ophthalmol. 2021 Nov;31(6):2796-2807. doi: 10.1177/11206721211016308. Epub 2021 May 21. Erratum in: Eur J Ophthalmol. 2024 Jul;34(4):NP71-NP72. doi: 10.1177/11206721231156301. PMID: 34020567.

BÖLÜM 11

PEDİATRİK HASTA GRUBUNDA TIBBİ MALPRAKTİS

Selçuk YAZICI¹

¹ Doç. Dr., Bezmialem Vakıf üniversitesi Hastanesi, Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul ORCID NO: 0000-0002-6526-9460

1. Pediatrik Tıbbi Malpraktis

Malpraktis kelime olarak özensiz veya yanlış uygulama, kötü hareket, ihmal veya suiistimal, yolsuzluk, görevi kötüye kullanma gibi anlamları olan ve genel olarak Türkçede karşılığı hatalı uygulama olarak belirtilen ifadedir. Hukuk literatüründe malpraktis durumları çoğunlukla haksız filler başlığı altında incelenmektedir[1]. Tıbbi malpraktis 1992 yılında 'Doktorun hastanın durumunun tedavisi için standart bakım hizmetine uymaması veya hastanın yaralanmasının doğrudan nedeni olan hastaya bakım sağlama konusundaki beceri eksikliği veya ihmali' olarak tanımlanmıştır[2]. Bir sağlık çalışanı hastasına gerekli bakımı sağlamadığında, ihmalkar olarak kabul edilebilir ve yasal olarak sorumlu tutulabilir.

İspat yükümlülüğü hastaya veya davacıya aittir [3].

Genel olarak bir fiilin tıbbi malpraktis olarak değerlendirilebilmesi için dört şarta gereksinim vardır; 1) sanığın hastaya karşı bir görevinin olması, 2) görevin "makul derecede ihtiyatlı" davranılmayarak ihlal edilmesi 3) hasar ile sonuç arasında illiyet (nedensellik) bulunması ve 4) hasarın ölçülebilir bir zarara yol açmış olması[1][3].

Pediyatrik yaş grubunda tıbbi malpraktis iddiaları ile ilgili yayınlar azdır ve çoğu ABD 'de yapılmıştır. Bunun nedeni ABD'de tıbbi malpraktis iddiaları ile ilgili kayıtların resmi bir veri tabanında tutulmasına erken başlanmasıdır. ABD Kongresi, 1986 yılında sonuçlanmış tıbbi malpraktis iddialarının kaydedildiği merkezi bir veri tabanı olarak hizmet etmek üzere Ulusal Pratisyen Veri Bankası'nı National Practitioner Data Bank (NPDB) oluşturmuştur[4]. Bu veri tabanında sonuçlanmış veriler kaydedildiği için halen devam eden tıbbi malpraktis davalarına ulaşmak mümkün değildir.

Çocuk hastalarla ilgili malpraktis davalarında sıklıkla erişkinlerden daha yüksek tazminatlar çıkabilmektedir ve bu durum hastanın ömür beklentisinin daha uzun olması ile izah edilmektedir[5]. Ancak son yıllardaki yayınlar, pediatri alanında tazminata mahkum olma oranlarının yıllar içinde azalma eğiliminde olduğunu göstermektedir[4].

Çocuklardaki tıbbi yanlış uygulamaların yetişkinlere göre daha yüksek oranlara ölümle sonuçlandığı ve tıbbi hatalardan muzdarip çocukların hastanede yatış sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir[6].

Zararlar, tıbbi harcamalar, ekipman, evde bakım ve kaybedilen ücretler gibi ekonomik maliyetlerin yanı sıra ağrı ve ıstırap, duygusal sıkıntı ve ebeveyn-çocuk ilişkisinin kaybı gibi ekonomik olmayan maliyetleri de içerebilir[3].

Yasa yapıcılar, artan bilimsel verilerin ışığında hem hastalar hem de sağlık çalışanları için en uygun, tıbbi malpraktis uygulamalarını en aza indiren hekimin defansif tıp uygulamasına yönelmesine neden olmayacak sistemler geliştirmeye çalışmaktadır.

Pediyatrik vakalarda tıbbi malpraktis oranları ile ilgili elimizde kesin veriler yoktur. Çeşitli çalışmalarda oldukça farklı oranlar bildirilmektedir. ABD’de hekimlerin yıllık yaklaşık %7.4 oranında tıbbi malpraktis iddiasıyla karşılaştıkları, pediatri hekimlerinin ise yıllık yaklaşık %3.1 (2013) oranında tıbbi malpraktis iddiası ile karşılaştıkları bildirilmiştir[5][7]. Bir diğer çalışmada oran %2.97 (2007) olarak bildirilmiş ve pediatristlerin şikayet edilme sıklık sırasında onuncu olduğu bildirilmiştir[8]. Japonya’da pediatristlerin yıllık olarak dava edilme oranı %0.18 (2005) olarak bildirilmiştir (Akira Ehara. Pediatrics Jun 2005, 115 (6) 1792-1793; DOI: 10.1542/peds.2005-0677). Şüphesiz bu farkların birçok nedeni vardır. Kültürel farklılıklar da bu nedenler arasındadır. Ülkemizde yapılan yayınlarda, kadere olan dini inancın, doktorlara duyulan büyük güven nedeniyle hastayı ilgilendiren konularda nihai karar hakkının doktora bırakılmasının, bürokrasi nedeniyle adalette yaşanan gecikmeler gibi nedenlerin hastanın bu tür konulardaki davranışını etkileyebileceği ifade edilmiştir[9].

İsveç’te malpraktis iddiaları idari olarak ele alınır ve bağımsız bir doktor incelemesi tıbbi hatadan kaynaklanan hasta yaralanmasını doğrularsa tazmin edilir[10]. İsveç’te 1997-2004 yılları arasında tüm hekimlere yönelik tıbbi malpraktis iddiası ortalama %0.20 olarak bildirilmiştir[10]. En yüksek şikayet oranı el cerrahisi (%0.69), ortopedi (%0.68) ve kardiyotorasik cerrahi (%0.65) branşlarında olmuştur[10]. Bahsedilen yedi yıllık sürede pediatri hekimlerine yönelik tıbbi malpraktis iddiası ise ortalama %0.03 olmuştur[10]. Pediatri hekimleri tıbbi malpraktis iddiası açısından en son sırada yer almıştır[10]. Tazminat ödemeleri açısından da pediatri hekimleri (%49) tüm branşların ortalamasının (%49.5) biraz altında yer almışlardır[10].

2008 yılında yayınlanan ve ABD’de yayınlanmış 6 farklı çalışmadaki toplam 227 çocuk hastada tıbbi malpraktis iddialarını araştıran bir derlemede, iddialara konu olan en yaygın tanılar; 2 yaşından küçük çocuklarda menenjit, gastroenterit ve pnömoni, 3-5 yaş arası çocuklarda menenjit, bağırsak tıkanıklığı ve kemik kırıkları, 5 yaşından büyük çocuklarda

apandisit ve travma ve 12 yaşından büyük çocuklarda ise testis torsiyonu olarak bildirilmiştir[11].

Avrupa ülkelerindeki pediatrik tıbbi malpraktis iddialarına yönelik ilk çalışma oldukça yakın bir tarih olan 2010 yılında yayınlanmıştır[12]. Fransa’da 2003-2007 yılları arasında pediatri hekimlerine yönelik tıbbi malpraktis iddialarının ortalama yıllık insidansı %0,42 olarak bildirilmiştir[12]. Tıbbi malpraktis iddiaları 1 ay ile 2 yaş arasındaki çocuklarda daha sık (% 41) olup, 3-11 yaş (% 29) ve 12-18 yaş (% 30) aralığındaki oranlar birbirlerine yakındı[12]. Şikayetlerin en sık nedenleri menenjit (n= 14, %7.1) ve dehidratasyon (n= 13, %6.6) olarak ifade edilmiştir. Ardından malignite (n=13, %6.6), pnömoni (n=10, %5.1) ve apandisit (n=10, %5.1) gelmekteydi[12]. En yüksek ölüm oranları ise menenjit (%93) ve dehidratasyonda (%92) bildirilmiştir[12]. En yaygın şikayet nedenleri olarak teşhiste gecikme veya hatalar (n=106, %47) ve ilaç hataları (n=30, %13) bildirilmiştir. Teşhiste gecikme veya hatalar (n=106) detaylı incelendiğinde, malignite en sık yanlış teşhis edilen tıbbi durum olup (14), bunu menenjit (%10), pnömoni (%9), testis torsiyonu (%7) ve apandisit (%7) izlemiştir[12]. Ölüm veya ağır yaralanma 2 yaşından küçük çocuklarda (% 52) büyük çocuklara göre (% 35) daha sık saptanmıştır[12]. Bu çalışmaya yenidoğan dönemindeki vakalar (n=70, %23) dahil edilmemiştir[12]. Yenidoğan dönemindeki vakalar eklendiğinde ise pediatristlere yönelik tıbbi malpraktis iddialarının ortalama yıllık insidansının %0,8’e yükseldiği ifade edilmiştir[8].

İtalya’da çocuk doktorlarının yıllık dava edilme oranı %2,84 olarak (2012) bildirilmiştir[13].

ABD tıbbi yanlış uygulama sistemi haksız fiil yasasına dayanır[12]. Fransız tıbbi yanlış uygulama sistemi ise, hastaların kendi bölgelerinin hükümeti tarafından atanan ve bir kusur olup olmadığını belirlemekten sorumlu olan inceleme kuruluna talepte bulunmaları esasına göre işlemektedir[12].

Tıbbi malpraktis iddialarında genellikle hekimler suçlanmakla birlikte yardımcı sağlık çalışanlarının da suçlanabildiğini bildiren yayınlar vardır[14].

Pediatrik tıbbi malpraktis iddialarındaki 28 yıllık süreçte oluşan (1987-2015) eğilimleri inceleyen bir çalışmada (ABD, 2020), belirli yan dallarda uzman olma (neonatoloji, pediatrik yoğun bakım, pediatrik acil tıp), hekimin erkek olması, daha uzun meslek hayatı olması ve haftalık daha fazla çalışma saati daha çok tıbbi malpraktis iddiası ile ilişkili

bulunmuştur[15]. Aynı inceleme, meslek yaşamı boyunca en az bir kez tıbbi malpraktis iddiası veya davası ile karşılaşan çocuk doktorlarının oranının 1990'da %33'ten 2015'te %21'e düştüğünü, oranda %36'lık bir düşüş olduğunu göstermiştir[15].

Ülkemizde ve genel olarak dünyada tıbbi malpraktis iddialarının bilimsel olarak incelenbilmesinde ciddi sıkıntılar vardır. Bu durumun, tıbbi malpraktis vakalarının paylaşıldığı yaygın resmi veri tabanlarının olmaması, bazı veri tabanlarında sadece gönüllülük esasına dayalı paylaşımların olması ve toplam vakaların sadece küçük bir kısmının paylaşılması, bazı dosyalarda gizlilik kararı olması gibi pek çok nedeni vardır. ABD'de US Department of Health & Human Services bünyesinde National Practitioner Data Bank (NPDB) veri tabanı ve Westlaw Database (bildirim isteğe bağlı) veri tabanı [16] gibi uygulamalar olsa da tüm davalar dikkate alındığında son derece kısıtlı bilgiye ulaşılabildiği bildirilmiştir. Sigorta şirketlerinin bünyesinde yer alan Physician Insurers Association of America (PIAA) database gibi özel veri tabanları da mevcuttur[17]. Bu veri tabanında da bildirim isteğe bağlıdır. Ülkemizde ise bu konuda erişilebilecek herhangi bir resmi veri tabanı yoktur.

ABD'de 2001 tarihli bir araştırmada pediatristlerin %26'sı en az bir kez tıbbi malpraktis iddiasıyla karşılaştıklarını ve görülen davalarda mahkemenin %3 oranında iddia tarafı lehine sonuçlandığını bildirmişlerdir[8].

Pedaitrik tıbbi malpraktis ile ilgili yayınlanmış verilerin çoğu acil tıp, çocuk radyoloji ve neonatoloji ile ilgilidir[8]. Diğer yan dallar ile ilgili yayınlar halen kısıtlı sayıdadır.

Unutulmamalıdır ki, tüm tıbbi malpraktis vakaları, sağlık çalışanı lehine bir kararla sonuçlananlar dahi, hem duygusal hem de maddi olarak (savunma masrafları vb.) büyük maliyetlere neden olmaktadır[13].

Yenidoğan Dönemi

Yenidoğan yoğun bakımında izlenen hastalar, özellikle preterm bebekler sıklıkla ağır hasta olup gebelik haftaları nedeniyle dış etkenlere karşı çok hassastırlar ve bu bebekler genellikle yoğun, uzamış ve komplike tedavilere maruz kalan hastalardır.

Neonatal dönem tıbbi malpraktis davaları açısından yüksek riskli bir dönemdir. 2009 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada 167 çocuk hastadan 24'ünde konjenital anomaliler şikayet nedeni olurken, sadece 7 hastada prematürite ile ilişkili problemler (respiratuar distres, gastrointestinal problemler) başvuru nedeni olarak bildirilmiştir[13]. Ancak zaman içinde

prematüre bakımının oldukça ilerlemesi, yardımcı üreme tekniklerinin artması, gestasyon haftalarında olan düşmeler gibi nedenler tıbbi malpraktis iddialarının artmasına neden olmuştur. Perinatal komplikasyonların ve ölü doğumların sık olması nedeniyle hekimlerle birlikte hemşireler ve ebeler gibi yardımcı sağlık personelinin de sıklıkla tıbbi malpraktis iddiasıyla karşılaşabildiği ifade edilmiştir[14]. Ülkemizde 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada ebeler ile ilgili şikayet oranı %7.2 olarak bildirilmiştir[14].

Ülkemizde yan dal uzmanlık sınavının 2007 yılında başladığını ve bu tarihten sonra yan dal uzmanlarının sayısında hızlı bir artış olduğunu dikkate alırsak ülkemiz açısından yenidoğan alanında henüz yeterli sayıda yayın olmadığı anlaşılmaktadır.

Avrupada yenidoğan dönemi ile ilgili tıbbi malpraktis vakalarını inceleyen ilk çalışma 2012 yılında İtalya’da yayınlanmıştır[13]. Bu çalışmada, 2005-2010 yılları arasında toplam 191 yenidoğan hakkındaki, tıbbi malpraktis iddialarını (107 ölüm, 84 kalıcı hasar) kapsayan veriler değerlendirilmiştir[13]. Tıbbi malpraktis şikayetleri, doğumhane (n= 77; %38,74), servis bakımı (n= 72; %37,69), yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) (n= 42; %21,98) ve hasta nakil sistemi (n=3; %1,57) ile ilgili olarak sınıflandırılmıştır[13]. 107 ölüm vakasının 23’ü ölü doğum olup, 31’de ölüm doğumhanede, 26’sında YYBÜ’de, 25’inde servis bakımında, 2’sinde ise hasta nakli sırasında gerçekleşmiştir[13]. YYBÜ’de gerçekleşen ölümlerde (n=26) en sık şikayet nedeni solunumsal problemler (%30.7), anoksi (%11.5), enfeksiyon (%7.6), kardiyak nedenler (%7.6), gastrointestinal nedenler (%3.8) olurken ölümlerin %19.2’sinde sebep net olarak belirtilememiştir[13]. YYBÜ’de gerçekleşen kalıcı hasar (n=16) nedeniyle gerçekleşen şikayetlerde en sık neden görme ve işitme problemleri (%37.5), nörolojik hasarlar (%25), enfeksiyonlar (%6.6) olmuştur[13]. Bu hastaların %12,5’inde neden net olarak belirtilememişken, %18.1’i diğer sebepler olarak ifade edilmiştir[13]. Yenidoğan döneminde gerçekleşen ölüm ve kalıcı hasar nedeni şikayetlerde en sık şikayet konusu tanıda hata ve yetersiz tıbbi performans olarak belirtilmiştir[13]. Nörolojik hasarlanma birçok durumda, özellikle çok düşük ağırlıklı yenidoğanlarda, hastaneler ve doktorlar için tıbbi uygulama şikayetlerinin başlıca nedeni olarak bildirilmiştir[13]. Bu ve benzeri durumlar zamanla bazı ülkelerde yenidoğan servisleri içinde ayrıca neonatal nöroloji ünitelerinin kurulmasına öncülük etmiştir.

Neonatal dönemde gelişen komplikasyonların en önemli nedenlerinden biri bebeğin hipoksiye maruz kalmasıdır. Hipoksiye maruz kalınmasının gebelik döneminde, doğum sırasında veya doğum sonrası dönemde mi olduğu ayrımı genellikle net değildir ve hukuk

davalarında sıkça gündeme gelmektedir. Bu amaçla intrapartum hipoksinin tespitine yönelik hazırlanmış olan konsensüs protokollerinin [18] kullanılması ve elde edilen tetkik sonuçlarını kayıt altında tutulması büyük önem arz etmektedir.

Yenidoğan döneminin bir diğer önemli dava konusu prematüre retinopatisidir (Retinopathy of Prematurity, ROP). 2009 tarihli bir yayında 12 ROP vakasının üçte ikisinde şikayetin nedenin hastanın ROP açısından uygun merkeze yönlendirilmemesi olduğu bildirilmiştir[19]. Uygun zamanda yapılmayan müdahale tedavi açısından uygun “fırsat” döneminin kaçırılmasına neden olmaktadır. Bebekler için ROP takip ve bakımı sorumluluğunun yalnızca göz doktorunda olmadığı, özellikle çocuk hastanedeyken göz doktorunun rolünün danışmanlıktan ibaret olduğu unutulmamalıdır[19].ROP açısından önemli yanılma noktalarından birinin hastanın gestasyonel haftasına göre değil kilosuna göre hareket edilmesi olduğu bildirilmiştir[19]. ROP açısından insan hatasını mümkün olduğunca ortadan kaldırmak amacıyla çeşitli tedbirler önerilmiştir[19]. Bu amaçla başlıca öneriler şu şekildedir; güncel ROP tarama ve tedavi kılavuzlarının kullanılması, tarama süreci başladığında etkinleştirilen sistematik bir kontrol listesi oluşturulması, bir hastane ROP takip sistemi oluşturulması, takip sistemi tarafından tanımlanan hastaları takip edecek bir ROP koordinatörü belirlenmesi, taburcu olmadan önce yazılı takip randevularının planlanması, konunun uzman hekimlerin ROP muayenelerine katılan asistanları sıklıkla denetlemeleri, ayaktan hastalar için de ayrıca bir ROP takip sistemi kurulması[19]. Bebeğin hastaneden taburcu edildikten sonra farklı göz uzmanları arasında takip ve bakım transferini sağlamak için birincil sorumluluğu hastanenin üstlenmesi ve koordine etmesi yönünde öneriler de vardır.

YYBÜ’nde gerçekleşen toplam 2.124 yenidoğan ölümü ve bu hastaların 1.259’unun otopsis, çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) gerçekleşen toplam 1.063 ölüm ve bu hastaların 498’inin otopsis geriye dönük olarak incelenmiş (2015) ve tüm otopsi yapılan ölüm vakalarının %19.6’sında ana tanı hataları olduğu saptanmıştır[20]. Bu hataların %4.5’i tedaviyi değiştirebilecek potansiyel olarak ölümcül hatalar, %15.1’i ise tedaviyi değiştirmeyecek ana hatalar olarak saptanmıştır[1]. Potansiyel olarak ölümcül yanlış tanımlar çocuk yoğun bakım ünitesinde (%43 enfeksiyon, %37 vasküler nedenler) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (%62 enfeksiyon, %21 konjenital/metabolik nedenler) farklılık göstermeke bereber ana etken enfeksiyonlar olarak saptanmıştır[20]. Mevcut veriler ışığında, ÇYBÜ ölümlerinin %6,4’ünde ve YYBÜ ölümlerinin %3,7’sinde potansiyel olarak ölümcül teşhis hatalarının olduğu ifade edilmiştir[20].

ABD de 1991-2005 yılları arasında sonuçlanmış pediatrik tıbbi malpraktis davaları incelenmiş (2019) ve bir aydan küçük yaştaki çocukların tüm vakaların %49'unu oluşturduğu tespit edilmiştir[5]. 1-12 ay arası vakalar %24.8, 12 aydan büyük vakalar ise tüm davaların %26.2 sini oluşturmuştur[5]. Bu durum ortalama iki şikayetten birinin yenidoğan dönemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Zaman içinde aynı bölgede tıbbi malpraktis davalarının konularında değişiklikler olabildiği gibi, ülkeler arasında da yaygın farklılıklar görülebilmektedir. Neonatolojide en yaygın beş tıbbi dava konu başlığı şu şekilde saptanmıştır[3]; 1) Resüsitasyon, 2) Hipoksik-İskemik Ensefalopati (HIE), 3) Geç Preterm (34 hafta 0/7 gün ile 36 hafta 6/7 gün arasında doğan) Bebekler, 4) Yenidoğan Sarılığı, 5) Hasta Güvenliği.

Yenidoğan alanında zaman içinde sorumlu yenidoğan uzmanının hukuken bütün işlemlerden doğrudan sorumlu tutulması davranışından büyük ölçüde uzaklaşmış, bizzat yapmış olduğu işlemlerden sorumlu tutulması, ünitadaki diğer personelin uygulamaları açısından ise daha ziyade birim sorumlusu olarak 'denetimde ihmalkarlık' açısından yükümlü tutulması yaklaşımı benimsenmiştir[3].

YYBÜ'nde yatan hastalarda görülen ölümcül olmayan tanı hatalarını inceleyen bir çalışmada (2018) tanı hatalarının çoğunun personelin algı/kavraması ile ilgili olduğu, yaklaşık üçte birinde ise sistemsel nedenli hataların olduğu saptanmıştır[21]. Bu çalışmada tanı hatalarının önlenmesi için Safer Dx instrument gibi hata önleme kılavuzlarının geliştirilmesi ve kullanılması önerilmiştir[21].

Tanı hatalarını inceleyen yayınlar (2019) YYBÜ'deki hataların önlenmesi konusunda öncelikle tanı ve tedavi kılavuzlarının kullanılmasını, işlem kontrol listeleri oluşturulmasını, ekip çalışmasına ve ekibin eğitimine önem verilmesini, yapılacak eğitimlerde vaka temelli senaryolar kullanılmasını önermektedirler[22].

Pediatric Acil Servislerinde Tıbbi Malpraktis

Acil servis çalışanları; yoğun hasta yükü, iş yoğunluğu, başvuran hastaların hastalığının genellikle ciddi olması nedeniyle sıklıkla tıbbi malpraktis şikayetlerinin konusu olmaktadır.

Yakın tarihli, ABD'de pediatrik acil servis kaynaklı 728 davanın incelendiği ve 15 yıllık periodu kapsayan (2001-2015) bir çalışmada peditrik acil servislerindeki uygulamalar için yapılan şikayetlerde, şikayetin davaya dönüşme oranı %8 olarak bildirilmiştir[17].

Pediyatrik acil servislerin konu edildiği bir diğerk çalışmada da şikayetlerin davaya dönüşmesinde benzer bir oran (%7) bildirilmiştir[23].

Acil serviste çalışan pediatristler için en sık şikayet konuları sırasıyla arreste müdahale (kardiak veya kardiopulmoner), apandisit ve erkek genital organ hastalıkları (sıklıkla testis torsiyonu), ensefalopati ve menenjit olarak bildirilmiştir (ABD, 2013) [17][24]. Bir çalışmada (ABD, 2008) apandisit olgularında yanlış tanı oranı %27 olarak tespit edilmiştir[25]. Apandisit ile karışan en sık yanlış tanılar gastroenterit, üst solunum yolu enfeksiyonları, otit, sinüzit ve pelvik inflamatuvar hastalık olarak bildirilmiştir[25].

Çocuk acil servislerinde önceki yıllara göre ensefalopati ve menenjit şikayetlerinde azalmanın nedenlerinden biri olarak yeni aşların geliştirilmesi ve aşılama oranlarının artması bildirilmiştir (ABD, 2018)[17]. Yaş gruplarına göre bakıldığında 0-2 yaşta sırasıyla; kardiak veya kardiopulmoner arrest, akciğer hastalıkları ve menenjit şikayet konusu olmuştur[17]. 3-5 yaş aralığında sırasıyla; kardiak veya kardiopulmoner arrest, apandisit ve radius/ulna kırıkları şikayet konusu olmuştur[17]. 6-11 yaş aralığında sırasıyla; kardiak veya kardiopulmoner arrest, apandisit, kırıkların yanlış kaynaması, menejit, erkek genital organ hastalıkları ve kemiğin aseptik nekrozu şikayet konusu olmuştur[17]. 12-17 yaş aralığında sırasıyla; erkek genital organ hastalıkları, ensefalopati ve apandisit şikayet konusu olmuştur[17]. İshal, ağrı öncesi kusma, üst solunum yolu semptomları, sağ alt kadranda minial ağrı ve konstipasyon apandisit açısından atipik pozitif semptomlar olarak bildirilmiştir[25]. Aynı çalışmada ateş olmaması, rebound bulgusu olmaması, iştahın normal olması, normal veya artmış barsak sesleri ise atipik negatif semptomlar olarak belirtilmiştir[25]. En sık şikayet nedenleri ise sırasıyla; tanıda hata, yetersiz ilgi, ilgide gecikme, vakanın gözlem ve izleminde başarısızlık, tedavi komplikasyonunun tespit edilmesinde başarısızlık, ilaç/tedavi hataları, hastaneye kabulde gecikme, danışma/konsültasyonda gecikme olarak bildirilmiştir[17].

Testis torsiyonu hassas bir durumdur ve değerlendirme ve tedavide uzmanlık gerektirir. Pediatristlerin torsiyon için mutlak surette bir üroloğa danışmaları önerilmektedir[26]. Dava durumunda ürolog görüşü olması olası bir aleyhte düşüncayı sıklıkla önlemektedir[26]. Üroloji uzmanından konsültasyon istemeksizin tek başına ultrason ile görüntüleme yapılmış olmasının davalara karşı koruyuculuğunun garantisi olmadığı unutulmamalıdır[26]. Testis torsiyonu ile ilgili tıbbi malpraktis şikayetlerinde en sık acil tıp uzmanları şikayet edilirken, pediatristler en sık şikayet edilen 5. uzmanlık dalını oluşturmaktadır[26]. Yanlış tanı konulan testis torsiyonu vakaları sıklıkla epididimit (%65),

üriner sistem enfeksiyonu (%8), böbrek taşı (%8), orşit (%8), gastrit (%7) ve inguinal herni (%4) olarak yanlış tanı almaktadır[26]. 25 yaş altı erkeklerde testis torsiyonunun sıklığı 1/4000 olarak tahmin edilmektedir[26]. Her ne kadar torsiyon çocukluk dönem ile ilgili bir rahatsızlık olarak düşünülse de 1/3 vaka erişkinlikte görülmektedir[26]. İlk 4-8 saat içinde tanı konulamayan vakalarda nekroz ve testis kaybının yüksek oranda olduğu unutulmamalıdır[26]. Torsiyon ile ilgili ihmal iddialarının %96'sı tanının konamaması, %4'ü ise diğer konularla alakalıdır[26]. Torsiyon vakalarında skrotal renkli doppler ultrasonografi görüntülemenin sensitivitesi %76, yüksek rezolüsyonlu USG sensitivitesi ise %96 olarak bildirilmiştir[26].

Pediyatrik Kulak Burun ve Boğaz Hastalıklarında Tıbbi Malpraktis

Kulak burun boğaz hastalıkları ile ilgili işlemlerde, ilgili branş dışında sıklıkla pediatristler ve anestezişter de şikayet konusu olabilmektedirler[27]. KBB prosedürlerinde en sık dava konuları sırası ile adenotonsillektomi ile ilişkili perioperatif komplikasyonlar, menenjitte ilerleyen eksik veya yanlış tanı konulmuş enfeksiyonlar, epiglottit/trakeit, otitis media tedavisi ve sinüzit tedavisidir[27].

Ülkemizde 2005-2012 yılları arasında kulak burun boğaz alanında tıbbi malpraktis şikayet konusu olan 83 vakadan 21'inde (%25.3) Adli Tıp Kurumu tarafından tıbbi malpraktis tespit edilmiştir[28]. Bu vakalardan sadece biri 10 yaşında çocuk hastaydı[28]. En yaygın şikayetler nedenleri tatmin edici olmayan kozmetik sonuçlar (n=30), optik sinir yaralanması (n=10), septal perforasyon (n=9) ve intrakraniyal alana penetrasyon (n=4) olarak bildirilmiştir[28]. Tespit edilen hatalı uygulamaların nedenleri olarak 18 vakada yetersiz performans (%86); 2 vakada yanlış tanı (%9) ve 1 vakada ameliyat sonrası dönemde dikkatsizlik ve tedbirsizlik (%5) olarak tespit edilmiştir[28]. Tıbbi malpraktis vakalarında en yaygın tanı olarak septal deviasyon (%71) saptanmıştır[28]. İkinci en yaygın tanı kronik sinüzit (%15) olarak bildirilmiştir[28]. Tıbbi malpraktis tespit edilen hastaların neredeyse tamamında nazal polipozun eşlik ettiği kronik rinosinüzit bulunduğu tespit edilmiştir[28].

ABD, Westlaw veritabanı kullanılarak 2001-2011 yılları arasındaki sonuçlanan kulak burun boğaz işlemleri ile alakalı tıbbi malpraktis idiaları araştırılmış ve 23 pediyatri vakası saptanmıştır[29]. En yaygın şikayet konusu iddialar uygunsuz performans (n=10), uygunsuz davranış (n=9) ve komplikasyonları fark edememe (n=9) olarak tespit edilmiştir. İddiaların çoğu (%57) sanıkların lehine sonuçlanmıştır[29]. 23 vakadan 14'ü tonsillektomi ve adenoidektomiye içeren ameliyatlardı[29]. Pediyatrik vakalardan 11 tanesinin hatalı ölümle sonuçlandığı tespit edilmiştir[29]. Pediyatrik yanlış uygulama vakalarını içeren en yaygın

vakalar, genellikle ağır morbidite ile tonsil ve adenoidektomi olarak saptanmıştır[29]. Bu çalışmada tıbbi açıdan pediatrik hastalarda postoperatif bakımın cerrahinin kendisi kadar önemli olduğunu ifade edilmiştir[29].

2014 yılında Westlaw yasal veri tabanında (Thomson Reuters, New York, NY) kulak burun boğaz işlemleri ile alakalı menenjit vakaları nedeniyle açılmış ve sonuçlanmış tıbbi malpraktis davaları incelenmiş ve en sık şikayet edilen branşlar olarak kulak burun boğaz hastalıkları (%44.7), acil tıp (%21) ve pediatri (%21) tespit edilmiştir[30]. Bu çalışmada dikkat çekici şekilde erişkin vakalarda davanın hakim lehine sonuçlanma oranı %47.8 olarak, çocuk vakalarda ise %20 olarak tespit edilmiştir[30]. En sık beş şikayet konusu ise tanının zamanında konulamaması (%84.2), kalıcı hasar kalması (%63.2), ek cerrahi gereksinimi oluşması (%42.1), ölüm (%34.2) ve iyatrojenik kafa tabanı defekti gelişmesi (%31.6) olmuştur[30].

Pediatric Ortopedik Sorunlarda Tıbbi Malpraktis

Pediatric ortopedik sorunlarda tıbbi malpraktis iddiaları genellikle pediatrik tıp uzmanları, radyologlar ve ortopedistleri birlikte etkilemektedir. Ortopedik sorunlar nedeniyle pediatrik tıp uzmanlarının tıbbi malpraktis iddiasıyla karşılaşma durumları nispeten azdır[16]. Ortopedik sorunlarla ilgili tıbbi malpraktis iddiaları pediatrik tıp uzmanları açısından en sık kalçanın gelişimsel displazisi ile ilgili olmakta, femoral epifiz kayması ile ilgili sorunlar ikinci sırada gelmektedir[16]. Diğer nadir durumlar ise tümör, skolyoz, enfeksiyon, fraktür ve malformasyonlar ile ilgili olarak bildirilmiştir[16].

Ortopedistler için pediatrik hastalarda en sık şikayet konusu ise kırıklar ve malformasyonlar olmuştur[16]. Pediatrik tıp uzmanları için şikayet nispeten az olsa da ABD’de yapılan, 32 yılı kapsayan 84 vakanın incelendiği bir çalışmada, davaların yaklaşık yarısının şikayetçi hakim lehine sonuçlanmış olması dikkat çekicidir[16]. Yine aynı çalışmada bildirilen, yerel mahkemede şikayetçi hakim lehine verilen kararın temyizde genellikle değişmediği bilgisi de dikkat çekicidir. Bu çalışmada pediatrik tıp uzmanlarının tıbbi malpraktis davalarından korunmak için süpheli vakaları ortopedist hekime konsülte etme konusunda daha duyarlı olmaları önerilmiştir[16]

ABD’de yapılan 27 yıllık zaman diliminde ortopedi ile ilgili tıbbi malpraktis başvurularının incelendiği bir çalışmada, pediatrik vakalar (21 yaş altı) tüm hastaların %13’ünü oluşturmaktadır[31]. Ayrıca pediatrik vakalarda tazminat oranları (%33) erişkinlerden (%30) yüksek bulunmuştur[31]. Olay sonrası başvuru için geçen ortalama süre 1,92 yıl olarak bildirilmiştir[31]. Başvuru süresinin olay sonrası bir ay ile 15,7 yıl arasında

değiştii ifade edilmiştir[31]. Bu durum medikal kayıtların eksiksiz ve uzun süreli saklanması son derece önemli olduğunu bir kez daha vurgulamaktadır. En sık dava konusu durumlar; 1) Radius veya ulnanın kapalı redüksiyonu (%5), 2) alçı uygulamaları (%4.7), 3) diz eklemi artroskopisi (%4.3), 4) femur kırığının açık redüksiyonu ve internal fiksasyonu (%3.2) ve 5) tibia kırığının kapalı redüksiyonu (%2.3) olarak saptanmıştır[31].

Son yıllarda bazı çocuk acil servislerinde çocuk travma vakalarına da bakılmaya başlanması ile pediatrik vakalarda ortopedi ağırlıklı şikayetlerin oranlarında değişme olacağı, pediatriklerin daha fazla tıbbi malpraktis iddiası ile karşılaşacağı muhtemeldir. Bu durum özellikle travma hastalarında konsültasyonun önemini arttırmaktadır.

Pediatric Nöroloji

Nörolojik rahatsızlığı olan pediatrik hastalar gerek hastalıklarının ağırlığı gerekse ek hastalıkları bulunması nedeniyle tıbbi malpraktis açısından özellikle riskli grubu oluşturmaktadır. Her pediatriğin detaylı nörolojik muayeneyi en iyi şekilde bilmesi gerektiği açıktır. Ancak ilerde muhtemel davalar açısından muayene kayıtlarının da anlaşılır bir şekilde ve detaylı tutulması büyük önem arz etmektedir.

Pediatric tıbbi malpraktis davalarında menenjit önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle iki yaşından küçük hastalarda meningeal irritasyonun klasik muayene bulgularının genellikle alınamaması tanıda hatalara neden olabilmektedir. 1985-2006 yılları arasında ABD’de tıbbi malpraktis davalarına konu olan tanı hataları incelenmiş ve menenjit ikinci en sık dava konusu neden olarak saptanmıştır[25]. Menenjit enfeksiyonu yanlış tanı olarak en sık viral enfeksiyon/influenza (%35.6), kulak enfeksiyonu (%12.3), gastroenterit (%4.1), idrar yolu enfeksiyonu (%2.7), postoperatif enfeksiyolar (%2.7), migren (%2.7) ve ateşli havale (%2.7) olarak almıştır[25]. Dava konusu menenjit vakalarının medyan yaşı 2 olup, %60’ı iki yaş altında, ölümle sonuçlanan vakaların %82.6’sı bir yaşından küçük olarak saptanmıştır[25]. Vakaların %43.8’inde ilk muayene ile tanı arasında geçen süre 3-24 saat olarak saptanmış ve ilk 24 saate sadece hastaların %49.3’üne antibiyotik tedavisi başlandığı tespit edilmiştir[25]. Özellikle grip sezonunda menenjit tanısında hataların arttığına dikkat çekilmiştir[25]. Menenjit tanısı konan hastalarda başvuru bulguları olarak ateş (%74), bulantı/kusma (%49), halsizlik (%32), baş ağrısı (%27), influenza bulguları (%25), mental durum değişikliği (%12), iştahsızlık (%11), ense sertliği (%10) ve fotosensitivite (%3) tespit edilmiştir[25]. Dikkat çekici olarak bu hastaların sadece %10’unda muayenede ense sertliği bulgusunun olduğu tespit edilmiştir[25].

Pediyatrik nöroloji ile ilgili en sık şikayet konularından birisi de çocuklarda santral sinir sistemi zedelenmesidir. Çocuklarda hasarlanma sıklıkla perinatal-neonatal dönemde gerçekleşse de etkilenmenin tüm detaylarıyla ortaya çıkması aylar-yıllar sonrasına uzayabilmektedir. Beyin etkilenmesi olan çocuklarla ilgili tıbbi malpraktis şikayetlerin %70 kadarında uzun dönem norogelişimsel etkilenme açısından yeterince bigilendirilmeme neden olarak bildirilmiştir[25].

Kranial sinir yaralanmaları ile ilgili çalışmalar, kafa çiftleri ile ilgili en sık şikayet konularının 7. (*N.facialis*) (%24.4) ve 2. kranial sinir (*N.Opticus*) (%19.6) ile ilgili olduğunu bildirmektedir[32]. Fascial sinir yaralanmaları ile ilgili en sık şikayet konuları sırasıyla kas parezisi (%86.2), otolojik girişimler (%24.1) , parotidektomi (%15.5) ve kozmetik girişimler (%13.8) olarak bildirilmiştir[32]. Optik sinir ile ilgili olarak ise en sık şikayet konuları iskemi (%30.2), katarakt cerrahisi (%20.6) ve anestezi uygulamalarında ihmal/hata (%11.6)olarak tespit edilmiştir[32]. İlginç şekilde, *N.Vagus* sinirini konu alan şikayetlerin %10.5'i pediatri uzmanlarınca sık yapılan bir işlem olan entübasyon işlemleri ile alakalı bulunmuştur[32].

Kranial sinirler ile ilgili tıbbi malpraktis iddalarında 3. sırada *N.Vagus* %16) ve 4. sırada *N.Accessorius* (%16) gelmektedir[32]. *N.Accessorius* (11.) yaralanmalarının %68.6'sında neden olarak lenf nodu biyopsisi uygulamasının tespit edilmesi özellikle hematoloji-onkoloji ile ilgilenen pediatristler için dikkat çekicidir[32]. Tedavi öncesinde hasta yakınları ile açıklayıcı ve anlaşılır bir dille diyalog kurulması, yapılacak işlemlerin faydalarını ve olası risklerini/komplikasyonlarını, ayrıca alternatif tedavi yöntemlerini içeren detaylı bir onam formu sunulması tavsiye edilmektedir[32].

Genel popülasyonda kulak burun boğaz işlemleri ile ilgili tıbbi kötü uygulama durumlarını inceleyen bir yayında ise, baş ve boyun bölgesini içeren cerrahi işlemlerde kranial sinirlerden en sık rekürren laringeal sinir (%38) ve aksesuar sinir (%38) sinir yaralanmalarının görüldüğü, bunu fasial sinir (%19) ve lingual sinir (%6) yaralanmalarının izlediği tespit edilmiştir[14].

Pediyatrik nöroloji ile ilgili son yıllarda artış gösteren bir diğer şikayet konusu da antikonvülzan ilaçlar ve bunların yan etkileridir[25]. Yan etkilerinin çokluğu ve etkilerin takibi özel bilgi gerektirdiğinden, antikonvülzan ilaçlar konusuna asistanlık eğitim sürecinde özel önem verilmesi gerektiği gibi, mezuniyet sonrası eğitimlerde de daha fazla yer verilmelidir. İlaç hatalarında genel olarak en sık hatanın ilaç seçiminde (%56) yapıldığı, kullanım tekniğinden kaynaklanan (yanlış doz, pozoloji hatası, yanlış teknik) hataların %34, çeviri

hatalarının %6 ve dağıtım hatalarının %4 düzeyinde olduğu saptanmıştır[25]. İlaç hataları nedenli tıbbi malpraktis şikayetlerinde şikayet konusu %69 hekim, %13 hemşire, %8 eczane olarak tespit edilmiştir[25].

Pediyatrik Radyoloji

ABD’de 2001-2015 yılları arasında pediyatrik acil vakalarının incelendiği bir çalışmada, radyolojistler için şikayet sayısı acil serviste görevli diğer branş hekimlerine göre daha az olsa da tazminat ile sonuçlanan dava oranlarının (%41) çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir [17]. Ayrıca pediyatrik radyolojideki tazminat oranlarının erişkinlerden fazla olduğu da tespit edilmiştir[1]. Bu durum çocukların yaşam beklentisinin daha uzun olması, sıklıkla büyümenin etkilenmesi/durması veya ekstremiteler boyunda orantısızlık olması ile izah edilmektedir[1].

Pediyatrik radyoloji ile ilgili şikayetler tüm çocuk tıbbi malpraktis davaları arasında altıncı sıklıkta görülmektedir[1]. En sık şikayet nedenleri olarak ilk sırada yenidoğan ile ilgili işlemler, ikinci sırada cerrahi işlemler, üçüncü sırada tedavi ile ilgili işlemler, dördüncü sırada acil servis işlemleri, beşinci sırada ise hemşirelik işlemleri bildirilmiştir[1]. Pediyatrik radyolojistler ile ilgili şikayet oranları bir yayında %4,8 olarak bildirilmiştir[1]. Radyolojistler ile ilgili davalarda en sık şikayet konusu doğru tanı koymada yanılmadır (%70), ikinci sıklıkta tedavi ile ilişkili şikayetler (%15) gelmektedir[1]. En sık dava konusu görüntüleme yöntemleri göğüs veya abdomenin düz grafileri ve intestinal kontrastlı grafilerdir[1]. Şikayet konusu olarak düz grafileri (%44) sırasıyla MRI (%18), CT (%17), ultrasonografi (%16) ve floroskopik yöntemler (%5) takip etmektedir[1]. Tanı hataları ile ilgili en sık şikayet konuları sırasıyla kırıklar (%24), konjenital veya gelişimsel anomaliler ((%16) ve kanser (%14) ile ilgilidir[1]. En yüksek tazminat ile sonuçlanan ihmaller ise konjenital veya gelişimsel anomaliler (kalçanın gelişimsel displazisi gibi) ve konjenital santral sinir sistemi anomalileri ile ilgilidir[1]. İlginç biçimde, en sık dava konusu şikayetler ayaktan hasta bakımı sürecindeki uygulamalardan (%58) kaynaklanmaktadır[1]. Bunu yatan hastalar (%18) ve acil servis hastaları (%17) takip etmektedir[1].

ABD’de 1998-2009 yılları arasında 10 yıllık bir zaman diliminde, pediyatrik radyolojik işlemler ile ilgili tanı hatalarını inceleyen bir çalışma, tespit edilen hataların %45.7 sinin tam zamanlı radyolog, %32.1’inin uzmanlık öğrencisi, %21.5’inin yan dal uzmanlık öğrencisi, %0.8’inin ise teknisyen kaynaklı olduğunu ortaya koymuştur[33]. Diğer çalışmalara benzer şekilde en sık tanı hatası yapılan yöntemin X-ray grafiler (%54) olduğu, bunu CT (%24.5),

USG (%7.9), MR (%7.5) ve nükleer tıp (%0.8) ile ilgili tetkiklerinin izlediği tespit edilmiştir[33]. Tanı hatalarının çoğunluğu (%52.1) klinik tedavide minör değişikliğe neden olacak hatalar olarak tespit edilmiştir[33]. Tanı hatalarının yaklaşık üçte birinde ise (%32.1) tedavide büyük değişiklik yapabilecek hatalar yapıldığı saptanmıştır[33]. Geri kalan diğer (%15.8) hataların ise tedavi herhangi bir değişikliğine neden olmayacağı ifade edilmiştir[33].

Ülkemizde Pediatrik Tıbbi Malpraktis Vakaları

Ülkemizde çocuk hastaları içeren tıbbi malpraktis konulu yayınlar oldukça kısıtlı sayıdadır ve çoğu yayın olgu sunumu şeklindedir.

Ülkemizde, sigorta sistemi ve kayıt yapısının yetersizliği, ceza mahkemelerinin kayıt ve sonuçlarına erişim güçlüğü gibi nedenlerle tıbbi malpraktis iddiaları ile ilgili veri elde etmek zordur[34].

Adalet Bakanlığı'na bağlı Adli Tıp Kurumu, Türkiye'de uzman görüşlerini sunmakla görevlendirilmiş resmi bir uzman kuruluştur[2]. Bu yapı içinde Adli Tıp Genel Kurulu, mahkemeler ve savcılık tarafından sevk edilen bilirkişi raporlarını değerlendiren bir üst bilirkişi kuruludur[2]. Ülkemizdeki yayınların büyük kısmı Adli Tıp Kurumu kayıtlarının geriye dönük olarak taranması şeklinde yapılmış çalışmalardır.

Tıptaki gelişmeler, farkındalığın artması, sigorta sistemlerinin genişlemesi gibi pek çok nedenle Türkiye'de de tıbbi uygulama hatası iddiaları artma eğilimindedir[14]. 2001-2005 yılları arasında iddialarda %160 oranında artış olduğu bildirilmiştir[14].

2005 tarihli bir yayında incelenen 888 tıbbi malpraktis iddasından 41 tanesinde (%4.6) pediatrikler şikayet konusu olmuştur[35].

1993 ile 1998 arasında Yüksek Sağlık Şurası'na yapılan 997 tıbbi uygulama hatası başvurusunda şura vakaların %47.7'sinde (n=476) kusur olduğuna karar vermiştir[9]. Vakaların yüzde %59'u ölümle sonuçlanmıştır[9]. Davaların nedenleri arasında en yaygın olanları ihmal, uygunsuz tedavi ve teşhis başarısızlığı olarak bildirilmiştir[9]. Tıbbi malpraktis tespit edilen kurumlarda ilk sırada devlet hastaneleri yer alarak (n=202) vakaların %42,4'ünü oluşturmuştur[9]. İkinci sırada sosyal güvenlik hastaneleri (% 18,5)(n=88) ve üçüncü sırada özel hastaneler (n=57) (% 12,0) yer almıştır[9]. Özel muayenehaneler dördüncü (n=40) (%8.4) sırada yer almıştır[9]. En sık şikayet edilen uzmanlık alanları sırasıyla jinekoloji ve obstetrik (n=189)(% 19.0, genel cerrahi ikinci (% 13.0)(n=130), pratisyen hekimler (n=122)(% 12.2), ortopedi (% 8.9)(n=89), dahiliye (%5.6)(n=56) ve oftalmoloji

(%4.1)(n=41)olmuştur[9]. En sık şikayet edilen uzmanlık alanları arasında pediatri yedinci sırada yer almıştır[9]. Pediatri hekimlerinin şikayet edilme oranı nispeten düşük %4.2 (n=42) olduğu halde şikayetlerde suçlu bulunma oranları yüksek (%42.9) (n=18) olmuştur[9]. Hekimler dışındaki sağlık çalışanları %13.1 oranında (n=131) şikayet edilmiş olup ilginç olarak en yüksek kusurlu bulunma oranı (n=83) (% 63,4) bu grupta olmuştur. Hekimler arasında en yüksek kusurlu bulunma oranı toplam 45 şikayetten (%4.5) 28'i ile (%62.2) anesteziyologlarda olmuştur[9]. Hekimler arasında genel cerrahlar (n=69) (%53.1) ikinci, kadın doğum uzmanları (n=100)(%52.9) üçüncü sırada yer almıştır. Ancak bu çalışmanın yayın tarihi (2005) itibarı ile ülkemizde yan dal uzmanı sayısının çok az olduğu, dolayısıyla günümüzde oldukça çoğalmış olan yan dallar ile ilgili şikayetleri kapsamadığı dikkate alınmalıdır.

2009 tarihli, tıbbi malpraktis iddiası olan 525 ölüm olgusunun bulgularını inceleyen bir çalışmada, Adli Tıp Kurumu tarafından 482 vakada karar verilmiş ve bunlardan 167 vaka (%34.6) tıbbi malpraktis olarak tespit edilmiştir[14]. Bu çalışmada en sık kadın hastalıkları ve doğum (%22.7), ikinci sıklıkta genel cerrahi (%17.4), üçüncü sıklıkta pratisyen hekimler (%16.79, dördüncü sıklıkta ise pediatri hekimleri (%10.2) tıbbi malpraktis açısından suçlu bulunmuştur[14]. Bu vakalardan tek branşı ilgilendiren olgularda en sık suçlu bulunma nedenleri tedavi uygulamada başarısızlık veya yanlış tedavi (%23.4), takipte eksiklik (%14.9), yanlış tanı (%7.2) ve konsültasyon yapmama (%3) olarak bulunmuştur[14]. İncelenen 525 iddia arasında en geniş grubu perinatal dönem ölümleri (%15.4) oluşturmuş olup, diğer ölüm vakalarının %7.3'ü 8gün-12 ay yaş aralığında, %13.3'ü 1-10 yaş aralığında, %8.4'ü de 11-20 yaş aralığındaydı[14]. Çalışma ölü doğum nedenli tıbbi malpraktis başvurularının çokluğunu göstermesi açısından önemlidir. Aynı çalışmada en sık tıbbi malpraktis iddiasının (n=147) acil servislere başvuran olgularda olduğu ve acil servis kaynaklı olgularda tespit edilen tıbbi malpraktis oranının daha yüksek (%42) olduğu ifade edilmiştir[14]. En fazla tıbbi malpraktis iddiası başvuru sonrası ilk 24 saat içinde ölen hastalar için yapılmış ve bu hastalarda tıbbi malpraktis oranı (%36), 21 günden fazla yaşayanlardaki orandan (%22) fazla bulunmuştur[14].

1996-2000 yılları arasında Yüksek Sağlık Şurası'na yapılan toplam 960 yanlış uygulama iddiası arasından 167 vaka (%17.3) 0-18 çocuk yaş grubu olarak bildirilmiştir[6]. Bu vakalar geriye dönük olarak incelendiğinde en sık şikayet edilen branş ortopedi(%21, n=16) olarak saptanmıştır[6]. Sırasıyla takip eden branşlar genel cerrahi(%18, n=14), pediatri (%17, n=13), oftalmoloji (%7, n=5), kulak burun boğaz (%5, n=4) ve anesteziyoloji (%4,

n=4) olarak tespit edilmiştir[6]. Çocukların ortalama yaşı 7.22 yaş olarak bildirilmiştir (aralık 0-18 yıl)[6]. 58 vaka 6-12 yaş aralığında, 35 vaka 2-5 yaş aralığında, 35 vaka 13-18 yaş aralığında, 28 vaka 1-23 ay aralığında ve 11 vaka 0-1 ay aralığında saptanmıştır[6]. Çocuk hastalarda en sık tıbbi malpraktis nedenli başvuru enfeksiyonlar (n=56) nedeniyle olurken, kemik kırıkları (n=32), konjenital lezyonlar (n=24), intoksikasyon (n=8), travma (n=8), tümör (n=5) ve ateşil silah yaralanmaları (n=3) diğer başlıca nedenlerdi[6]. Prematürite ile ilişkili problemler 7 hastada başvuru nedeniydi[6]. 196 çocuğun 96'sında (%57.5) ölüm vuku bulmuş olup sadece 57'sine (%59.3) otopsi yapıldığı bildirilmiştir. Otopsi yapılan 57 çocuğun 17'sinde ölüm nedeni enfeksiyonlar, 12'sinde pnömoni, 15'inde ise zehirlenme olarak saptanmıştır[6]. 57 otopsinin 13'ünde ölümün gerçek nedeni raporlanan nedenden farklı olarak tespit edilmiştir[6]. Tıbbi malpraktis iddialarının %63,5'i suç davaları ile ilişkilendirilmiştir[6]. İddiaların %46.1'inde (n=77) sağlık çalışanları kusurlu bulunmuştur[6]. Hatalı uygulamaların yarısından fazlasının (%63,5) devlet hastanelerinde meydana geldiği ve çoğunluğunun cerrahi olmayan müdahalelerden (%58,7) kaynaklandığı saptanmıştır[6]. Tıbbi malpraktis tespit edilen vakaların %64'ünde dikkat eksikliği veya özensizlik, %14'ünde tanıda yanlışlık, %13'ünde yetersiz sistemik inceleme veya laboratuvar incelemesi, %9'unda yasal sorumluluk veya prosedürlere riayet etmemek neden olarak ifade edilmiştir[6].

Ülkemizde 2002-2006 yılları arasında Adli Tıp Kurumu'na yapılan 1458 pediatrik tıbbi malpraktis başvurusunu inceleyen çalışmada, tıbbi malpraktis oranı %28.8 olarak bulunmuştur[36]. 2002-2006 arasında pediatrik tıbbi malpraktis başvurularında %406 oranında belirgin artış olduğu tespit edilmiştir[36]. Tıbbi malpraktis vakalarının erkek çocuklarda (%68.2) ve 0-1 yaş aralığında anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır[36]. Kesinleşen tıbbi malpraktis vakalarının çoğunluğu acil servislerde bakılan hastalar (%19) olup bunu sırasıyla klinikler (%16.4), ameliyathaneler (%10.3), doğum odaları (%9.3) yoğun bakım üniteleri (%3.9) ve poliklinikler (%3.7) izlemekteydi[36]. Bu çalışmada vakaların %37.3'ünde şikayetlerin birden fazla tıbbi bölüm ile ilgili olduğu tespit edilmiştir. Pediatrik vakalarda pediatristlerden sonra sırasıyla kadın doğum hekimleri, hemşireler/ebeler, pratisyen hekimler, ortopedistler, genel cerrahlar, anesteziistler ve beyin cerrahları en çok şikayet edilen meslek gruplarını oluşturdu[36].

En yüksek başvuru oranı kamu hastanelerinde bakılan hastalar ile ilgili olup (%52.7), üniversite hastaneleri (%30.9) ve özel hastaneler %16.4) kökenli vakalar daha azdı[36]. Ancak özel hastanelerde bakılan hastaların şikayetçi olma oranının daha fazla olduğu ifade edilmiştir[36]. İlginç olarak, bu çalışmada ölüm ile neticelenen 193 vakanın 167'sine (%63.3)

otopsi uygulanmış ve otopsi sonucunda tıbbi personelin hatalı olmadığı tespit edilmiştir[36]. Suçlu bulunan 22 pediatrist incelendiğinde, şikayetlerin hepsinde konsültasyon istememe, %66.6'sında hastayı hastaneye yatırmayıp eve gönderme, %60'ında ise gerekli tıbbi merkeze göndermeme nedeniyle yapıldığı tespit edilmiştir[36]. Bu çalışmada da verilere ulaşımının zor olduğu, uygun bir veri bankası olmadığı ve daha kapsamlı veri bankalarına ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır[36].

2000-2011 yılları arasında Adli Tıp Kurumu'na tıbbi uygulama hatası iddiasıyla başvuran 330 vakanın %33,3'ü Genel Kurul tarafından "tıbbi uygulama hatası" olarak tespit edilmiştir[2]. Bu vakalardan %14,2'si yanlış veya eksik tedavi gibi tedavi hatalarından kaynaklanmıştır[2]. %9,7'si tanı koyamama, yanlış tanı, konsültasyon talebinin olmaması gibi tanı hatalarından kaynaklanmıştır[2]. %8,8'i, gerekli bakım ve özende eksiklik gibi dikkatsiz müdahaleler nedeniyle meydana gelmiştir[2]. %0,3'ü deneyimsizlikten kaynaklanan hatalarken, %0,3'ünün ise sistemsel hatalar olduğu saptanmıştır[2]. 454 doktor hakkında tıbbi uygulama hatası iddiaları varken(52; pratiyen tabip, 402; asistan, uzman tabip veya akademisyen) bazı dosyalarda birden fazla hekim, yardımcı sağlık profesyoneli ve sağlık kurumu suçlanmıştı[2]. Uzmanlık alanlarına bakıldığında obstetrik ve jinekoloji (n=94) en sık şikayet edilen uzmanlık alanı olurken, onu genel cerrahi (n=60), ortopedi (n=41), kulak burun boğaz hastalıkları (n=22) ve anesteziyoloji (n=21) takip etti[2]. Bu çalışmada vakaların %12.7'si 1 yaş ve altında olmasına rağmen pediatri hekimleri en sık suçlanan ilk 5 branş içinde yer almamıştır[2]. Adli Tıp Kurumunca 2000 ile 2010 yılları arasında karara bağlanan tıbbi malpraktis vakalarında %300 artış olduğu saptanmıştır[2]. Şikayetlerin kökenine bakıldığında; %40.3'ü devlet hastanesi, %39.1'i özel hastane, %9.1'i diğer sağlık kuruluşları, %6'sı üniversite hastaneleri ve %5.5'i ayakta tedavi klinikleri ile ilişkili olarak saptanmıştır[2]. Mahkemeler tarafından en çok sorulan sorular şu şekildeydi; bir kusur olup olmadığı (%83.0); mevcut zarar veya yaralanmanın bakım ve tedavi sonucu olup olmadığı (%11.5), mevcut zarar veya yaralanma ile sağlanan bakım ve tedavi arasında nedensel bir bağlantı olup olmadığı (%7.0), ölüm nedeni (%6.4), hizmette başarısızlık olup olmadığı (%5.5) ve uzman raporları arasında çelişkilerin değerlendirilmesi (%2.1)[2].

Ülkemizde pediatri hekimleri ile ilgili tıbbi malpraktis iddiaları açısından özellikle pediatrinin yan dallarını da kapsayan detaylı çalışmalar henüz yoktur.

Rıza veya Aydınlatılmış Onam Formu

Etkili iletişim uygulamalarının, doktor-hasta ilişkilerini iyileştirmede ve dava risklerini azaltmada faydası olduğu açıktır. Detaylı hazırlanmış aydınlatılmış onam formlarının ve hastayla net şekilde iletişim kurulmasının tıbbi uygulama hatası iddialarının çoğunu önleyebileceği birçok yayında ifade edilmiştir[9]. Türkiye'de aydınlatılmış onam zorunlu olsa da, onam eksikliği tıbbi malpraktis iddialarında sık görülen bir sorun olarak bildirilmiştir[9].

Aydınlatılmış onam alınması kanuni zorunluluk olmakla beraber açıklama ve rehberlik eksikliği de tıbbi malpraktis şikayetlerinde önemli yer tutabilmektedir. Prematüre bebeklere bakan doktorlara yönelik iletişimle ilgili tıbbi malpraktis iddiaların araştırıldığı bir çalışmada (2017), anne-fetaüs bakımıyla ilgilenen ve yenidoğan-perinatal bakımla ilgilenen tıp doktorları aleyhindeki iddiaların çoğunlukla aydınlatılmış onam eksikliği (sırasıyla %50 ve %57), tam açıklama eksikliği (sırasıyla %41 ve %29) ve ileriye yönelik rehberlik eksikliği (%36 ve %21, sırasıyla) nedeniyle gerçekleştiği tespit edilmiştir[37].

Tanı ve Tedavi ile İlgili Genel Konular

Hastanede yatan çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada (2005) tüm yatan çocuk hastaların %1 kadarında tıbbi bakımla alakalı, asıl hastalıktan bağımsız beklenmeyen olay olduğu saptanmıştır[38]. Bu olayların %0.6 kadarının önlenabilir olduğu tespit edilmiştir[38]. Beklenmeyen olaylar en sık doğum ile alakalı (%29.6), tanısal (%21.3) ve ilaç uygulamaları ile ilişkili (%19.1) olarak bulunmuştur[38]. Önlenabilir beklenmeyen olaylarda da sıralama aynı olarak; doğum ile alakalı (%32.2), tanısal (%30.4) ve ilaç uygulamaları ile alakalı (%21.3) bulunmuştur[38]. Beklenmeyen olaylar 0-1 yaş grubunda %0.63, 1-13 yaş aralığında %0.62 olarak saptanırken 13-21 yaş aralığında ise oran %3.41 olarak tespit edilmiştir[38]. Bu bulgular ışığında ABD 'de her yıl hastanede yatan 70000 çocuk hastada %60'ı önlenabilir olan beklenmedik durum geliştiği tahmin edilmektedir[38].

ABD de 1985-2005 tarihleri arasında görülen sonuçlanmış tıbbi malpraktis davalarında (2007) pediatri %2,97 şikayet oranıyla 28 uzmanlık dalı arasında en sık şikayet edilen 10. uzmanlık alanı olmuştur [8]. Tazminat ödeme miktarı açısından ise 16. Sırada yer almışlardır[8]. 20 yıllık sürede pediatristleri hedef alan en sık şikayet konuları beyin hasarı (%8.66), menenjit (% 4.90), infant/çocuğun rutin sağlık kontrolü (%2.83), yenidoğanın solunumsal problemleri (%2.56) ve apandisit olmuştur (%2.12)[8]. En sık şikayet nedenleri ise diğer yayınlara benzer şekilde tanıda hata (%31.87), kesin illiyet kurulamamış tıbbi hata (%21.63), yetersiz özen (%13.25), vakanın izleminde/gözleminde başarısızlık (%9.46) ve ilaç

hataları (%4.70) olmuştur[8]. Yetersiz özen ile ilgili şikayetlerde en sık neden beyin hasarlanması (%10.44) iken ikinci sırada ilginç olarak sünnet işlemi ile ilgili şikayetler (%5.11) yer almıştır[8]. Şikayet edilen pediatristlerin %78.96'sı erkek hekimlerdi, %66.1'i tıp eğitimini Amerikada tamamlamıştı ve %81.51'i Amerikan Pediatric Board sınavını geçmiş hekimlerdi[8].

726 pediatri hekimini içeren bir çalışmada (2010) hekimlerin %54'ü ayda en az bir veya iki kez tanı hatası yaptıklarını ifade etmişlerdir[39]. Hekimlerin %45'i yılda bir veya iki kez hastaya zarar veren tanı hatası yaptıklarını bildirmişlerdir[39]. Hekimler tarafından en sık bildirilen tanı hatası (%52) viral enfeksiyonun bakteriyel olarak değerlendirilmesidir[39]. Sonra sırasıyla ilaç yan etkilerinin yanlış değerlendirilmesi (%53), psikiatrik hastalıklarla ilgili tanı hataları (%32) ve apandisit ile ilgili tanı hataları (%28) yapıldığı ifade edilmiştir[39]. Tanı hatalarının sık olduğu diğer durumlar sırasıyla astım (%17), otitis media (%16), kalçanın gelişimsel displazisi (%14), invajinasyon (%13), pnömoni ((%10), menenjit (%8), testis torsiyonu (%5), bronşiolit (%5) olarak ifade edilmiştir[39]. Hastanın medikal hikayesi ve önceki muayene kayıtları ile ilgili detaylı bilgiye ulaşamamak ana tanısız hata nedeni olarak bildirilmiştir[39]. Hekimler tanı hatalarının önlenmesinde ana stratejilerin elektronik kayıtlara ulaşımın kolaylaşması ve hasta takibinin daha sıkı yapılması yönünde olması gerektiğini ifade etmişlerdir[39].

Pediatri dışındaki branşlara yönelik tıbbi malpraktis davalarında da tanı hatası en sık başvuru nedenidir[40]. ABD'de 1986-2010 arasında tüm branşlara yönelik tıbbi malpraktis iddialarında tanı hatası en sık başvuru nedeni (%28.6) olarak bildirilmiştir[40]. Bir çalışmada ABD'deki hastanelerde tanı hatası nedeniyle yıllık toplamda tahminen 40-80 bin arası ölümün gerçekleştiği ifade edilmiştir[40]. Bu nedenle hem tanı hatalarını önlemeye hem de yanlış teşhisle ilgili zararları en aza indiren stratejileri geliştirmeye yönelik tedbirlere ağırlık verilmiştir.

İhbar/Bildirim Sorumlulukları

Birçok ülkede doğal olmayan ölümler için bildirim kılavuzları oluşturulmuştur. Genel olarak kurumlar ve doktorlar potansiyel olarak tedavi kaynaklı ölümleri bildirmek konusunda isteksizdir. Japon Adli Tıp Derneği, potansiyel olarak tedavi kaynaklı ölümler de dahil olmak üzere doğal olmayan ölüm için kılavuzlar sunmuştur. Ancak 2006 yılında Japonya'da tıbbi tedavi sırasında gerçekleşen beklenmeyen ölüm (n=274) durumunda doktor davranışları incelenmiş ve ölümlerde doktor ihmali olması durumunda, hastadan alınmış aydınlatılmış

onam olsa dahi, ölümlerin sadece %32,8 oranında potansiyel olarak tedavi kaynaklı olarak bildirildiği tespit edilmiştir[41].

Pek çok çalışmada ulaşılabilen veri bankalarının gerçek vakaların çok azını kapsadığı ifade edilmiştir. Bu kapsama oranları yaklaşık (%30)[1] olarak bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda oldukça farklı oranlar bildirilmektedir. Bu oranların genel anlamda düşük oldukları açıktır.

Son yıllarda tıbbi istenmeyen etkiler için bir hata ve özür beyanı sistemi geliştirilmesi amacıyla etik ve yasal altyapı oluşturulmaya çalışılmaktadır[42].

Tıbbi Malpraktis İddiaları ve Adli Otopsi

Adli otopsi, tıbbi uygulama hatası vakalarını değerlendirmek için hala çok geçerli bir yöntemdir[43]. Türkiye’de adli olaylarda otopsi yapılma oranı yaklaşık %45 olarak, trafik kazalarında ise yaklaşık %2 olarak ifade edilmiştir[14].

Bazı çalışmalar, ölümlle sonuçlanan vakalarda, otopsi bulgularının genellikle hekimleri tıbbi uygulama hatası suçlamalarından temize çıkardığını ortaya koymuştur[43]. Almanya’da 1990-2000 yılları arasında 17 adli tıp kurumunda tıbbi malpraktis iddiası ile yapılan adli otopsiler incelenmiş (n=4450) ve tüm otopsilerin (n=101,358) %4.4’ünü tıbbi malpraktis nedenli otopsilerin oluşturduğu saptanmıştır[43]. Tıbbi malpraktis nedenli otopsilerde sıklık sırasında genel cerrahi ilk sırada yer alırken (n=1266, %28.5) pediatri branşı (n=87) onuncu sırada yer almıştır. Tıbbi malpraktis nedenli otopsilerin %2’sinin (n=87) pediatri alanıyla ilgili tıbbi malpraktis nedenli otopsiler olduğu saptanmıştır[43]. 87 otopside 13’ünde (%14.9) tıbbi malpraktis olduğu doğrulanmış, 74’ünde (%85.1) iddialar onaylanmamıştır[43]. 87 vakanın sadece 3’ünde (%3.4) ölüme tıbbi hatanın neden olduğu doğrulanmış diğer 10 vakada tıbbi hatanın ölüme neden olduğu doğrulanmamıştır[43]. Bu bulgular tıbbi malpraktis iddialarında adli otopsinin önemini vurgulamaktadır Çalışmada tıbbi malpraktis nedenli adli otopsi sayısında yıllar içinde artış olduğu ve yıllık 1000-1500 aralığına ulaştığı (2009) ifade edilmiştir[43].

Uluslararası protokollere uygun olarak yapılan otopsiler, tıbbi uygulama hatası iddialarının çözümüne katkıda bulunacaktır[6]. Ancak ülkemizde zaruriyet halinde adli tıp uzmanı dışındaki hekimlerin de otopsi uyguladığı dikkate alınırsa bu konuda uzman adli tıp merkezlerince yapılacak otopsilerin çok daha aydınlatıcı olacağı aşikardır.

Otopsi, ölüm nedeninin, tıbbi ihmalin ve ölüm nedeni ile ihmalin ilişkisinin belirlenmesinde temel dayanaktır. Otopsi yapılmadan ölümle sonuçlanan vakalar uygun bir şekilde yargılanamaz. Otopsi kayıtları aynı zamanda benzer vakaları önlemek için de önemlidir. Otopside tespit edilen nadir fakat ciddi olaylar rapor edilmeli ve önleyici tedbirler için risk faktörleri belirlenmelidir.

Kayıtların tutulması ve saklanması

Sağlık personelinin kusurundan kaynaklanan şikayetlerde hekimin ana savunma kaynağı tıbbi kayıtlardır. Ocak 2004 ile Aralık 2007 tarihleri arasında Adli Tıp Kurumu 3. İhtisas Kurulu tarafından ortopedi alanındaki tıbbi uygulama hatalarıyla ilgili değerlendirilmiş ve sonuçlandırılmış olan 174 dosyanın 61'inde (%35) hekim kusurlu bulunmuştur[34]. Bu çalışmada ülkemizde ortopedik açıdan özellikle ameliyatsız yöntemlerle (alçı, atel vb.) tedavi edilen vakalardaki tıbbi kayıtlarda ciddi eksiklikler olduğuna dikkat çekilmiştir[34]. Muayene ile ilgili tüm bilgilere ilave olarak istenecek grafiklerin tıbbi kurallara uygun olduğundan ve kayıt altına alındığından emin olunması, ameliyat sonrası tüm fizik muayene semptomlarının, ilaç kayıtlarının ve diğer branş hekimlerinin konsültasyon notlarının detaylı kaydedilmesine özen gösterilmesi önerilmiştir[34]. Hastanın taburcu olduktan sonra yapılan kontrol ve tavsiyelerin kayıt altına alınmasının da hekimin sorumluluğunda olduğu ifade edilmiştir[34].

Başvuran hastalardan detaylı öykü alınmalı, muayeneleri düzgün yapılmalı, gerekli durumlarda konsültasyon istenmeli ve hastalar yeterli süre gözlem altında tutulmalıdır[14].

Tıbbi malpraktis davalarında olay zamanı ile şikayet arasında geçen süreler oldukça uzun olabilmektedir. Pediatrik tıbbi malpraktis davalarında ortalama dava görülme süresi 23,4 ay (SD 21.8 ay) olarak bildirilmiştir[5]. 2017 tarihli ABD kaynaklı bir yayında, hasarın oluşması ile tıbbi malpraktis iddialarının neticelenmesi arasında geçen süre 4 veya 5 yıl olarak bildirilmiştir[4]. Şüphesiz bu süre ülkeden ülkeye değişmektedir.

Fransa'da tıbbi hataları da içeren iyatrojenik yaralanmaların analiz edilmesi ihtiyacına yönelik olarak halk sağlığı yasası içinde sağlık sistemi için bir advers (yan etki) olay süzgeci sisteminin uygulanması kabul edilip 2003 yılında yürürlüğe girmiştir[7].

Almanya'da ölümcül olmayan tıbbi uygulama hatası iddialarının çoğu tıp konseylerinin tahkim kurullarında ele alınmaktadır[43]. Tahkim kurullarında yıllık 10.000'den fazla dava ele alınmakta ve hasta iddialarının yaklaşık %30'u haklı bulunmaktadır[43]. Tıp

konseylarının hakem heyetlerinin verileri ise ulusal bazda yılda bir kez Tıbbi Hata Raporlama Sisteminde (MERS: Medical Error Reporting System) yayınlanmaktadır[43].

ABD de 1987 yılından bu yana pediatristler ile ilgili tıbbi suçlamalar The American Academy of Pediatrics, Division of Health Policy tarafından kaydedilmekte ve takip edilmektedir[8][44].

Ceza/Tazminat

Zarar gören tarafa tazminat ödemesinde amaçlanan, hasar gören dokuyu veya fonksiyonu yeniden 'tam' hale getirmektir[3].

ABD’de tüm yanlış uygulama iddialarının sadece küçük bir kısmının (yaklaşık %7) yargılama ile sonuçlandığı tahmin edilmektedir[29].

Tıbbi malpraktis iddialarında uzmanlaşmış mahkemelerin tesisi ve bu konuda uzmanlaşmış kişilerin görüş vermesini gerektirecek yeni düzenlemeler yapılması önerilmiştir[13]. Sağlık kurumları arasındaki iletişime de azami özen gösterilmelidir[14].

Pek çok ülke ve ABD’de bazı eyaletler, tazmin edilebilecek zararların miktarına ilişkin sınırlamalar koymuşlardır[3].

Kanunun amacı, güvenlik endişelerinin bildirilebileceği ve dava korkusu olmadan hasta güvenliği sonuçlarını iyileştirmek için gereken değişikliklerin yapılabileceği bir ortamı teşvik etmektir[3].

Fransız tıbbi malpraktis sistemi hastaların kendi bölgelerinin hükümeti tarafından atanan ve bir kusur olup olmadığını belirlemekten sorumlu olan inceleme kuruluna talepte bulunmaları esasına göre işlemektedir[7]. Kusur saptanması durumunda tazminat sigortacı tarafından karşılanmakta, kusur saptanmayan durumlardaki ödemelerin sorumluluğunu ise ONIAM (Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux) isimli kuruluş üstlenmektedir[12].

Detaylı hazırlanmış aydınlatılmış onam formlarının ve hastayla net şekilde iletişim kurulmasının tıbbi uygulama hatası iddialarının çoğunu önleyebileceği birçok yayında ifade edilmiştir[9]. Ölümcül hata iddialarını adli tıp kurumları araştırmaktadır[43]. Adli tıp kurum kayıtları da tıbbi malpraktis ile ilgili verilere ulaşmada kullanılabilmektedir. Almanya’da tıbbi malpraktis iddiaları ayrıca özel sağlık sigorta şirketleri ve özel uzmanlar tarafından da incelenebilmektedir[43].

National Practitioner Data Bank verilerine göre (2006) ABD’de tıbbi malpraktis nedeniyle ödenen tazminatların %14’ü çocuk hastalar ile alakalıdır[44]. Çocuk hasta nedenli ortalama tazminat miktarı erişkin hastalardan daha yüksek olup en yüksek tazminat ödemeleri 1 yaşından küçük hastalar için gerçekleşmiştir[44]. Her yaş grubunda kalıcı hasar en sık tazminat nedeni olmuştur[44]. Tazminat nedenleri 1 yaşından küçük çocuklarda; kalıcı hasar (%46.8), beyin hasarı (%25.5), ölüm (%22), geçici hasar (%4.4) ve duygusal hasar (%0.3) olarak gerçekleşmiştir[44]. 1-9 yaş arasında nedenler; kalıcı hasar (%37.8), ölüm (%28.9), geçici hasar (%19.6) beyin hasarı (%7.1) ve duygusal hasar (%2.1) iken 10-19 yaş arasında kalıcı hasar (%41.3), geçici hasar (%25.6), ölüm (%21.3), beyin hasarı (%3.5), ve duygusal hasar (%3.2) olarak saptanmıştır[44]

Çocuk hastalar nedenli tazminatlarda ABD’de önemli bölgesel farklılıklar olduğu da saptanmıştır[44]. En sık tazminatla sonuçlanan şikayet nedeni ise tanı koymada hatadır (%18), sonra sırasıyla yetersiz hekimlik performansı (%9), tanıda gecikme (%9) ve uygun olmayan tedavi (%6) ana şikayet nedenleri olmuştur[44]. Çocuk hastalarla ilgili tazminata mahkum olanların %82’si hekim, %7.2’si diş hekimi ve %5.2’si hemşireler olmuştur.

1992-2004 yılları arasında ABD’de tıbbi malpraktis nedeniyle ödenen para cezalarını inceleyen bir çalışmada (2017) pediatri alanında zaman içinde tazminat ödemeye mahkum olma oranında %75.8’lik ciddi bir azalma olduğu tespit edilmiştir[4]. 12 yıllık süre içinde tazminata mahkum olma oranı her 1000 çocuk hekimi başına 9.9 dan 2.2’e gerilemiştir[4]. Ortalama tazminata mahkum olma oranı binde 4.9 olarak saptanmıştır[4]. 12 yıllık sürede ödenen ortalama tazminat miktarı dikkate alındığında branş bazında beyin cerrahisi ilk sırada yer alırken, kadın hastalıkları ve doğum ikinci, nöroloji üçüncü ve pediatri dördüncü sırada yer almıştır[4]. Ancak son 5 yıllık period (2009-2014) dikkate alındığında ise alıncı sıraya gerilediği saptanmıştır[4]. Pediatri hekimleri aleyhine tazminat ile sonuçlanan durumlar sıklık açısından sıralandığında ilk sırada önemli fiziksel yaralanma (%34.8) gelirken bunu sırasıyla ölüm (%30.2), ağır fiziksel yaralanma (%24.4) ve küçük fiziksel yaralanma/duygusal hasar (%10.6) takip etmiştir[4]. Şikayet konuları açısından ilk sırada tanısız hata (%60) gelmekte iken bunu ilaç veya tedavi hataları(%29.9) takip etmiştir[4].

Savunma harcamaları açısından bakıldığında pediatriistlerin 28 uzmanlık dalı arasında dördüncü en yüksek harcama yapmak zorunda kalan brans olduğu saptanmıştır[8].

2. Türkiye'de Malpraktis Kanunları: Son Mevzuat Çerçevesinde Kapsamlı Bir Bakış

Türkiye'de malpraktis, yani tıbbi kötü uygulama, sağlık hizmetlerinin sunumunda ortaya çıkabilecek önemli hukuki ve etik sorunlardan biridir. Tıp mesleğinin doğası gereği yüksek risk taşıması ve insan sağlığı üzerindeki doğrudan etkisi, bu alandaki hukuki düzenlemelerin hassasiyetini artırmaktadır. Son yıllarda mevzuatta yapılan değişiklikler, malpraktis davalarına farklı bir boyut kazandırmış ve hem sağlık profesyonelleri hem de hastalar için önemli güvenceler sağlamıştır. Bu metinde, Türkiye'deki malpraktis kanunları, ilgili yasal düzenlemeler ve dava süreçleri son mevzuat ışığında detaylı bir şekilde incelenecektir.

Malpraktisin Tanımı ve Hukuki Temeli

Türk hukukunda malpraktisin doğrudan bir tanımı bulunmamakla birlikte, Yargıtay kararları ve doktrinde kabul gören görüşlere göre malpraktis, "hekimin teşhis, tedavi veya tıbbi müdahalede bulunurken tıp biliminin genel kabul görmüş kurallarına, mesleki bilgi ve becerisine aykırı davranması sonucu hastanın zarar görmesi" olarak tanımlanabilir. Bu tanım, hem tıbbi standartlara uyma zorunluluğunu hem de hekimin kusurunu vurgulamaktadır.

Malpraktis davaları, temel olarak Türk Borçlar Kanunu (TBK) ve Türk Ceza Kanunu (TCK) hükümleri çerçevesinde ele alınır. Sağlık profesyonellerinin sorumluluğu, TBK'da düzenlenen haksız fiil sorumluluğu ve sözleşmeye aykırılık sorumluluğu esaslarına dayanır.

Haksız Fiil Sorumluluğu: TBK madde 49'a göre, "kusurlu ve hukuka aykırı bir fiille başkasına zarar veren, bu zararı gidermekle yükümlüdür." Hekimin malpraktis fiili, hastanın sağlığına zarar vermesi halinde bu madde kapsamında değerlendirilebilir.

Sözleşmeye Aykırılık Sorumluluğu: Hasta ile hekim arasında genellikle bir vekalet sözleşmesi ilişkisi kurulur. TBK madde 502 ve devamı maddelerinde düzenlenen vekalet sözleşmesi hükümleri uyarınca, vekilin (hekimin) vekaleti özenle ifa etme borcu bulunmaktadır. Hekimin bu özen yükümlülüğüne aykırı davranması (malpraktis), sözleşmeye aykırılık teşkil eder ve zararın tazminini gerektirebilir.

İlgili Kanunlar ve Düzenlemeler

Türkiye'de malpraktis davalarına ilişkin temel kanunlar ve diğer ilgili düzenlemeler şunlardır:

Türk Borçlar Kanunu (Kanun No: 6098): Yukarıda belirtildiği gibi, haksız fiil ve vekalet sözleşmesi hükümleri malpraktis davalarının temelini oluşturur. Özellikle TBK madde 49, 50, 51 (zarar ve tazminat), 502, 506 (vekalet sözleşmesi) malpraktis davalarında sıklıkla atıfta bulunulan maddelerdir.

Türk Ceza Kanunu (Kanun No: 5237): Malpraktis fiili, aynı zamanda cezai sorumluluğu da beraberinde getirebilir. Hekimin kusurlu davranışı sonucu hastanın ölümü veya yaralanması durumunda TCK'nın ilgili maddeleri uygulanabilir:

Taksirle Ölüme Neden Olma (Madde 85): "Taksirle bir insanın ölümüne neden olan kişi, iki yıldan altı yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır."

Taksirle Yaralama (Madde 89): "Taksirle başkasının vücuduna acı veren veya sağlığının ya da algılama yeteneğinin bozulmasına neden olan kişi, üç aydan bir yıla kadar hapis veya adli para cezası ile cezalandırılır." Bu maddeler, hekimin mesleki kusuru nedeniyle hastanın zarar görmesi durumunda gündeme gelebilir.

Hekimlik Meslek Ahlakı Kuralları: Türk Tabipleri Birliği tarafından çıkarılan Hekimlik Meslek Ahlakı Kuralları, hekimlerin mesleki standartlarına ve etik yükümlülüklerine ilişkin önemli bir kaynaktır. Her ne kadar doğrudan yasal bir bağlayıcılığı olmasa da, mahkemeler tarafından hekimin özen yükümlülüğünü belirlemede ve kusur değerlendirmesi yapmada dikkate alınır.

Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi: Hekimlerin mesleki davranış kurallarını düzenleyen bu nizamname, malpraktis davalarında hekimin yükümlülüklerinin belirlenmesinde yol göstericidir.

21/06/2005 Tarihli ve 25852 Sayılı Resmi Gazete'de Yayımlanan Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortası Genel Şartları: Bu düzenleme, hekimlerin ve dış hekimlerinin mesleki faaliyetleri nedeniyle üçüncü şahıslara verebilecekleri zararları teminat altına alan zorunlu sigorta kapsamını belirler. Hekimin malpraktis sonucu verdiği zararların sigorta tarafından karşılanması, hem hekimin hem de hastanın

mağduriyetini azaltmayı hedefler. Bu sigorta, 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun'un ek 12. maddesi ile zorunlu hale getirilmiştir.

6502 Sayılı Tüketicinin Korunması Hakkında Kanun: Sağlık hizmetlerinin bir "tüketici işlemi" olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği uzun süre tartışma konusu olmuştur. Yargıtay'ın güncel kararları, özel sağlık kuruluşlarından alınan hizmetlerin "tüketici işlemi" kapsamında değerlendirilebileceğine işaret etmektedir. Bu durumda, malpraktis davalarında Tüketicinin Korunması Hakkında Kanun'un ilgili hükümleri de uygulanabilir. Bu kanun, tüketici lehine yorum ilkesini benimseyerek, hastaların haklarını daha güçlü bir şekilde koruma potansiyeli sunar. Ancak, kamu hastanelerindeki hizmetler için bu kanunun uygulanması hala tartışmalıdır.

Malpraktis Davalarında İspat Yükü ve Kusur Değerlendirmesi

Malpraktis davalarında ispat yükü genellikle davacı olan hasta üzerindedir. Hasta, hekimin kusurlu davranışını, bu davranışın hukuka aykırılığını ve meydana gelen zarar arasındaki illiyet bağıını ispat etmek zorundadır. Ancak, bazı durumlarda ispat yükü hekime geçebilir (örneğin, aydınlatma yükümlülüğüne aykırılık gibi).

Kusur değerlendirme, malpraktis davalarının en kritik aşamalarından biridir. Mahkeme, hekimin fiilini tıp biliminin genel kabul görmüş kurallarına, mesleki standartlara ve özen yükümlülüğüne uygun olup olmadığını belirlemek için bilirkişi incelemesine başvurur. Adli Tıp Kurumu veya üniversitelerin tıp fakültelerinden alınan bilirkişi raporları, mahkemelerin karar vermesinde belirleyici rol oynar. Hekimin kusuru, "hafif kusur" veya "ağır kusur" şeklinde nitelendirilebilir ve tazminat miktarını etkileyebilir.

Son Mevzuat Işığında Önemli Değişiklikler ve Tartışmalar

Son yıllarda malpraktis mevzuatında yaşanan en önemli gelişmelerden biri, "Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortası"nın zorunlu hale getirilmesidir. Bu sigorta, sağlık profesyonellerini malpraktis iddialarına karşı korurken, hastaların tazminata erişimini kolaylaştırmıştır.

Bir diğer önemli tartışma konusu ise, malpraktis davalarının idare mahkemelerinde mi yoksa adli yargıda mı görüleceğidir. Kamu hastanelerinde görevli hekimler hakkındaki davalar genellikle idare mahkemelerinde, özel sağlık kuruluşlarında görevli hekimler

hakkındaki davalar ise adli yargıda (tüketici mahkemeleri veya asliye hukuk mahkemeleri) görülmektedir. Bu ayırım, dava süreçleri ve uygulanacak hukuki prensipler açısından farklılıklar yaratmaktadır.

Ayrıca, 25/07/2018 tarihli ve 7145 sayılı Kanun ile Türk Ceza Kanunu'nun 85. ve 89. maddelerinde yapılan değişiklikler, taksirli suçlarda etkin pişmanlık hükümleri ve cezalarda indirim imkanları getirmiştir. Bu değişiklikler, malpraktis nedeniyle cezai sorumluluğu doğan hekimler için de bazı sonuçlar doğurabilir.

Türkiye'de son yıllarda (özellikle 2023-2025 dönemi) tıbbi malpraktis (uygulama hatası) ile ilgili en önemli yasal değişiklikler, 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'na eklenen Ek-18. madde ve bu maddeye ilişkin çıkan/çıkarılacak yönetmelikler çerçevesinde toplanmıştır. Bu düzenlemelerin temel amacı, sağlık çalışanlarını haksız ve yıpratıcı ceza soruşturmalarına karşı korumak ve kamu görevlisi hekimlerin tazminat yükünü azaltmaktır. Yeni sistemde, sağlık meslek mensuplarının (hekim, diş hekimi vb.) mesleğin icrası kapsamındaki tıbbi işlemleri nedeniyle yapılan adli soruşturmalar, doğrudan savcılık yerine Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Mesleki Sorumluluk Kurulu'nun (MSK) iznine tabi hale gelmiştir. Bu Kurul, özel sağlık kuruluşları ve vakıf üniversitelerindeki sağlık çalışanları hakkında da soruşturma izni verme yetkisine sahiptir.

İkinci büyük değişiklik ise rücu süreçlerindeki yeniliklerdir. Kamu kurum ve kuruluşlarında çalışan sağlık personeli aleyhine açılan tazminat davaları sonucunda idare tarafından ödenen tazminatların hekime geri dönüşü (rücu) konusunda da MSK yetkilendirilmiştir. MSK, hekimin kusur durumunu değerlendirerek rücu edip edilmeyeceğine ve miktarına karar vermektedir. Özellikle 2025 yönetmelik değişiklikleri ile bu süreçte, idarenin ödediği tazminatı öncelikle hekimin zorunlu mali sorumluluk sigortasından tahsil etme imkanı getirilmiş, böylece hekimlerin kasıt olmaması halinde kişisel mali sorumluluğu fiilen ciddi ölçüde azaltılmıştır.

Sonuç

Türkiye'deki malpraktis kanunları, sağlık hizmetlerinin karmaşık doğasını ve hem hastaların haklarını hem de sağlık profesyonellerinin güvencelerini dikkate alarak sürekli evrilmektedir. Türk Borçlar Kanunu ve Türk Ceza Kanunu'nun temel hükümleriyle birlikte, Tıbbi Kötü Uygulamaya İlişkin Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortası gibi özel düzenlemeler, bu alandaki hukuki çerçeveyi güçlendirmiştir. Malpraktis davaları, hekimin kusurunun tespiti,

illiyet bağının ispatı ve zararın tazmini gibi unsurların hassas bir şekilde değerlendirilmesini gerektiren karmaşık hukuki süreçlerdir. Mevzuattaki son gelişmeler, hem sağlık hizmeti sunucularını hem de hastaları korumaya yönelik dengeli bir yaklaşım sergilemekle birlikte, uygulamadaki bazı belirsizlikler ve tartışmalar hala devam etmektedir. Bu nedenle, malpraktis davalarında uzman hukuki danışmanlık almak büyük önem taşımaktadır.

3. Tıbbi Malpraktisin Önlenmesinde Bazı Önemli Noktalar

Tıbbi malpraktis olaylarının azaltılmasına yönelik bazı öneriler şu şekildedir;

Mezuniyet sonrası eğitim faaliyetlerinin arttırılması

Birçok çalışmada tıbbi malpraktisin önlenmesi için mezuniyet sonrası eğitim çalışmaları yapılması önerilmektedir[9][36]. ABD’de geniş bir vaka serisini inceleyen bir yayında, pediatrik malpraktis vakalarında hekimin yaşı gruplandığında vakaların %50.5 inde hekim yaşının 50 üzerinde olduğu, %35.4’ünde 40-49 yaş aralığında, %14.1’inde ise 30-39 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir[5]. Bu durum da mezuniyet sonrası eğitimin önemini vurgulamaktadır.

Ülkemizdeki bir çalışmada tıbbi kusur tespit edilen 476 vakanın %23,7’sinde neden olarak yetkisiz müdahale ve % 22,1’inde ise teşhis başarısızlığı olduğu ifade edilmişti[9]. Her iki neden birlikte ele alındığında (%45,8), sağlık çalışanlarının yaklaşık yarısının tıp bilimi ve bilgi birikimindeki gelişmeleri yeterince takip edemediği sonucuna varılmıştır[9].

Hemşireler arasında yapılan bir çalışmada ise, yükseköğrenim görmüş ve yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşirelerin tıbbi hata yapma eğiliminin daha düşük, çocuk hastanesinde çalışanların ise daha yüksek olduğu bulunmuştur[45]. En sık ilaç uygulamaları ile ilgili hatalar tespit edilmiştir[45]. Hemşireler hataların en sık nedenleri olarak sayıca az olmalarını ve aşırı iş yükünü belirtmişlerdir[45]. Sağlık personelinin yetersiz eğitimi de belirtilen nedenler arasındadır[45]. Hatalarının önlenmesi için hemşirelerin ve yardımcı sağlık personelinin çalışma koşullarının iyileştirilmesi, genel olarak hemşirelere ve özellikle çocuk hastalarla çalışanlara düzenli eğitim verilmesi önerilmiştir[45].

Şüphesiz kongre ve bilimsel faaliyetlerin yıllar içinde artan maliyetleri katılımcılar için mezuniyet sonrası eğitime ulaşmada önemli bir engel teşkil etmektedir. Bu konuda ciddi bir düzenleme yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bu amaçla faaliyet gösteren bilimsel kuruluşlar; AAP Council on Quality Improvement and Patient Safety

Tanı ve Tedavi Kılavuzlarının Oluşturulması ve Kullanımının Yaygınlaştırılması

Tanı ve tedavi kılavuzlarının, tıbbi hatalarla doğal komplikasyonların ayırımına karar vermede faydalı olabilir[9]. Ayrıca gereksiz prosedürleri önleyerek tıbbi uygulama hatası iddialarının sayısında ve maliyetlerinde bir azalmaya yol açabilir[9].

Bir çalışmada anesteziyolojide izleme kılavuzlarının benimsenmesinden sonra mortalitede azalma olduğu tespit edilmiştir[43].

Uluslararası kılavuzların kullanımına ilave olarak pek çok durum için ulusal kılavuzların da geliştirilmesi gerektiği bilinmektedir. Klinik uygulama kılavuzlarının eksikliğinin ülkemizdeki tıbbi hatalı uygulama iddialarını incelemeyi zorlaştırdığı, öznel kararlar verilmesine neden olduğu, doktorlar ve hastalar için hakların kaybı riskine yol açtığı önceki yayınlarda ifade edilmiştir[9].

Çalışılan kurum içinde bir ‘güvenlik kültürü’ oluşturacak düzenlemelerin yapılması

Bu amaçla alınacak tedbirler ile kurum içinde mutlaka bir ‘güvenlik kültürü’ oluşturulması önerilmektedir[3][46]. Her üniteye hasta güvenlik kültürü oluşturulmalıdır. Bu amaçla farklı ülkelerde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Güvenlik kültürünü ölçmede en sık kullanılan yöntemlerden biri The Safety Attitudes Questionnaire (SAQ)’dır[47]. ABD’de 12 hastanedeki YYBÜ’de SAQ uygulanmış ve en iyi durumdaki 4 ünitenin skorları diğerlerinden anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur[47]. Bu çalışmada ABD’de tüm iyileştirme çalışmalarına rağmen YYBÜ’lerinde güvenlik kültürünün büyük farklılıklar gösterdiği saptanmıştır[47].

Hasta güvenliğini artırmak/iyileştirmek için sistematik bir medikal kayıt ağı ve ilave olarak bir hata raporlama sistemi oluşturulmalıdır.

Çocuklarda tıbbi malpraktis nedeni şikayetlerin %5 kadarı ilaç uygulamalarından kaynaklanmaktadır[25]. En sık şikayete neden olan ilaçlar özellikle astım ilaçları olmak üzere alerji ilaçları, solunum yolu hastalıklarında kullanılan ilaçlar ve antikonvülzanlardır[25]. Hastanelerde medikal tedavide bilgisayarlı ilaç order giriş sistemlerinin kullanımı personel kaynaklı hataların önlenmesinde ve ilaç yan etkilerinin azaltılmasında etkinliği kanıtlanmış bir diğer yöntemdir[25]. İlaç kullanımı ile ilgili talimatlar kısa, net ve kesin olmalıdır. İlginç olarak, ABD’de yapılan bir çalışmada iyi eğitim almış Amerikalıların dahi yaklaşık yarısının temel tıbbi bilgileri anlayamadığı, birçok Amerikalının ise okuma becerisinin yetersiz

olduğunu bildirilmiş, hastalara verilen yazılı materyallerin sekizinci sınıfın anlama seviyesinde göre hazırlanması gerektiği ifade edilmiştir[25].

Tıbbi malpraktis vakalarının önemli bir bölümünü gece nöbet değişimi sırasında olduğu bildirilmiştir[35]. Bu nedenle özellikle nöbet değişim zamanlarına azami dikkatli olunmalıdır.

Hastabaşı ultrasonografi (USG) kullanımı gibi yeni yaygınlaşmaya başlayan metodlar özellikle girişimsel işlemlerdeki hataların önlenmesinde çok etkili olabilmektedir. 1990-2015 yılları arasında, 15 yıllık süre içerisinde hastabaşı USG kullanımının sonuçlarını inceleyen bir çalışmada (2016), bu metodun kullanımının pediatristlere yönelik malpraktis iddiaları açısından negatif yönde önemli bir etkisinin olmadığı ifade edilmiştir[48].

Son yıllarda hastanelerde tıbbi malpraktis iddiaları ile ilgili özel iletişim ve çözüm uygulamaları oluşturulması, bu yönde birimler kurulması yönünde yenilikler olmuştur. ABD’de özel iletişim ve çözüm programları uygulanan iki hastanede tıbbi malpraktis iddialarının sadece % 5’inin resmi şikayet veya davalara dönüştüğü, çoğunluğunun resmi şikayete dönüşmeden çözülebildiği ifade edilmiştir[49].

Bilimsel Amaçlı Ulusal Veri Tabanı Oluşturulması

Bazı ülkelerde tıbbi malpraktis izlemi yapan kuruluş veya komiteler oluşturulmuştur. Örneğin, İtalya’da tıbbi malpraktis iddiaları düzenli olarak İtalya Pediatri Derneği’ne bağlı Ulusal Komite (National Committee on medical liability in pediatrics of the Italian Society of Pediatrics) tarafından takip edilmektedir[13].

Fransa’da 2003 yılında tıbbi hataları da içeren iyatrojenik yaralanmaların analiz edilmesi ihtiyacına yönelik olarak halk sağlığı yasası içinde sağlık sistemi için bir advers olay (yan etki) sürveyans sisteminin uygulanması kabul edilmiştir[12]. İngiltere’de ise National Health Service Litigation Authority (NHSLA) malpraktis verilerinin toplandığı benzer bir kuruluştur[14].

Çeşitli ülkelerde sağlık sigorta şirketlerinin veri tabanları da tıbbi hata iddiaları ile ilgili kayıtları tutmaktadır. Fransa’da, Sou Medical-Groupe MACSF veri tabanı yaklaşık 3500 çocuk doktoru ve Fransa’da çalışan tüm hekimlerin yaklaşık %60’ına kapsayan ülke çapındaki bir sağlık sigortası şirketinin veri tabanıdır[12].

Hekimlerin tıbbi malpraktis davalarında ortaya çıkabilen tazminatlar için kısmen kapsayıcı sigorta yaptırma imkanı vardır. Ancak davanın zaman kaybı, işgücü kaybı, dava

stresi, mesleki itibar zedelenmesi, toplum ve meslek ortamında dışlanma gibi pek çok dolaylı zararına karşı hiçbir koruyucu veya telafi edici imkanları yoktur. Bazı davalarda bu ikincil zararların asıl tazminattan çok daha fazla maddi kayba neden olduğu unutulmamalıdır. Manevi yıpranma ise genellikle etkileri çok uzun, hatta sıklıkla meslek yaşamı boyunca sürebilen, kalıcı hasarlar oluşturmaktadır.

Şikayet edilme endişesi, şikayetin aleyhte sonuçlanma ihtimali ve yüksek tazminat tutarları hekimleri yüksek riskli işlemlerden kaçınmaya ve defansif tıp uygulamalarına yönlendirmektedir. Benzer bir davranış biçimi uzmanlık alanı tercihinde de görülmektedir. Son yıllarda Tıpta Uzmanlık Sınavı ile tercih edilen bölümler dikkate alındığında Türkiye’de de benzer bir durum geliştiği görülmektedir. Yüksek riskli bölümler uzmanlık eğitimi için önceki yıllara göre çok daha alt sıralarda tercih edilir hale gelmiştir.

Referanslar

- [1] M. A. Breen, K. Dwyer, W. Yu-Moe, and G. A. Taylor, “Pediatric radiology malpractice claims — characteristics and comparison to adult radiology claims,” *Pediatr. Radiol.*, vol. 47, no. 7, pp. 808–816, Jun. 2017, doi: 10.1007/s00247-017-3873-2.
- [2] Y. A. Yazıcı, H. Şeen, S. Aliustaoğlu, Y. Sezer, and C. H. İnce, “Adli tıp kurumu genel kurulu’na sonuçlandırılan tıbbi uygulama hatası olgularının değerlendirilmesi,” *Ulus. Travma ve Acil Cerrahi Derg.*, vol. 21, no. 3, pp. 204–208, 2015, doi: 10.5505/tjtes.2015.24295.
- [3] J. M. Fanaroff and J. P. Goldsmith, “The most common patient safety issues resulting in legal action against neonatologists,” *Semin. Perinatol.*, vol. 43, no. 8, p. 151181, Dec. 2019, doi: 10.1053/j.semperi.2019.08.010.
- [4] A. C. Schaffer, A. B. Jena, S. A. Seabury, H. Singh, V. Chalasani, and A. Kachalia, “Rates and Characteristics of Paid Malpractice Claims Among US Physicians by Specialty, 1992-2014,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 177, no. 5, p. 710, May 2017, doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0311.
- [5] A. B. Jena, A. Chandra, and S. A. Seabury, “Malpractice Risk Among US Pediatricians,” *Pediatrics*, vol. 131, no. 6, pp. 1148–1154, Jun. 2013, doi: 10.1542/peds.2012-3443.
- [6] M. H. Özdemir, T. A. Ergöner, and I. Ö. Can, “Medical malpractice claims involving children,” *Forensic Sci. Int.*, vol. 191, no. 1–3, pp. 80–85, 2009, doi: 10.1016/j.forsciint.2009.06.014.
- [7] A. B. Jena, S. Seabury, D. Lakdawalla, and A. Chandra, “Malpractice Risk According to Physician Specialty,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 7, pp. 629–636, Aug. 2011, doi: 10.1056/NEJMsa1012370.
- [8] A. E. Carroll and J. L. Buddenbaum, “Malpractice Claims Involving Pediatricians: Epidemiology and Etiology,” *Pediatrics*, vol. 120, no. 1, pp. 10–17, Jul. 2007, doi: 10.1542/peds.2006-3618.
- [9] U. N. Gundogmus, M. S. Erdogan, M. Sehiralti, and O. Kurtas, “A descriptive study of

- medical malpractice cases in Turkey,” *Ann. Saudi Med.*, vol. 25, no. 5, pp. 404–408, Sep. 2005, doi: 10.5144/0256-4947.2005.404.
- [10] K. Pukk-Harenstam, J. Ask, M. Brommels, J. Thor, R. V. Penaloza, and F. A. Gaffney, “Analysis of 23 364 patient-generated, physician-reviewed malpractice claims from a non-tort, blame-free, national patient insurance system: lessons learned from Sweden,” *Postgrad. Med. J.*, vol. 85, no. 1000, pp. 69–73, Feb. 2009, doi: 10.1136/qshc.2007.022897.
- [11] A. Najaf-Zadeh, F. Dubos, M. Aurel, and A. Martinot, “Epidemiology of malpractice lawsuits in paediatrics,” *Acta Paediatr.*, vol. 97, no. 11, pp. 1486–1491, Nov. 2008, doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00898.x.
- [12] A. Najaf-Zadeh, F. Dubos, I. Pruvost, C. Bons-Letouzey, R. Amalberti, and A. Martinot, “Epidemiology and aetiology of paediatric malpractice claims in France,” *Arch. Dis. Child.*, vol. 96, no. 2, pp. 127–130, Feb. 2011, doi: 10.1136/adc.2010.189209.
- [13] V. Fanos *et al.*, “Neonatal malpractice claims in Italy: How big is the problem and which are the causes?,” *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 25, no. 5, pp. 493–497, May 2012, doi: 10.3109/14767058.2011.622004.
- [14] I. Pakis, N. Yayci, M. Karapirli, E. Gunce, and O. Polat, “Autopsy profiles of malpractice cases,” *J. Forensic Leg. Med.*, vol. 16, no. 1, pp. 7–10, 2009, doi: 10.1016/j.jflm.2008.05.012.
- [15] S. A. Bondi, S. S. Tang, R. L. Altman, J. M. Fanaroff, W. M. McDonnell, and J. W. Rusher, “Trends in Pediatric Malpractice Claims 1987–2015: Results From the Periodic Survey of Fellows,” *Pediatrics*, vol. 145, no. 4, p. e20190711, Apr. 2020, doi: 10.1542/peds.2019-0711.
- [16] S. A. Galey, A. Margalit, M. C. Ain, and J. T. Brooks, “Medical Malpractice in Pediatric Orthopaedics: A Systematic Review of US Case Law,” *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 39, no. 6, pp. e482–e486, Jul. 2019, doi: 10.1097/BPO.0000000000001348.
- [17] K. M. Glerum, S. M. Selbst, P. D. Parikh, and M. R. Zonfrillo, “Pediatric Malpractice Claims in the Emergency Department and Urgent Care Settings From 2001 to 2015,” *Pediatr. Emerg. Care*, vol. Publish Ah, no. 00, pp. 1–4, Sep. 2018, doi:

10.1097/PEC.0000000000001602.

- [18] E. D'Aloja, M. Müller, F. Paribello, R. Demontis, and A. Faa, "Neonatal asphyxia and forensic medicine," *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 22, no. SUPPL. 3, pp. 54–56, 2009, doi: 10.1080/14767050903198397.
- [19] S. Day, A. M. Menke, and R. L. Abbett, "Retinopathy of Prematurity Malpractice Claims," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 127, no. 6, p. 803, Jun. 2009, doi: 10.1001/archophthalmol.2009.117.
- [20] J. W. Custer *et al.*, "Diagnostic errors in the pediatric and neonatal ICU: A systematic review," *Pediatr. Crit. Care Med.*, vol. 16, no. 1, pp. 29–36, 2015, doi: 10.1097/PCC.0000000000000274.
- [21] G. J. Shafer and G. Suresh, "Diagnostic errors in the neonatal intensive care unit: A case series," *Neonatal Intensive Care*, vol. 32, no. 1, pp. 47–50, 2019.
- [22] G. Shafer, H. Singh, and G. Suresh, "Diagnostic errors in the neonatal intensive care unit: State of the science and new directions," *Semin. Perinatol.*, 2019, doi: 10.1053/j.semperi.2019.08.004.
- [23] S. M. Selbst, M. J. Friedman, and S. B. Singh, "Epidemiology and Etiology of Malpractice Lawsuits Involving Children in US Emergency Departments and Urgent Care Centers," *Pediatr. Emerg. Care*, vol. 21, no. 3, pp. 165–169, Jan. 2005, doi: 10.1016/S0084-3954(07)70297-X.
- [24] D. G. DaJusta, C. F. Granberg, C. Villanueva, and L. A. Baker, "Contemporary review of testicular torsion: New concepts, emerging technologies and potential therapeutics," *J. Pediatr. Urol.*, vol. 9, no. 6, pp. 723–730, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.jpuro.2012.08.012.
- [25] G. N. McAbee, S. M. Donn, R. A. Mendelson, W. M. McDonnell, J. L. Gonzalez, and J. K. Ake, "Medical Diagnoses Commonly Associated With Pediatric Malpractice Lawsuits in the United States," *Pediatrics*, vol. 122, no. 6, pp. e1282–e1286, Dec. 2008, doi: 10.1542/peds.2008-1594.
- [26] M. Colaco, M. Heavner, P. Sunaryo, and R. Terlecki, "Malpractice Litigation and Testicular Torsion: A Legal Database Review," *J. Emerg. Med.*, vol. 49, no. 6, pp.

849–854, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.jemermed.2015.06.052.

- [27] C. Rose *et al.*, “Protecting the most vulnerable: Litigation from pediatric otolaryngologic procedures and conditions,” *Laryngoscope*, vol. 124, no. 9, pp. 2161–2166, Sep. 2014, doi: 10.1002/lary.24663.
- [28] N. Apaydin, S. Çomoğlu, Y. Özer, H. Avcı, H. Eş, and K. S. Orhan, “Medicolegal aspects of rhinology practice,” *J. Laryngol. Otol.*, vol. 130, no. 10, pp. 897–901, 2016, doi: 10.1017/S0022215116008677.
- [29] S. S. Hong, C. G. Yheulon, E. D. Wirtz, and J. C. Sniezek, “Otolaryngology and medical malpractice: A review of the past decade, 2001-2011,” *Laryngoscope*, vol. 124, no. 4, pp. 896–901, Apr. 2014, doi: 10.1002/lary.24377.
- [30] P. F. Svider *et al.*, “Meningitis and legal liability: An otolaryngology perspective,” *Am. J. Otolaryngol.*, vol. 35, no. 2, pp. 198–203, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.amjoto.2013.07.001.
- [31] M. E. Oetgen and P. D. Parikh, “Characteristics of Orthopaedic Malpractice Claims of Pediatric and Adult Patients in Private Practice,” *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 36, no. 2, pp. 213–217, Mar. 2016, doi: 10.1097/BPO.0000000000000412.
- [32] P. F. Svider, P. L. Sunaryo, B. R. Keeley, O. Kovalerchik, A. C. Mauro, and J. A. Eloy, “Characterizing liability for cranial nerve injuries: A detailed analysis of 209 malpractice trials,” *Laryngoscope*, vol. 123, no. 5, pp. 1156–1162, May 2013, doi: 10.1002/lary.23995.
- [33] G. A. Taylor, S. D. Voss, P. R. Melvin, and D. A. Graham, “Diagnostic errors in pediatric radiology,” *Pediatr. Radiol.*, vol. 41, no. 3, pp. 327–334, Mar. 2011, doi: 10.1007/s00247-010-1812-6.
- [34] M. M. Sonmez, “A review of malpractice claims concerning orthopedic applications submitted to the Council of Forensic Medicine,” *Acta Orthop. Traumatol. Turc.*, vol. 43, no. 4, pp. 351–358, 2009, doi: 10.3944/AOTT.2009.351.
- [35] M. H. Özdemir, N. Çekin, I. Ö. Can, and A. Hilal, “Malpractice and system of expertise in anaesthetic procedures in Turkey,” *Forensic Sci. Int.*, vol. 153, no. 2–3, pp. 161–167, Oct. 2005, doi: 10.1016/j.forsciint.2004.08.016.

- [36] N. Ozkaya, H. Ozkaya, and E. Ozkara, "Pediatric malpractice: An overview of Turkey," *Pediatr. Int.*, vol. 55, no. 5, pp. 637–640, Oct. 2013, doi: 10.1111/ped.12116.
- [37] J. Nguyen, H. Muniraman, M. Cascione, and R. Ramanathan, "Communication-related allegations against physicians caring for premature infants," *J. Perinatol.*, vol. 37, no. 10, pp. 1148–1152, Oct. 2017, doi: 10.1038/jp.2017.113.
- [38] D. Woods, E. Thomas, J. Holl, S. Altman, and T. Brennan, "Adverse Events and Preventable Adverse Events in Children," *Pediatrics*, vol. 115, no. 1, pp. 155–160, Jan. 2005, doi: 10.1542/peds.2004-0410.
- [39] H. Singh *et al.*, "Errors of Diagnosis in Pediatric Practice: A Multisite Survey," *Pediatrics*, vol. 126, no. 1, pp. 70–79, Jul. 2010, doi: 10.1542/peds.2009-3218.
- [40] A. S. Saber Tehrani *et al.*, "25-Year summary of US malpractice claims for diagnostic errors 1986–2010: an analysis from the National Practitioner Data Bank," *BMJ Qual. Saf.*, vol. 22, no. 8, pp. 672–680, Aug. 2013, doi: 10.1136/bmjqs-2012-001550.
- [41] H. Ikegaya, "Does informed consent exempt Japanese doctors from reporting therapeutic deaths?," *J. Med. Ethics*, vol. 32, no. 2, pp. 114–116, Feb. 2006, doi: 10.1136/jme.2004.009480.
- [42] W. M. McDonnell *et al.*, "Disclosure of Adverse Events in Pediatrics," *Pediatrics*, vol. 138, no. 6, pp. e20163215–e20163215, Dec. 2016, doi: 10.1542/peds.2016-3215.
- [43] B. Madea and J. Preuß, "Medical malpractice as reflected by the forensic evaluation of 4450 autopsies," *Forensic Sci. Int.*, vol. 190, no. 1–3, pp. 58–66, Sep. 2009, doi: 10.1016/j.forsciint.2009.05.013.
- [44] Z. N. Kain and A. A. Caldwell-Andrews, "What Pediatricians Should Know About Child-Related Malpractice Payments in the United States," *Pediatrics*, vol. 118, no. 2, pp. 464–468, Aug. 2006, doi: 10.1542/peds.2005-3112.
- [45] G. Karadağ, Ö. Ovayolu, S. Parlar Kiliç, N. Ovayolu, and A. Göllüce, "Malpractic in nursing: The experience in Turkey," *Int. J. Nurs. Pract.*, vol. 21, no. 6, pp. 889–895, 2015, doi: 10.1111/ijn.12263.
- [46] B. U. Mueller, D. R. Neuspiel, and E. R. S. Fisher, "Principles of Pediatric Patient Safety: Reducing Harm Due to Medical Care," *Pediatrics*, vol. 143, no. 2, p.

e20183649, Feb. 2019, doi: 10.1542/peds.2018-3649.

- [47] J. Profit *et al.*, “Neonatal intensive care unit safety culture varies widely,” *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.*, vol. 97, no. 2, pp. F120–F126, Mar. 2012, doi: 10.1136/archdischild-2011-300635.
- [48] J. Nguyen, M. Cascione, and S. Noori, “Analysis of lawsuits related to point-of-care ultrasonography in neonatology and pediatric subspecialties,” *J. Perinatol.*, vol. 36, no. 9, pp. 784–786, 2016, doi: 10.1038/jp.2016.66.
- [49] M. M. Mello *et al.*, “Outcomes In Two Massachusetts Hospital Systems Give Reason For Optimism About Communication-And-Resolution Programs,” *Health Aff.*, vol. 36, no. 10, pp. 1795–1803, Oct. 2017, doi: 10.1377/hlthaff.2017.0320.

BÖLÜM 12

MÜLTECİ ERGENLERDE MADDE KULLANIMI: BİR TOPLUM SAĞLIĞI SORUNU

Emine Beyza İNCE¹, Elif AŞIK²

¹ Çocuk Gelişimi Uzmanı, Samsun Aile ve Sosyal Hizmetler İl Müdürlüğü, emine.ince@aile.gov.tr, ORCID:0000-0001-5542-129X

² Doç. Dr., Kırıkkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, elifesenask@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1423-6594

1.Giriş

Günümüzde uluslararası arenada her geçen gün artarak devam eden ve hem askeri hem sivil halkı hedef almakta olan savaşlar yaygınlaşmaktadır (Güntay, 2023). Bu savaşlar, zorla yerinden edilmeye sebep olabilmektedir (Özaslan, 2023). Göç, ekonomik, siyasi, ekolojik veya bireysel nedenlerle, bir yerden başka bir yere yapılan kısa, orta veya uzun vadeli geriye dönüş veya sürekli yerleşim hedefi güden coğrafi, toplumsal ve kültürel bir yer değiştirme hareketidir (Yalçın, 2004). Uluslararası göç ise, bir ülkeden başka bir ülkeye doğru yapılan nüfus hareketidir. Yabancılar ve Uluslararası Koruma Kanunu (YUKK, 2013) Madde-3 ve Madde-91’de yer alan tanımlara göre:

“Göç: Yabancıların, yasal yollarla Türkiye’ye girişini, Türkiye’de kalışını ve Türkiye’den çıkışını ifade eden düzenli göç ile yabancıların yasa dışı yollarla Türkiye’ye girişini, Türkiye’de kalışını, Türkiye’den çıkışını ve Türkiye’de izinsiz çalışmasını ifade eden düzensiz göçü ve uluslararası korumayı ifade eder.”

Zorla yerinden edilen insanlar bulundukları ülke dışındaki ülkelere göç ederek sığınma talebinde bulunabilmekte ve bu kişilere hukuki olarak “mültecilik” statüsü verilebilmektedir. Birleşmiş Milletler’in (BM) tanımına göre mülteci, "ırkı, dini, milliyeti, belli bir sosyal gruba mensubiyeti veya siyasi düşünceleri nedeniyle zulüm göreceği konusunda haklı bir korku taşıyan ve bu yüzden ülkesinden ayrılan ve korkusu nedeniyle ülkesine geri dönmeyen veya dönmek istemeyen kişi"dir (UNHCR, 2018). Mülteci grupların göç sonucu yeniden yerleşmek üzere tercih ettikleri ülkelerde, çeşitli sorunlar ortaya çıkabilmektedir (Öncel, 2023).

Özellikle toplumun fiziksel ve ruhsal sağlığını etkilemesi boyutuyla ele alındığında göç, hem ortaya çıkma sebepleri hem de sonuçları bakımından güncelliğini koruyan önemli bir toplum sağlığı sorunu olarak nitelendirilebilir (Abel vd. 2022). Türkiye’de yaşayan mülteci ergenlerin geleceğe dair umutları, damgalanma durumları ve ruhsal sağlık sorunlarını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada mülteci ergenlerde gözlemlenen ruh sağlığı sorunu belirtilerinin (anksiyete, depresyon, hostile, somatizasyon ve olumsuz benlik) yaşadıkları damgalanmalarının %54.6’sını, ayrıca geleceğe dair umut düşüncelerinin %42.7’sini açıkladığı görülmüştür (Düken vd. 2024). Göç öncesi ve esnasında güvenlik sorunları, zulme maruz kalma, salgın hastalıklar, temiz ve yeterli gıdaya ulaşamama (Morales-Muñoz vd. 2020; Daher vd. 2021) gibi sorunlar göç sonrası dönemde yerini sosyoekonomik zorluklara (Gollopeni, 2020), iletişim ve eğitim sorunlarına (Akgün, 2023) ve yeni yerleşilen ülkeye uyumlanma sorunlarına (Yaman, 2022) bırakabilmektedir. Birleşmiş Milletler Mülteciler Yüksek Komisyonu (BMMYK) 2022 Küresel Raporuna göre günümüzde her 74 kişiden birinin zorla yerinden edildiği (UNHCR, 2022); yalnızca 2023 yılının ortalarında elde edilen verilere göre ise yerinden edilmiş insanların 35,8 milyonunun başka ülkelere gittiği ve 57 milyonunun ise ülke içinde yer değişikliğine maruz kaldığı bilinmektedir. Bu mülteci grubun ise yaklaşık yarısını çocuk ve ergenler oluşturmaktadır (UNHCR, 2023). Bu rakamlar değerlendirildiğinde mülteci çocuk ve ergenlerde sıklıkla karşılaşılan sağlık sorunları, bu grupların yaşadıkları toplumun sağlık sorunlarının içinde önemli bir paya sahip olabilmektedir.

Ergenlik dönemi bireyin yaşamında ve vücudunda gerçekleşen hızlı fiziksel, biyolojik ve psikolojik değişimlerin olduğu bir dönemdir. Bu sebeple birey ergenlik döneminde çocukluk dönemine kıyasla daha fazla sorumlulukla ve değişimle baş etmek zorunda kalmaktadır (Alpaslan, 2012). Ergenlik dönemi, bu değişimlere uyum sağlamada yaşanan sorunlar ve bu süreçteki riskler nedeniyle ruh sağlığı sorunları, yeme bozuklukları, intihar davranışı ve madde kullanımı gibi sağlık sorunlarının fazlaca görülebildiği hassas bir dönemdir (Sharp vd. 2018).

Literatürde savaş ve göç gibi travmatik olaylara maruz kalan ergenlerde; anksiyete, uyum bozuklukları, majör depresif bozukluk (MDB), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve alkol

ve madde kullanım bozukluklarının (MKB) sık görüldüğü vurgulanmaktadır (Yayan vd. 2020; Pfeiffer, 2022; Uygun vd. 2023). Mülteci ergenlerde, anksiyete, uyum bozukluğu, MDB ve TSSB'ye ikincil olarak MKB görülüyor olabilir. Diğer taraftan, mülteci ergenlerin stresle baş etme yöntemlerinin yetersiz kalması (Kara ve Nazik, 2018; Bilecik, 2019), etkisiz baş etme yöntemlerinden olan madde kullanımının bu grupta sıklıkla görülmesine neden olmuş olabilir (Greene vd. 2020; Vasic vd. 2021).

Bu derlemenin amacı mülteci ergenlerde sıklıkla karşılaşılan riskli sağlık davranışlarından biri olan madde kullanımını, güncel literatür ışığında ele almak, toplum sağlığı açısından değerlendirmek ve bu alana dikkat çekmektir.

2.Mülteci Ergenlerin Madde Kullanım Riski Neden Daha Fazla?

Vücuda girdiğinde davranışsal, ruhsal ve beden üzerinde fiziksel değişikliklere neden olan, bağımlılık yapabilen kimyasal maddeler, “bağımlılık yapıcı maddeler” olarak nitelendirilmektedir (YEŞİLAY, 2023).

Genç nüfusun madde kullanım alışkanlıklarına bakıldığında 2021'de dünya çapında 15-16 yaş grubundaki gençlerin %5,3'ünün (13,5 milyon kişi) esrar kullandığı; bu yaş grubunda esrar kullanımının Asya'da %3'ten az ve Okyanusya'da %17'nin üzerinde olabilecek şekilde bölgeden bölgeye değişebildiği, ancak çoğu bölgede uyuşturucu kullanan ergenlerin oranının 15-64 yaş grubundaki genel nüfustan daha yüksek olduğu bilinmektedir (UNODC, 2023).

Ergenlik dönemi bireyin bilişsel, fiziksel ve sosyal açıdan birçok değişime uğradığı bir dönem olarak nitelendirilmektedir (Faki, 2020). Hormonal değişimlerin yaşanması, bireyin karakterinde birtakım ruhsal dalgalanmalara sebep olabilmekte, böylece ergen kendisini olduğundan farklı algılayabilmekte (Koçyiğit, 2021); kimi zaman canlı, idealist ve maceraperest bir tavır takınırken kimi zaman depresif, umutsuz hissedebilmekte ve kendisi/çevresi hakkında yanıltıcı düşüncelere kapılabilmektedir (Corbelli vd. 2023). Bilişsel gelişim özellikleri açısından, beynin düşünebilme ve olaylar arasında neden sonuç ilişkisi kurabilmeyle alakalı bölümü olan prefrontal korteks, geç ergenliğe ve genç yetişkinliğe kadar olgunlaşmaya devam etmekte (Delevich vd. 2021), bu durum ise ergenin bu becerilerde etkinlik kazanmasını geciktirebilmektedir (Tan, 2021). Ancak gelişimde bireysel farklılıklar söz konusudur; dolayısıyla bireyin gelişiminde ve olgunlaşmasında çevresel faktörlerin etkisi de göz ardı edilememektedir (Chen vd. 2024). Tüm bu değişimler, ergenlerde madde kullanım riskini arttırabilmektedir (Uncu vd. 2023).

Mülteci ergenler, hem içinde bulundukları gelişimsel dönemin özellikleri ile hem de buna eşlik eden savaş ya da göç maruziyeti gibi olağan dışı yaşam olayları sonucu birçok stres etmeniyle aynı anda baş etmek durumundadır (Kaya ve Hiçdurmaz, 2018; Vatansever ve Erden, 2018). Mülteci ergenler sıklıkla çoklu, tekrarlanan ve uzun süreli travmalar yaşamaktadır. Birçoğu yoksulluğa, zulme, savaşa, fiziksel şiddete ve cinsel istismara maruz kalmış; aile üyelerinin ölümünü veya ayrılmasını deneyimlemiştir. Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yaşayan mülteci ergenlerle gerçekleştirilen bir çalışmada savaş ve göçün üzerinden yıllar geçmesine rağmen mülteci ergenlerin yoğun ruhsal belirtiler yaşadıkları, yaşanan kayıpların ve sigara kullanımının bu ruhsal belirtiler üzerinde en fazla etkiye sahip olduğu ve ergenlerin ruhsal belirtilerinin madde kullanma eğilimleri üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu görülmüştür (Düken ve Kaplan, 2023). Yeniden yerleşim süreçleri de kültürleşme stres etkenlerini beraberinde getirmektedir. Farklı kültürel değerlere ve cinsiyet rollerine sahip bir topluma uyum sağlamak, yetişkin bireylere kıyasla ergenlerde daha zor olabilmektedir. Eğitim süreçlerinde değişim, akranlarla etkileşim, maddi dezavantaj ve ayrımcılık riski daha fazla psikolojik strese yol açabilmektedir (Lustig vd. 2004). Suriyeli mülteci ergenlerin gelişimsel sorunlarının incelendiği bir çalışmada sınav kaygısı, öfke dışavurumu ve akademik başarısızlık

sorunlarının ilk sıralarda yer aldığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, kız ergenlerin, bir işte çalışan, düşük sosyoekonomik düzeye sahip ve kamp geçmişi olan mülteci ergenlerin, yaşlıtlarına kıyasla daha fazla gelişimsel soruna sahip olduğu belirlenmiştir (Apak ve Acar, 2020). Çocukluk ve ergenlik döneminde travmatik deneyimlere maruz kalmanın, olumsuz sağlık riski taşıyan faaliyetlere katılımın artması da dâhil olmak üzere, yaşamın ilerleyen süreçlerinde kötü fiziksel ve zihinsel sağlık sonuçlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (Felitti vd. 1998). İlhan ve ark.'nın (2021) mülteci kampında yaşayan ergenlerin madde kullanım alışkanlıklarını ilçe merkezinde yaşayan ergenlerle kıyasladıkları bir çalışmada; işsizlik, kamp yaşamının zorlukları, ayrımcılık, şiddete maruz kalma, aileden birinin kaybı, maddeye erişim yolları, sosyokültürel özellikler ya da madde kullandığını açıkça beyan etme gibi faktörlerin mülteci ergenlerde madde kullanım prevalansını etkileyebildiği ortaya koymuştur. Görüldüğü üzere stres etmenleri çok boyutludur ve kişiden kişiye değişebilmektedir.

Batı Avustralya'ya yeniden yerleşen ve yaşları 12-17 arasında değişen 122 mülteci ergenin riskli sağlık davranışlarını belirlemek amacıyla yapılan bir araştırmada katılımcıların %5'inin en az bir kere uyuşturucu madde kullandığı belirlenmiştir (Hirani vd. 2017). Benzer şekilde Sırbistan'da bulunan mülteci merkezlerinde yaşayan 11-18 yaş grubu 184 ergenle yapılan bir araştırmada mülteci ergenlerin %28'inin tütün, %13'ünün alkol, %4,6'sının esrar ve %1,7'sinin LSD (Liserjik Asit Dietilamid), amfetamin, yatıştırıcı, sakinleştirici ve kokain gibi maddeler kullandığı belirtilmiştir. Bu çalışmada erkek katılımcıların daha sık alkol veya madde kullanma eğiliminde olduğu ve madde kullanımına yatkınlık ile eğitim yılı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmektedir (Vasic vd. 2021). Bu sonuç, mülteci ergenlerin eğitim seviyeleri arttıkça, madde kullanım riskinin azaldığına dikkat çekmektedir.

Mülteci ergenler yaşadıkları savaş ve göç gibi olaylarda maruz kaldıkları stres etmenlerinden yaş ve gelişim düzeylerine göre farklı seviyelerde etkilenebilmektedir. Örneğin erken ergenlik dönemindeki bir ergen bireyin, geç ergenlik dönemindeki bir ergen bireye göre savaş, göç, aileden ayrılma ve sosyal izolasyon gibi süreçlerden daha yoğun etkilenebileceği literatürde belirtilmektedir (Doğan ve Buz, 2022). Bir diğer etkileyici faktör ise savaşa maruz kalma süresi ve yakınlarından kayıp verme durumudur. Savaş görmüş ergenlerin gelecek beklentileri ile öznel iyi oluşları arasındaki ilişkide manevi iyi oluşun rolünün belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, ebeveynlerinden her ikisini veya en az birini kaybeden ergenlerin daha fazla gelecek kaygısı taşıdığı, savaşa 3-6 yıl arasında maruz kalan ergenlerin daha uzun süre savaşa tanık olan ergenlere göre manevi iyi oluş düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (Altunbezer, 2020). ABD'de yeniden yerleşim sürecini yaşayan 184 katılımcı ile gerçekleştirilen bir başka çalışmada (Patel vd. 2017), savaşa maruz kalan ergenlerin savaşa maruz kalmayan ergenlere göre daha fazla kaygı ve davranış sorunları yaşadıkları, ayrıca akademik başarılarının daha düşük olduğu belirlenmiştir. Mülteci ergenlerle ilgili Hollanda'da 8-18 yaş grubu ile yapılan bir randomize kontrollü çalışma ise, bu grubun özellikle travma sonrası stres (belirtiler ve bozukluklar) başta olmak üzere zihinsel sağlık sorunları ve MKB açısından tekrar tekrar ve sürekli olarak artan risklerle karşı karşıya olduğunu ancak bu durum kabul edilse bile mülteci ergenlerin ruh sağlığı bakımı aramaya meyilli olmadıklarını göstermektedir (Velu vd. 2022). Bu çalışmaların sonuçları, mülteci ergenlerin savaşa maruz kalma veya ebeveyn kaybı yaşama durumlarının da gelecek kaygısı yaşama gibi ruhsal zorlanmalara neden olabileceğini göstermektedir.

Aile-çocuk ilişkisi madde kullanımında başlı başına bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Madde kullanan ebeveyne sahip olmak, ebeveynlerden birinin veya her ikisinin kaybı, parçalanmış aile veya çocuk-ebeveyn ilişkisinde pozitif yaklaşımın benimsenememiş olması ve ebeveynin çocuk yetiştirmeye yönelik yanlış bilgi ve tutumları bu risk faktörlerinden bazılarıdır (Derin vd. 2021). Bu risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde, mülteci ergenlerde ebeveyn kaybı ve parçalanmış aile faktörlerinin madde kullanım riskini

arttırabileceği söylenebilir. Diyarbakır'da yaşayan mülteci ergenlerin madde kullanım eğilimlerini incelemek amacıyla yapılan bir araştırmada, ailesinden biri ya da birkaçı vefat eden, aile içi şiddete maruz kalan ve ailesi yerine arkadaşlarıyla yaşayan ergenlerin uyuşturucu maddelerin kullanımına diğer yaşlılarına kıyasla daha erken başladığı ve erkeklerin daha fazla madde kullanma eğiliminde olduğu ortaya konulmuştur (Taylan ve Barış, 2017). İran'daki Afgan mülteci ergenlerde madde kullanımının yaygınlığını ve ilişkili risk faktörlerini belirlemek üzere gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise ankete katılan hanelerin %4,2'sinde yasa dışı uyuşturucu kullanan en az bir yetişkin üyenin bulunduğu, ayrıca uyuşturucu kullanımı ile okuma-yazma bilmeme, gecekondu bölgelerinde yaşama ve çok boyutlu yoksulluk arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğu belirtilmiştir (Naseh vd. 2019).

Mülteci ergen grupta madde kullanımında etkili olduğu düşünülen bir diğer tetikleyici ise merak ve arkadaş grubunun etkisidir. Suriyeli göçmenlerin madde kullanım süreçleri ve madde kullanımında etkisi olduğu düşünülen risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada dört erkek madde kullanıcısı ile görüşülmüştür. Araştırmanın bulguları içerisinde madde kullanımında ön plana çıkan risk faktörleri merak, arkadaş etkisi, yakınlarında kullanıcıların olması, gelecek kaygısı ve ailevi problemler olarak sınıflandırılmaktadır (Şahin ve Güngör, 2022). Güney Avustralya'nın Adelaide kentinde yaşayan mülteci kökenli gençlerde ruh sağlığı ve MKB'nin etiyolojisini araştırmak amacıyla yapılan nitel bir çalışmada ise, 30 mülteci ergenle görüşme gerçekleştirilmiştir. Görüşme sonrasında ortak olarak belirlenen temalar göç öncesi işkence ve travma deneyimleri, kuşaklararası çatışma ve ailesel faktörler, dil, kültür, eğitim ve istihdam açısından göç sonrası uyum zorlukları, maddeye kolay ulaşılabilirlik, madde kullanan arkadaş çevresine sahip olmak, merak, mizaç ve başa çıkma stratejilerinin yetersizliği ve bilgi ve hizmetlere erişimde görülen yetersizliklerdir (Posselt vd. 2015). Farklı kültürlerde yapılan her iki çalışmanın ortak sonucu, mülteci ergenlerin yaşadıkları gelecek kaygısının madde kullanım riskini arttırdığı yönündedir.

3. Madde Kullanımının Sonuçları

Madde kullanımı, neden olduğu üretkenlik kaybı, erken ölümler, artan sağlık harcamaları, suç oranlarında artış, sosyal refah düzeyinin düşmesi ve diğer sosyal sonuçlarla ilgili olarak yaygınlaştığı topluma maddi ve manevi açıdan önemli zararlar getirebilmektedir (Peacock vd. 2018; Florence vd. 2021). MKB ise özellikle tedavi edilmediğinde bireyler için hastalık ve ölüm risklerini artırmakta (Simon vd. 2020), ciddi acıları tetikleyebilmekte ve kişisel, ailevi, sosyal, eğitimsel, mesleki veya diğer önemli işlevsel alanlarda bozulmalara yol açabilmektedir (Ólafsdóttir, 2020). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2023 yılı verilerinden anlaşılabileceği üzere günümüzde yaklaşık 35 milyon kişinin madde kullanım bozukluklarından (zararlı uyuşturucu kullanımı veya uyuşturucu bağımlılığı) etkilendiği; ayrıca yılda yaklaşık 0,5 milyon ölümün sebebinin uyuşturucu kullanımına atfedilebileceği, cinsiyetlere göre ise yaklaşık 350,000 erkek ve 150,000 kadın ölümü olduğu tahmin edilmektedir (WHO, 2023). Uyuşturucu kullanımına erken başlanması, yetişkinlere göre bağımlılığın daha hızlı gelişmesine ve yetişkinlikte madde kullanımına bağlı diğer sorunlara yol açabilmektedir; dolayısıyla madde kullanımı tek başına da bir risk faktörü ve önemli bir toplum sağlığı sorunudur (Aslan vd. 2023, TUBİM, 2023). Ergenlerde madde kullanımının, ergenin madde etkisi altındayken yanlış kararlar verebilmesi ve savunmasız olması sebebiyle cinsel istismara maruz kalma, davranış bozuklukları ve saldırganlık eğilimi gösterme, kendine/bir başkasına zarar verebilme ve silahlı-silahsız saldırıya maruz kalma risklerini arttırdığı vurgulanmıştır (Karakartal, 2020). Ayrıca yapılan araştırmalarda suç işleme ile madde kullanma davranışı arasında çift yönlü bir ilişkinin olduğu; bazı durumlarda madde kullanımının ergeni suç işlemeye yatkın hale getirirken bazı durumlarda ergenin madde temin etmek için suç işleyebildiği araştırmalarda belirtilmektedir (Saladino vd. 2021; Kardaş ve Kardaş, 2023).

Ülkemizde TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) 2022 yılı verilerine göre 206 bin 853 çocuk ve ergen suça sürüklenme sebebi ile güvenlik kuruluşlarına getirilmiş ve suç türü dağılımına göre ise suça sürüklenen çocuk ve ergenlerin yaklaşık %4,5'ine uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanmak, satmak veya satın almak suçu isnat edilmiştir (TÜİK, 2022). Çocuk Suçlarını Önleme ve Güvenlik Merkezi tarafından Los Angeles eyaletinde yapılan bir başka araştırma, gençlerin suçluluğu ile madde bağımlılığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Araştırmada hırsızlık suçundan tutuklanan çocukların %44'ünün uyuşturucu satın almak için suç işledikleri, suça sürüklenme nedeniyle tutuklanan gençlerin üçte birinin saldırı sırasında sarhoş olduğu, suça sürüklenen çocukların %85'inin uyuşturucu satın aldığı, %55'inin ise uyuşturucu sattığı, genç suçluların yaklaşık üçte ikisinin, her gün bir veya daha fazla kez madde kullandığı belirtilmiştir (Child Crime Prevention & Safety Center, 2023).

Ergenlik döneminde madde kullanımının önemli sonuçlarından bir diğeri ise kontrolsüz cinsel birliktelik ve dolayısıyla cinsel yolla bulaşan hastalıklardır (Santa Maria vd. 2020; Subaşı, 2022; Vavala vd. 2022). Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH), cinsel olarak aktif yaştaki kişilerde saptanan CYBH'den ölüm gibi daha ciddi sonuçları olabilen AIDS'e kadar geniş bir spektrumda seyredebilmektedir (Türk Androloji Derneği, 2020).

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünün yayınlamış olduğu HIV/AIDS istatistiklerine göre ülkemizde 1985 yılından 08 Kasım 2023 tarihine kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan 39,437 HIV-pozitif kişi ve 2,295 AIDS vakası mevcuttur.

Cinsiyet dağılımına göre bakıldığında vakaların %81,5'i erkek, %18,5'i kadın olup %16,1'i yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Vakaların bulaş yoluna göre dağılımına bakıldığında, yine ilk vakanın görüldüğü 1985 yılından itibaren, ülkemizde bildirimi yapılan vakaların %57'sinde bulaşma yolu bildirilmemiştir. Bulaşma yolu bildirilen vakalar içerisinde cinsel yolla bulaşma %95,6, damar içi madde kullanımı yoluyla bulaşma %2,0 ve anneden bebeğe geçiş ise %1,2'dir. Yaş grubu dağılımına bakıldığında 15-24 yaş ergen grubun tüm HIV-pozitif kişilerin %15,7'sini tüm AIDS kişilerin ise %5,6'sını oluşturduğu görülmektedir (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2023).

CYBH'nin riskli cinsel davranışla ve dolayısıyla bu davranışa sebep olan madde kullanımıyla ilişkili olduğu literatürde ilgili çalışmalarda belirtilmektedir (Hwang vd. 2000; De Queiroz vd. 2017; Toprak ve Özceylan 2020). CYBH'nin gençler arasında yaygınlığının azaltılmasında koruyucu ve önleyici müdahalenin önemli olduğu görülmektedir; bu ise en temelde eğitimle sağlanabilir (Lale, 2018; Zizza vd. 2021). Akçay ve Akçay (2019), madde kullanım bozukluğu olan gençlerin cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkında bilgi düzeylerini ölçtükleri bir çalışmada gençlerin CYBH hakkında bilgi düzeylerinin düşük olduğunu, bu sebeple madde kullanan gençlerin CYBH açısından riskli bir grup olduğunu ve eğitim/müdahale çalışmalarında bu gruba öncelik verilmesi gerektiğini belirtmektedir.

4.Sonuç ve Öneriler

Uyuşturucu madde kullanımı ve madde kullanım bozukluğu (MKB) mülteci ergenler arasında hızla yayılım gösteren riskli sağlık davranışlarından (Saleh vd. 2023). Mülteci ergenlerin yaşamış olduğu savaş, göç, aileden ve yakınlarından kayıp verme, yeni bir ülkeye uyum sağlama, eğitim ve sosyoekonomik zorluklar gibi çok boyutlu sorunlar, bu hassas ve kırılgan grupta madde kullanımı gibi riskli sağlık davranışlarına eğilimi arttırabilmektedir. Ayrıca parçalanmış aile, merak, olumsuz çevre ve arkadaş grubuna sahip olma gibi faktörlerin de bu grupta madde kullanımına başlama riskini arttırdığı görülmüştür. Madde kullanımı beraberinde suça sürüklenme, suç mağduru olma, saldırıya uğrama veya saldırıda bulunma, cinsel istismar, bilinçsiz cinsel birliktelik gibi sonuçlara yol açabilmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda, uyuşturucu madde kullanımı ve MKB'ye yönelik koruyucu ve önleyici hizmetlerin

arttırılmasının önemi ortaya çıkmaktadır. Bu kapsamda, mülteci ergenlerin risk grubu olarak yakından takip edilmesi (istatistiksel verilerin toplanması ve değerlendirilmesi, çevresel faktörlerin takip edilmesi) ve risk faktörlerinin en aza indirilmesi için mülteci ergenlerin desteklenmesi (çevresel ve sosyal düzenlemelerin yapılması, bireysel ve aile düzeyinde farkındalık ve psikoeğitim çalışmaları) önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Abel, T., Tadesse, L., Frahsa, A. ve Sakarya, S. (2022). *Integrating Patient-reported Experience (PRE) in a multistage approach to study access to health services for women with chronic illness and migration experience*. *Health Expectations*, 26(1), 237-244.
- Akçay, D. ve Akçay, BD. (2019). Madde kullanım bozukluğu olan gençlerin cinsel yolla bulaşan hastalık bilgi düzeyleri. *Genel Tıp Dergisi*. 29(1), 24-8.
- Akgün, A. (2023). Türkiye’deki göçmen çocukların eğitim sorunları konusunda tarihsel bir çerçeve. *Türkiye Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 27(2), 395-406.
- Apak, H. ve Acar, M. C. (2020). Suriyeli mülteci ergenlerin yaşadıkları gelişimsel sorunların bazı demografik değişkenler açısından incelenmesi. *İnsan ve Toplum Dergisi*, 10(2), 65-94.
- Aslan, R., Aktaş, A. ve Akgur, S. (2023). Çocuk ve ergenlerde madde kullanımı ve adli toksikolojik analizler. *Bağımlılık Dergisi*, 24(1), 93-103.
- Bilecik, S. (2019). Akran görüşlerine göre mülteci çocukların sosyal becerileri üzerine nicel bir araştırma. *Hitit Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi*, 18(35), 287-314.
- Chen, Y., Mo, W. ve Zhang, S. (2024). The impact of environmental factors on adolescents’ involvement in school bullying. *Journal of Education, Humanities and Social Sciences*, 26(1), 340-345.
- Child Crime Prevention & Safety Center. (n.d.). Juvenile Crime and Substance Abuse. Retrieved January 30, 2024, from <https://childsafety.losangelescriminallawyer.pro/juvenile-crime-and-substance-abuse.html>
- Corbelli, G., Cicirelli, P. G., D’Errico, F. ve Paciello, M. (2023). Preventing prejudice emerging from misleading news among adolescents: The role of implicit activation and regulatory self-efficacy in dealing with online misinformation. *The Journal of Social Sciences*, 12(9), 470. <https://doi.org/10.3390/socsci12090470>
- Daher, B., Hamie, S., Pappas, K., Nahidul Karim, M. ve Thomas, T. (2021). Toward resilient water-energy-food systems under shocks: Understanding the impact of migration, pandemics, and natural disasters. *The Journal of Sustainability*, 13(16), 9402. <https://doi.org/10.3390/su13169402>
- De Queiroz MJ, Sabidó M, De Barros CHD, Pascom ARP, Galbán E, Benzaken AS. (2017). 148 Reported sexually transmitted infections in Brazil: prevalence and risk factors. *Sex Transm Infect* 93(2). 147. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053264.383>
- Delevich, K., Klinger, M., Okada, N. J., ve Wilbrecht, L. (2021). Coming of age in the frontal cortex: The role of puberty in cortical maturation. *In Seminars in Cell & Developmental Biology* 118(1), 64-72. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.04.021>
- Derin G, Okudan M, Aşıcıoğlu F. (2021). Alkol ve madde kullanım bozukluklarında ailevi risk faktörleri. Öztürk E, (Ed). *Aile Psikopatolojisi*. Ankara: Türkiye Klinikleri.

- Doğan, H. ve Buz, S., (2022). Göç sürecinde ergen olmak. *Ordu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi*, 12(3), 2797-2822. <https://doi.org/10.48146/odusobiad.1087253>
- Düken, M. E. ve Kaplan, V. (2023). The effects of mental symptoms of refugee adolescents on their substance use proclivity: an example of South-Eastern Turkey. *Journal of Substance Use*, 29(6), 1137–1144. (In Eng.). <https://doi.org/10.1080/14659891.2023.2275007>
- Düken M.E., Solmaz F, Utli H, Karataş H, Kılıçaslan F. (2024). Refugee adolescents' future hopes, stigmatisation and mental health problems. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 10(2): 179-188. doi:10.30569/adiyamansaglik.1484320
- Faki, Ş. (2020). *Ergenlerin ahlak gelişiminde fantastik romanların etkisinin kohlbergin bilişsel ahlak gelişim kuramına göre incelenmesi: Harry potter örneği* [Yüksek lisans tezi, Üsküdar Üniversitesi]. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/377092>
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., ve Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American Journal of Preventive Medicine*. 14(4), 245-258. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8)
- Florence, C., Luo, F., ve Rice, K. (2021). The economic burden of opioid use disorder and fatal opioid overdose in the United States, 2017. *Drug And Alcohol Dependence*, 218, 108350. <https://doi.org/10.1016%2Fj.drugalcdep.2020.108350>
- Gollopeni, B. (2020). Socio-economic situation of Kosovan migrants before and after migration. *Trajectoriâ Nauki*, 6(10), 3001-3009. <http://dx.doi.org/10.22178/pos.63-7>
- Greene, M. C. ve Kane, J. C. (2020). Substance use among refugee and conflict-affected children and adolescents. *Child, Adolescent and Family Refugee Mental Health: A Global Perspective*, 179-194. https://doi.org/10.1007/978-3-030-45278-0_11
- Güntay, N. (2023). 11 Eylül saldırıları ve terörizm ekseninde yeni savaş kavramının analizi. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 33(2), 889-905. <https://doi.org/10.18069/firatsbed.1079596>
- Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2023). HIV/AIDS İstatistikleri. <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/hiv-aids-2023.pdf>
- Hirani, K., Cherian, S., Mutch, R. ve Payne, D. N. (2017). Identification of health risk behaviours among adolescent refugees resettling in Western Australia. *Archives Of Disease In Childhood*, 10(3): 240-246. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313451>
- Hwang, L. Y., Ross, M. W., Zack, C., Bull, L., Rickman, K., ve Holleman, M. (2000). Prevalence of sexually transmitted infections and associated risk factors among populations of drug abusers. *Clinical Infectious Diseases*, 31(4), 920-926. <https://doi.org/10.1086/318131>

- İlhan, M. N., Ertek, İ. E., Gözükar, M. G., Akıl, Ö., Ursu, P., Ergüder, T. ve Kaptan, H. (2021). Göçmen kamplarında ve yerli nüfusta uyuşturucu kullanımı: Şanlıurfa örnekleme. *Arch Neuropsychiatry*, 58(1):121–127. <https://doi.org/10.29399/npa.24856>
- Kara, P. ve Nazik, E. (2018). Effect of migration on women and children health. *Gümüşhane University Journal of Health Sciences*, 7(2), 58-69.
- Karakartal, D. (2020). Uyuşturucu madde kullanımı ve suç ilişkisi. *Uluslararası Beşeri Bilimler ve Eğitim Dergisi*, 6(14), 614-617.
- Kardaş, Ö. ve Kardaş, B. (2023). Investigating factors related to criminal behavior in adolescents with substance use. *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*, 10(2), 95-100. DOI: 10.5152/ADDICTA.2023.23037
- Kaya, Y. ve Hiçdurmaz, D. (2018). Göç olgusunun ergen ruh sağlığına etkisi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 15(2), 136-141. doi:10.5222/HEAD.2018.136
- Koçyiğit, A. (2021). *Lise öğrencilerinin mükemmeliyetçi öz sunum düzeyleri ile sosyal görünüş kaygıları ve benlik saygıları arasındaki ilişkinin incelenmesi* [Yüksek lisans tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi]. <https://www.proquest.com/openview/e11e8b711451adb0bc2d78f7674d2742/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>
- Lale, H. N. (2018). Evlenmek için başvuran çiftlerin aile planlaması ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkındaki bilgi ve tutumları. [Tıpta uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi]. https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/492927/yokAcikBilim_10181829.pdf?sequence=-1&isAllowed=y
- Lustig S.L., Kia-Keating, M. ve Knight, W.G., (2004). Review of child and adolescent refugee mental health. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(1), 24-36. <https://doi.org/10.1097/00004583-200401000-00012>
- Miller, K. E., Koppenol-Gonzalez, G. V., Jawad, A., Steen, F., Sassine, M. ve Jordans, M. J. (2020). A randomised controlled trial of the I-deal life skills intervention with Syrian refugee adolescents in Northern Lebanon. *Intervention Journal of Mental Health and Psychosocial Support in Conflict Affected Areas*, 18(2), 119-128. Doi:10.4103/INTV.INTV_4_20
- Morales-Muñoz H, Jha S, Bonatti M, Alff H, Kurtenbach S ve Sieber S. (2020). Exploring connections—environmental change, food security and violence as drivers of migration—a critical review of research. *Sustainability*. 12(14):5702. <https://doi.org/10.3390/su12145702>
- Naseh, M., Wagner, E. F., Abtahi, Z., Potocky, M., ve Zahedi, L. (2021). Prevalence of and risk factors for substance use among Afghan refugees in Iran: An exploratory study. *Journal of Ethnicity in Substance Abuse*, 20(1), 34–59. <https://doi.org/10.1080/15332640.2019.1571976>
- Ólafsdóttir, J., Orjasniemi, T., ve Hrafnadóttir, S. (2020). Psychosocial distress, physical illness, and social behaviour of close relatives to people with substance use disorders. *Journal of Social Work Practice in the Addictions*, 20(2), 136-154. <https://doi.org/10.1080/1533256X.2020.1749363>

- Öncel, M. (2023). *Orta Doğu'dan Türkiye'ye gelen göçlerin mekansal etkileri: Şanlıurfa'daki Suriyeli göçmenler örneği*. [Doktora tezi, Marmara Üniversitesi]. <https://www.proquest.com/openview/0cfca354d15392bee24a4203e818586d/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>
- Özaslan, K. (2023). Dış'tan iç'e evrilen bir kitlesel göç: Türkiye'nin Suriyelileri. *Akademik Yaklaşımlar Dergisi*, 14(1), 115-143. <https://doi.org/10.54688/ayd.1279581>
- Patel, S. G., Staudenmeyer, A. H., Wickham, R., Firmender, W. M., Fields, L., ve Miller, A. B. (2017). War-exposed newcomer adolescent immigrants facing daily life stressors in the United States. *International Journal of Intercultural Relations*, 60(1), 120-131. <https://doi.org/10.1016/j.ijintrel.2017.03.002>
- Peacock, A., Leung, J., Larney, S., Colledge, S., Hickman, M., Rehm, J., ve Degenhardt, L. (2018). Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction*, 113(10), 1905-1926. <https://doi.org/10.1111/add.14234>
- Pfeiffer, E., Behrendt, M., Adeyinka, S., Devlieger, I., Rota, M., Uzureau, O. ve Derluyn, I. (2022). Traumatic events, daily stressors and posttraumatic stress in unaccompanied young refugees during their flight: a longitudinal cross-country study. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 16(1), 1-12. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1174857/v1>
- Posselt, M., Procter, N., Galletly, C. ve Crespigny, C. (2015). Aetiology of coexisting mental health and alcohol and other drug disorders: Perspectives of refugee youth and service providers. *Australian Psychologist*, 50(2), 130-140. <https://doi.org/10.1111/ap.12096>
- Saladino, V., Mosca, O., Petrucci, F., Hoelzlhammer, L., Lauriola, M., Verrastro, V., ve Cabras, C. (2021). The vicious cycle: problematic family relations, substance abuse, and crime in adolescence: A narrative review. *Frontiers in Psychology*, 12(1), 673954. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.673954>
- Saleh, E. A., Lazaridou, F. B., Klapprott, F., Wazaify, M., Heinz, A. ve Kluge, U. (2023). A systematic review of qualitative research on substance use among refugees. *Addiction*, 118(2), 218-253. <https://doi.org/10.1111/add.16021>
- Santa Maria, D., Daundasekara, S. S., Hernandez, D. C., Zhang, W. ve Narendorf, S. C. (2020). Sexual risk classes among youth experiencing homelessness: Relation to childhood adversities, current mental symptoms, substance use, and HIV testing. *PLoS ONE* 15(1): e0227331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227331>
- Sharp, C., Vanwoerden, S. ve Wall, K. (2018). Adolescence as a sensitive period for the development of personality disorder. *Psychiatric Clinics*, 41(4), 669-683. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.07.004>
- Simon, R., Snow, R., ve Wakeman, S. (2020). Understanding why patients with substance use disorders leave the hospital against medical advice: A qualitative study. *Substance Abuse*, 41(4), 519-525. <https://doi.org/10.1080/08897077.2019.1671942>

- Subaşı, Y. (2022). *Madde kullanımı olan geç ergenlerde akran zorbalığı ve bilişsel çarpıtmaların incelenmesi* [Yüksek lisans tezi, İstanbul Gelişim Üniversitesi].
- Şahin, M. ve Güngör, F. (2022). Göç ve bağımlılık: Suriyeli göçmenlerin madde kullanım süreçlerine dair nitel bir araştırma. *İctimaiyat Dergisi*, 6(Göç ve Mültecilik Özel Sayısı) , 319-337. <https://doi.org/10.33709/ictimaiyat.1111559>
- Tan, A. (2021). Beyin Gelişimine ve Nörofelsefeye Göre Kötülük Problemi. Bilhikem III. Sosyal Bilimler Öğrenci Sempozyumu Tebliğler Kitabı, Türkiye. <https://philpapers.org/archive/TANBGV.pdf>
- Taylan, H. H., ve Barış, İ. (2017). Göç sürecindeki Diyarbakır’da çocuklarda madde kullanım eğilimleri. *International Migration And Children*, 8(1), 209-216.
- Toprak, D., & Özceylan, G. (2020). Adölesan üreme sağlığına genel bakış-sık karşılaşılan sorunlar. Artıran İğde FA, (Ed.). *Birinci Basamakta Cinsel Sağlık/Üreme Sağlığına Yaklaşım*, 1(1), 49-54.
- TUBİM. (2023). Türkiye uyuşturucu raporu <https://www.narkotik.pol.tr/2023-turkiye-uyusturucu-raporu-yayinlanmistir>
- TÜİK. (2022). Güvenlik birimine gelen veya getirilen çocuk istatistikleri, 2022. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Güvenlik-Birimine-Gelen-veya-Getirilen-Cocuk-Istatistikleri-2022-49662>
- Türk Androloji Derneği. (2020). Cinsel yolla bulaşan hastalıklar kılavuzu. <https://androloji.org.tr/androlojiDATA/tadYayinlari/Cinsel-Yolla-Bulasan-Hastaliklar-Kilavuzu.pdf>
- Uncu, B., Doğan, E. ve Duman, R. (2023). Adölesan döneminde sık görülen sağlık riskleri ve sorunları. *Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi*, 6(2), 338-352. <https://doi.org/10.54803/sauhsd.1215788>
- UNHCR. (2023). Figures at a glance. <https://www.unhcr.org/us/about-unhcr/who-we-are/figures-glance>
- UNHCR. (2022). Global Reports. <https://reporting.unhcr.org/global-report-2022>
- UNHCR. (2022). Mülteci ve göçmen? https://www.unhcr.org/cy/wp-content/uploads/sites/41/2018/02/UNHCR_Refugee_or_Migrant_TR.pdf
- UNODC (2023). World drug report <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html>
- Uygun, S. D., Temeltürk, R. D., Ayşegül, E. F. E., Canlı, M., Çetinkaya, M. ve Çakmak, F. H. (2023). Bir eğitim ve araştırma hastanesi çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniğine başvuran göçmen çocuk ve ergenlerin demografik ve klinik özelliklerinin geriye dönük incelenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 7(3), 662-673. <https://doi.org/10.46237/amusbfd.1261530>

- Vasic, J., Grujicic, R., Toskovic, O. ve Pejovic Milovancevic, M. (2021). Mental health, alcohol and substance use of refugee youth. *Frontiers in Psychiatry*, 12(1), 713152. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.713152>
- Vatansever, M. ve Erden, G. (2018). Mülteci çocuklar ve ergenler ile yapılan psikolojik görüşme üzerine bir derleme. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 25(2), 175-186. https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_27691/cogepderg-25-175.pdf
- Vavala, G., Wang, Q., Jimenez, S., Ramos, W. E., Ocasio, M. A., Romero-Espinoza, A., Klausner, J. D. (2022). Substance use, violence, and sexual risk among young cis-gender women placed at high-risk for human immunodeficiency virus infection. *AIDS and Behavior*, 26(9), 3008-3015. <https://doi.org/10.1007/s10461-022-03631-7>
- Velu, M. E., Martens, I., Shahab, M., de Roos, C., Jongedijk, R. A., Schok, M. ve Mooren, T. (2022). Trauma-focused treatments for refugee children: study protocol for a randomized controlled trial of the effectiveness of KIDNET versus EMDR therapy versus a waitlist control group (KIEM). *Trials*, 23(1), 347. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06178-z>
- WHO (2023). Drugs (Psychoactives). https://www.who.int/health-topics/drugs-psychoactive#tab=tab_2
- İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Başkanlığı. (2013). 6458 Sayılı Yabancılar ve Uluslararası Koruma Kanunu (YUKK). <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.6458.pdf>
- Yalçın, C. (2004). Göç Sosyolojisi. Ankara: Arı, 13.
- Yaman, F. (2022). Euro-Türklerin aidiyet ve ötekileştirilme algısı ölçeği: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. *İctimaiyat*, 6(Göç ve Mültecilik Özel Sayısı), 213-228. <https://doi.org/10.33709/ictimaiyat.1078440>
- Yayan, E. H., Düken, M. E., Özdemir, A. A. ve Çelebioğlu, A. (2020). Mental health problems of Syrian refugee children: Post-traumatic stress, depression and anxiety. *Journal of pediatric nursing*, 51, e27-e32.
- YEŞİLAY (2023). Madde bağımlılığı nedir? <https://www.yesilay.org.tr/tr/bagimlilik/madde-bagimliliği>
- Zizza, A., Guido, M., Recchia, V., Grima, P., Banchelli, F., ve Tinelli, A. (2021). Knowledge, information needs and risk perception about HIV and sexually transmitted diseases after an education intervention on Italian high school and university students. *International Journal Of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 2069. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042069>

BÖLÜM 13

BAZAL ÇEKİRDEKLERİN KLİNİK ANATOMİSİ

Gizem ÇOLAK¹, Ruken ÖNCÜ²

¹ Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Öğrencisi, ORCID ID:0009-0003-1985-5375

² Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi, ORCID ID: 0009-0001-4896-7822

Giriş

Canlının hayatta kalabilmesi için çevresel uyarılara karşı verdiği motor ve otonomik yanıtlar, bilinçli hareketler gibi tüm aktiviteler sinir sistemi tarafından ilgili organ ve kaslar aracılığıyla gerçekleştirilir.

Sinir sistemi, merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) olmak üzere iki bölümde incelenir (Catala ve Kubis, 2013). PSS, merkezi sinir sistemine ait yapılar ile hedef organlar arasındaki uyarı iletimini gerçekleştiren; motor ve duyu işlevlerin düzenlenmesinden sorumlu 12 çift cranial sinir ile 31 çift spinal sinirden oluşan bir yapıdır (Önger ve ark, 2014). MSS; duyu alımını, motor ve duyu cevapların oluşturulmasını sağlayan sistemdir. Bu sistemin büyük bir bölümünü cerebrum oluşturur. Cerebrum; motor aktivitelerin planlanması ve başlatılmasının yanı sıra duyu bilgilerin alınması; işlenmesi ve yorumlanmasında büyük bir rol üstlenir. Buna ek olarak konuşma, hafıza, öğrenme, dikkat, problem çözme ve soyut düşünme gibi bilişsel süreçlerin yürütülmesinden de sorumludur (Arıncı ve Elhan, 2006). Cerebrum; fissura longitudinalis cerebri denilen derin bir yarıkla ayrılmış olan sağ ve sol hemisferlerden oluşur (Yıldırım, 2014). Bu hemisferlerin dış kısımlarında nöronların birleşmesiyle oluşan substantia grisea (gri cevher), iç kısımda ise aksonların oluşturduğu substantia alba (beyaz cevher) ve bunun içinde de fonksiyonel olarak farklılıkları bulunan bazal çekirdekler (nuclei basales) bulunur.

Bazal çekirdekler; beyin hemisferlerinin iç kısımlarında, diencephalon'un lateralinde bilateral olarak bulunan gri cevher yapılarıdır (Arifoğlu, 2022). Merkezi sinir sisteminde bulunan nöron gövdelerine nucleus, periferik sinir sisteminde bulunan nöron topluluklarına ganglion denir fakat bazal çekirdekler merkezi sinir sisteminde bulunmasına rağmen bazal ganglion şeklinde de isimlendirilmektedir. Ancak bu isimlendirme terminolojik olarak doğru değildir (Arıncı ve Elhan, 2006; Yıldırım, 2014; Arifoğlu, 2022; Taner, 2008)

Bazal Çekirdeklerin Embriyolojik Gelişimi

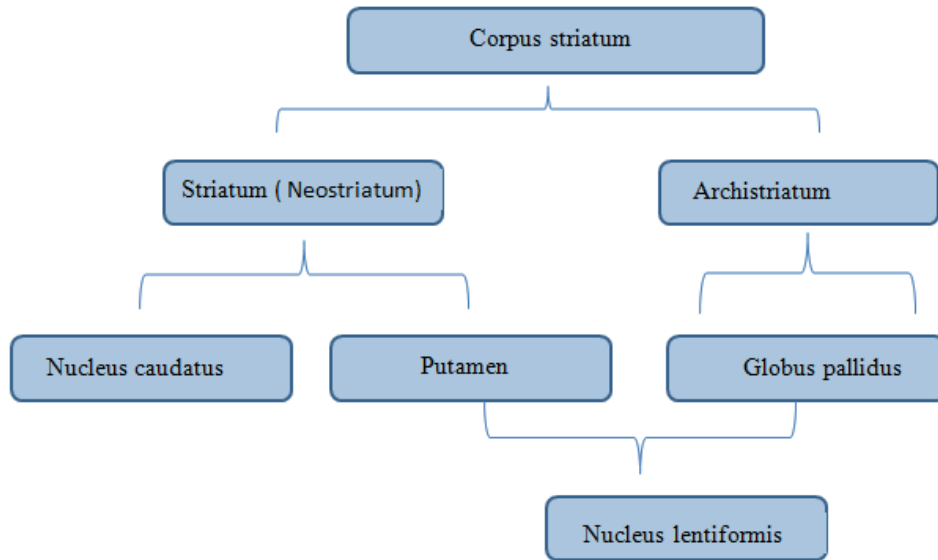
Bazal çekirdeklerin gelişimi, nöral tüp oluşumuyla eş zamanlı olarak ilerler. Embriyonun 3. haftasında, notokord'un üzerindeki ektodermin indüklenerek (kimyasal sinyallerle uyarılarak) nöroektoderm'e dönüşmesidir. Bu nöroektodermal doku daha sonra nöral plakayı oluşturur. Nöral plakanın lateral kenarlarının yükselip orta hatta doğru yaklaşmasıyla nöral oluk oluşur ve bu kenarların birleşmesi sonucunda nöral tüp meydana gelir. Erken gelişim evresinde ön beyin olarak sunulan prosensefalon, beyin vezikülünden biridir. Telensefalon bölgesi, nucleus caudatus ve putamen gibi bazal çekirdeklerin büyük bölümleri oluşurken, globus pallidus diensefalon'un üçüncü ventrikülünün kalıcı nöroblastlardan gelişir. Böylece bazal çekirdeklerin ana yapısal bileşenleri, ön beyin veziküllerinin farklılaşmasıyla şekillenir (Young ve ark, 2023; Javed ve Cascella, 2020).

Embriyonik dönemin altıncı haftasından itibaren cerebral hemisferlerin taban kısmında oluşan corpus striatum, cerebrum'un morfolojik gelişiminde kritik bir rol oynar. Corpus striatum'un yapısı, hemisferlerin tabanının kortikal duvarlara kıyasla daha yavaş genişlemesine yol açar; bu büyüme cerebral hemisferlere karakteristik C biçimi kazandırır. Cerebrum'un gelişimiyle birlikte substantia alba, kortikal alanlar ile diğer beyin bölgeleri arasında bağlantı kurmaya başlar. Bu bağlantılar corpus striatum içinden geçer ve corpus striatum'u nucleus caudatus ve nucleus lentiformis olmak üzere ikiye ayırır (Moore, 2016).

Bazal Çekirdeklerin Sınıflandırılması

Bazal çekirdeklerin yakın zamana kadar anatomik sınıflandırılması; nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, corpus amygdaloideum, claustrum şeklinde kullanılmaktaydı. Ancak fonksiyonel olarak limbik sistemle daha fazla bağlantılı olduğu için corpus amygdaloideum, fonksiyonel olarak tam çözülemediği içinde claustrum sınıflandırılmadan çıkartılmıştır (Arifoğlu, 2022; Taner, 2008) Diencephalon'da yer alan nucleus subthalamicus ile mesencephalon'da bulunan substantia nigra, anatomik olarak bazal çekirdeklere yakın konumlanmaları ve bu bölgelerde oluşan lezyonların benzer klinik sonuçlara yol açması nedeniyle bazal çekirdekler sınıflamasına dahil edilmiştir (Gökmen , 2008)

Bazal çekirdeklerin günümüzdeki sınıflandırılması ise; nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, nucleus subthalamicus ve substantia nigra şeklindedir (Arifoğlu, 2022; Taner,2008)Bazal çekirdekler literatürde farklı şekillerde isimlendirilebilmektedir. Putamen ile globus pallidus'un birlikte oluşturduğu yapıya dış görünüşünün mercimek tanesini andırması nedeniyle nucleus lentiformis adı verilir (Yılmaz ve ark, 2023). Nucleus caudatus ile putamen'in, arasındaki yapıya çizgili görünümünden dolayı striatum (neostriatum) şeklinde isimlendirilir (Yıldırım, 2014; Arifoğlu, 2022). Paleostriatum yalnızca globus pallidus'u ifade ederken, archistriatum globus pallidus için kullanılır(Taner, 2008). Corpus striatum ise nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus'un tümüne verilen isimdir (Şekil 1). Bu çekirdek topluluklarının arasında substantia alba bulunur. Nucleus caudatus, nucleus lentiformis ve thalamus arasında bulunun beyaz cevher tabakasına capsula interna denir. Putamen ve claustrum arasındaki ince beyaz cevher tabakası capsula externa, claustrum ile lobus insula arasında capsula extrema bulunur (Arifoğlu, 2022).



Şekil 1: Bazal çekirdeklerin sınıflandırma şeması

Nucleus Caudatus

Telencephalon'da, thalamus'un lateralinde ve lateral ventriculus'un dış tarafında yer alan, C şeklindeki kavis yapısına benzeyen bu oluşum, bazal çekirdeklerin en büyük olanıdır. Ödül ve bağımlılık mekanizmalarında rol oynadığı düşünülen çeşitli nöral devreleri içerir. Anatomik olarak caput, corpus ve cauda olmak üzere üç ana bölüme ayrılır (Arıncı ve Elhan, 2006; Arifoğlu, 2022).

-Caput nuclei caudati, ventriculus lateralis'in cornu anterius'unun dış duvarını oluşturan ön parçasıdır. Bu yapının putamen ile olan sınırını capsula interna'nın crus anterius'u oluşturur. Caput kısmı, aşağıya doğru ilerleyerek putamen ile birleşir ve bu birleşme bölgesinin üst kısmında, capsula interna içerisinde çizgili bir görünüm oluşturacak şekilde devam eder. Bu görünüm nedeniyle striatum olarak adlandırılır (Arıncı ve Elhan, 2006; Arifoğlu, 2022; Taner, 2008).

-Corpus nuclei caudati, ventriculus lateralis'in pars centralis'inde yer alan ve thalamus'un üst lateral kenarına komşu olan kısmıdır. Thalamus ile bu parçası arasında sulcus terminalis denilen bir oluk bulunur. Bu oluğun içinde stria terminalis ve daha derininde v. striathalamostriata bulunur (Arıncı ve Elhan, 2006; Arifoğlu, 2022).

-Cauda nuclei caudati, thalamus'un arka ucundan başlayarak öne ve daha sonra arkaya doğru kıvrılan bir yol izler; ventriculus lateralis'in cornu inferius'u boyunca ilerleyerek corpus amygdaloideum ile birleşerek sonlanır (Arıncı ve Elhan, 2006; Arifoğlu, 2022). Nucleus caudatus'un kuyruk kısmı corpus amygdaloideum'da sonlanır. İlişkili olduğu yapılarla çevresel değişikliklere verilen tepkileri etkileyen corpus amygdaloideum; anksiyete, korku, sevinç ve hüzn gibi çeşitli duygusal fonksiyonları olduğu için limbik sistemin bir parçası olarak kabul edilir (Arıncı ve Elhan, 2006; Taner, 2008; Snell, 2011).

Nucleus lentiformis

Nucleus caudatus ve thalamus'un lateralinde yer alan mercek şeklindeki gri cevher kitlesidir. Yaprak şeklindeki lamina medullaris lateralis adı verilen ince beyaz cevher tabakası ile iki kısma ayrılır (Arıncı ve Elhan, 2006). İç taraftaki yüksek miktarda miyelinli sinir lifleri içeren açık renkli bölümüne globus pallidus, dıştaki koyu renkli büyük bölümüne ise putamen adı verilir (Taner, 2008; Snell, 2011). Capsula interna'nın crus posterius'u ile thalamus'tan, crus anterius'u ile nucleus caudatus'tan ayrılmış olur (Taner, 2008).

Putamen

Nucleus lentiformis'in lateral kısmını oluşturan ve motor fonksiyonların düzenlenmesinde ve çeşitli öğrenme biçimlerinin kolaylaştırılmasında rol oynayan bir bazal çekirdektir (Arifoğlu, 2022). Putamen'in, lateral'inde beyaz cevherden oluşan capsula externa yer alırken, medial'inde globus pallidus ile komşuluk eder. Putamen ile globus pallidus arasında bulunan beyaz cevher tabakası olan lamina medullaris lateralis bulunur (Arifoğlu, 2022). Önde crus anterius tarafından capsula interna nucleus caudatus'tan ayrılır. Ancak iki yapı arasında bulunan gri cevher köprüleri (pontes grisei caudatolenticulares) capsula interna içinden geçerek bölgede çizgili bir görünüm oluşturur. Bu nedenle bu yapıların tümü striatum (neostriatum) olarak adlandırılır (Arıncı ve Elhan, 2006; Yıldırım, 2014; Arifoğlu, 2022). Dış yüzü insula'ya uyacak şekilde konvektir. Ancak ikisinin arasında içten dışa doğru capsula externa, claustrum ve capsula extrema bulunur (Arıncı ve Elhan, 2006).

Globus Pallidus

Nucleus lentiformis'in medial kısmını oluşturan ve putamen ile birlikte bu yapıyı meydana getiren bir bazal çekirdektir. Bu çekirdek, lateralde pars externa, medialde pars interna olmak üzere iki ana bölümden oluşur. Pars externa; putamen'den lamina medullaris lateralis ile, pars interna'dan lamina medullaris medialis ile ayrılır (Arıncı ve Elhan, 2006; Arifoğlu, 2022; Herrero ve ark, 2002). Medialde globus pallidus, nucleus caudatus ve thalamus ile capsula interna'nın crus anterior ve crus posterior'u aracılığıyla sınırlanır. Ön kısımda comissura anterior ve substantia innominata'ya komşu olan globus pallidus, iç yapısındaki yüksek miyelin içeriği nedeniyle nucleus lentiformis'in nispeten açık renkli bölümünü oluşturur (Arıncı ve Elhan, 2006; Arifoğlu, 2022).

Nucleus Subthalamicus

Nucleus subthalamicus, subthalamus'taki çekirdekler arasında en altta yer alan küçük bir yapıdır ve mesencephalon ile diencephalon arasındaki geçiş bölgesine kadar uzanır. Üstte zona incerta ve thalamus'un ventral grup çekirdekleri ile ayrılır; iç tarafta capsula interna'nın crus posterior'u, arkada fasciculus lenticularis ve önde zona incerta ile çevrilidir (Yıldırım, 2014; Taner, 2008; Snell, 2011).

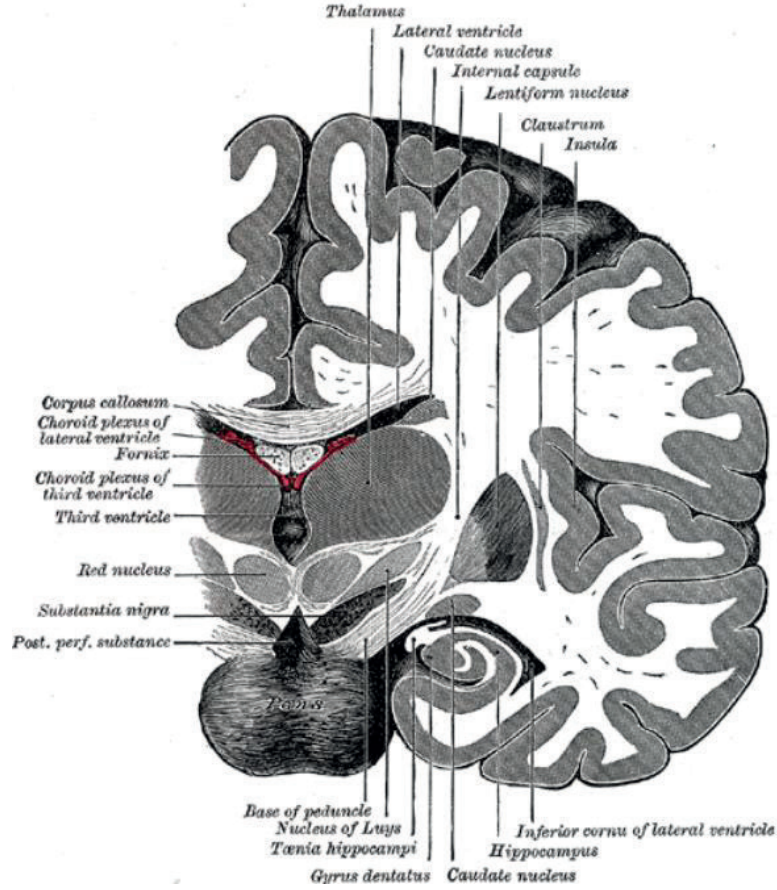
Substantia Nigra

Substantia nigra, mesencephalon'da crus cerebri ile tegmentum arasında yer alan ve mesencephalon'un en büyük gri cevher kitlesi olan bir çekirdektir. Yapı, ventral kısmı dopaminerjik nöronlardan oluşan pars compacta ile dorsal kısmı pars reticulata olmak üzere iki ana bölümden oluşur. Pars compacta, pars reticulata'ya göre daha büyüktür (Taner, 2008; Herrero ve ark, 2002).

Clastrum

Insula ile putamen arasındaki ince gri cevher tabakası olan claustrum ayrıca capsula externa ile capsula extrema arasında bulunur. Claustrum, capsula externa ile putamen'den, capsula extrema ile insula'dan ayrılır. Claustrum'un lateral yüzü, insula'nın sulcus ve gyrus'larına uyacak şekilde çentikli bir yapıya sahiptir (Arıncı ve Elhan, 2006).

2014 yılında George Üniversitesi'nden Mohamad Koubeissi ve ekibi, 54 yaşındaki epilepsi hastası bir kadın üzerinde gerçekleştirdikleri klinik bir çalışma sırasında bilincin olası “açma-kapama düğmesi” olarak adlandırılacak nörolojik bir mekanizmayı elde ettiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, hastanın epileptik nöbetlerinin kaynağını belirlemeye yönelik incelemeler sırasında, tesadüfi olarak claustrum'a yüksek frekanslı elektrik akım vermişlerdir. Bu akım sırasında hasta okumayı durdurmuş, bakışlarını sabitleyerek çevresel görsel ve işitsel uyarılara hiçbir tepki vermemiştir. Akım kesildiğinde ise hasta direk olarak normal bilinçli haline dönmüş ve bu süre zarfında yaşananları hatırlamadığı gözlemlenmiştir. Bu beklenmedik gözlem, claustrum'un bilinç süreçlerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı göstermektedir (Koubeissi ve ark, 2014).



Şekil 2: *Anatomy of the Human Body* (See "Book" section below), Henry Gray (1918)
<http://commons.wikimedia.org/>

Bazal Çekirdeklerin Fonksiyonları

Hareketlerinin düzenlenmesinde temel olarak 3 nörolojik sistem görev alır. Bunlar: piramidal, extrapiramidal ve cerebellar sistem'dir (Arifoğlu, 2022). Cerebellar sistem; hareketlerin koordinasyonu, zamanlanması ve denge kontrolünün sağlanmasında görevlidir (Altıparmak, 2021). Piramidal sistem; istemli hareketlerin başlatılmasında ve motor kontrolün sağlanmasında, planlanan hareketlerin bilinçli olunmasında görev alan en üst merkezdir (Ersoy ve Kalkan, 1996). Extrapiramidal sistem; istemsiz motor fonksiyonlarının düzenlenmesinde, postür ve kas tonusunun ayarlanmasında önemli rol oynar. Ayrıca önceden öğrenilmiş hareketlerin (yürüme, koşma, yazı yazma gibi) uyumlu ve akıcı bir şekilde yapılmasında görevlidir. Bu sisteme birçok yapı katılmasına rağmen en önemlisi bazal çekirdeklerdir (Lee ve ark, 2020).

Bazal çekirdeklerin öncelikli görevi motor kontrol ve motor öğrenme ile ilgilidir. Bu görev ilgili kaslara hareketi başlatmak, durdurmak ve koordinasyonu sağlamak üzerinedir. Ayrıca bu görevlere ek olarak postürün düzenlenmesinde de görev alır (Fazl ve Fleisher, 2018).

Bazal çekirdekler motor hareketleri tek başına başlatmaz; ancak kortikal merkezler tarafından başlatılıp sürdürülen hareketlere katılır ve bu hareketlerin amaca uygun şekilde gerçekleştirilmesini denetler (Snell, 2011). Hareketin akıcılığını kontrol eder. Örneğin bisiklete binmek, yazı yazmak, yüzmeyi öğrenmek gibi karmaşık hareketler başlangıçta korteks kontrolünde öğrenilir, öğrenildikten ve bazal çekirdekler de sürece katıldıktan sonra

bu hareketler daha koordineli bir hale gelir. Buna ek olarak bazal çekirdeklerin (özellikle neostriatum'un), cerebellum'dan gelen kas tonusunu arttıran uyarıları dengeleyerek kas tonusunun düzenlenmesinde katkıda bulunduğu da bilinmektedir (Koeppen ve ark, 2010). Özetlenecek olursa bazal çekirdeklerin görevleri; öğrenilmiş hareket modelini yerine getirmede kortekse yardım etmek ve ardışık hareketin planlanmasını sağlamaktır.

Bazal çekirdekler motor sistemde üç temel görevi olduğu kabul edilir. Birincisi, yazı yazmak, bisiklete binmek gibi öğrenilmiş motor hareketlerin kortikospinal sistem ile ilişkili olarak düzenlenmesidir. İkincisi, başta nucleus caudatus'un katkısıyla ardışık motor hareketlerin planlanması ve bilişsel kontrolünü sağlamaktır. Üçüncüsü yine nucleus caudatus'un katkısıyla motor hareketlerin hızının ve büyüklüğünün ayarlanmasıdır (Yıldırım, 2014).

Bazal Çekirdeklerin Afferent- Efferent Bağlantıları

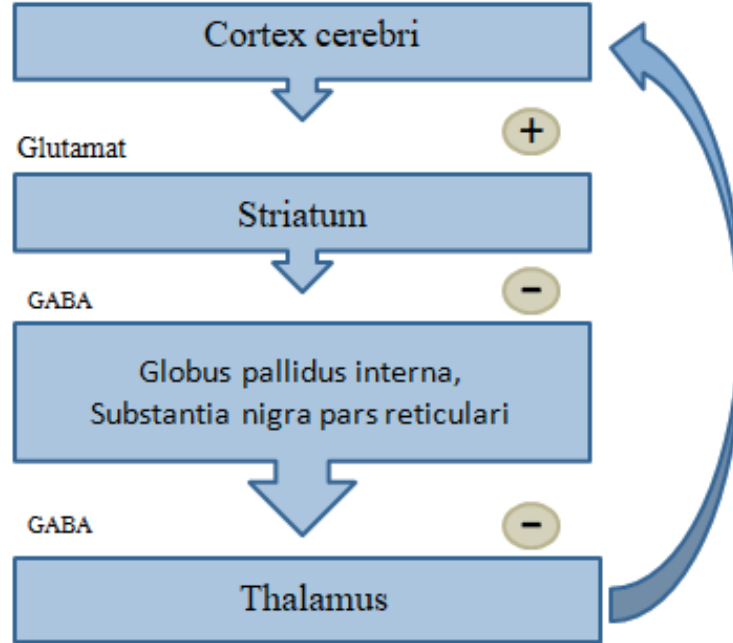
Bazal çekirdekler motor kontrol ve motor öğrenmede extrapiramidal sistemde önemli bir merkez oluşturur. Ayrıca motor kontrol ve öğrenmenin dışında emosyonel, motivasyonel ve bilişsel işlevlere sahip olan karmaşık birçok nöronal devreler oluştururlar (Herrero ve ark, 2002; Fazl ve Fleisher, 2018).

Bazal çekirdeklere ulaşan afferent liflerin büyük bölümü cortex cerebri ve thalamus'tan köken alır. Neostriatum'a ayrıca substantia nigra'nın pars compacta'sı, substantia nigra, corpus amygdaloideum ve nucleus raphealis posterior'dan afferent lifler gelir (Snell, 2011). Korteksten başlayan afferent lifler duysal, motor, limbik ve assosiasyon alanlarından olmak üzere tüm korteks'ten gelir ve striatum'da son bulur (Snell, 2011). Striatum'dan çıkan efferent lifler ise substantia nigra, pars reticularis, ve globus pallidus medialis'e gelir. Striatum'dan çıkan bu lifler topografik bir düzene sahiptir, böylece korteksten iletilen uyarılar substantia nigra ve globus pallidus'un ilgili alt bölgelerine aktarılır (Standring ve Borley, 2008). Globus pallidus'a gelen afferent lifler nucleus subthalamicus'tan, neostriatum'dan ve substantia nigra'nın pars compacta'sından köken alırken; efferent lifleri fasciculus lenticularis, ansa lenticularis, fasciculus subthalamicus ve fasciculus thalamicus şeklinde adlandırılan dört yol üzerinden ilerler (Péran ve ark, 2010). Globus pallidus medialis kökenli olan ansa lenticularis; fasciculus lenticularis olarak bilinen Forel'in H2 sahası ile Forel'in H sahasında birleşir. Fasciculus subthalamicus ise globus pallidus lateralis'ten başlayıp nucleus subthalamicus'ta sonlanan liflerde oluşur ve nucleus subthalamicus'tan çıkan lifler globus pallidus'un her iki bölümünde dağılarak sonlanır (Standring ve Borley, 2008).

Bazal çekirdeklerin efferent lifleri asıl olarak substantia nigra'nın pars reticularis'inden ve globus pallidus medialis'inden başlar. Bu iki nucleus'tan başlayan efferent lifler thalamus'a ilerleyerek premotor, motor, prefrontal ve assosiasyon korteks bölgelerinde sonlanır (Taner, 2008).

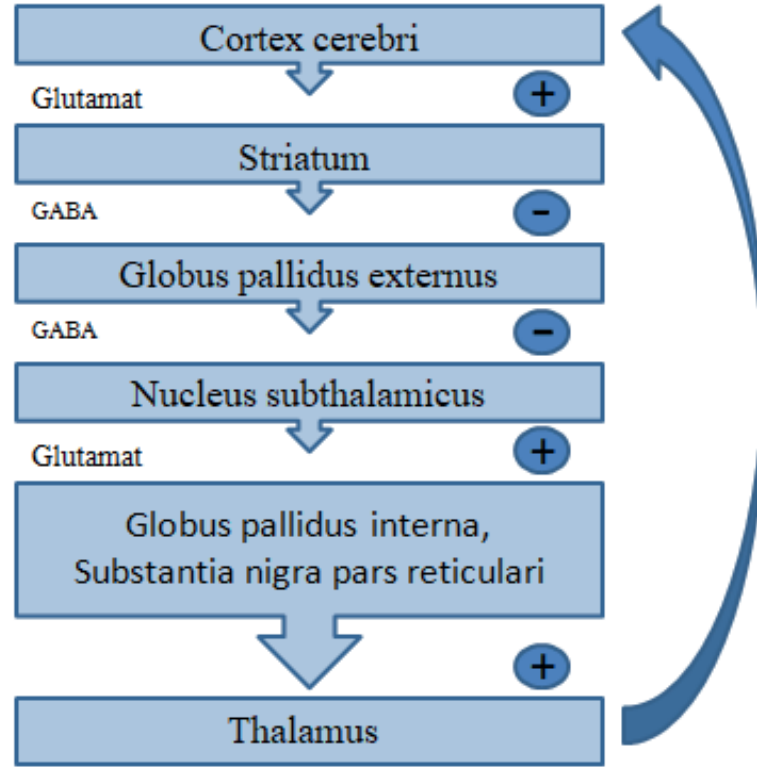
Bazal çekirdekler ile cerebral korteks arasında direkt ve indirekt olmak üzere iki yol vardır. Nispeten yeni keşfedilmesi nedeniyle hiperdirekt yolun işlevi hala araştırılmaktadır (Taner, 2008; Tewarive ark, 2016). Direkt yol hareketi aktive etmesiyle bilinirken, indirekt yol hareketi inhibe etmesiyle bilinir. Direkt yolda korteksten gelen uyarılar striatum'a iletilir ve burada aktive edilen inhibitör nöronlar, globus pallidus internus ile substantia nigra'nın pars reticularis üzerine projekte olur. GABAerjik nöronlar söz konusu yapılarındaki inhibitör etkinliği artırarak onların thalamus'a yönelik inhibitör etkisinin azaltır. Böylece thalamus'un ventrolateral çekirdeğine ulaşan girdiler işlevsel olarak disinhibe edilmiş olur (inhibe yolun inhibisyonu) ve thalamus'tan gelen uyarılar eksitatör olarak motor korteksi uyarır. Bu

mekanizma, motor korteksinin uyarılma seviyesinin yükselmesine ve dolayısıyla hareketlerin gerçekleşmesine katkı sağlar (Yıldırım, 2014; Peran ve ark, 2010; Tisch ve ark, 2004).



Şekil 3: Bazal çekirdek bağlantılarının oluşturduğu direkt yol

İndirekt yolda ise korteksten gelen uyarılar önce striatum'a ulaşır ve neostriatum'daki GABAerjik nöronları aktive eder. Aktive olan inhibitör nöronlar, globus pallidus externa'daki GABAerjik hücrelere projekte olur ve onların aktivitesini inhibe eder. Globus pallidus externa'daki aktivitenin azalması nucleus subthalamicus'daki inhibitör kontrolünün gevşemesine yol açar ve bunun sonucunda nucleus subthalamicus'a glutamaterjik lifler gelir ve burayı aktive eder. Artan nucleus subthalamicus aktivitesi; globus pallidus externa ve substantia nigra'nın pars reticularis'i üzerinde uyarıcı bir etki oluşturarak bu çekirdeklerin thalamusa gönderdiği inhibitör sinyallerinin artmasına neden olur. Böylece korteks ile thalamus arasındaki iletim baskılanır, motor korteks aktivitesi azalır ve hareketin başlatılması veya devam ettirilmesi engellenmiş olur (Péran ve ark, 2010; Tewari ve ark, 2016; Tisch ve ark, 2004).



Şekil 4: Bazal çekirdek bağlantılarının oluşturduğu indirekt yol

Sık Görülen Bazal Çekirdek Fonksiyon Bozuklukları

Birbiriyle uyum içinde çalışan direkt ve indirekt yollar, motor fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu yollar arasındaki nörotransmitter dengesizlikleri ya da bazal çekirdeklerin lezyonlarında motor aktivitelerdeki bozukluklara yol açabilir. Bazal çekirdek lezyonları, direkt yolun aktivitesindeki artış sonucu oluşan hiperkinetik bozukluk ve indirekt yolun aktivitesindeki artış sonucu oluşan hipokinetik bozukluk olmak üzere iki grupta incelenir (Ozan, 2014; Taner,2008).

Hiperkinetik bozukluk, diskinezi, tremor, atetoz, kore (chorea) ve ballismus gibi istemsiz ve aşırı motor hareketlerdir. Diskinezi; özellikle nucleus subthalamicus'un hasarıyla dil, çene, gövde ya da ekstremitelerde ortaya çıkan anormal ve istem dışı hareketlerle karakterizedir. Bu hareketler; hızlı ve sıçrayıcıysa koreiform, yavaş, yılanvari ve sürekliyse atetoid ya da bir ritim eşliğindeyse stereotipik şekillerde gözlemlenebilir (Özdemir ve Eryılmaz, 1999). Tremor; özellikle ekstremitelerde istirahat halinde ortaya çıkan ritmik ve istem dışı titreme ile karakterizedir; hareket sırasında belirginleşen tremor ise cerebellum lezyonlarında ortaya çıkar. Atetoz; putamen lezyonlarına bağlı gelişen, özellikle distal ekstremitelerde görülen yavaş, devamlı ve istem dışı olan hareketlerdir. Kore (chorea); nucleus caudatus hasarında ortaya çıkan ve distal ekstremitelerde ani, düzensiz, amaçsız ve dans eder gibi istem dışı hareketlerle açığa çıkar. Ballismus; nucleus subthalamicus'un lezyonu sonucunda gelişen, ekstremitelerin daha çok proksimal kısımlarında ani, fırlatıcı tarzda kasılmaların gözlemlendiği hiperkinetik bir hareket bozukluğudur. (Ozan, 2014).

Hipokinetik hareket bozuklukları; akinezi, bradikinezi, chorea, ayrıca Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi dejeneratif durumlarla karakterizedir. Akinezi; bir motor eylemi başlatmakta ve ya sürdürmekte güçlük yaşamasıdır. Bradikinezi; hareketin yapılmasında hızın azalması ve motor performansta yavaşlama ile kendini gösterir. Bu klinik tablolar günlük yaşamı önemli ölçüde kısıtlar (Ozan,2014).

Parkinson hastalığı; substantia nigra'da dopamin üreten hücrelerin hasarı, dejenerasyonu veya kaybı sonucunda ortaya çıkar. Bu hücre kaybının nasıl geliştiği ve neden bazı bireylerde hastalığa yol açarken bazılarında yol açmadığı ise hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalık; bradikinezi (hareketlerde yavaşlama), hipokinezi (hareketlerin azalması), rijidite (artmış kas tonusu) ve istirahat tremoru (istirahatte titreme) ile karakterizedir (De Lau ve Breteler, 2006). Yapılan bir çalışmada, 15'i sağlıklı birey ve 15'i Hoehn& Yahr evre 1-2 Parkinson hastalığı olan bireylerden oluşan toplam 30 katılımcıdan oluşmaktadır. Bilişsel işlevler Mini Mental Durum Değerlendirme (MMSE) testi ile değerlendirilmiş, intrakranial hacim (ICV) ile nucleus caudatus, putamen, thalamus, substantia nigra ve substantia grisea hacimleri manyetik rezonans görüntüleme ile hacimleri ölçülmüştür. Ölçülen sonuçlara göre; striatum ve thalamus'un yanı sıra, nigrostriatal yoldaki substantia nigra ve substantia grisea'da hacim değişiklikleri gözlemlenmiştir (Lee ve ark ,2011).Diğer bir çalışmada, Geng ve ekibi, Parkinson hastalığında bazal çekirdeklerin yapısındaki değişimleri incelemek amacıyla Hoehn& Yahr erken evre (evre 1-2) parkinson hastası olan 16 hasta, Hoehn& Yahr ileri evre (3-4) olan 8 sağlıklı ve 8 normal kontrol grubundaki toplam 32 katılımcıyla, 3T MR tekniklerini kullanmıştır. Araştırma kapsamında özellikle substantia nigra pars compacta'da hacimsel olarak belirgin azalmalar olduğu gözlemlenmiştir. Çalışma sonuçlarında, nigrostriatal dejenerasyonun yalnızca hacimsel kayıplarla sınırlı olmadığını, aynı zamanda doku bütünlüğünde erken dönemde ortaya çıkan yapısal bozulmalarla da karakterize olduğunu ortaya konulmuştur. (Geng ve ark, 2006)

Huntington hastalığı, ilerleyici motor, bilişsel ve davranışsal bozukluklarla seyreden, otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir nöropsikiyatrik hastalıktır. Hastalığın patolojisi bazal çekirdeklerde özellikle nucleus caudatus ve putamen'de ortaya çıkan, GABAerjik nöron dejenerasyonu ile karakterizedir (Bonelli ve Hofmann, 2004; Taner, 2008). Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, 23'ü Huntington hastası olan toplamda 29 katılımcı ile yapılan bir çalışmada Huntington Hastalığı'nı önce tüm bireyler ayrıntılı bir şekilde bilgilendirildikten sonrası yazılı onam alınmıştır. En az 10 ay arayla 2 MRG görüntüleri alınmıştır. MRG görüntüleri incelenip değerlendirildikten sonra, nucleus caudatus, putamen ve toplam bazal çekirdek hacminde zaman içinde azalmalar gözlemlenmiştir. Bulgular, semptomları daha erken başlayan hastalarda bazal çekirdeklerdeki atrofi oranının daha geç başlayanlara göre belirgin biçimde daha hızlı ilerlediğini göstermektedir (Aylward ve ark, 1997).

Bazal çekirdek lezyonlarına eşlik eden klinik tablolar çeşitli nörolojik ve sistemik belirtiler içerebilir. Bu hastalarda ekstrapiramidal dizatri denilen konuşma bozuklukları görülebilir. Ayrıca, ince motor hareketlerdeki yetersizliklere bağlı olarak yazı yazma becerisinde bozulma mikrografi ortaya çıkar. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu sonucunda hipersalivasyon, terleme anomalileri ve kabızlık gibi çeşitli otonomik sorunlar gelişebilir. Motor ve otonom semptomlarına ek olarak, bilişsel gerileme, ajitasyon ve depresyon gibi psikiyatrik ve davranışsal problemler de ek olarak eşlik etmektedir (Arifoğlu, 2022).

Sonuç

Bazal çekirdekler; motor kontrol, öğrenme, duygu düzenlenmesi ve bilişsel süreçlerin entegrasyonunda kritik rol oynayan yapılardır. Klinik anatomisinin anlaşılması; Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, distoniler ve çeşitli davranışsal bozukluklar gibi nörolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde büyük önem taşır. Anatomilerinin ayrıntılı olarak bilinmesi, tedavilerinin daha güvenilir ve etkili hâle getirmektedir. Bu nedenle bazal çekirdeklerin klinik anatomisi, nörobilim ve klinik uygulamaların kesişim noktasında temel bir bilgi alanı olarak önemini korumaktadır.

REFERANSLAR

- Altıparmak, T. (2021). Serebellum anatomisi ve fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri-Özel Konular*, 14 (5), 1-6.
- Arıncı, K., & Elhan, A. (2006). *Anatomi*. 2. cilt, 4. baskı. Ankara, Türkiye, Güneş Kitabevi, 54-7, 312-314.
- Arifoğlu, Y. (2022). Her yönüyle nöroanatomi. İstanbul Tıp Kitabevi.
- Aylward, E. H., Li, Q., Stine, O. C., Ranen, N., Sherr, M., Barta, P. E., ... & Ross, C. A. (1997). Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology*, 48(2), 394-399.
- Bonelli, R. M., & Hofmann, P. (2004). A review of the treatment options for Huntington's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5(4), 767-776.
- Catala, M., & Kubis, N. (2013). Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handbook of clinical neurology*, 115, 29-41.
- De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535.
- Ersoy, M. ve Kalkan, A. İ. (1996). Piramidal Sistem, Ekstrapiramidal Sistem, Arka Kordon Ve Beyincik Hastalıklarında Görülen numuneler. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 16 (5), 349-354.
- Fazl, A., & Fleisher, J. (2018, April). Anatomy, physiology, and clinical syndromes of the basal ganglia: a brief review. In *Seminars in pediatric neurology* (Vol. 25, pp. 2-9). WB Saunders.
- Geng, D. Y., Li, Y. X., & Zee, C. S. (2006). Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 58(2), 256-262.
- Gökmen, F. (2008). *Sistematik anatomi* (ss. 745–750). İzmir Güven Kitabevi.
- Herrero, M. T., Barcia, C., & Navarro, J. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*, 18(8), 386-404.
- Javed, N., & Cascella, M. (2020). *Neuroanatomy, globus pallidus*.
- Koeppen BM, Stanton BA, Berne RM. *Berne and Levy physiology*. 6th ed, Philadelphia, Mosby/Elsevier, 2010:188-92.
- Koubeissi, M. Z., Bartolomei, F., Beltagy, A., & Picard, F. (2014). Electrical stimulation of a small brain area reversibly disrupts consciousness. *Epilepsy & Behavior*, 37, 32-35.
- Lee, J., & Muzio, M. R. (2020). *Neuroanatomy, extrapyramidal system*.
- Lee, S. H., Kim, S. S., Tae, W. S., Lee, S. Y., Choi, J. W., Koh, S. B., & Kwon, D. Y. (2011). Regional volume analysis of the Parkinson disease brain in early disease stage: gray matter, white matter, striatum, and thalamus. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 32(4), 682–687. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2372>
- Moore, K. L. (2016). *Before We Are Born: Essentials of Embryology and Birth Defects: First South Asia Edition E-book*. Elsevier Health Sciences.
- Ozan, H. (2014). *Premium Ozan anatomi* (3. baskı, s. 539).
- Önger, M. E., Altun, G., Aydın, I., Kıvrak, E. G., Yurt, K. K., Altunkaynak, B. Z., & Kaplan, S. (2014). Periferik sinir için stereolojik inceleme yöntemi. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*, 7(2), 56-60.
- Özdemir, C., & Eryılmaz, M. (1999). Geç distoni, geç diskinezi ve tedavi yaklaşımları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 9(3), 152-8.
- Péran, P., Cherubini, A., Assogna, F., Piras, F., Quattrocchi, C., Peppe, A., ... & Sabatini, U. (2010). Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain*, 133(11), 3423-3433.
- Snell, S. R. (2011). *Klinik nöroanatomi* (ss. 317–326). Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul.

- Taner, D. (2008). Fonksiyonel anatomi (7. baskı, ss. 170–178). ODTÜ Yayıncılık.
- Tewari, A., Jog, R., & Jog, M. S. (2016). The striatum and subthalamic nucleus as independent and collaborative structures in motor control. *Frontiers in systems neuroscience*, 10, 17.
- Tisch, S., Silberstein, P., Limousin-Dowsey, P., & Jahanshahi, M. (2004). Bazal gangliyonlar: anatomi, fizyoloji ve farmakoloji. *Psikiyatri Klinikleri*, 27 (4), 757-799.
- Yıldırım M. Temel Nöroanatomi, s.85-90, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2014.
- Yılmaz, M. T., Aydın Kabakçı, A. D., & Akın Saygın, D. (2023). Adım adım anatomi (1. baskı, s. 574). İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Young, C. B., Reddy, V., & Sonne, J. (2023). Neuroanatomy, basal ganglia. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.

BÖLÜM 14

YAPAY ZEKANIN SAĞLIKTA YAYGINLAŞMASININ SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA OLUŞTURDUĞU KAYGILAR

Bora REŞİTOĞLU¹

¹ Mersin Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu boraresitoglu@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2703-6831>

1. Yapay Zeka

Tanımı; Yapay zeka (YZ), en temel ifadeyle, normal şartlarda insan zekası gerektiren karmaşık görevleri yerine getirebilen sistemlerin ve algoritmaların geliştirilmesini hedefleyen çok disiplinli bir alandır. Bu teknoloji, veriden öğrenme, akıl yürütme, problem çözme ve doğal dili anlama gibi yetenekleri makinelerle kazandırmayı amaçlar (Banh; 2023, Jiang; 2022).

Günümüzde YZ, sadece veriyi sınıflandıran geleneksel modellerden (ayrıştırıcı YZ), mevcut verilerden öğrenerek tamamen yeni ve gerçekçi içerikler (metin, görüntü, kod) üretebilen "Üretken Yapay Zeka" (Generative AI) aşamasına evrilmiştir. Bu süreçte makine öğrenmesi ve derin öğrenme, YZ'nin çekirdek bileşenleri haline gelerek sistemlerin açıkça programlanmadan otonom kararlar vermesine olanak tanımıştır (Banh; 2023, Jiang; 2022).

Yapay zeka (YZ), tek bir tanımdan ziyade, makinelerin "insan zekasına özgü" işlevleri yerine getirme yeteneğini ifade eden şemsiye bir kavramdır. Bu kavram şu üç temel boyutta derinleşmektedir:

1. İnsan Zekasının Simülasyonu ve Ötesi: Yapay zeka, bilgisayarların sadece veri işlemesini değil, aynı zamanda bu verilerden anlam çıkarmasını, karmaşık kalıpları tanımasını ve rasyonel kararlar vermesini sağlayan algoritmalar bütünüdür. Geleneksel YZ sistemleri veriyi sınıflandırmaya ve mevcut durumları tahmin etmeye odaklanırken (ayrıştırıcı YZ), modern yaklaşımlar makinelerin metin, görüntü ve ses gibi özgün içerikler üretebildiği Generative AI seviyesine ulaşmıştır (Banh; 2023, Jiang; 2022).

2. Makine Öğrenmesi: Teknik bir perspektifle YZ; açıkça her adım için programlanmaya ihtiyaç duymadan, deneyim (veri) yoluyla kendini geliştirebilen sistemleri kapsar. Bu alanın kalbinde yer alan Makine Öğrenmesi (ML), algoritmaların istatistiksel yöntemlerle otonom olarak öğrenmesini sağlar. Bunun bir alt dalı olan Derin Öğrenme (DL) ise, insan beynindeki nöron yapısından ilham alan çok katmanlı yapay sinir ağlarını kullanarak, insan müdahalesi olmadan ham veriden karmaşık özellikleri ayırt edebilir (Banh; 2023, Jiang; 2022).

3. Problem Çözme ve Sembolik Mantık: Tarihsel kökenleri itibarıyla YZ, sadece sayısal hesaplama değil, sembolik mantık ve akıl yürütme sanatıdır. Alan Turing ve takipçilerinin bakış açısıyla YZ; bir makinenin problem çözme yeteneğinin insanla kıyaslanabilir veya ondan ayırt edilemez hale gelmesi durumudur. Bu süreç, makinelerin dünyayı algılaması (bilgisayarlı görü), konuşması (doğal dil işleme) ve fiziksel dünyada hareket etmesi (robotik) gibi çok geniş bir spektrumu temsil eder (Grzybowski; 2024, Buchanan; 2005).

Tarihçesi;

1. Erken Dönem Felsefi ve Mekanik Temeller (1800'ler): Yapay zekanın kökleri, antik dönemdeki mekanik yardımcı hayallerine kadar uzansa da, bilimsel temeller 19. yüzyılda atılmıştır. 1822 yılında Charles Babbage, bir dokuma tezgahından ilham alarak "Fark Motoru"nu tasarlamıştır. Bu makine, modern bilgisayarın atası sayılır. Babbage ile çalışan ve tarihin ilk programcısı kabul edilen Ada Lovelace, bu makinelerin sadece sayılarla sınırlı

kalmayıp semboller aracılığıyla mantıksal işlemler yapabileceğini öngörerek yapay zekanın felsefi temelini oluşturmuştur (Grzybowski; 2024, Buchanan; 2005).

2. Modern Dönemin Başlangıcı ve Alan Turing (1940-1956): 1940'larda bilgisayarların fiziksel olarak inşa edilmesiyle yapay zeka bir hayalden mühendislik gerçeğine dönüşmeye başlamıştır. Alan Turing, 1950 yılında yazdığı makalesinde "Makineler düşünebilir mi?" sorusunu sorarak bugün "Turing Testi" olarak bilinen kriteri ortaya koymuştur. 1956 yılında düzenlenen Dartmouth Konferansı ise "Yapay Zeka" teriminin ilk kez kullanıldığı ve alanın resmi bir akademik disiplin olarak kabul edildiği dönüm noktasıdır (Jiang; 2022, Grzybowski; 2024, Buchanan; 2005).

3. Altın Çağlar ve "AI Kışları" 1950'lerin sonundan 1970'lere kadar süren dönem: Oyun oynayan ve basit mantık problemlerini çözen programlarla büyük bir iyimserlik hakim olmuştur. Ancak, teknolojinin vaatleri gerçekleştirememesi ve donanımsal yetersizlikler, 1970'lerin ortasında ve 1980'lerin sonunda "AI Kışı" (AI Winter) olarak adlandırılan durgunluk dönemlerine yol açmıştır. Bu dönemlerde araştırmalara verilen fonlar kesilmiş ve beklentiler azalmıştır (Jiang; 2022, Buchanan; 2005, Kaul; 2020).

4. Büyük Veri ve Derin Öğrenme Devrimi (2010'lar - Günümüz): 21. yüzyılda, internetin sağladığı devasa veri yığınları ve işlemcilerin artan gücü, YZ'yi kış uykusundan uyandırmıştır. 1997'de Deep Blue'nun dünya satranç şampiyonunu yenmesiyle başlayan süreç, günümüzde büyük dil modelleri ve üretken yapay zekanın gündelik hayata girmesiyle zirveye ulaşmıştır. YZ artık sadece laboratuvarlarda değil; sağlık, ulaşım ve eğitim gibi her alanda hayatın merkezindedir (Banh; 2023, Jiang; 2022).

2. Yapay zekanın sağlıkta kullanımı

YZ, insan zekası gerektiren görevleri yerine getirmek amacıyla bilgisayar algoritmalarının kullanılmasıdır. Tıbbi bağlamda YZ; teşhis koyma, tedavi seçimi, risk tahmini ve tıbbi hataların azaltılması gibi fonksiyonları icra ederek hekimlerin yeteneklerini desteklemeyi (artırılmış tıp) amaçlar. Tıpta YZ kullanımı temelde iki ana dala ayrılır:

Sanal Dal: Elektronik sağlık kayıtlarının (EHR) yönetimi ve derin öğrenme tabanlı tedavi kararı destek sistemlerini içerir.

Fiziksel Dal: Ameliyatlara yardımcı olan robotlar, akıllı protezler ve hedeflenmiş ilaç teslimatı yapan nanorobotları kapsar (Hamet; 2017, Mintz; 2019, Briganti; 2020).

Klinik Uygulama Alanları;

Yapay zeka teknolojileri, modern tıbbın pek çok branşında aktif olarak kullanılmaktadır:

- Radyoloji ve Görüntüleme: YZ, BT ve MR taramalarını insan gözünden daha hızlı ve bazen daha yüksek doğrulukla analiz edebilir. Örneğin, retina görüntülerinden görme kaybı riski taşıyan hastaları teşhis edebilir veya radyolojik görüntülerde önceliklendirme yaparak acil vakaların hızlıca radyoloğa ulaşmasını sağlar.
- Kardiyoloji ve Nöroloji: Atriyal fibrilasyon tespiti, epilepsi nöbetlerinin öngörülmesi ve hipoglisemi ataklarının takibi gibi alanlarda derin öğrenme algoritmaları başarıyla uygulanmaktadır.

- Hassas Tıp (Precision Medicine): YZ, genetik veriler, laboratuvar sonuçları ve yaşam tarzı verilerini entegre ederek hastaya özel, kişiselleştirilmiş tedavi protokollerinin oluşturulmasına imkan tanır (Mintz; 2019, Briganti; 2020 , Amisha; 2019).

Sağlık Sisteminde Verimlilik ve Triyaj;

YZ'nin en güçlü yönlerinden biri, sağlık çalışanlarının üzerindeki iş yükünü hafifletmesidir. Bir radyolog 40 yıllık kariyeri boyunca yaklaşık 225.000 görüntüyü incelerken, bir YZ sistemi bu sayıya çok kısa bir sürede ulaşarak tecrübesini katlayabilir. Ayrıca "Babylon" gibi YZ tabanlı sohbet botları, hastaları ihtiyaçlarına göre sınıflandırarak (triyaj) sadece acil tıbbi müdahale gerektiren kişilerin sağlık sistemine yönlendirilmesini sağlar, böylece kaynakların daha verimli kullanılmasını sağlar (Amisha; 2019, He; 2019).

Robotik Cerrahi ve Akıllı Cihazlar;

Robotik asistanlı cerrahi, Leonardo Da Vinci'nin robot taslaklarından bugünkü gelişmiş sistemlere kadar uzanan bir gelişim göstermiştir. Bu sistemler, cerrahın el titremesini filtreleyerek ve daha dar alanlarda hareket imkanı sağlayarak ameliyatların daha az invaziv bir şekilde gerçekleştirilmesine olanak tanır (Mintz; 2019).

Yapay zeka, tıp pratiğini kökten değiştirme potansiyeline sahip olsa da birçok uygulama henüz başlangıç aşamasındadır. Hekim ve yapay zekanın birlikte çalıştığı "sinerjik" modellerin, her iki tarafın tek başına alacağı sonuçlardan daha başarılı olduğu kanıtlanmıştır. Gelecekte YZ, hekimin yerini almaktan ziyade onu idari ve tekrarlayan işlerden kurtararak daha karmaşık klinik vakalara odaklanmasını sağlayan bir yardımcı rolü üstlenecektir (He; 2019).

3. Yapay zeka ve etik

Yapay zeka (YZ) teknolojilerinin hızla gelişmesi ve toplumsal hayata derinlemesine entegre olması, verimliliği artırırken aynı zamanda ciddi etik riskleri ve yasal boşlukları da beraberinde getirmiştir. Yapay zekaya etik yaklaşımın temel boyutları şu şekilde özetlenebilir.

Mahremiyet ve Veri Koruma: YZ sistemlerinin büyük miktarda veriyle eğitilmesi, kişisel verilerin korunması ve gizlilik ihlalleri riskini doğurmaktadır.

Önyargı ve Ayrımcılık: Algoritmaların eğitim verilerindeki önyargıları öğrenmesi, özellikle işe alım veya adalet sistemlerinde kadınlara veya azınlıklara karşı ayrımcılığa yol açabilmektedir.

Güvenlik ve Sorumluluk: Otonom araçlar gibi sistemlerin karıştığı kazalarda (örneğin 2016'daki Tesla kazası) ahlaki ve hukuki sorumluluğun kime ait olduğu (üretici mi, kullanıcı mı, yoksa yazılım mı?) temel bir tartışma konusudur.

Şeffaflık (Kara Kutu Sorunu): Karmaşık algoritmaların, özellikle derin öğrenme modellerinin karar verme süreçlerinin insanlar tarafından anlaşılamaması, "şeffaflık" sorununu doğurmaktadır (Huang; 2023, Dignum; 2018, Etzioni; 2017).

Etik İlkeler ve Kılavuzlar; Dünya genelinde birçok kuruluş (IEEE, ISO, AB vb.), YZ'nin etik gelişimini sağlamak için kılavuzlar yayınlamıştır. Bu kılavuzların beş temel ilke üzerinde uzlaştığını göstermektedir:

- Şeffaflık: YZ sistemlerinin nasıl çalıştığına dair açıklana bilirlik sağlanmalıdır.
- Adalet ve Eşitlik: Algoritmik önyargılarla mücadele edilmeli, sonuçlar adil olmalıdır.
- Zarar Vermeme: Sistemlerin hem fiziksel hem de psikolojik açıdan güvenli olması esastır.
- Sorumluluk: YZ'nin eylemlerinden dolayı hesap verebilir mekanizmalar kurulmalıdır.
- Mahremiyet: Kullanıcı verileri en üst düzeyde korunmalıdır (Huang; 2023).

Etik kuralların YZ'ye nasıl entegre edileceği konusunda bazı temel metodolojik yaklaşımlar bulunmaktadır.

- Yukarıdan Aşağıya: Belirli ahlaki kuralların ve teorilerin (örneğin görev etiği veya sonuççuluk) önceden yazılım kodlarına işlenmesidir. Avantajı öngörülebilirliktir, ancak karmaşık durumlarda esneklikten yoksundur.
- Aşağıdan Yukarıya: Makinenin sosyal çevreden ve deneyimlerden öğrenerek kendi ahlaki çıkarımlarını yapmasını savunur. Daha esnektir ancak karar verme süreci şeffaf olmayabilir.
- İnsan Odaklı Yaklaşım: Bazı araştırmacılar, makinelerin gerçek bir "ahlaki özne" olamayacağını, bu nedenle etik kararların her zaman insan denetiminde ve yasal çerçevede kalması gerektiğini savunmaktadır (Huang; 2023, Etzioni; 2017).

Etik ve hukuk genellikle birbirine karıştırılsa da aralarında temel farklar vardır. Etik ilkeler gönüllülük esasına dayanırken, hukuk kuralları zorunludur ve yaptırım içerir. YZ'nin düzenlenmesinde uluslararası hukukun ve insan hakları çerçevesinin, etik tartışmaların ötesine geçerek baskın bir rehber olması gerektiği vurgulanmaktadır (Robles; 2020).

Tıbbi yapay zeka uygulamalarında etik; tanı doğruluğu, hasta mahremiyeti ve kişiselleştirilmiş tedavilerin adilliği üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu alanda teknolojilerin güvenli olması kadar, sağlık çalışanlarının YZ okuryazarlığı ve algoritmaların şeffaflığı da kritik öneme sahiptir. Yapay zekada etik, yalnızca teknik bir problem değil; teknolojik, hukuki ve felsefi boyutları olan disiplinler arası bir alandır. Gelecekte "Güvenilir YZ" inşa etmek için bu çok boyutlu yaklaşımların entegrasyonu ve küresel bir koordinasyon şarttır (Huang; 2023, Ingla; 2024).

4. Sağlık Sektöründe Yapay Zeka Dönüşümü Ve Sağlık Profesyonelleri Üzerindeki Psikolojik Etkiler: Kaygı, Korku Ve Gelecek Beklentileri

YZ, tıbbi teşhislerden kişiselleştirilmiş tedavi protokollerine kadar sağlık hizmetlerinin her aşamasında devrim niteliğinde bir değişim vaat etmektedir. Ancak bu teknolojik sıçrama, beraberinde sadece teknik zorlukları değil, aynı zamanda sağlık profesyonelleri üzerinde derin psikolojik etkiler bırakan "Yapay Zeka Kaygısı" kavramını da getirmiştir. Literatür, sağlık çalışanlarının bu teknolojiyi bir yardımcı olarak mı yoksa mesleki varlıklarını tehdit eden bir rakip olarak mı gördükleri konusunda ikiye bölünmüş durumdadır (Li; 2025, Khan; 2024, Nora; 2024).

Bu kaygıları başlıklandırarak olursak;

1. Mesleki İkame Korkusu ve Değersizleşme Endişesi; Sağlık çalışanları arasında en yaygın kaygı kaynağı, makinelerin insan uzmanlığının yerini alacağı düşüncesidir.

Emeğin Değersizleşmesi: Birçok hekim ve hemşire, "yıllarca süren zorlu eğitimin ve biriktirilen klinik deneyimin bir algoritma tarafından saniyeler içinde geçersiz kılınması" düşüncesinden duydukları rahatsızlığı dile getirmektedir.

Gelecek Kaygısı: Yapay zekanın iş süreçlerini otomatize etmesi, sadece rutin işlerin değil, karmaşık karar verme süreçlerinin de makinelere devredilmesi riskini doğurarak mesleki bir kimlik krizine yol açmaktadır. Bu durum, sağlık profesyonellerinin kendilerini "fonksiyonsuz" hissetmelerine neden olan bir psikolojik baskı oluşturmaktadır (Howard; 2019, Khan; 2024 Li; 2025).

2. Algoritmik Güven Problemi ve "Kara Kutu" Çıkmazı: Sağlık çalışanlarının YZ sistemlerine karşı direnç göstermesinin temel nedenlerinden biri, algoritmaların karar verme mekanizmalarının şeffaf olmamasıdır.

Algoritma Kaçınması: Profesyoneller, makinelerin hata yapma olasılığından ve bu hataların klinik ortamdaki telafisi mümkün olmayan sonuçlarından endişe etmektedir. İnsan hatası anlaşılabilir ve yasal olarak tanımlanabilirken, YZ hatasının kaynağının belirsizliği büyük bir stres kaynağıdır (Li; 2025, İlikhan; 2024).

Hukuki ve Etik Sorumluluk: Bir YZ sisteminin yanlış teşhis koyması veya hatalı tedavi önermesi durumunda yasal sorumluluğun kime ait olacağı (yazılımcı, hastane yönetimi veya onaylayan hekim) konusu, sağlık çalışanları üzerinde ciddi bir "yasal risk" kaygısı yaratmaktadır (Robles; 2020, Li; 2025).

3. İnsan Odaklı Bakımdan Mekanik Süreçlere Geçiş: Tıbbın özünde yer alan "insani dokunuş", YZ'nin gelişimine karşı en büyük savunma hatlarından biri olarak görülmektedir.

Empati ve Duygusal Bağ: Sağlık profesyonelleri, YZ'nin hasta ile kurulan empatik bağı, şefkati ve sezgisel karar verme yeteneğini asla taklit edemeyeceğine inanmaktadır. Ancak

teknolojinin bu bağı zayıflatacağı ve hekim-hasta iletişimini mekanik bir veri alışverişine dönüştüreceği korkusu hakimdir (Nora; 2024, Li; 2025).

Psikolojik Bariyerler: Yapılan incelemeler, sağlık çalışanlarının YZ'yi kabul etme sürecinde en büyük bariyerin teknolojik yetersizlikten ziyade, bu teknolojinin hastane içindeki sosyal dinamikleri bozacağı endişesi olduğunu göstermektedir (Nora; 2024).

Sağlık çalışanlarının iş ortamındaki konumları, YZ kaygısını yönetme biçimlerini doğrudan etkilemektedir. Yapılan araştırmalar, iş yerinde kendilerini özerk, yetkin ve etkili hisseden (algılanan güçlendirme düzeyi yüksek) çalışanların YZ kaygısının daha düşük olduğunu kanıtlamaktadır. Bu bulgu, personelin teknolojik dönüşüm süreçlerine aktif katılımının önemini vurgular (Güdük; 2024).

Geleceğin sağlık profesyonelleri olan tıp, hemşirelik ve ebelik öğrencileri üzerinde yapılan çalışmalar, YZ konusundaki bilgi düzeyi arttıkça kaygının azaldığını göstermektedir. Eğitim sistemindeki boşluklar, öğrencilerin mezuniyet sonrası teknoloji karşısında kendilerini savunmasız hissetmelerine yol açmaktadır (Demir-Kaymak; 2024).

YZ kaygısının homojen bir yapıda olmadığı, çeşitli değişkenlere göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda kadın çalışanların ve daha genç kuşakların YZ'nin etik riskleri konusunda daha temkinli ve kaygılı oldukları gözlemlenmiştir (Güdük; 2024, Alsaedi; 2024). Meslekteki çalışma yılı arttıkça, kazanılan deneyimin teknoloji tarafından tehdit edildiği hissi artabilmektedir. Ayrıca radyoloji gibi YZ'nin daha yoğun kullanıldığı birimlerde kaygı, klinik birimlere göre daha spesifik bir hal almaktadır (Alsaedi; 2024).

Yapılan çalışmalar göstermektedirki; YZ kaygısının ancak çok boyutlu bir yaklaşımla hafifletilebileceğidir. Müfredatlara YZ eğitimi eklenerek profesyonellerin "yol arkadaşı" olarak teknolojiyi tanınması sağlanmalıdır (Demir-Kaymak; 2024). Şeffaf Yönetim: Kurumlar, YZ entegrasyonu sırasında personeli bilgilendirmeli ve şeffaf bir geçiş süreci yönetmelidir (İlikhan; 2024, Alsaedi; 2024). Hukuki Reform: "Yapay zeka etiğinden yapay zeka hukukuna" geçilerek sorumluluklar netleştirilmelidir (Robles; 2020).

Yapay zeka, sağlık çalışanlarını mesleklerinden edecek bir "terminatör" değil, onların klinik kapasitesini artıran bir "kuvvet çarpanı" olarak konumlandırılmalıdır. Kaygı, belirsizlikten beslenir; bu nedenle teknik şeffaflık, etik netlik ve sürekli eğitim, sağlıkta YZ devriminin insani boyutunu korumak için vazgeçilmezdir.

KAYNAKLAR

- Alsaedi, A. R., Alneami, N., Almajnoni, F., Alamri, O., Aljohni, K., Alrwaily, M. K., ... & Eid, M. H. (2024). Perceived Worries in the Adoption of Artificial Intelligence Among Healthcare Professionals in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Survey Study. *Nursing Reports*, 14(2), 1012-1024. <https://doi.org/10.3390/nursrep14020075>
- Amisha, Malik, P., Pathania, M., & Rathaur, V. K. (2019). Overview of artificial intelligence in medicine. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(7), 2328-2331. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_440_19
- Banh, L., & Strobel, G. (2023). Generative artificial intelligence. *Electronic Markets*, 33(1), 63. <https://doi.org/10.1007/s12525-023-00680-1>
- Briganti, G., & Le Moine, O. (2020). Artificial intelligence in medicine: Today and tomorrow. *Frontiers in Medicine*, 7, 27. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00027>
- Buchanan, B. G. (2005). A (very) brief history of artificial intelligence. *AI Magazine*, 26(4), 53-60.
- Demir-Kaymak, Z., Turan, Z., Unlu-Bidik, N., & Unkazan, S. (2024). Effects of midwifery and nursing students' readiness about medical Artificial intelligence on Artificial intelligence anxiety. *Nurse Education in Practice*, 78, 103994. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2024.103994>
- Dignum, V. (2018). Ethics in artificial intelligence: introduction to the special issue. *Ethics and Information Technology*, 20(1), 1-3. <https://doi.org/10.1007/s10676-018-9450-z>
- Etzioni, A., & Etzioni, O. (2017). Incorporating ethics into artificial intelligence. *The Journal of Ethics*, 21(4), 403-418. <https://doi.org/10.1007/s10892-017-9252-2>
- Grzybowski, A., Pawlikowska-Łagód, K., & Lambert, W. C. (2024). A history of artificial intelligence. *Clinics in Dermatology*, 42(2), 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2024.02.002>
- Güdük, Ö., Gül Vural, A., & Dişiaçık, G. (2024). Sağlık Çalışanlarında Algılanan Güçlendirmenin Yapay Zeka Kaygı Düzeyine Etkisinin İncelenmesi. *Cukurova Medical Journal*, 49(2), 481-492. <https://doi.org/10.54752/ct.1624015>
- Hamet, P., & Tremblay, J. (2017). Artificial intelligence in medicine. *Metabolism*, 69, S36-S40. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.011>

- He, J., Baxter, S. L., Xu, J., Xu, J., Zhou, X., & Zhang, K. (2019). The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nature Medicine*, 25(1), 30-36. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0307-0>
- Howard, J. (2019). Artificial intelligence: Implications for the future of work. *American Journal of Industrial Medicine*, 62(11), 917-926. <https://doi.org/10.1002/ajim.23037>
- Huang, C., Zhang, Z., Mao, B., & Yao, X. (2023). An overview of artificial intelligence ethics. *IEEE Transactions on Artificial Intelligence*, 4(4), 799-819. <https://doi.org/10.1109/TAI.2022.3194503>
- Inglada Galiana, L., Corral Gudino, L., & Miramontes González, P. (2024). Ethics and artificial intelligence. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 224(3), 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2024.01.002>
- Jiang, Y., Li, X., Luo, H., Yin, S., & Kaynak, O. (2022). Quo vadis artificial intelligence? *Discover Artificial Intelligence*, 2(1), 1-22. <https://doi.org/10.1007/s44163-022-00022-8>
- Kaul, V., Enslin, S., & Gross, S. A. (2020). History of artificial intelligence in medicine. *Gastrointestinal Endoscopy*, 92(4), 807-812. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.06.040>
- Khan Rony, M. K., Parvin, M. R., Wahiduzzaman, M., Debnath, M., Das Bala, S., & Kayesh, I. (2024). "I Wonder if my Years of Training and Expertise Will be Devalued by Machines": Concerns About the Replacement of Medical Professionals by Artificial Intelligence. *SAGE Open Nursing*, 10. <https://doi.org/10.1177/23779608241245220>
- Li, W., & Liu, X. (2025). Anxiety about artificial intelligence from patient and doctor-physician. *Patient Education and Counseling*, 133, 108619. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2024.108619>
- Mintz, Y., & Brodie, R. (2019). Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*, 28(2), 73-81. <https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1575882>
- Nora, A., Katonai, G., & Mesko, B. (2024). Healthcare Professionals Concerns About Medical AI: A Scoping Review of Psychological Barriers and Strategies for Successful Implementation. *JMIR Preprints*. <https://doi.org/10.2196/preprints.66986>
- Robles Carrillo, M. (2020). Artificial intelligence: From ethics to law. *Telecommunications Policy*, 44(6), 101937. <https://doi.org/10.1016/j.telpol.2020.101937>

Uygun İlikhan, S., Özer, M., Tanberkan, H., & Bozkurt, V. (2024). How to mitigate the risks of deployment of artificial intelligence in medicine? Turkish Journal of Medical Sciences, 54(3), 481-492. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5814>

BÖLÜM 15

İNSANDA HASTALIK VE SAĞLIĞA YENİ YAKLAŞIM: FENOM

İbrahim KESER¹

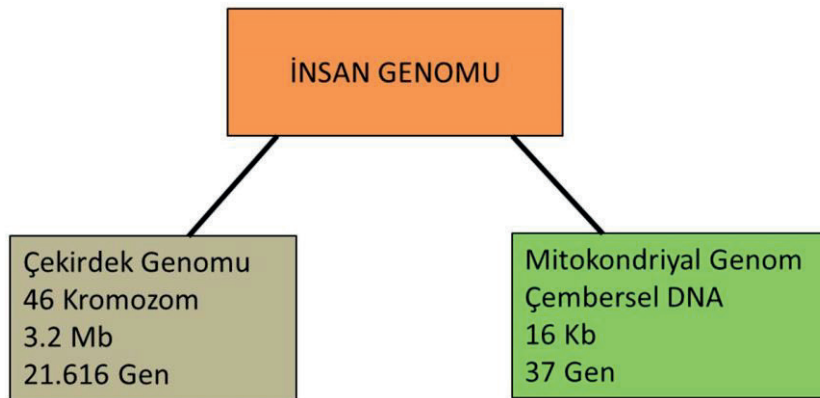
¹ Prof.Dr. Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 07079, Antalya E-mail: ibrahimkeser44@gmail.com ORCID ID:0000-0002-5321-0701

Giriş

Bilimsel bilginin her alanda artışı ve birbiriyle olan bağlantılarının kurulması ile insan önce kendisini merkeze almış, sonra tüm iç ve dış paydaşlarını da göz önünde tutarak temel sağlamlık profilini çıkarmaya çalışmıştır. Geçmişten günümüze insana ve paydaşlarına ait genetik verilerin açıklanması, insanda çağdaş ve sürdürülebilir sağlık bakımını öne çıkarmaktadır. Sağlık bakımına her ne kadar yaşam boyu ihtiyaç duyulsa da insanın gelişimsel basamaklarında en çok bebeklik, çocukluk ve özellikle yaşlılık dönemlerinde ihtiyaç duyulmaktadır. Toplumların kurucu gen havuzları hem bireyin hem de toplumun sağlık ve hastalık yörüngelerini belirlemektedir. Toplumdaki her bireyin kişisel genetik yapısı, bireyin çevresi ile etkileşerek sağlık ve hastalık fenotipini ortaya çıkarmaktadır. Çağdaş sağlık bakımındaki maliyet artışı insanın gelişim basamaklarında değişen fenotipin tüm omiklere ait veri tabanları ile eşleştirilmesi ve bağlantı ağlarının kurulması doku, organ ve sistem biyolojisi temelinde sağlıktan hastalığa geçiş için önemli katkı sağlayacağı görülmektedir. Kısaca sağlığı korunması ve hastalığın ortaya çıkmadan öngörülmesi, kişisel genetik yapı ve çevresinin uyumunu yansıtan veri odaklı kişiselleştirilmiş bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Bu da bireyin değerlendirilmesinde kan ve diğer doku ve organların proteom, transkriptom ve metabolom verileri, mikrobiyom ve değişim verileri, yaşamsal bulgular için tüm vücudu anlık ve periyodik ölçen giysilerin ve aksesuar cihazların verileri, yaşam biçimine dair verilerin sunduğu fenom ölçümleri ile mümkün olmaktadır. Bu bakış açısı ile sağlık bakımı da hastalık odaklı değil, fenotipik verilerden fenomdan sorumlu genomla sağlık odaklı kişiselleştirilmiş toplum sağlığına evrilecektir. Bu bölümde, hastalık ve genom arasındaki ilişkiden sağlığa ulaşmak için giden süreci değil, sağlık homeotazisinin her bir fenotipinin veri setlerinin takibiyle değişimleri kaydederek değişen genomik hedefe gidişi tartışacağız.

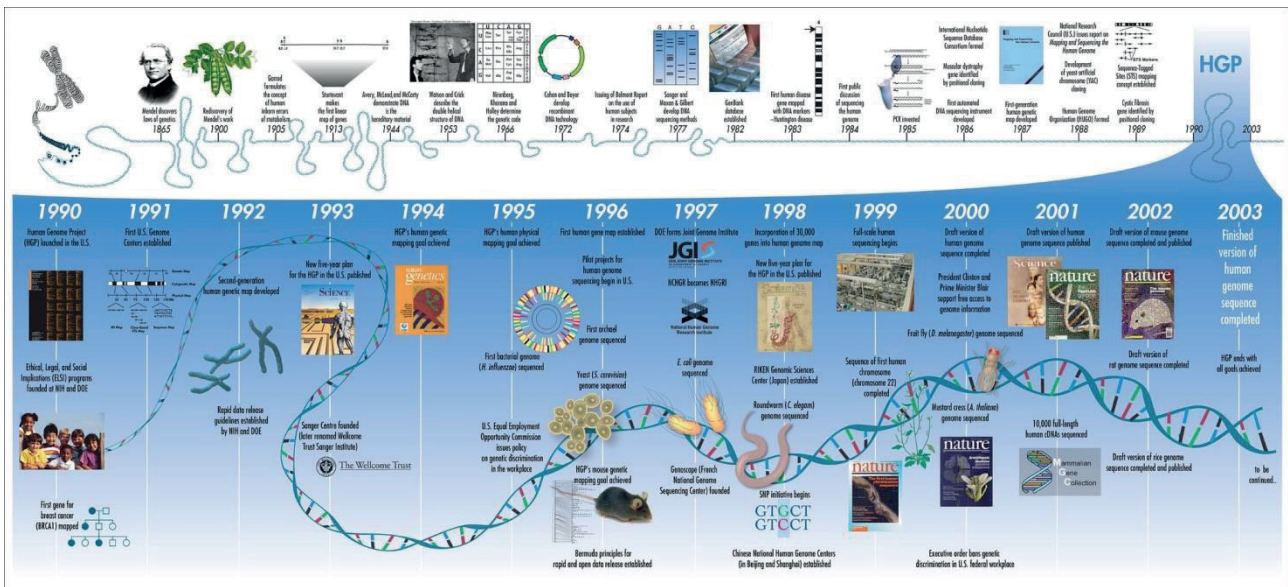
İnsan Genom ve Fenom Projeleri

İnsan Genom Projesi (İGP)'nin 2001 yılında ham verinin ortaya çıkışı ve 2003 yılında tamamlanmasından bu yana, yaşam bilimleri ve tıp araştırmaları "Genom Sonrası Çağ'a" girilmiştir. Bununla birlikte, son derece yoğunlaştırılmış genetik bilgi ile karmaşık mekanizmaların arasında oldukça büyük bir araştırma alanı da bulunmaktadır. İnsan genomik kapasitesi çekirdek genom ve mitokondriyal genomun toplamından oluşmaktadır (Şekil-1).



Şekil 1. İnsanın genomik yapısı ve kapasitesi.

Genom bir insanın toplam genetik yapısını ifade ederken, genetik bilgi akışı çerçevesinde bakıldığında, fenom sahip olunan genomun ortaya çıkardığı ürünleri ifade etmektedir. Kısaca, İnsan Fenom Projesi (İFP), 2015 yılında insan fenotiplerini kapsamlı bir şekilde incelemeye; genler, çevreler ve fenotiplerin çok düzeyli korelasyonu ve entegrasyonu üzerine araştırmalar yapmaya odaklanarak ortaya çıkmıştır. Başka bir deyişle fenom, belirli çevresel etkiler altında tüm genomun, proteomun ve metabolomun ifadesini gösteren eksiksiz fenotipik özelliklerin (fenomik özelliklerin) toplamıdır (1,2). Fenomik ise, karmaşık özellikleri yalnızca genomdaki değil, aynı zamanda proteom, metabolom, interaktom ve çevresel etkilerdeki değişkenlikle ilişkilendirmek için fenomu inceleyen, yakın zamanda geliştirilmiş yeni bir disiplinlerarası alandır(1,3-10). Fenomik, çok çeşitli fenotiplerin stratejik ve kapsamlı bir şekilde, yüksek çözünürlükte toplanmasını ve fenomik analizini ve ilgili fenotiplere sahip bireyler arasındaki ve fenotip-genotip ilişkileri arasındaki kalıpların ve ilişkilerin değerlendirilmesini gerektiren çoklu fenotipleme yaklaşımıdır (11,12). Odaklanmış fenotip-genotip çalışmasından sistematik bir fenom-genom yaklaşımına geçiş için bir dizi yeni teknoloji ve platform sağlar. Klinik fenomik, klinik belirti ve semptomlar ile biyokimyasal, genomik, proteomik, metabolomik ve görüntüleme yöntemleriyle elde edilen laboratuvar sonuçları da dahil olmak üzere, niteliksel ve kantitatif klinik fenomun (özelliklerin) sistematik ölçümü ve analizidir. Bu nedenle hastalıkların klinik fenotiplerini yeniden tanımlamak için kullanılabilir (11,13). Hem İGP hem de İFP, insan yaşamının sırrını çözmek için gereken çok sayıda önemli bilgiyi ortaya çıkarmış ve hassas tıbbın gelişimine büyük katkıda bulunmuştur. İnsan genomik ve fenomik bulguların insan sağlığını ve tıbbi müdahaleyi anlamada nasıl kullanılacağı sürecinde, makro ölçekli ve mikro ölçekli bilgilerin nasıl tespit edileceği, değerlendirileceği ve birbirine bağlanacağı önemli bir konudur. Bunu yapabilmek için tüm omiks verilerin ve yaşam tarzı ve çevre koşullarına ait verilerin hassas ölçülmüş verilerine ve referans veri setlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunların en vazgeçilmez tekniklerinden biri de moleküler görüntüleme (MI) tekniğidir. Bu teknik canlı organizmalarda hücresel ve moleküler düzeyde biyolojik süreçlerin görselleştirilmesini, nicelleştirilmesini ve karakterize edilmesini sağlayan gelişmiş bir görüntüleme tekniğidir. Ayrıca, hücre ve moleküler biyoloji, kimya, farmakoloji, tıbbi fizik, biyomatematik ve biyoinformatik dahil olmak üzere çeşitli alanlardaki gelişmeler, MI'nin daha da gelişmesini sağlayacak ve onu biyotıp alanında sürekli ve hızlı gelişen bir alan haline getirecektir. Bu ve tamamlayıcı diğer amaca yönelik teknikler ve teknolojiler biyolojik süreçlere dinamik bir bakış açısı sağlayarak İGP, hassas ve bireysel tıp ve İFP de dâhil olmak üzere büyük bilimsel projeler arasında büyük bir uyum kurulacaktır. Bu uyum kromozomların incelenmesinden DNA'nın yapı ve fonksiyonunun anlaşılmasına kadar süreçte genom projesini doğurmuştur (Şekil-2) (14).



Şekil 2.İnsan Genom Projesinin tarihçesi ve basamakları(14).

Genomdan Fenoma Geçiş: Farkı Anlamak

Farklı düzeylerde okurları düşünerek şöyle basit bir modelleme ve benzetmeyle başlayabiliriz. İnsan Genom Projesi (İGP) bir evin tüm mimari planlarını elde etmek gibiyse, İnsan Fenotip Projesi (İFP) de o evin gün be gün, mevsim mevsim, yıl yıl nasıl işlediğini anlamak için kameralar, sensörler ve izleme sistemleri kurmak gibidir diyebiliriz. 1990 ile 2003 yılları arasında tamamlanan İnsan Genom Projesi, insan kromozomlarındaki 3,1 milyar DNA baz çiftinin tamamını dizilemeyi amaçlıyordu. Yaklaşık 20 bireyden elde edilen statik bir "referans genomu" sağlayarak, bizi insan yapan temel genetik "kodu" ortaya çıkardı ve genetik testler, CRISPR ve hedefe yönelik tedaviler gibi ilerlemeleri mümkün kıldı. Öte yandan, 2015'de başlatılan ve halen devam eden İnsan Fenotip Projesi, "derin fenotipleme" yoluyla yaşayan insanlarda biyolojinin zaman içinde nasıl değiştiğini takip ediyor. Toplumu temsil eden çok sayıda katılımcının kayıtlı olduğu ve çoğunluğunun ilk kapsamlı ziyaretlerini tamamladığı bu proje, genlerin, çevrenin, yaşam tarzının ve zamanın benzersiz sağlık modelleri oluşturmak için nasıl etkileşimde bulunduğunu ortaya koyuyor. Bu devasa girişim, yapay zekâ (YZ) destekli sağlık tahminlerini ve gerçekten kişiselleştirilmiş tıbbi şimdiden mümkün kılıyor. İki kavram ve alan arasındaki temel fark ne? Genom, miras aldığınız şeydir. Fenom ise dönüştüğünüz şeydir.

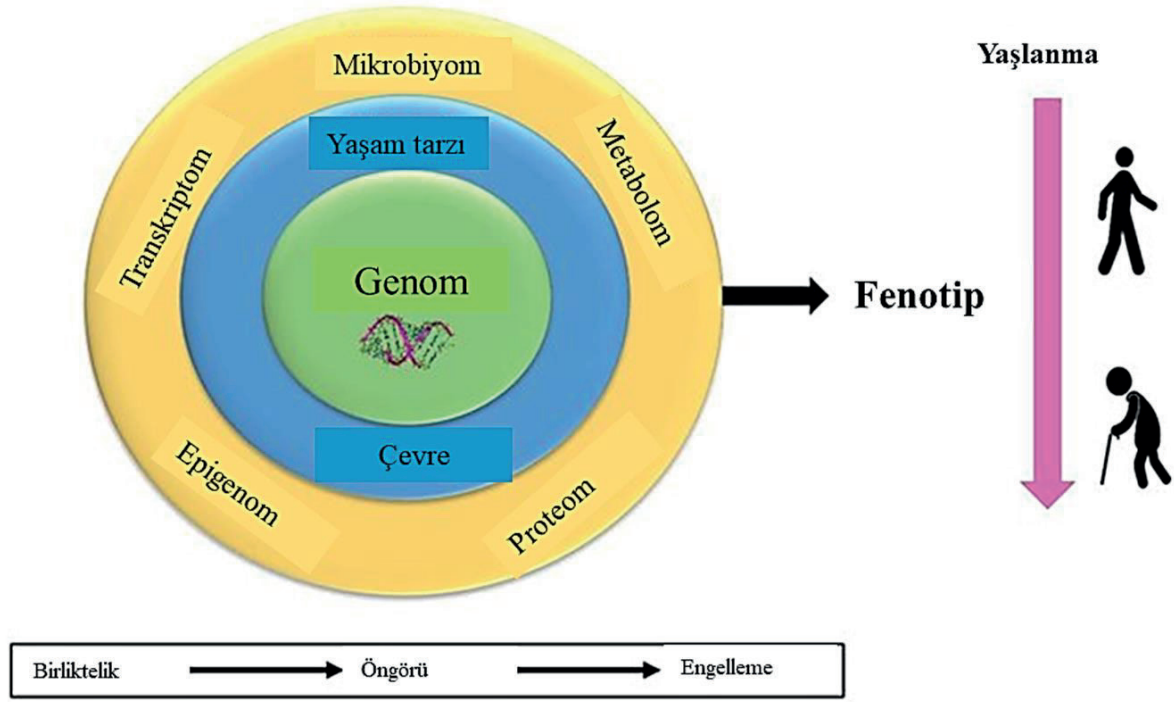
Derin Fenotipleme: Daha Önce Görmediğiniz Türden Sağlık Verileri

İnsan Fenotip Projesi, tıbbi geçmiş, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları, hayati belirtiler, antropometrik ölçümler, kan testleri, sürekli glikoz ve uyku takibi, görüntüleme yöntemleri ve transkriptom, genetik, bağırsak, vajinal ve oral mikrobiyom, metabolom ve bağışıklık sisteminin moleküler profillemesi de dahil olmak üzere benzeri görülmemiş genişlikte uzunlamasına veri toplamaktadır. Bunu, akla gelebilecek en kapsamlı yıllık fiziksel muayene olarak düşünün; ancak bu muayene on yıllar boyunca takip ediliyor. Moleküler düzeyde, katılımcılar eksiksiz genomik ve transkriptomik analiz, bağırsak, ağız ve vajinal mikrobiyom profillemesi, metabolom ve bağışıklık sistemi haritalaması, ayrıca ayrıntılı kan biyobelirteçleri ve hormonal durum takibi gibi işlemlerden geçiyorlar.

Yaşa Bağlı Klinik ve Çoklu Omik Varyasyonlar

İnsanın gelişim dönemleri göz önüne alındığında, birçok fizyolojik tıbbi test ölçümleri için normlar belirlenmiş olsa da, bunlar genellikle güncelliğini yitirmiş veya az sayıda bireyden elde edilen verilere dayanmaktadır(15-17). Dahası, İFP'inde şimdiye kadar elde edilen ölçümlerin çoğu sağlıklı bireylerden oluşan geniş kohortlarda ölçülmediği için referans değerleri eksiktir. Bu ölçümlerin binlerce sağlıklı birey üzerindeki dağılımının analiz edilmesi, yaş ve cinsiyet gibi belirli klinik özelliklere göre uyarlanmış normlar oluşturur. İFP'den elde edilen veriler ayrıca insan bağırsak mikrobiyomu için genişletilmiş bir referans seti geliştirmek ve daha önce bilinmeyen yüzlerce türü tanımlamak için de kullanılmıştır(18). Bu çalışmalar, bu veri türlerini kullanan gelecekteki araştırmalar için yararlı bir kaynak sağlamaktadır(Şekil-3).

İFP'deki yaşlanma çalışması, kronolojik yaş ile biyolojik yaş arasındaki ayrım konusunda fikir vermiştir. Bunu araştırmak için, yalnızca kardiyovasküler ölçümlere dayanarak kronolojik yaş tahmin etmek üzere bir makine öğrenmesi (ML) modeli geliştirilmiştir. Model, tahmini kardiyovasküler yaş kronolojik yaşından daha yüksek olan bireylerin sürekli olarak daha kötü klinik ölçütler sergilediğini göstermektedir. Bu durum organlar arasındaki farklı yaşlanma ve etkilenmeyi göstermektedir. Ayrıca, gen ekspresyon profillerinden kronolojik yaş tahmin etmek için RNA-seq tabanlı bir model geliştirilmiş olup, bu modele "gen ekspresyon yaşı" adını verilmiştir. Hızlanmış gen ekspresyon yaşının, en üst ve en alt ondalık dilimler arasında, yüksek hemoglobin A1c (HbA1c) seviyeleri ve artmış bel çevresi gibi klinik ölçümler bozulmayla ilişkili olduğu bulunmuştur(19,20).



Şekil 3. Yaşam boyu değişen fenomik bulgular ve yönetimi

Sistemin yaşlanmasına ilişkin bakışta son zamanlarda araştırmacılar, yaşlanma sürecinin heterojen modeller kullanılarak incelenmesi gerektiğini giderek daha iyi anlamışlardır. Bu da çeşitli veri kaynaklarının entegrasyonunun değerini vurgulamaktadır. Araştırmacılar, başlıca fizyolojik sistemleri ve çevresel maruziyetleri temsil eden birden fazla vücut sistemi için insan yaşlanma modelleri geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu modeller, yaşlanma kalıplarında önemli cinsiyet farklılıklarını ortaya koymuş olup, her sistemin yaşlanma modelinin büyük ölçüde diğerlerinden bağımsız olduğu görülmüştür. Profillenen her sistem için, o sisteme atfedilen göreceli yaşlanma saatini temsil eden bir biyolojik yaş puanı tanımlanmıştır. Bu puanlardaki sapmalar, ilgili sistemle ilgili çeşitli tıbbi durumların teşhis edilme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiş ve biyolojik yaşlanma puanlarının klinik önemi vurgulanmıştır(20-23).

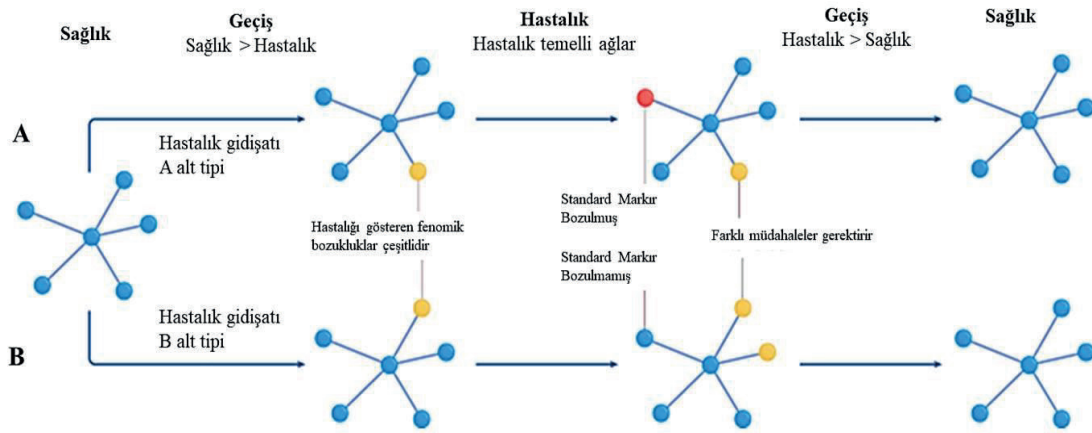
Klinik ve Çoklu Omik Verilerde Etnik Farklılıkların Önemi

Fenom projesinde öne çıkan sorunlardan biri eşitli etnik kökenlerden gelen popülasyonların dâhil edilmesidir. Bu projenin tüm toplumlarda uygulanması bakımından, araştırma bulgularının genelleştirilebilirliğini sağlamak için çok önemlidir. Bununla birlikte, birçok etnik grup gözlemsel kohortlarda ve klinik çalışmalarda önemli ölçüde yetersiz temsil edilmekte olup, temsilin sağlanmasında zorluklar yaratmaktadır. İFP, çok fazla farklı grubu kapsayan derin fenotipik bilgiler içermekte ve katılımcıların atalarının geniş coğrafi kökenleriyle yansıtıldığı gibi etnik olarak çeşitlilik göstermektedir. Bu, etnik gruplar arasında çoklu omik ve klinik fenotipik varyasyonun incelenmesini sağlar. Bazı veri türleri etnik kökenle minimal varyasyon gösterirken, diğerleri önemli farklılıklar göstermektedir. Bu durum, farklı veri kaynaklarından etnik kökeni tahmin etmek için bir makine öğrenimi (ML) algoritması kullanılarak gösterilmektedir(24).

Genom projesi tamamlanan modern insanın, Afrika'dan ortaya çıkıp tüm dünyaya yayılmasından günümüze insan ömrünün kademeli olarak arttığı tespit edilmiştir(25). Bu ömür uzunluğu artışı da birçok kronik hastalığa sahip yaşlanan bir toplum ortaya çıkardı. Yaşa bağlı bu hızla artan kronik hastalıkların tanı ve tedavileri sağlıkta ciddi ekonomik yük ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca toplumun

geneli için verilen ilaçların çoğunluğunun yarar sağlamadığı görülmektedir. Bunun en önemli nedenleri çeşitliliği temsil eden faz çalışmalarının eksikliği ve daha da önemlisi bireysel moleküler genetik farklılıkların (farmakogenetik olarak) araştırılmamasıdır(26,27).

Bir toplumda veya bireyde hastalık ve genel sağlık (yararlı bir homeostatik durum) arasında önemli fark vardır. Bir hastalığı araştırmak belirli organ ve sistemleri hedefler ve yalnızca hastalıkla ilgili ağları ortaya çıkarırken, bunun tersine, sağlıklılık durumu, fenom tarafından temsil edilir. Bu da sağlıklı bir homeostatik durumun sürdürülmesindeki rolleri çerçevesinde ağ sağlamlığı ve çeşitliliğinin geniş ölçümlerini-verilerini ortaya koymayı gerektirir. Bu çerçevede bir birey için genom nispeten statik olsa da, fenom zamanla iç ve dış çevreyle etkileşerek sürekli olarak değiştiğinden tekrarlı peryodlarda ölçümleme gerektirir. Bu yüzden fenom doğası gereği çok boyutludur ve farklı doku, organ ve sistem temelli farklı teknolojik cihaz türleri kullanılarak ölçümler yapılır. Bizim sağlığı tam olarak anlamamız için, çevremizin ve davranışımızın sürekli değişen boyutlarını ve etkilerini yakalamamız ve kayıtlı veriler oluşturmamızdır. İnsan Genom Projesi(İGP)'nin ortaya çıkardığı çoklu omik yaklaşımları kullanarak; kan temelli ölçümler de dâhil olmak üzere moleküler genetik/biyolojik ve klinik veriler, sağlık davranışları, bilişsel ve duygusal sağlık ve çevresel faktörlerin etkilerinin değerlendirilmesi ile birlikte, bireysel ve toplum sağlığını optimize etme stratejileri ortaya konulabilir. Bu stratejiler fenomdan genoma giden süreç ile sağlık ve hastalığa yeni bir bakış açısı sağlayabilir (28). Bu bakış açısı, insanın doğal çeşitliliği, iç ve dış çevresel farklılıklığı nedeniyle zor olsa da, en azından bireyin kişiselleştirilmiş ve optimize edilmiş sağlık fenom verisinden toplum temelli eşitlikçi halk sağlığı sunmanın bir yolu olabilir. Bu çerçevede bireye özgü fenomik verilerin anlık değerlendirilmesi bize sağlığın gidişi hakkında bilgi vermektedir (Şekil-4).



Şekil 4. Fenomik anlık görüntüler sağlık gidişatını takip eder(29).

A: Burada tipik klinik ölçümlerin dışındaki fenomik ölçümler, sağlıktan hastalığa geçişlerin erken tanımlanmasını sağlar. Bir hastalık biyolojik bir ağda bir veya daha fazla bozulma içeriyorsa, mümkün olduğunca çok sayıda ağın dinamiklerini yakalamak sağlık durumumuza ilişkin daha derin iç görüler sağlar. Yaşamlarımız boyunca her birimiz birçok geçiş yaşlarız. Birinin sağlık yörüngesini optimize etmek, sağlık süresini uzatmak için sağlıktan hastalığa geçişleri mümkün olan en kısa sürede tanımlamak ve tersine çevirmek anlamına gelir.

B: Burada ise yaygın hastalık fenotipleri genellikle farklı mekanizmaların (hastalık alt tipleri) sonucudur. Bu nedenle muhtemelen temel nedeni tedavi etmek için farklı stratejiler gerektirir. Farklı hastalık alt tipleri için optimum tedavi yolu farklıdır. Ancak alt tiplerin kendileri ortak klinik

belirteçlerle ayırt edilemeyebilir. Genişletilmiş fenomik ölçümler bu ağların profilini çıkarmaya ve alt tipi tanımlamaya yardımcı olur.

Genomdan fenoma geçişte temel oluşturan bu değerlendirme, biyolojik sistemlerden derinlemesine örneklemekten elde edilmiş çeşitli veri türlerinden (omiklerden) oluşturulmuş uyumlu bir görünüm oluşturmak için yeni teknolojilerden faydalanmayı zorunlu kılar. Temel düşünce “sinyallerin sistemler ve işlevsel çıktılar bağlamında yorumlanması”dır. Bu yaklaşımın iki temel sonucu vardır: bunlardan birincisi, bir ağ içindeki öğeler ayrı ayrı biyobelirteçler olarak değil, birbirleri ile ilişkilerine bakmak için incelenebilir olması; ikincisi ise, elde edilecek daha fazla veri, insan sistem biyolojisi ve fenotiplerinin altında yatan sistemlere ilişkin daha eksiksiz bir bakış açısı sağlayacak olmasıdır.

Daha Geniş Perspektif: Reaktif Sağlık Hizmetlerinden Öngörücü Sağlık Hizmetlerine Geçiş

İnsan Fenotip Projesi, mevcut reaktif sağlık sistemimizden (hastalık ortaya çıktıktan sonra tedavi etme) öngörücü bir sisteme (hastalık başlamadan önce önleme) doğru temel bir değişimi temsil etmektedir. Bu proje, İFP verilerinin, hastaya özgü ve hastalığa özgü eşleştirilmiş sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırılarak, hastalığın kişiselleştirilmiş moleküler imzalarının nasıl ortaya çıkarılabileceğini göstermektedir. Gelecek, "Sende ne yanlış var?" diye sormak yerine, "Neler ters gidebilir ve bunu nasıl önleyebiliriz?" diye soracaktır. Bu bakış açısı ile son düşünce: Gelecek kişiseldir. İnsan Genom Projesi bize genetik planımızı anlamanın gücünü gösterdi. İnsan Fenotip Projesi ise daha da güçlü bir şeyi ortaya koyuyor: bireysel biyolojik yolculuğumuzu anlama, tahmin etme ve optimize etme yeteneğini veriyor. Hassas tıp uygulamalarına doğru ilerleyen bir dünyada, İFP sadece veri toplamıyor; aynı zamanda sağlık hizmetlerinin geleceğini de şekillendiriyor(30).

Bir kişinin genomunun ve fenomunun sistematik olarak profillenmesi, sadece hastalık bakımına odaklanmayan, aynı zamanda insanları sağlıklı tutmak için aktif olarak çalışan proaktif bir sağlık bakım sistemine doğru hareketi hızlandıracaktır. Kalp sağlığı, bağırsak sağlığı, bilişsel sağlık, davranışsal sağlık, bağışıklık sistemi sağlığı ve diğer biyolojik sistemleri entegre eden çok boyutlu sağlık konusunda sistem düzeyinde bir anlayış gerektirir. Bu yeni paradigmada şüphesiz öngörülemeyen gelişmeler olacak, ancak klinik hatlar kurulduğunda kapsamlı veriler, hastalık durumlarına kaçınılmaz ilerlemeyi en aza indirirken daha bilinçli kararlar almaya yardımcı olabilir. Sağlık çalışmasındaki bu değişim, sağlık bakım uygulamalarını reaktif olmaktan proaktif olmaya taşıma potansiyeline sahiptir.

İnsan genomu araştırmak için genellikle üç temel yaklaşım kullanılır. Birincisi, tek nükleotid polimorfizmi (SNP) çipleri olup, bir bireyin elde edilen DNA'sını, belirli genetik varyantları tespit etmek için bir yüzeye bağlanmış kısa, önceden tanımlanmış DNA parçalarına hibridize eder. Tipik olarak bir popülasyonda yaygın olduğu bilinen SNPlere bakılır ve sonuçta genomun yalnızca küçük bir bölümü çalışılmış olur. İkincisi, tüm ekzom dizilemesi (WES), protein kodlayan dizileri hedefler. Buna karşın bir genin anatomisi göz önüne alındığında gen ifadesini düzenleyen genomun bölümlerindeki değişiklikleri bulma ve bazı yapısal yeniden düzenleme türlerini tanımlama yeteneğimizi kısıtlar. Üçüncüsü ise, en kapsamlı araştırma, genomun kodlayan ve kodlamayan bölgelerinin tamamını yakalayan tüm genom dizilemesi (WGS)'dir. Günümüzde dizileme teknolojisindeki gelişmeler, kısa okumalar kullanılarak genom dizilemesinin maliyetini bugün insan genomu başına inanılmaz düşürdü. Genetik varyasyonun farklı hastalık duyarlılığının ve tedavilere yanıtın altında yatan yollara ilişkin anlayışımızda devrim yarattı ve artık bu yaklaşımı daha hedefli yöntemler kadar uygulanabilir hale getirdi. Ayrıca, kısa okuma dizilemesinden daha pahalı olmasına rağmen, tek molekülü gerçek zamanlı dizileme ve nano gözenek dizilemesi gibi uzun okuma dizileme teknolojileri artık yapısal yeniden düzenlemeleri ve epigenetik modifikasyonları da yakalamaktadır. Ek olarak, toplam değerlendirme yapabilmek adına hücrelerin yaşam süresini gösterdiği öne sürülen kromozomal telomer uzunluğunu ölçmek için moleküler tarama gibi diğer teknikler de mevcuttur. Dahası, DNA metilasyonunun genel oranı hem kan hücrelerinde hem de farklı dokular ve hücre tipleri için tahmin edilebilmektedir. Sonuçta bu kadar büyük ve hedefli

genomik veriler, fenom ile genomu bağlandırmak için kullanarak, belirli bir fenotip için daha büyük risk taşıyan bireyleri belirleme yeteneği gibi büyük bir potansiyele sahiptir. Hastaları hesaplanan genetik risk faktörlerine göre alt popülasyonlara ayırmak bizi kişiselleştirilmiş tedavi rejimlerine ve terapilere bir adım daha yaklaştırmaktadır (31-35).

Fenomik veriler ise, çeşitli klinik laboratuvar testleri, kimyasal, biyolojik ve fiziksel ajanlara maruz kalmalar ve yaşam deneyimleri hakkındaki bilgiler dâhil olmak üzere tümü klinikte kullanılmaktadır. Son yıllarda fenomik verilerdeki yeni gelişmeler, çok daha fazla sayıda özelliği test etmek için teknolojik ilerlemeleri ve bu geniş veri türlerini uyumlu biçimde birleştirmek ve yorumlamak için sistem biyolojisinin kullanımını içermektedir. Bu teknolojik ilerlemeler ve veriler birlikte, geniş ölçekte derin fenotiplemeyi mümkün kılar. Gelişen teknoloji ayrıca, tek tek hücrelerin çoklu omik analizini artırmak için de kullanılmakta ve derinliğimizi tek hücre çözünürlüğüne yükseltmektedir(36). Burada, yaygın olarak test edilen parametreler başlıca fenomik sinyal türlerine göre ele alınmaktadır.

Fenomu Değerlendirmede Epigenomun Etkisi

İnsan genom dizisinin kendisi büyük ölçüde statiktir. Buna karşın, çeşitli dokularda sürekli gen ifadesini etkileyen kimyasal değişikliklere, (örneğin, metil gruplarının belirli sitozin nükleotidlerine bağlanmasına) uğrar. Bisüfit işlemleriyle DNA'yı kimyasal olarak değiştirdikten sonra dizileme tekniği, bu metillenmiş sitozinleri tespit etmek için uzun zamandır kullanılmaktadır. Ancak bazı güncel genom dizileme teknolojileri bunları ve diğer bu tür değişiklikleri doğrudan tespit edebilir durumdadır. Kromatin immünopresipitasyonunu gibi teknolojiler, transkripsiyonel kontrolü etkileyen histon değişikliklerine dair daha derin içgörüler sağlıyor. Epigenom, hastalık bozukluklarına ve dışsal çevresel maruziyetlere yanıt vererek, yaşlanma, kanser ve gebelik gibi insan sağlığı ve gelişiminin diğer alanlarının yanı sıra diyet, stres, fiziksel aktivite ve sigara içme gibi yaşam tarzı faktörleriyle ilişkilendirilen dokuya özgü ve zamana özgü bilgilerin yakalanmasına olanak tanır. Ancak bu verilerin yorumlanması dikkatli bir değerlendirme gerektirmektedir. Çünkü epigenetik değişiklikler ile sağlık sonuçları arasındaki nedensellik bağı karmaşık olabilir ve bireyler ve popülasyonlar arasında farklılık gösterebilir (37-47).

Fenom için Proteom Kaynakları

Hepimizin bildiği ve zaman yaptırdığı amaca yönelik rutin kan testleri vardır. Bunların yapıldığı rutin klinik laboratuvarlarda genellikle sadece az sayıda kan proteini ölçülür. Buna karşın, plazma çeşitli organlardan ve dokulardan binlerce protein içerir. Kütle spektrometrisi birçok kişi tarafından hassas protein tespiti ve keşfi için altın standart olarak kabul edilmeye devam etmektedir. Ancak artık kantifikasyon için daha uygun maliyetli ve ölçeklenebilir seçenekler mevcuttur. Yüksek verimli, multipleks immünolojik analizlerde kullanılan aptamerler veya DNA etiketli antikorlar kullanan son teknolojik gelişmeler, serum, plazma ve diğer biyolojik sıvılar veya doku özütlerinden binlerce proteinin eş zamanlı olarak tespit edilmesine olanak tanıyarak protein analizine sistem yaklaşımı sağlar. Proteomik teknolojiler çok çeşitli proteinleri tanımlayabilmesine rağmen, bu tür ölçümlerin duyarlılığı, özgüllüğü ve tekrarlanabilirliği, özellikle düşük miktarda proteinler için değişebilir. Proteomik verileri yorumlamak, örnek işleme, depolama koşulları ve bireyler arasındaki içsel değişkenlik dâhil olmak üzere olası karıştırıcıların anlaşılmasını gerektirir(28, 48-51).

Fenom için Metabolom Kaynakları

İnsan genom projesini bir alt başlığı olan Metabolom; lipitler, karbonhidratlar ve amino asitler dahil olmak üzere hücresel metabolizmayla ilgili küçük moleküllerin tam bir setini ifade eder. Birkaç metabolit ve hormon klinik olarak kan plazmasında, idrarda, tükürükte veya diğer vücut sıvılarında ölçülür. Bu kategori ayrıca, alınan nefeste bulunan uçucu organik bileşikler (hem endojen hem de eksojen) içerir. Metabolitler kimyasal olarak çeşitlidir ve bollukları değişir, bu da yüksek verimli metabolomik analizler için bir zorluk oluşturur. Kütle spektrometrisi yöntemleri günümüzde önde

gelen ticari metabolomik uygulamaların temelini oluşturur. Hepsi her bireyde veya her dokuda bulunmayan 1.000-2.000 metabolitin kantifikasyonuna izin vererek heterojenlik hakkında daha fazla önemli bilgi sağlar. Bununla birlikte, özellikle diyetten sirkadiyen ritme kadar metabolit seviyelerini etkileyebilecek çok çeşitli faktörler göz önüne alındığında, gerçekten ilişkili metabolik değişiklikler ile iyi huylu dalgalanmalar arasında ayırım yapmada bir sınırlama devam etmektedir(52-55).

Fenom için Mikrobiyom ve Yaşam Tarzı Kaynakları

İnsanla ortak yaşam süren mikrobiyal çeşitliliği anlamaya yönelik öncü çalışmalar, insan vücudunun bağırsak, cilt, vajinal ve oral mikrobiyomlar olmak üzere dört temel alandan oluşan, üzerimizde ve içimizde yaşayan bir mikroorganizma ekosistemine ev sahipliği yaptığının hızla anlaşılmasına yol açtı. Belirteç genlerin dizilenmesi mikrobiyal bileşimi araştırmak için yaygındır. Ancak metagenomik DNA dizilenmesi bir örnekteki genomların tam tamamlayıcısının araştırılmasına olanak tanır. Mikrobiyomik, insan kanında bulunan ve mikrobiyota tarafından metabolize edildiği veya yalnızca mikrobiyota tarafından üretildiği bilinen 200'den fazla bileşikle metabolomikleri tamamlar. Mikrobiyomun rolü, beyin, karaciğer, bağışıklık sistemi ve sindirim sağlığı dahil olmak üzere insan fizyolojisini etkileyen önemli bir faktör olarak ortaya çıkmakta ve ayrıca ilaç etkinliği ve metabolizmada önemli bir role sahiptir. Fenomik sinyallerin zaman içinde izlenmesi, mevcut fenomik verilerin zenginleştirilmesine ve bireylerin sağlık yörüngelerindeki eğilimlerin anlaşılmasına yardımcı olur. Karmaşık ve dinamik bir ekosistem olan mikrobiyom verileri, genetik faktörler, diyet, yaş ve çevre nedeniyle büyük bireyler arası değişkenlikle sınırlıdır ve bu da 'normal' veya 'sağlıklı' bir mikrobiyom kıyaslamasını zorlaştırır. Dahası, mikrobiyom analizlerinin doğruluğu genellikle kullanılan referans veritabanlarının kalitesine bağlıdır. Özellikle Batı dışı popülasyonlardan gelen birçok mikrobiyal tür, mevcut veritabanlarında yeterince temsil edilmemektedir veya yoktur (56-65). Kişinin yaşam biçimine bağlı değişen fenotipik bulgulara ait verilerin kaydedilmesi de fenomik değerlendirmelere büyük katkı sunmaktadır. İzlem ve takip edilen parametrelerin eldesi artık günlük dijital sağlık alt yapısındaki geniş bir teknoloji yelpazesini kapsamaktadır. Bu kapsamda elektronik kayıtların ortaklaşa kullanımı kısıtlamalar getirirse de bireyselleşen tıpta vazgeçilmez olarak yerini korumaktadır.

Fenom çalışmalarında kullanılan fenomik veriler için standartlar oluşturulması büyük önem taşımaktadır. Çoklu omik verilerin analizi ve entegrasyonu sağlığı izlemek ve hastalığa veya istenmeyen fenotipe gidişi görmek adına yaşamsal önem taşımaktadır. Çoklu fenomik verilerin analizi, akut veya kronik hastalıkların mekanistik çalışmaları için uygulanan karmaşık bir biyolojik sistemin çoklu yönlerinden içgörü sağlayan, doğası gereği bütünleştirici bir yaklaşımdır. Sağlığı değerlendirmek için yeni geliştirilen ölçümler arasında çoklu omik tabanlı biyolojik yaşlanma saatleri ve çoklu omik vücut kitle indeksi ölçümü yer almaktadır. Biyolojik yaşlanma saatleri, moleküler yaşlanma oranlarını ölçebilen ve kişiselleştirilmiş bir şekilde biyolojik yaşı azaltabilen değiştirilebilir bileşenleri belirlemeye yardımcı olabilen farklı omik veri türlerinden oluşturulmuş makine öğrenimi tabanlı araçlardır(66-68).

Sonuç olarak genomdan fenoma geçerken, çoklu omiklerin birçok avantajından biri, büyük çoklu omik veri kümelerini entegre ederek sağlık ve hastalık konusunda yeni biyolojik içgörüler elde etme yeteneğimizdir. Özellikle poligenik risk puanlarının ölçülebilir olduğu, açıklanabilir yapay zekanın (XAI) entegre edilmesiyle, yalnızca tahminler değil, aynı zamanda bu tahminler için gerekçelerin de sağlandığı bu dönemde, derin fenotiplemeden elde edilecek omik verileri kan metabolomik verilerini detaylandırdığında mikrobiyom dâhil birçok omik verilerine girişimsel işlem olmadan biyolojik sistemlere ilişkin yorumlarımızı ve anlayışımızı geliştirecek ve en düşük seviyedeki bulgulara ulaşmayı ve takibi kolaylaştıracaktır.

Kaynakçalar

1. Duan DD. Phenomics of cardiac chloride channels. *Compr Physiol*.3: 667–692, 2013.
2. Duan DD, Han Y-S, Li L, Zhao J-Z, Wang Z. Pharmacophenomics:a new paradigm for pharmacology, toxicology, and personalized medicine. *Chin J Pharmacol Toxicol*. 28:1–9,2014.
3. Gerlai R. Phenomics: fiction or the future? *TrendsNeurosci*. 25:506–509, 2002.
4. Bilder RM. Phenomics: building scaffolds for biological hypotheses in the post-genomic era. *BiolPsychiatry*. 63:439–440,2008.
5. Bilder RM, Sabb FW, Cannon TD, London ED, Jentsch JD, Parker DS, Poldrack RA, Evans C, Freimer NB. Phenomics: the systematic study of phenotypes on a genomewide scale. *Neuroscience*. 164:30–42, 2009.
6. Furbank RT, Tester M. Phenomics—technologies to relieve the phenotyping bottleneck.*Trends PlantSci*. 16:635–644,2011.
7. Han Y, Li LI, Zhang Y, Yuan H, Ye L, Zhao J, Duan DD. Phenomics of vascular disease: the systematic approach to the combination therapy. *Curr Vasc Pharmacol*. 13: 433–440,2015.
8. Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. *Mol Cell Biochem*. 326:35–43,2009.
9. Houle D, Govindaraju DR, Omholt S. Phenomics: the next challenge. *NatRevGenet*. 11:855–866,2010.
10. Lanktree MB, Hassell RG, Lahiry P, Hegele RA. Phenomics: expanding the role of clinical evaluation in genomic studies. *J InvestigMed*. 58:700–706,2010.
11. Freimer N, Sabatti C. The human phenome project. *NatGenet*. 34:15–21,2003.
- Joy T, Hegele RA. Genetics of metabolic syndrome: is there a role for phenomics? *Curr Atheroscler Rep*. 10:201–208,2008.
12. Tracy RP. 'Deep phenotyping': characterizing populations in the era of genomics and systems biology. *CurrOpin Lipidol*. 19:151–157,2008.
13. Plomin R, Haworth CM, Davis OS. Common disorders are quantitative traits. *NatRev Genet*. 10:872–878,2009.
14. https://storage.evrimagaci.org/old/content_media/
15. Y.-P. Zhang, Y.-Y. Zhang, D.D. Duan. From Genome-Wide Association Study to Phenome-Wide Association Study: New Paradigms in Obesity Research <https://pdf.sciencedirectassets.com/278708/1-s2.0-S1877117316X0004X/1-s2.0-S1877117316000430/main.pdf?>
16. Whyte, M. B. & Kelly, P. The normal range: it is not normal and it is not a range. *Postgrad. Med. J*. 94, 613–616,2018.
17. Timbrell, N. E. The role and limitations of the reference interval within clinical chemistry and its reliability for disease detection. *Br. J. Biomed. Sci*. 81, 12339,2024.

18. Leviatan, S., Shoer, S., Rothschild, D., Gorodetski, M. & Segal, E. An expanded reference map of the human gut microbiome reveals hundreds of previously unknown species. *Nat. Commun.* 13, 3863,2022.
19. Ke, G. et al. LightGBM: a highly efficient gradient boosting decision tree. In *Proc. 31st Conference on Neural Information Processing Systems* (eds Guyon, I. et al.) 3149–3157 (Curran Associates, 2017).
20. Reicher, L. et al. Phenome-wide associations of human aging uncover sex-specific dynamics. *Nat. Aging* 4, 1643–1655,2024.
21. Tian, Y. E. et al. Heterogeneous aging across multiple organ systems and prediction of chronic disease and mortality. *Nat. Med.* 29, 1221–1231,2023.
22. Oh, H. S.-H. et al. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease. *Nature* 624, 164–172, 2023.
23. Moqri, M. et al. Validation of biomarkers of aging. *Nat. Med.* 30, 360–372,2024.
24. Lee Reicher, Smadar Shilo, Anastasia Godneva, Guy Lutsker, Liron Zahavi, Saar Shoer, David Krongauz, Michal Rein, Sarah Kohn, Tomer Segev, Yishay Schlesinger, Daniel Barak, Zachary Levine, Ayya Keshet, Rotem Shaulitch, Maya Lotan-Pompan, Matan Elkan, Yeela Talmor-Barkan, Yaron Aviv, Maya Dadiani, Yonatan Tsodyks, Einav Nili Gal-Yam, Haim Leibovitzh, Lael Werner, Eran Segal. Deep phenotyping of health–disease continuum in the Human Phenotype Project. *Nature Medicine* volume 31, pages3191–3203,2025.
25. WHO Department of Data and Analytics, Division of Data, Analytics and Delivery for Impact. WHO Methods and Data Sources for Life Tables 1990–2019. https://www.who.int/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2019_life-tablemethods.pdf,2020..
26. Schork, N. J. Personalized medicine: time for one-person trials. *Nature* 520, 609–611,2015.
27. Senn, S. Statistical pitfalls of personalized medicine. *Nature* 563, 619–621,2018.
28. Yurkovich, J. T. & Hood, L. Blood is a window into health and disease. *Clin. Chem.* 65, 1204–1206,2019.
29. James T. Yurkovich, Simon J. Evans, Noa Rappaport, Jeffrey L. Boore1, Jennifer C. Lovejoy, Nathan D. Price, Leroy E. Hood. The transition from genomics to phenomics in personalized population health. *Nature Reviews Genetics* | Volume 25 | April | 286–302 286,2024.
30. <https://www.alisondoughty.com/articles/the-human-phenotype-project>.
31. Pennisi, E. A \$100 genome? New DNA sequencers could be a ‘game changer’ for biology, medicine. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.add5060>,2022.
32. Bowcock, A. M. Genomics: guilt by association. *Nature* 447, 645–646,2007.
33. Kahl, V. F. S. et al. Telomere length measurement by molecular combing. *Front. Cell Dev. Biol.* 8, 493,2020.
34. Reinius, L. E. et al. Differential DNA methylation in purified human blood cells: implications for cell lineage and studies on disease susceptibility. *PLoS ONE* 7,e41361,2012.

35. Moss, J. et al. Comprehensive human cell-type methylation atlas reveals origins of circulating cell-free DNA in health and disease. *Nat. Commun.* 9, 5068,2018.
36. Vandereyken, K., Sifrim, A., Thienpont, B. & Voet, T. Methods and applications for single-cell and spatial multi-omics. *Nat. Rev. Genet.* 24, 494–515,2023.
37. Cedar, H. & Bergman, Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nat. Rev. Genet.* 10, 295–304,2009.
38. Weber, M. et al. Chromosome-wide and promoter-specific analyses identify sites of differential DNA methylation in normal and transformed human cells. *Nat. Genet.* 37,853–862,2005.
39. Simpson, J. T. et al. Detecting DNA cytosine methylation using nanopore sequencing. *Nat. Methods* 14, 407–410,2017.
40. Ren, B. et al. Genome-wide location and function of DNA binding proteins. *Science* 290, 2306–2309,2000.
41. Yousefi, P. D. et al. DNA methylation-based predictors of health: applications and statistical considerations. *Nat. Rev. Genet.* 23, 369–383,2022.
42. Horvath, S. & Raj, K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat. Rev. Genet.* 19, 371–384 2018.
43. Lio, C.-W. J., Yuita, H. & Rao, A. Dysregulation of the TET family of epigenetic regulators in lymphoid and myeloid malignancies. *Blood* 134, 1487–1497,2019.
44. Guo, M., Peng, Y., Gao, A., Du, C. & Herman, J. G. Epigenetic heterogeneity in cancer. *Biomark. Res.* 7, 23,2019.
45. Apicella, C., Ruano, C. S. M., Méhats, C., Miralles, F. & Vaiman, D. The role of epigenetics in placental development and the etiology of preeclampsia. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 2837 (2019).
46. Lim, U. & Song, M.-A. Dietary and lifestyle factors of DNA methylation. *Methods Mol. Biol.* 863, 359–376,2012.
47. Rozek, L. S., Dolinoy, D. C., Sartor, M. A. & Omenn, G. S. Epigenetics: relevance and implications for public health. *Annu. Rev. Public Health* 35, 105–122,2014.
48. Kim, C. H. et al. Stability and reproducibility of proteomic profiles measured with an aptamer-based platform. *Sci. Rep.* 8, 8382,2018.
49. Petrera, A. et al. Multiplatform approach for plasma proteomics: complementarity of Olink Proximity Extension Assay technology to mass spectrometry-based protein profiling. *J. Proteome Res.* 20, 751–762,2021.
50. Eldjarn, G. H. et al. Large-scale plasma proteomics comparisons through genetics and disease associations. *Nature* 622, 348–358,2023.
51. Chandramouli, K. & Qian, P.-Y. Proteomics: challenges, techniques and possibilities to overcome biological sample complexity. *Hum. Genom. Proteom.* 2009, 239204,2009),.
52. Güntner, A. T. et al. Breath sensors for health monitoring. *ACS Sens.* 4, 268–280,2019.

53. Kennedy, A. D. et al. Metabolomics in the clinic: a review of the shared and unique features of untargeted metabolomics for clinical research and clinical testing. *J. Mass Spectrom.* 53, 1143–1154,2018.
54. Würtz, P. et al. Quantitative serum nuclear magnetic resonance metabolomics in large-scale epidemiology: a primer on -omic technologies. *Am. J. Epidemiol.* 186, 1084–1096,2017.
55. Tasoglu, S. Toilet-based continuous health monitoring using urine. *Nat. Rev. Urol.* 19, 219–230,2022.
56. Pace, N. R. A molecular view of microbial diversity and the biosphere. *Science* 276, 734–740,1997.
57. Heinken, A. et al. Genome-scale metabolic reconstruction of 7,302 human microorganisms for personalized medicine. *Nat. Biotechnol.* 41, 1320–1331,2023.
58. Mayer, E. A., Nance, K. & Chen, S. The gut–brain axis. *Annu. Rev. Med.* 73, 439–453,2022.
59. Tilg, H., Adolph, T. E. & Trauner, M. Gut–liver axis: pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell Metab.* 34, 1700–1718,2022.
60. Bosco, N. & Noti, M. The aging gut microbiome and its impact on host immunity. *Genes Immun.* 22, 289–303,2021.
61. Andoh, A. & Nishida, A. Alteration of the gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Digestion* 104, 16–23,2023.
62. Nichols, R. G., Peters, J. M. & Patterson, A. D. Interplay between the host, the human microbiome, and drug metabolism. *Hum. Genom.* 13, 27,2019.
63. Wilmanski, T. et al. Heterogeneity in statin responses explained by variation in the human gut microbiome. *Med* 3, 388–405.e6,2022.
64. Wilmanski, T., Rappaport, N., Diener, C., Gibbons, S. M. & Price, N. D. From taxonomy to metabolic output: what factors define gut microbiome health? *Gut Microbes* 13, 1–20,2021.
65. Abdill, R. J., Adamowicz, E. M. & Blekhman, R. Public human microbiome data are dominated by highly developed countries. *PLoS Biol.* 20, e3001536,2022.
66. Earls, J. C. et al. Multi-omic biological age estimation and its correlation with wellness and disease phenotypes: a longitudinal study of 3,558 individuals. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 74, S52–S60,2019.
67. Watanabe, K. et al. Multiomic signatures of body mass index identify heterogeneous health phenotypes and responses to a lifestyle intervention. *Nat. Med.* 29, 996–1008,2023.
68. Rutledge, J., Oh, H. & Wyss-Coray, T. Measuring biological age using omics data. *Nat. Rev. Genet.* 23, 715–727,2022.

BÖLÜM 16

HEPATİT VİRUSLARI

Zeynep Gülden SÖNMEZ TAMER¹

¹ İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, zgulden.tamer@idu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-4342-2652

Viral hepatitler Ülkemizde ve dünyada önemli bir sağlık sorunu olup önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Hepatositlere tropizm gösteren beş virusun asıl enfeksiyon bölgesi karaciğer olması nedeniyle hepatit virusları olarak bilinmektedir. Bu viruslar Hepatit A virusu (HAV), Hepatit B virusu (HBV), Hepatit C virusu (HCV), Hepatit D virusu (HDV) ve Hepatit E virusu (HEV) dir.

Karaciğerdeki inflamasyon kendini sınırlayabileceği gibi bazı olgularda siroza kadar ilerleyebilmektedir.

Çeşitli virüslerin etkilerinin tümü hepatit altında sınıflandırılmasına rağmen, bu virüslerin hepsinin farklı özellikleri ve klinikleri vardır.

Karaciğerin iltihaplanması hepatit olarak bilinmektedir. Bu hastalık EBV, CMV, adenovirüs, parvovirus B19 gibi çeşitli virüsler, alkol tüketimi, bazı ilaçlar ve bağışıklık sistemi problemleri gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir.

Hepatit A Virus (HAV)

İlk kez 1973 yılında Feinstone ve ark. nın tanımladığı HAV; biyofiziksel ve biyokimyasal özelliklerin benzemesi sebebiyle ‘ *enterovirüs 72* ‘ olarak sınıflandırılmıştır (Feinstone, 2019a). Sonrasında nükleotid ve aminoasit dizilerinin farklılığı , enterovirüs spesifik monoklonal antikorlarla reaksiyon vermemesi nedeniyle enterovirüslerden ayırt edilmiştir (Feinstone, 2019b).

HAV *Picornaviridae* ailesi içinde *Hepatovirüs* cinsinde yeniden sınıflandırılmıştır. HAV,27-32 nm büyüklüğünde, zarfsız, ikozahedral kapsidli bir virüs olup 7.5 kb boyutunda , tek iplikli RNA genomu içermektedir. HAV asiditeye, eter , kloroform gibi çözücülere deterjanlara, tuzlu suya , kuruluğa , -20 °C,-56 °C arasındaki sıcaklığa dayanıklıdır.

Epidemiyoloji

Hepatit A, II. Dünya Savaşı sırasında diğer hepatit türlerinden ayrı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Ancak hepatit A virüsünün (HAV) yaygınlığı ve bulaşma yolları hakkındaki bilgiler çok daha sonra aydınlatılmıştır (Melnick, 1995a). Hastalık insidansı coğrafyaya göre değişiklik göstermektedir. Ülkeler arasında ve hatta şehirler içinde büyük farklılıklar bulunmaktadır. HAV, her yıl bir -iki 2 milyon kişiyi enfekte etmektedir. Ancak ölüm oranları düşüktür (Lanini vd., 2018). HAV akut hepatitlerin büyük kısmını oluşturmaktadır (Shin & Jeong, 2018).

HAV, insanlara fekal-oral yolla, kontamine gıda, suyla ve oral-anal temas yoluyla bulaşmaktadır (Lanini vd., 2018). Kötü sanitasyon koşullarına sahip yüksek endemik bölgelerde HAV, esas olarak su kaynaklı bir enfeksiyon olup, bu bölgelerde, nüfusun %90'ından fazlası çocukluk çağında anti-HAV IgG antikorlarına sahiptir. Genellikle çocukluk döneminde asemptomatik veya hafif enfeksiyon şeklinde akut hepatit A enfeksiyonu geçirildiğinden, büyük salgınlar nadir görülmektedir (Alventosa Mateu vd., 2018).

Orta düzeyde endemik bölgelerde HAV, esas olarak kontamine yiyeceklerle bulaşmaktadır. Bu bölgelerde anti-HAV IgG prevalansı 30 yaşına kadar %50 veya daha fazla iken, 15 yaşında %50'nin altındadır (Alventosa Mateu vd., 2018).

HAV enfeksiyonları genellikle yüksek endemik bölgelere seyahatlerle ve oral-anal temasla ortaya çıkmaktadır (Alventosa Mateu vd., 2018; Croker vd., 2018). Bulaşma

yollarının çeşitliliği nedeniyle, HAV enfeksiyonları seyahat edenlerde sporadik vakalar, küçük salgınlar şeklinde, belirli popülasyonlarda da büyük salgınlar şeklinde görülmektedir (Gassowski vd., 2018).

Düşük ve orta düzeyde endemik bölgelerde HAV aşılması, hastalığın yaşını erken çocukluktan yetişkinliğe kaydırmıştır (Lemon & Walker, 2019). Yüksek gelir düzeyi olan ülkelerde HIV ile enfekte popülasyonlar, erkek erkeğe cinsel ilişki yaşayanlar, evsizler ve intravenöz uyuşturucu kullananlar arasında gıda kaynaklı salgınlar daha sık görülmektedir (Ott & Wiersma, 2013).

Son dönemde, olguların yetişkinlik dönemine kaydığı gözlemlenmiştir. Hastalığın epidemiyolojisi en iyi anti-HAV antikorlarının ölçümüyle anlaşılmaktadır (Melnick, 1995b).

Hepatit A Virusun Tanı ve Tedavisi

Serolojik testler tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Yeni enfeksiyonlar için Anti-HAV IgM araştırılır. Semptomların başlamasıyla aynı anda tespit edilebilir. Anti-HAV IgG, ise geçmiş enfeksiyonu temsil eder ve ömür boyu kalıcıdır. Ayrıca moleküler araştırmalar ile HAV RNA tespiti ve klinik viral varyant analizide yapılmaktadır (Lemon vd., 2018; Mc Farland vd 2011).

HAV RNA, etkenin alınmasından kısa süre sonra semptomların başlamasından 1-2 hafta sonrasına kadar kan ve dışkıda bulunurken, çocuklarda ve HIV ile enfekte bireylerde dışkıda daha uzun süre görülebilmektedir. HAV aynı zamanda tükürük ve idrarda da bulunmakta ancak bunu saptamak için bir test mevcut değildir (Joshi vd., 2014).

Hepatit A için özgün tedavi yoktur. Vakaların çoğunda özel bir tedaviye ihtiyaç duyulmaz (Naghavi vd., 2017). Karaciğer nakli, nadir görülen akut karaciğer yetmezliği olgularında bir seçenek olmuştur.

İki tür HAV aşısı mevcuttur: formaldehit ile inaktive aşılar ve canlı aşılar olmak üzere (Alventosa Mateu vd., 2018; Wang vd., 2019). Aşı iki doz şeklinde önerilmektedir. Ancak sağlıklı bireylerde tek bir doz ile de yüksek düzeyde bağışıklık sağlanabilmektedir (Alventosa Mateu vd., 2018).

İnaktive edilmiş HAV aşısı, tifo aşısı veya HBV aşısı ile kombine edilmiş şekilde de bulunmaktadır. İnaktive aşıya serolojik yanıt, HIV ile enfekte olan kişilerde ve ileri yaştaki bireylerde azalabilir (Lin vd., 2017). Hedefe yönelik aşılama, korunmada etkilidir.

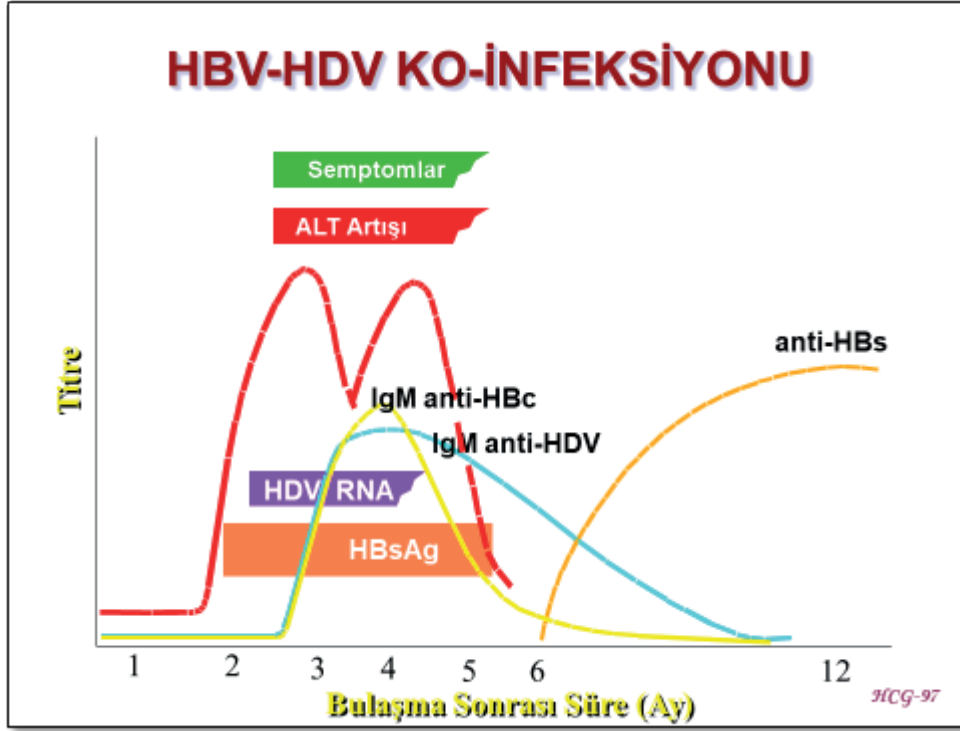
Orta düzeyde endemik bölgelerde ise aşılama kampanyaları en uygun yöntem olarak belirtilmiştir (Stuurman vd., 2017). HAV enfeksiyonunun yoğun olduğu endemik bölgelerde, aşı kampanyalarının, sanitasyon koşullarının iyileştirilmesinin ve güvenli içme suyunun sağlanması hastalığın önlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

Yetersiz aşı kampanyaları, maruziyet yaşının artmasına ve şiddetli klinik vakaların yükselmesine neden olmuştur (Lemon vd., 2018). Temas sonra profilaksi, inaktive aşı veya spesifik anti-HAV IgG ile, maruziyetten itibaren 2 hafta içinde uygulandığında etkilidir. İnaktive aşı, spesifik anti-HAV IgG'ye kıyasla daha düşük etkinliğe sahip değildir ve uzun süreli bağışıklık sağlamaktadır (Victor vd., 2007).

Hepatit B Virusu (HBV)

HBV kan yoluyla bulaşan bir etkidir. İlk defa 1963 yılında Blumberg ve arkadaşları bu etkeni bildirmiştir (Gerlich, 2013).

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinin içinde yer alan küçük bir DNA virüsüdür. HBV DNA'sı kısmı çift iplikli, çembersel yapıda ve 3200 bazdan oluşmaktadır (Seeger & Mason, 2000). 10 genotipe (A–J) ayrılmıştır. Hepatit D virusu (HDV) ilk kez HBV ile enfekte olan kişilerde saptanmıştır. B u etken Deltaviridae cinsinden lup defektif RNA virusudur. Bu nedenle virüs replikasyonu için HBV'ne bağımlıdır (Şekil 1).



Şekil 1. HBV-HDV Koİnfeksiyonu (Rahmet, 1993)

Epidemiyoloji

HBV yalnızca insanlarda hastalığa neden olmaktadır. Bulaş yolları; cinsel temasla, kan ve kan ürünleri nakliyle ve anneden çocuğa vertikal geçiş ile olmaktadır. HBV'nin bulaşıcılığı çok yüksektir. HBV genotipleri, coğrafi dağılım ve bulaşma şekli ile uyum göstermektedir.

Genotip A, Afrika, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde yaygındır. Daha çok cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda görülür ve hepatoselüler karsinom oranları yüksektir.

Genotip B ve C ise Asya kıtasında yaygındır ve perinatal (doğum öncesi ve sonrası) enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Genotip D, Akdeniz bölgesi, Orta Doğu ve Orta Asya'da baskındır; HBeAg-negatif siroz ve hepatoselüler karsinom ile ilişkilendirilmiştir.

Genotip E, Afrika genotipidir ve yüksek HBeAg pozitiflik oranları ile perinatal bulaşma ile ilişkilendirilmiştir.

Genotip F, Güney Amerika ve Arktik bölgesinde yüksek hepatoselüler karsinom oranlarıyla ilişkilendirilmiştir.

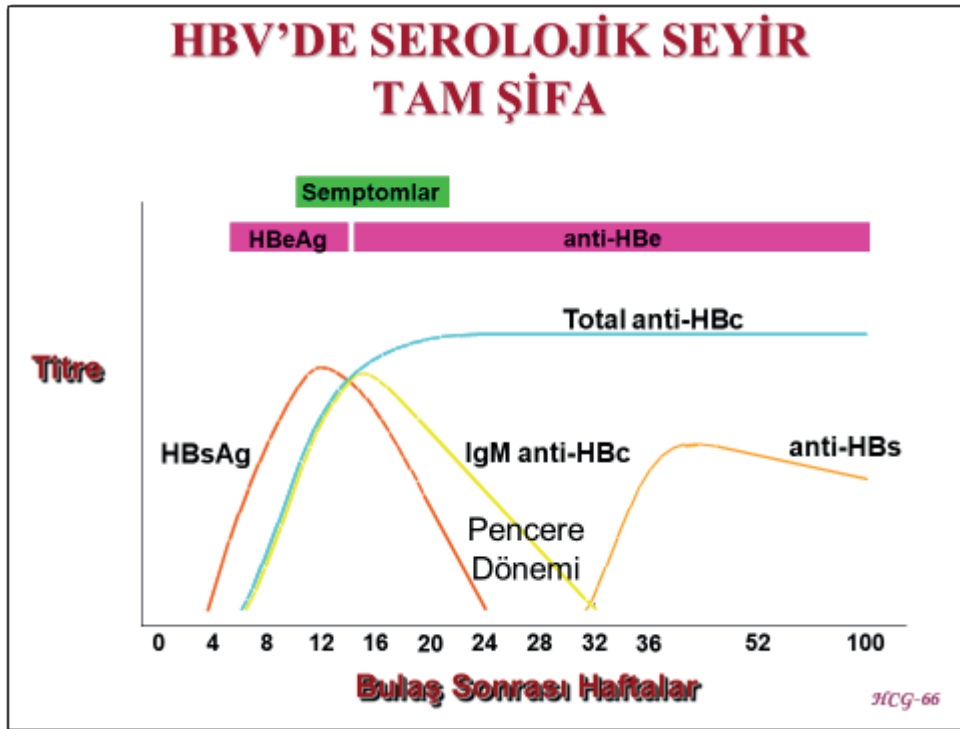
Genotip H, yeterince araştırılmamıştır ve genotip G, ve genotip A ile rekombinant bir formda bulunmuştur.

Genotip I, Vietnam ve Laos'ta bildirilmiştir.(Mikulska vd., 2018)

Hepatit B Virusun Tanı ve Tedavisi

HBsAg, aktif hastalığın önemli bir belirteçidir. Hepatit B çekirdek antijeni antikorları, akkiz veya doğal enfeksiyon ile virüs maruziyetini yansıtmaktadır. HBeAg, aktif viral replikasyonu göstermektedir.

HBsAg'ye karşı antikorlar, aşılanan kişilerde ve/veya doğal maruziyet sonrası enfeksiyonlarda bağışıklık belirteci olarak kullanılmaktadır (Şekil 2, 3). Kanda HBV DNA miktarının ölçülmesi, tedavi takibi için önerilmiştir. Artmış alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri, aktif karaciğer iltihabını göstergesidir.



Şekil 2.HBV'de Seroloji (Rahmet, 1993)

Virüs yaşam döngüsündeki adımları doğrudan hedefleyen ajanlar (örneğin, giriş inhibitörleri, kapsid inhibitörleri), yüzey antijeni üretimini ve salınımını azaltan tedaviler ve HBV nükleik asidini hedefleyen tedaviler (örneğin, küçük interferans RNA) üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmaktadır.

Antiviral tedavinin amaçları, HBV çoğalmasını ve karaciğer iltihabının baskılanmasını amaçlamaktadır. Hepatosellüler karsinomaya önlemeye çalışmak önemlidir. Koagülopatisiolan veya uzun süren şiddetli akut hepatit B olgularınna nükleozid analogları uygulanabilir. Fulminan karaciğer yetmezliği olan hastalara karaciğer nakli önerilmektedir. Dirençli olgularda entekavir, tenofovir, disoproksil ve tenofovir kullanılmaktadır (Smith vd., 2014).

İnterferon-alfa tedavisi, hafif ile orta şiddetli olgularda kullanılmaktadır. Tedavi, yükselmiş plazma transaminazları, şideli karaciğer fibrozisi olan olgularda önerilmektedir. HBV tedavisinin diğer endikasyonları, yüksek viremi olan hamile kadınlarda anne-çocuk arasında HBV bulaşının önlenmesi amacıyla yapılmalıdır. Ayrıca immünsupresyon ve kemoterapi gereken hastalarda HBV reaktivasyonunu ve alevlenmelerini önlemek içinde tedavi planlanmasıdır (Mikulska vd., 2018).

Çocukların rekombinant aşılar kullanılarak aşılması krunmadda büyük önem taşımaktadır. HBV'li annelerden doğan bebeklerin aşılması, güvenli cinsel ilişkinin sağlanması, uyuşturucu kullanımının önlenmesi bu enfeksiyondan korunmak için önem taşımaktadır. HBV enfeksiyonunun farmakolojik tedavisi, nükleozit analogları veya interferon ile yapılan uygulamalar düşük bir etkiye sahiptir (Smith vd., 2014).



Şekil 3.HBV'de Krnik Seyir (Rahmet, 1993)

Hepatit C Virusu (HCV)

HCV, *Flaviviridae* ailesine ait, zarflı çevrili bir RNA virüsü olup, sekiz genotipe ayrılmıştır (Smith vd., 2014).

Epidemiyoloji

Hepatit C, asıl kan yoluyla kişiden kişiye bulaşmaktadır. Ayrıca ortak enjeksiyon ve kontamine iğnelerin batmasıda bulaşta önemlidir. HCV ile enfekte annelerden doğan çocukların %3-10'unda perinatal geçiş söz konusudur (Yeung, 2014). HIV pozitif erkeklerle cinsel ilişkiye giren kişilerde HCV enfeksiyon riskinin arttığı bildirilmektedir (Lanini vd., 2016).

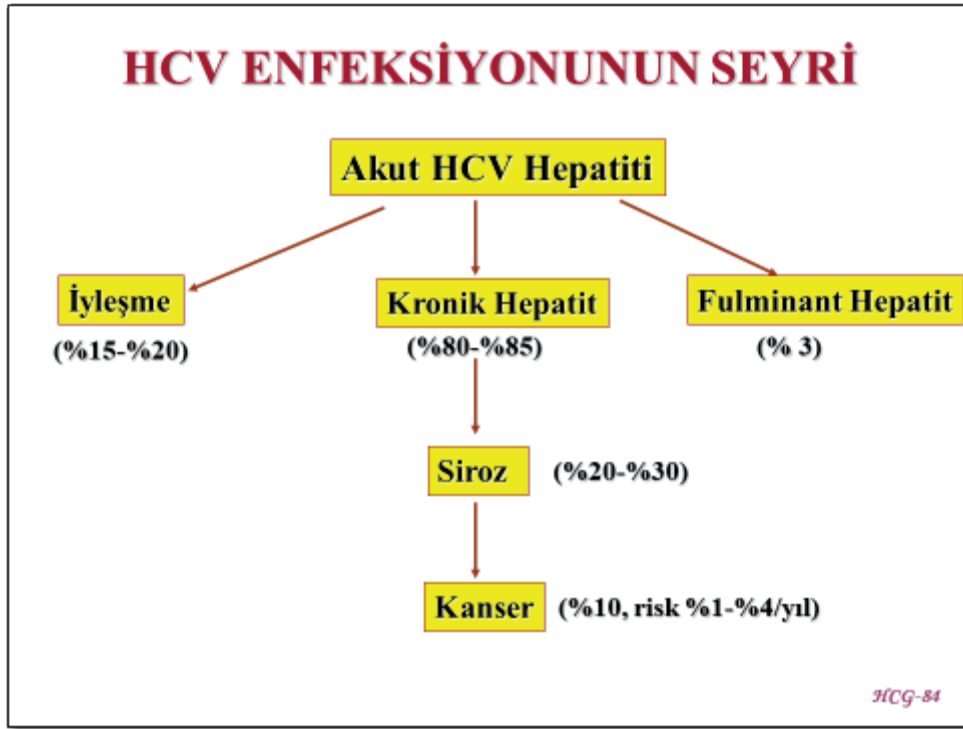
Farklı genotipler değişik coğrafi dağılımlara sahiptir (Messina vd., 2015). Amerika'nın Kuzeyinde ve Avrupa da Genotip 1, HCV enfeksiyonlarının %60'ından fazlasını oluşturmuştur. Genotip 2, Latin Amerika ve Batı Afrika da endemiktir (Markov vd., 2012). Genotip 3 Hindistan ve Pakistan'da, Genotip 6 ise Tayland, Myanmar, Laos ve Vietnam'da yaygın olarak saptanmıştır (Wasitthanasem vd., 2015). Genotip 4, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da baskındır (Strickland, 2006). Genotip 5, Güney Afrika'da HCV enfeksiyonlarının %40'ında kadar görülmüştür (Al Naamani vd., 2013). Genotip 7, Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde izole edilmiştir (Sheer & Runyon, 2005). Genotip 8, Kanada'da yaşayan Pencaplılar arasında bildirilmiştir (D'Amico & De Franchis, 2003).

Hepatit C Virusun Tanı ve Tedavisi

HCV enfeksiyonunun tanısı, serolojik testler (anti-HCV IgG) ve kan örneğinde HCV RNA'sının tespiti ile yapılmaktadır. Anti-HCV IgG, enfeksiyonla temas sonrası oluşur. HCV RNA ise, aktif enfeksiyon göstergesidir.

HCV RNA, ayrıca tedaviye yanıtın izlenmesi açısından da çok önemlidir. Son zamanlarda, HCV-Ag, HCV RNA testi yerine kullanılmak üzere önerilmektedir. Akut ve kronik enfeksiyon arasındaki farkı ayırt etmek için yapılan laboratuvar testlerinde sonuçların doğrulanması gerektiği bildirilmektedir (Araujo vd., 2011).

Birden fazla doğrudan etki gösteren antiviral ilaçlar HCV replikasyon döngüsündeki adımları hedef almaktadır. Bunlar, spesifik NS proteinlerini hedef almaktadır. NS3/4A proteaz inhibitörleri, NS5B nükleozid polimeraz inhibitörleri, NS5B non-nükleozid polimeraz inhibitörleri ve NS5A inhibitörleri. kronik hepatit C tedavisi için önerilmektedir (Pawlotsky vd., 2018).



Şekil 4.HCV’de Enfeksiyon Seyri (Rahmet, 1993)

Tedavi süresi ve ilaç kombinasyonu, karaciğer hastalığının evresi, genotip ve interferonla önceki tedavi başarısızlığına göre değişebilmektedir (Şekil 4). Enfeksiyon temizliği, neredeyse tüm naif hastalarda 8 ila 12 hafta içinde sağlanabilirken, sirozu olan hastalar daha uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyabilir. Tüm HCV RNA-pozitif hastalar, özellikle karaciğer nakli için uygun olmayan dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalar ve Model for End-stage Liver Disease (MELD) skoru 18'den düşük olan karaciğer nakline uygun hastalar, mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır. Kronik hepatit C hastaları için önerilen interferon ve ribavirin içermeyen tedaviyi gösterilmiştir.

HIV ve HBV koenfekte olmuş hastalar, HCV monoinfekte hastalarla benzer şekilde tedavi edilmelidir. Ancak DAA tedavisine başlamadan önce antiretroviral tedavinin modifikasyonu gerekebilir ve klinik uzmanlar, HBV/HCV koenfekte bireylerde başarılı HCV tedavisiyle ilişkili HBV alevlenmelerine karşı dikkat olunması gerektiğini bildirmektedir (Nair vd., 2016). Tüm DAA' lar, DAA konsantrasyonlarının önemli ölçüde azalması riski nedeniyle, sitokrom P450-indükleyici ajanlar kullanan hastalarda kontrendikedir. NS3/4A inhibitörleri, dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir.

HCV 'nin temizlenmesi, karaciğer hastalığının ilerlemesini durdurabilir. Fibrozisi ve karaciğer dekompanseasyonunu tersine çevirebilir (Gentile vd., 2019).

Hepatit E Virus (HEV)

HEV, Orthohepevirus cinsine ait, bir RNA virüsüdür. HEV, tek bir serotip içinde 8 genotipe sahiptir. HEV-1 ve HEV-2, insanlara özgü virüslerdir; diğer HEV genotipleri ise çoğunlukla domuzlarda (HEV-3 ve HEV-6), kemirgenlerde (HEV-3 ve HEV-4) ve develerde (HEV-7 ve HEV-8) bulunan enzootik virüslerdir.

RNA, 7.2 kb uzunluğundadır. ORF1 poliproteini, virüsün metiltransferaz gibi replikasyon mekanizmalarını barındırır. ORF2, kapsid proteinini içerirken ORF3, enfeksiyöz viral partiküllerin salınımını sağlayan işlevsel bir iyon kanalı kodlamakta görev alır. HEV-1, insan hücrelerinde viral replikasyonda rol oynayan bir NS proteinini üreten ek bir ORF (ORF4) ifade etmiştir (Nair vd., 2016).

HEV, dışkıda zarfı olmayan bir virüs olarak atılır, ancak kan içinde lipid zarfla kaplı bir formda bulunmaktadır. Lipid zarfın, bağışıklık sisteminden kaçış ve virüsün vücudun farklı bölümlerine yayılabilmesi için gerekli olduğu belirtilmiştir (Yin vd., 2016).

HEV, sitopatik etkisi olmayan bir virüstür. Enfeksiyonun klinik bulguları, hepatik ve ekstra hepatik belirtiler bağışıklık yanıtı tarafından düzenlenir (Kamar vd., 2017) .

Epidemiyoloji

HEV genotiplerinin dağılımı, belirli coğrafi alanlarla ve farklı bulaşma yollarıyla uyumlu bulunmuştur (Nan vd., 2018). HEV1 ve HEV2, çoğunlukla Asya, Afrika ve Latin Amerika'daki yoksul bölgelerde su yoluyla bulaşan ve salgınlara neden olmaktadır (Gurley vd., 2014).

.....HEV1 ve HEV2, her yıl yaklaşık 20,1 milyon yeni enfeksiyona ve 70.000 kadar ölüme neden olmaktadır (Who, 2016).

.....HEV3, HEV4 ve HEV7, hayvanlarla yakın teması olan kişilerde veya hayvansal ürünlerin tüketilmesinin ardından görülen küçük enfeksiyon kümeleriyle ilişkili zoonotik viruslar olarak bilirmiştir (Sridhar vd., 2017).

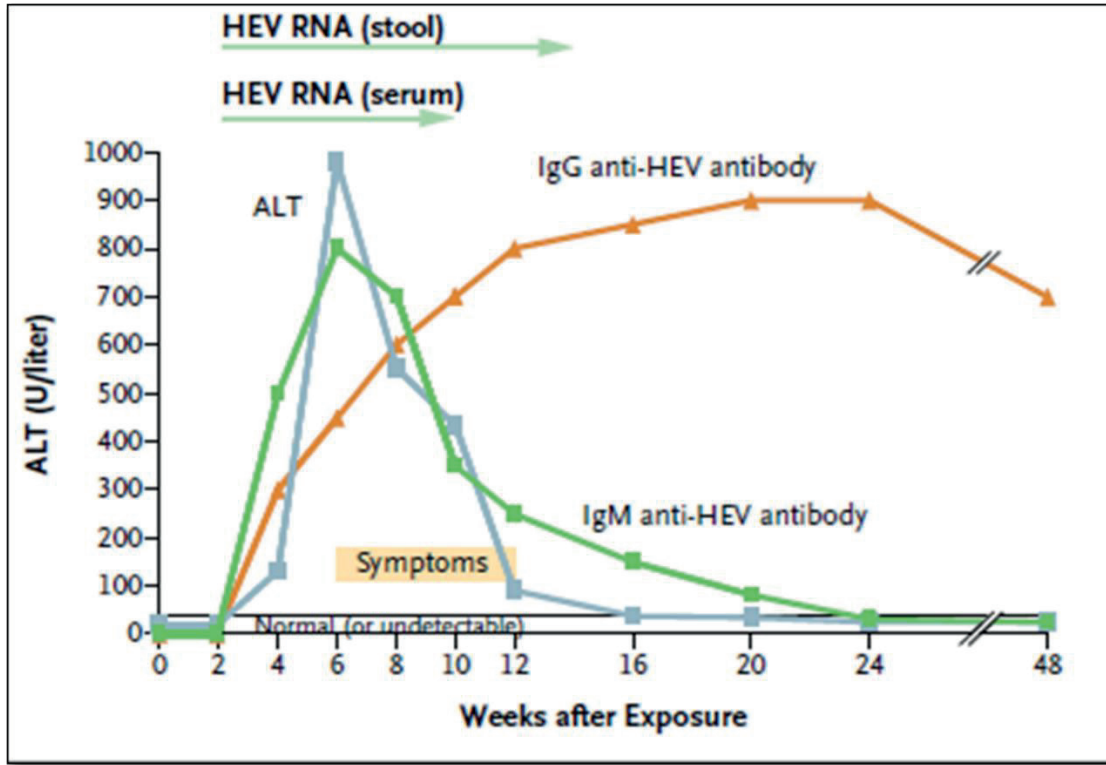
HEV4, insanları ve domuzları enfekte etmektedir. Asya ülkelerinde zoonotik enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (Nimgaonkar vd., 2018).

İyatrojenik bulaşma HEV'ün genotip 1 ve 2 dışındaki türlerinin doğrudan kişiden kişiye bulaşmasıyla ilişkilidir (Izopet vd., 2017).

Hepatit E Virusun Tanı ve Tedavisi

Akut ve geçirilmiş HEV enfeksiyonlarını tespit etmek için serolojik ve moleküler testler hem epidemiyolojik hem de tanısal amaçlarla geliştirilmiştir. Kan veya plazmada HEV RNA'sının tespiti, akut hepatit E tanısı için altın standarttır. Anti-HEV IgM ve HEV antijeni tespit eden serolojik testlerde mevcuttur (Şekil 5). Anti-HEV IgG antikorları, enfeksiyondan sonra 10 yıldan fazla sürebilir ve geçirilmiş enfeksiyonu tanımlar. Anti-HEV IgG tespiti için farklı serolojik testler bulunmaktadır (Al-Sadeq vd., 2018) .

Testler arasında uyum, optimal düzeyde değildir. Yapılan bir meta-analiz, farklı testlerle yapılan popülasyon çalışmalarının sonuçlarının doğrudan karşılaştırılamayacağını göstermiştir (Hartl vd., 2016). Viral yükün doğrudan değerlendirilmesi için kullanılan moleküler testler, immün yetmezliği olan hastalarda daha uygun bir yöntem olarak belirlenmiştir (Dalton vd., 2018). Nörolojik tutulum, yakın zamanda gerçekleşen HEV enfeksiyonu ile doğrudan ilişkili görünmektedir. Beyin-omurilik sıvısı anormallikleri HEV enfeksiyonu olan hastalarda saptanmıştır (Van Eijk vd., 2017).



Şekil 5. HEV’de Enfeksiyon Seyri (Rahmet, 1993)

Akut hepatit E olgularına normalde tedavi gerekmez. Ancak akut enfeksiyonu olan hamile kadınlar, dikkatli bir şekilde izlenmelidir. HEV3 ve HEV4, immün yetmezliği olan hastalarla, organ nakli alıcılarında, AIDS hastalarında ve hematolojik maligniteleri olan olgularda görülmektedir.

Üç aydan fazla süreyle HEV replikasyonu devam eden hastalarda, 12 hafta boyunca ribavirin tedavisi önerilmektedir. Yanıt vermeyen hastalara 12 hafta ek tedavi verilebilir. Ribavirin tedavisine yanıt ykrsa virüste tek nükleotid varyantları olabilir (Todt vd., 2018). Ribavirin tedavisine yanıt vermeyen karaciğer nakli alıcılarında, peginterferon alfa tedavisi uygulanabilir (Dalton vd., 2018).

İnsan HEV genotiplerinin (HEV1 ve HEV2) önlenmesi, düşük gelirli ülkelerde daha iyi sanitasyon standartlarının sağlanmasıyla mümkün olmuştur. Daha zengin bölgelerdeki zoonotik genotip yayılımı (HEV3, 4 ve 7), çiğ veya az pişmiş et ürünlerinin tüketiminden kaçınılarak veya bu enfeksiyonun prevalansını azaltmaya yönelik hayvancılık uygulamalarıyla önlemek mümkün olabilir.

Çin’de HEV1 suşundan türetilen 239 amino asit peptidi temel alarak üretilmiş bir rekombinant aşı (Hecolin) mevcuttur. Bu aşının, HEV1 ve HEV4’ün bilinen sirkülasyonunun olduğu bölgelerde semptomatik hastalık üzerinde koruyucu etkinliği gösterilmiştir, ancak diğer HEV genotiplerine karşı etkinliği bilinmemektedir (Who, 2016).

Sonuçlar

Viral Hepatit günümüzün en büyük problemlerinden biridir. Bulaşı azaltmak için bazı önlemlerin alınmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Hepatit A virüs enfekte kişilerin dışkıсында bulunacağı için kişide kişiye bulaş kolay olmaktadır. Bu nedenle dışkı ile kontamine olmuş yiyecek ve içecekler kaynatılmadan veya çiğ, az pişmiş olarak tüketilmemelidir. Ellerini uygun şekilde yıkamayan ya da enfekte su ile yıkayan hepatit A ile enfekte olan kişiler tarafından hazırlanan yiyecekler yenmemelidir. Kirli su ve bu sulardan yapılan buz küpleri içilmemeli. Kirli sudan çıkmış çiğ veya az pişmiş kabuklu deniz ürünleri yenmemelidir. Bu hastalıktan korunmak için Hepatit A aşısı yapılmalıdır.

Hepatit B ile enfekte olan kişilerle cinsel temastan kaçınılmalıdır. Diş fırçası, jilet, tırnak makası gibi kişisel eşyalar ortak olarak kullanılmamalıdır. Dengeli beslenilmeli, alkolden kaçınılmalıdır. En önemlisi enfeksiyon bulaşını önlemek için kendimiz ve birlikte yaşadığımız kişilerin aşı olması sağlanmalıdır.

Hepatit C virüsünün yayılmasını önlemek için özellikle enfeksiyon açısından riskli kan ve kan ürünleri nakli yapılmamalıdır. Üzerinde hepatit C virüsü ile enfekte olan kan bulunan kişisel hijyen ürünleri kullanılmamalıdır. Doğru şekilde steril edilmemiş aletler ile diş tedavisi yapılmamalıdır. Enjeksiyon iğnesi gibi damar içi materyaller birden fazla kişi tarafından kullanılmamalıdır. Steril olmayan malzemeler ile dövme ve piercing yaptırılmamalı, kozmetik malzemeler kullanılmalıdır. Hepatit C hastası olan kişi ile yiyecek veya içeceklerin paylaşılması, sarılma, öpme ve aynı ortamda bulunma ile bulaş söz konusu değildir. Yüzme havuzlarından, klozetlerden ve sivrisinek sokmasıyla da etken alınmaz. Hepatit C taşıyıcı anne bebeğini emzirebilir. Ancak meme başında çatlak ya da kanama varsa annenin viral yükünün dolaylı bulaşıcılık söz konusu olmaktadır.

Hepatit E enfeksiyonuna karşı alınacak tedbirler ise; HEV1 enfeksiyonunu önlemek için temiz içme suyu sağlanmalı ve altyapı koşullarının düzeltilmesi gerekmektedir. HEV3 enfeksiyonu için az pişmiş etlerin özellikle de kontamine domuz etinin tüketilmesinden kaçınılması gerekmektedir. Pişmemiş etlere dokunurken eldiven takılmalıdır. Yabani hayvanla temastan kaçınılmalıdır. Gebe kadınlar için prenatal tanı önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- AASLD-IDSA HCV Guidance Panel, Chung, R. T., Ghany, M. G., Kim, A. Y., Marks, K. M., Naggie, S., Vargas, H. E., Aronsohn, A. I., Bhattacharya, D., Broder, T., Falade-Nwulia, O. O., Fontana, R. J., Gordon, S. C., Heller, T., Holmberg, S. D., Jhaveri, R., Jonas, M. M., Kiser, J. J., Linas, B. P., ... Workowski, K. A. (2018). Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 67(10), 1477-1492. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy585>
- Al Naamani, K., Al Sinani, S., & Deschênes, M. (2013). Epidemiology and Treatment of Hepatitis C Genotypes 5 and 6. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 27(1), e8-e12. <https://doi.org/10.1155/2013/624986>
- Al-Sadeq, D. W., Majdalawieh, A. F., Mesleh, A. G., Abdalla, O. M., & Nasrallah, G. K. (2018). Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *Journal of Medical Microbiology*, 67(4), 466-480. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000706>
- Alventosa Mateu, C., Urquijo Ponce, J. J., & Diago Madrid, M. (2018). An outbreak of acute hepatitis due to the hepatitis A virus in 2017: Are we witnessing a change in contagion risk factors? *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 110, 675-676. <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5633/2018>
- Araujo, A. C., Astrakhantseva, I. V., Fields, H. A., & Kamili, S. (2011). Distinguishing Acute from Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection Based on Antibody Reactivities to Specific HCV Structural and Nonstructural Proteins. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(1), 54-57. <https://doi.org/10.1128/JCM.01064-10>
- Browne, L. B., Menkir, Z., Kahi, V., Maina, G., Asnakew, S., Tubman, M., Elyas, H. Z., Nigatu, A., Dak, D., Maung, U. A., Nakao, J. H., Bilukha, O., & Shahpar, C. (t.y.). *Hepatitis E Outbreak Among Refugees from South Sudan—Gambella, Ethiopia, April 2014–January 2015*.
- Crocker, C., Hathaway, S., Marutani, A., Hernandez, M., Cadavid, C., Rajagopalan, S., Hwang, B., & Kim, M. (2018). Outbreak of Hepatitis A Virus Infection Among Adult Patients of a Mental Hospital—Los Angeles County, 2017. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 39(07), 881. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.77>
- Dalton, H. R., Kamar, N., Baylis, S. A., Moradpour, D., Wedemeyer, H., & Negro, F. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology*, 68(6), 1256-1271. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.005>
- D'Amico, G., & De Franchis, R. (2003). Upper Digestive Bleeding in Cirrhosis. Post-Therapeutic Outcome and Prognostic Indicators. *Hepatology*, 38(3), 599-612. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50385>
- Feinstone, S. M. (2019a). History of the Discovery of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(5), a031740. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031740>
- Feinstone, S. M. (2019b). History of the Discovery of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(5), a031740. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031740>
- Fritz, M., Berger, B., Schemmerer, M., Endres, D., Wenzel, J. J., Stich, O., & Panning, M. (2018). Pathological Cerebrospinal Fluid Findings in Patients With Neuralgic Amyotrophy and Acute Hepatitis E Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 217(12), 1897-1901. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy128>

- Gassowski, M., Michaelis, K., Wenzel, J. J., Faber, M., Figoni, J., Mouna, L., Friesema, I. H., Vennema, H., Avellon, A., Varela, C., Sundqvist, L., Lundberg Ederth, J., Plunkett, J., Balogun, K., Ngui, S. L., Midgley, S. E., Gillesberg Lassen, S., & Müller, L. (2018). Two concurrent outbreaks of hepatitis A highlight the risk of infection for non-immune travellers to Morocco, January to June 2018. *Eurosurveillance*, 23(27). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.27.1800329>
- Gentile, I., Scotto, R., Coppola, C., Staiano, L., Amoroso, D. C., De Simone, T., Portunato, F., De Pascalis, S., Martini, S., Macera, M., Viceconte, G., Tosone, G., Buonomo, A. R., Borgia, G., & Coppola, N. (2019). Treatment with direct-acting antivirals improves the clinical outcome in patients with HCV-related decompensated cirrhosis: Results from an Italian real-life cohort (Liver Network Activity—LINA cohort). *Hepatology International*, 13(1), 66-74. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9914-6>
- Gerlich, W. H. (2013). Medical Virology of Hepatitis B: How it began and where we are now. *Virology Journal*, 10(1), 239. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-239>
- Gurley, E. S., Hossain, M. J., Paul, R. C., Sazzad, H. M. S., Islam, M. S., Parveen, S., Faruque, L. I., Husain, M., Ara, K., Jahan, Y., Rahman, M., & Luby, S. P. (2014). Outbreak of Hepatitis E in Urban Bangladesh Resulting in Maternal and Perinatal Mortality. *Clinical Infectious Diseases*, 59(5), 658-665. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu383>
- Hartl, J., Otto, B., Madden, R., Webb, G., Woolson, K., Kriston, L., Vettorazzi, E., Lohse, A., Dalton, H., & Pischke, S. (2016). Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses*, 8(8), 211. <https://doi.org/10.3390/v8080211>
- Izopet, J., Lhomme, S., Chapuy-Regaud, S., Mansuy, J.-M., Kamar, N., & Abravanel, F. (2017). HEV and transfusion-recipient risk. *Transfusion Clinique et Biologique*, 24(3), 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2017.06.012>
- Joshi, M. S., Bhalla, S., Kalrao, V. R., Dhongade, R. K., & Chitambar, S. D. (2014). Exploring the concurrent presence of hepatitis A virus genome in serum, stool, saliva, and urine samples of hepatitis A patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 78(4), 379-382. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.12.013>
- Kamar, N., Izopet, J., Pavio, N., Aggarwal, R., Labrique, A., Wedemeyer, H., & Dalton, H. R. (2017). Hepatitis E virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.86>
- Lanini, S., Easterbrook, P. J., Zumla, A., & Ippolito, G. (2016). Hepatitis C: Global epidemiology and strategies for control. *Clinical Microbiology and Infection*, 22(10), 833-838. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.07.035>
- Lanini, S., Pisapia, R., Capobianchi, M. R., & Ippolito, G. (2018). Global epidemiology of viral hepatitis and national needs for complete control. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 16(8), 625-639. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1505503>
- Lemon, S. M., Ott, J. J., Van Damme, P., & Shouval, D. (2018). Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *Journal of Hepatology*, 68(1), 167-184. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.034>
- Lemon, S. M., & Walker, C. M. (2019). Enterically Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis and the Discovery of Hepatitis E Virus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(8), a033449. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033449>

- Lin, K.-Y., Chen, G.-J., Lee, Y.-L., Huang, Y.-C., Cheng, A., Sun, H.-Y., Chang, S.-Y., Liu, C.-E., & Hung, C.-C. (2017). Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. *World Journal of Gastroenterology*, 23(20), 3589. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i20.3589>
- Markov, P. V., Van De Laar, T. J., Thomas, X. V., Aronson, S. J., Weegink, C. J., Van Den Berk, G. E., Prins, M., Pybus, O. G., & Schinkel, J. (2012). Colonial History and Contemporary Transmission Shape the Genetic Diversity of Hepatitis C Virus Genotype 2 in Amsterdam. *Journal of Virology*, 86(14), 7677-7687. <https://doi.org/10.1128/jvi.06910-11>
- McFARLAND, N., Dryden, M., Ramsay, M., Tedder, R. S., & Ngui, S. L. (2011). An outbreak of hepatitis A affecting a nursery school and a primary school. *Epidemiology and Infection*, 139(3), 336-343. <https://doi.org/10.1017/S0950268810001433>
- Melnick, J. L. (1995a). History And Epidemiology Of Hepatitis A Virus. *Journal of Infectious Diseases*, 171(Supplement 1), S2-S8. https://doi.org/10.1093/infdis/171.Supplement_1.S2
- Melnick, J. L. (1995b). History And Epidemiology Of Hepatitis A Virus. *Journal of Infectious Diseases*, 171(Supplement 1), S2-S8. https://doi.org/10.1093/infdis/171.Supplement_1.S2
- Messina, J. P., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G. S., Pybus, O. G., & Barnes, E. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 61(1), 77-87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>
- Mikulska, M., Lanini, S., Gudiol, C., Drgona, L., Ippolito, G., Fernández-Ruiz, M., & Salzberger, B. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: An infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [II]: CD19, CD20 and CD52). *Clinical Microbiology and Infection*, 24, S71-S82. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.003>
- Naghavi, M., Abajobir, A. A., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Aboyans, V., Adetokunboh, O., Afshin, A., Agrawal, A., Ahmadi, A., Ahmed, M. B., Aichour, A. N., Aichour, M. T. E., Aichour, I., Aiyar, S., Alahdab, F., Al-Aly, Z., Alam, K., ... Murray, C. J. L. (2017). Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1151-1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
- Nair, V. P., Anang, S., Subramani, C., Madhvi, A., Bakshi, K., Srivastava, A., Shalimar, Nayak, B., Ct, R. K., & Surjit, M. (2016). Endoplasmic Reticulum Stress Induced Synthesis of a Novel Viral Factor Mediates Efficient Replication of Genotype-1 Hepatitis E Virus. *PLOS Pathogens*, 12(4), e1005521. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005521>
- Nan, Y., Wu, C., Zhao, Q., Sun, Y., Zhang, Y.-J., & Zhou, E.-M. (2018). Vaccine Development against Zoonotic Hepatitis E Virus: Open Questions and Remaining Challenges. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00266>
- Nimgaonkar, I., Ding, Q., Schwartz, R. E., & Ploss, A. (2018). Hepatitis E virus: Advances and challenges. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(2), 96-110. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.150>
- Ott, J. J., & Wiersma, S. T. (2013). Single-dose administration of inactivated hepatitis A vaccination in the context of hepatitis A vaccine recommendations. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(11), e939-e944. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.04.012>

- Pawlotsky, J.-M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., Marra, F., Puoti, M., & Wedemeyer, H. (2018). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*, 69(2), 461-511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
- Rahmet, G., Keske Ş., (1993). Akut viral hepatitler bölümü. Enfeksiyon hastalıkları ders kitabı. Nobel Yayınevi, Ankara.
- Seeger, C., & Mason, W. S. (2000). Hepatitis B Virus Biology. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 64(1), 51-68. <https://doi.org/10.1128/MMBR.64.1.51-68.2000>
- Sheer, T. A., & Runyon, B. A. (2005). Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Digestive Diseases*, 23(1), 39-46. <https://doi.org/10.1159/000084724>
- Shin, E.-C., & Jeong, S.-H. (2018). Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(9), a031708. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031708>
- Smith, D. B., Bukh, J., Kuiken, C., Muerhoff, A. S., Rice, C. M., Stapleton, J. T., & Simmonds, P. (2014). Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, 59(1), 318-327. <https://doi.org/10.1002/hep.26744>
- Sridhar, S., Teng, J., Chiu, T.-H., Lau, S., & Woo, P. (2017). Hepatitis E Virus Genotypes and Evolution: Emergence of Camel Hepatitis E Variants. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 869. <https://doi.org/10.3390/ijms18040869>
- Strickland, T. G. (2006). Liver disease in Egypt: Hepatitis C superseded schistosomiasis as a result of iatrogenic and biological factors. *Hepatology*, 43(5), 915-922. <https://doi.org/10.1002/hep.21173>
- Stuurman, A. L., Marano, C., Bunge, E. M., De Moerlooze, L., & Shouval, D. (2017). Impact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines – A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(3), 724-736. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1242539>
- Todt, D., Meister, T. L., & Steinmann, E. (2018). Hepatitis E virus treatment and ribavirin therapy: Viral mechanisms of nonresponse. *Current Opinion in Virology*, 32, 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.10.001>
- Van Eijk, J. J. J., Dalton, H. R., Ripellino, P., Madden, R. G., Jones, C., Fritz, M., Gobbi, C., Melli, G., Pasi, E., Herrod, J., Lissmann, R. F., Ashraf, H. H., Abdelrahim, M., Masri, O. A. B. A. L., Fraga, M., Benninger, D., Kuntzer, T., Aubert, V., Sahli, R., ... Van Engelen, B. G. M. (2017). Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy. *Neurology*, 89(9), 909-917. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004297>
- Victor, J. C., Monto, A. S., Surdina, T. Y., Suleimenova, S. Z., Vaughan, G., Nainan, O. V., Favorov, M. O., Margolis, H. S., & Bell, B. P. (2007). Hepatitis A Vaccine versus Immune Globulin for Postexposure Prophylaxis. *New England Journal of Medicine*, 357(17), 1685-1694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070546>
- Wang, H., Gao, P., Chen, W., Bai, S., Lv, M., Ji, W., Pang, X., & Wu, J. (2019). Changing epidemiological characteristics of Hepatitis A and warning of Anti-HAV immunity in Beijing, China: A comparison of prevalence from 1990 to 2017. *Human Vaccines &*

Immunotherapeutics, 15(2), 420-425. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1529128>

- Wasitthankasem, R., Vongpunsawad, S., Siripon, N., Suya, C., Chulothok, P., Chaiear, K., Rujirojindakul, P., Kanjana, S., Theamboonlers, A., Tangkijvanich, P., & Poovorawan, Y. (2015). Genotypic Distribution of Hepatitis C Virus in Thailand and Southeast Asia. *PLOS ONE*, 10(5), e0126764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126764>
- Who. (2016). Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015 – Recommendations. *Vaccine*, 34(3), 304-305. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.056>
- Yeung, C.-Y. (2014). Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. *World Journal of Hepatology*, 6(9), 643. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i9.643>
- Yin, X., Li, X., & Feng, Z. (2016). Role of Envelopment in the HEV Life Cycle. *Viruses*, 8(8), 229. <https://doi.org/10.3390/v8080229>

BÖLÜM 17

SAĞLIK HİZMETLERİNDE İNOVASYON VE TIBBİ YAPAY ZEKA

Selman KIZILKAYA¹, Nazmiye EKİNCİ²

¹ Doç. Dr., Dicle Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, selman.kizilkaya@dicle.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-3136-7257

² Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Kağızman Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu, Sağlık Yönetimi Bölümü, nazmiye.ekinci@kafkas.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-7007-4123

GİRİŞ

Küresel rekabet ortamının neredeyse her alana hâkim olduğu günümüz bilgi çağında, işletmelerin değişime uyum sağlayarak daha esnek, stratejik davranmaları ve kontrollü bir şekilde hareket etmeleri, gelişen teknolojiyi takip etmeleri ve ürün veya hizmetlerinde inovasyon yapabiliyor olmaları gerekmektedir. Buna ek olarak etkin ve verimli bir yönetim anlayışına sahip olmaları da önem arz eden bir konudur. Gül ve Kaya (2023), etkin ve verimli yönetim için iç kontrolün gerekli olduğunu ve iç kontrolün, tüm organizasyonlarda olduğu gibi sağlık kurumlarının hizmet sunum sürecinde ortaya çıkabilecek olumsuzlukları ortadan kaldırarak amaca ulaşmayı sağlayabilmesi yönünden güvence oluşturduğunu ifade etmektedir (Gül & Kaya, 2023). Bu bağlamda, teknoloji çağının yaşandığı günümüz küresel rekabet ortamında profesyonel yönetimin ve yöneticilerin sahip oldukları vizyonun işletmeler ve özellikle de sağlık hizmeti sunan kurum ve kuruluşlar açısından önemi büyüktür.

Günümüz bilgi çağında adeta yaratıcılık ekonomisine geçişin bir simgesi haline gelen inovasyon, yeni teknolojilerin yaklaşımların ve çalışma şekillerinin bir gelişim süreci olarak açıklanabilir (Şengün, 2016). Teknoloji, sağlık hizmeti kalitesini artırmak için yeni çözümler sunmakta ve hizmete erişimi kolaylaştırmaktadır. 1970'li yıllardan günümüze değin bilgisayar destekli sistemler ile özellikle beyin cerrahisi alanında köklü iyileştirmeler sağlanmıştır (van der Niet ve Bleakley, 2020). Bu tarz inovasyonlara ek olarak, göz hastalıkları, meme ve cilt kanseri gibi birçok hastalıkta tıbbi yapay zekâ uygulamaları ile geliştirilen tıbbi görüntüleme uygulamaları sayesinde hastalıkların doğru bir şekilde tespit edilmesi mümkün hale gelmiştir (Topol, 2019; Esteva vd., 2017). Buna ek olarak, ekodiyagramların analiz edilmesi ile koroner kalp hastalıklarının tespiti, parkinson gibi psikotik durumlar ve nörolojik hastalıkların tespiti, gastrointestinal sistemdeki polip ve neoplazmaların teşhisini kolaylaştırma ve robotik cerrahi işlemler sürecinde bazı görevleri (düğüm atma gibi) gerçekleştirme gibi işlemler yapay zeka uygulamaları ile yapılmıştır. Bu durum, sağlık çalışanlarının bakım yükü azaltarak daha çok hastaya bakım verilmesini mümkün hale getirmiştir (Siegersma vd., 2019; Bedi vd., 2015; Jin vd., 2020; Kassahun vd., 2016; Jacobsmeyer, 2012; Doshi vd., 2017; Topol, 2019).

İNOVASYON VE YAPAY ZEKA

Küreselleşmenin günümüzde her alanda hissedilmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkan durum sonucunda işletmeler, rekabet üstünlüğü sağlamak ve varlıklarını sürdürebilmek için değişimlere uyum sağlayarak inovatif faaliyetlerde bulunmaya başlamışlardır (Yavuz, 2010). İnovasyon kavramı, son yıllarda birçok alanda araştırma yapan bilim adamlarının en fazla ilgisini çeken kavramlardan biri halini almıştır (Dursun, 2017).

İnovasyon (yenileşim), genelde yeni veya mevcut pazar ihtiyaçlarını karşılayan daha iyi çözümlerin uygulanması şeklinde ifade edilebilir (Serbest, 2024; Sağlam, 2025: 7). İnovasyon ürün ya da hizmetleri, dağıtım ile pazarlama faaliyetlerini ve iş yapma şekillerini de kapsamakta olan bir kavramdır (Kartal & Kantek, 2018). İnovasyonun özellikleri arasında (Sağlam, 2025: 7):

- Belirsiz ve ileri yönlü,
- Süreklilik gerektirmesi,
- Kümülatif özelliği ve
- Bir bütün olarak ele alınması sıralanabilir.

Ayrıca, bir yeniliğe inovasyon diyebilmek için, o yeniliğin organizasyon için yeni olup ekonomik anlamda da bir değer sağlıyor olması gerekmektedir (Satı & Işık, 2011). İnovasyonun türleri arasında ise, ürün ve hizmet inovasyonu, süreç inovasyonu, pazarlama inovasyonu sıralanabilir (Sağlam, 2025: 6).

Son yıllarda derin sinir ağları, doğal dil işleme ve robotik teknolojilerin gelişmesiyle yapay zeka alanında ciddi ilerleme kaydedilmiştir. Örneğin, günlük yaşamda internetteki sesli komutları tanıma (Siri Google Asistanı), spam, öneriler (youtube video önerileri, alışveriş sitelerindeki ürün önerileri gibi), çeviri programları (Google Translate) gibi uygulamalar yapay zeka uygulamalarındandır (Sucu, 2019). Tüm bu örneklerden de anlaşılacağı üzere, tıpta yapay zeka uygulamaları ile bilgi işleme yeteneğinin geliştirilmesi, yanlış teşhisin önüne geçmek, tıbbi hataların önlenmesi ve verimliliğin sağlanması mümkündür (Çalışkan vd., 2021; Abhinav ve Subrahmanyam, 2019).

Yapay zekanın belirtilen alanlarda kullanımı, sağlık hizmetlerindeki karmaşıklık ve verilerin artması nedeniyle dikkatleri üzerine çekmiştir. Buradan yola çıkarak, yapay zekanın gelecekte sağlığın çeşitli alanlarını önemli ölçüde etkileyeceği ve sağlık hizmetlerinin birçok yönünü iyileştireceği aşikardır (Yuk vd., 2018; Reddy vd., 2019).

Tıbbi tanı karar destek sistemi olarak sağlık alanında ilk kez uygulanan yapay zeka, gelişmiş ülkelerin sağlık sistemlerinde hataların giderilmesi, klinik uygulamada etkililik, verimlilik, doğruluk ve nihayetinde sonucu iyileştirme amaçlı kullanılmaktadır. Son zamanlarda, akıllı telefon ve saatler, giyilebilir ağ bağlantılı cihazlar, bilgisayarlar, internet, gelişmiş istatistik, makine öğrenmesi ve sinir ağı teknolojisinin hızla gelişmesiyle birlikte yapay zeka teknolojisi sağlık alanında devrim yaratmıştır. Klinik çalışmalar, her ne kadar robot doktorlar tarafından tam olarak yerine getirilemese de tıbbi yapay zeka teknolojileri hasta izleme ve bakım, kişiselleştirilmiş tıp, elektronik sağlık kayıtları, tedavi planı geliştirme, robotik cerrahi ve sağlık sistemi yönetiminde büyük bir rol oynayacaktır (Jiang vd., 2017; Guo ve Li, 2018). Yapay zeka şirketlerinin yapay zeka ve sağlık hizmetlerinde araştırmalara milyarlarca dolar harcaması, yapay zeka ürünlerinin önümüzdeki yıllarda sağlık hizmetlerinde yoğun bir şekilde kullanılacağını göstermektedir (Kolachalama ve Gang, 2018).

SAĞLIK HİZMETLERİNDE VE YÖNETİMİNDE İNOVASYON VE YAPAY ZEKÂNIN UYGULAMA ALANLARI

Sağlıkta inovasyon kavramı, yeni teknolojilerin geliştirilmesinin yanı sıra mevcut sağlık hizmetlerinin daha etkin, güvenli, kaliteli ve erişilebilir hale getirilmesi için süreçlerin yeniden tasarlanması ve farklı hizmet modellerinin geliştirilmesi süreçlerini kapsamaktadır (Doğan Merih & Karadeniz, 2025). Sağlık hizmetlerindeki teknolojik ilerlemeler insan hayatı ve insanın yaşam kalitesini direk etkileyebildiğinden, inovasyon sağlık alanı için hayati bir öneme sahiptir (Ökem, 2011; Aktaran: Aslan, Boz & Cerit, 2018).

Sağlık hizmetlerinde ve yönetiminde yapay zeka uygulama alanları da çok çeşitlidir. İngiltere’de yapay zeka sohbet robotunun oluşturulması (Baker vd., 2020); Çin’de radyologların beyin tomografisi taramalarının X ışınlarının okunmasında tıbbi tanıyı kolaylaştırmada ve akciğer kanseri hastalarında şüpheli lezyonların ve modüllerin belirlenmesi için yapay zeka teknolojilerinin kullanılması (Zhou vd., 2019); Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) onkoloji tedavisinin analiz edilmesi ve yan etkisi daha az olan ilaçların tasarlanmasında yapay zeka platformunun oluşturulması (Jiang vd., 2017) bu alanda verilebilecek örneklerdendir.

Yapay zeka uygulamalarından e-Nabız verileri ile hastaneye yatışların tahmini yapılabilir, ambulans taşıma süreleri standartlaştırılabilir, acil servis bekleme sürelerinde azalmalar sağlanabilir ve hatta bebeklere/çocuklara yapılan aşılarda da takip edilebilir. Elektronik sağlık kayıt sistemi ile sağlık profesyonellerine ilişkin bilgiler düzenlenebilir, saklanabilir ve yeniden kullanılabilir. NLP (Doğal Dil İşleme) araçlarını kullanan doktorlar ve sağlık uzmanları için sesli mesajlar, kayıtlar, yapay zeka tabanlı uygulamalarla oldukça kısa sürede yazdırılabilir (Akalın & Veranyurt, 2021).

Yapay zeka uygulamalarının kullanıldığı bir diğer alan, hastanelerde boş yatak kapasitesi ve taburcu olanların tekrar hastaneye yatırılma olasılığının anlık olarak kontrol edilebilmesidir. Son yıllarda acil servislerde hasta sayısının artışı ve acil servislere olan talebin artması, yoğunluğun önceden hesaplanmasını gerektirmektedir. Bir çalışmada, zamana bağlı acil servis yoğunluğu, Long Short-

Term Memory derin öğrenme modeli ile gelecekte günlük hasta sayısı önceden hesaplanabilir hale gelmiştir. Covid-19 gibi bir salgında sınırlı sayıda yatağın verimli kullanılması açısından oldukça faydalı bir kullanım alanı olabilir (Kadri vd., 2019).

Yapay zeka uygulamalarının yer aldığı diğer bir alan, hastalıklara yönelik kişisel farkındalığın artırılması ve çok sayıda hedef kitleye ulaşarak tarama test sayısını yükseltmektir. Covid-19 pandemisi nedeniyle insanların tehlikeli bölgelerden korumak ve hastaneye gitmeden mevcut sağlık durumlarını değerlendirmek yapay zeka uygulamaları ile mümkün olabilmektedir (Qian vd., 2020).

Sağlık hizmeti sunumunun yanı sıra kişisel sağlığı korumak ve hastalıkları önlemek oldukça önemlidir. Uzaktan izleme sistemi ile hastaneye gitmeden bireylerin sağlığının geliştirilmesi ve izlenmesi mümkündür. Böylece kısıtlı kaynaklarla %60 oranında tasarruf sağlanabilmektedir. Bu noktada, karar destek sistemleri ve makine öğrenimi, dijital sağlık ortamında önem taşımaktadır. Bir çalışmada, çocukluk çağı obezitesini önlemek için makine öğrenimine dayalı bir karar destek sistemi ile obezite riski taşıyan çocukların tahmin edilebileceği ortaya konmuştur (Veranyurt vd., 2020).

Bilindiği üzere dünyada en fazla oranda ölümlere yol açan hastalıklar arasında kanser de yer almakta ve bu hastalıkların erken teşhis/tedavisi ise oldukça önem arz etmektedir. Hastalığın belirgin semptomlar göstermesini beklemeden başlangıç evresinde teşhis edilmesi hayat kurtarıcı olabilir. Bu kapsamda hastalığı tahmin etmek için çeşitli makine öğrenme algoritmaları kullanılabilmektedir. Parkinsonda erken teşhis önemli oldukça önemlidir. Bir çalışmada, elektroensefalogram sinyalleri, fotoğraf simülasyonları, makine öğrenimi teknikleri kullanılarak hastalar, “ilaç gerektirenler ve sağlıklı bireyler” olarak sınıflandırılmıştır. İlgili çalışmanın sonucunda, testlerde %99 oranında doğruluk olduğu tespit edilmiştir (Yan, 2020).

Birçok hastalığın tekrarlaması ya da bir başka hastalığa neden olması gibi nedenlerle hastalıkların takip edilmesi önem taşımaktadır. Hastayı yapay zeka tabanlı bir mobil cihazla donatarak, doktorun hastayı nerede olursa olsun takibi mümkündür. Hastanın test sonuçları hastanın izni ile sisteme kaydedildiği için hekimler hastanın verilerine istedikleri yerden ve istedikleri zaman ulaşabilirler (Akalin & Veranyurt, 2021).

Ortalama yaşam süresinin yaşam beklentisinin arttığı bilinmektedir. Alzheimer ve bunama gibi kronik hastalıklarla yaşayan insan sayısı her geçen gün artmaktadır. Ayrıca, yalnız yaşayan yaşlıların sayısı da küçümsenmemelidir. Örneğin, evde bakım hizmetlerinde, 2018'de Finlandiya'da 68.400 hasta neredeyse evde sağlık kontrolünden geçmiştir. 60 tıbbi robot kullanılarak 250 hasta üzerinde spesifik testler yapılmıştır. Yapay zeka tabanlı robotlar yardımıyla hastalara evde temel sağlık verileri ve ilaç takibi sağlanabilmekte, gerektiğinde acil sağlık ekiplerinin gelmesi sağlanabilmektedir (Itkonen, 2019).

SAĞLIK HİZMETLERİNDE İNOVASYON VE YAPAY ZEKA UYGULAMALARININ ÖNEMİ

Sağlık sektörü teknolojik gelişmelerden en fazla etkilenen sektörler arasında yer almaktadır. Sağlık sisteminin amaçlarını gerçekleştirebilmesinde topluma hizmet eden ve sosyal boyutu olan inovasyonunun kritik bir rolü mevcuttur. Sağlık inovasyonu, “insanların sağlığını geliştirmek amacıyla sağlık politikalarında, sağlık sisteminde, sağlık ürün ve hizmetlerinde, sağlık teknolojilerinde ve hizmet sunum yöntemlerindeki yenilikler ve iyileştirmeler” şeklinde ifade edilebilir (Aslan, Boz & Cerit, 2018).

İnternetin yaygınlaşmasıyla birlikte sağlık sektörü de diğer birçok sektör gibi dijital bir dönüşüm geçirmektedir. Bu dönüşüm içerisinde yapay zeka uygulamaları, sağlık hizmeti ve yönetiminde ve birçok alanda, hastalık teşhis ve tedavisi, hastalık tahmini vb. sorunların çözümünde kullanılmaya başlanmıştır. Sağlıkta bilişim teknolojilerinin en önemli uygulama alanlarından biri yapay zeka uygulamalarıdır (Akalin, 2020). Sağlık hizmetlerinde, maliyetlerin azaltılması, erken teşhis, tedavi

etkinliği ve doğru karar almak gibi çeşitli nedenlerle geliştirilen yapay zeka uygulamaları, artan yaşlı nüfusa verilecek hizmetlerde sağlık çalışanlarının yetersiz miktarda olmasından ötürü önem taşımaktadır. Bir doktor veya sağlık proesyonelinin sınırlı kaynaklarla yerine getiremeyeceği birçok iş, yapay zeka ile yapılabilir (Akalın & Veranyurt, 2021). Ancak yine de, bir sağlık kurumunun başarısının kendi personelinin en iyi performansın sağlanmasına bağlı olduğu ve personelinin bu amaçlar doğrultusunda tutum ile davranışlarının analiz edilerek, yönlendirilmesi gerektiği de unutulmamalıdır (Sezgin, Kaya & Tanyıldızı, 2022).

Dünya genelinde, 65 yaş üstü insanlar arasında yaşam beklentisindeki artış, uzun bir tedavi süreci ve yüksek maliyetleri beraberinde getirmiştir. Neredeyse her ülkede mevcut sağlık politikalarının uygulanması oldukça zor hale gelmiştir. Bu durumun başlıca sebeplerinden biri, aniden ortaya çıkan salgın hastalıkların çok sayıda kişinin hastalanmasına ve bunun ise, daha fazla sağlık hizmeti talebinde bulunmasına yol açmasıdır. Sınırlı istihdam ve kapasiteye sahip sağlık kuruluşları ise bu talebi karşılayamamaktadır. Özellikle aşı ve ilaçlar gibi tedavi ve korumaya yönelik araştırmalar oldukça pahalı olup uzun yıllar kullanılması gerekebilmektedir (Fleming, 2018; Hecht, 2011; Gavin vd., 2020). Bu bağlamda, yüksek kalitede hizmet sunmak zorunda olan sağlık kurum ve kuruluşlarının varlığını sürdürmek noktasında, kendini rakiplerinden farklı kılacak uygulamalara imza atması gerekmektedir. Bu uygulamalardan biri yapay zeka teknolojileridir (Veranyurt vd., 2020).

Diğer işletmelerden farklı olarak, sağlık kurumları tıbbi hizmet sunarken hastaları müşteri gibi görmemelidir. Bir sağlık kuruluşunun varlığını sürdürebilmesi için ortaya çıkan maliyetleri düşürmesi ve sunduğu hizmetlerin kalitesini artırması gerekmektedir. Centerstone Enstitüsü tarafından yürütülen bir araştırma, teşhis için yapay zeka kullanmanın geleneksel teşhise göre daha ucuz olduğunu göstermiştir. Araştırmada, rastgele seçilen 500 hastanın fiziksel performansı ve hastalığının sonuçları yapay zeka algoritmalarına dayalı olarak, bir karar verme modeli ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, birim maliyetler arasında önemli bir fark olduğunu göstermektedir. Yapay zeka algoritması, geleneksel yöntemler için 497 dolara mal olan işlemleri 189 dolara düşürmüştür (Mesko, 2017).

SAĞLIK HİZMETLERİNDE İNOVASYONUN VE YAPAY ZEKÂ UYGULAMALARININ AVANTAJLARI

İnovasyon yapılması sonucu olarak sağlık hizmetlerine faydalı olacak olan birtakım yeni tedavi yöntemlerinin bulunması ve yeni ilaçların sunulması sağlanabilir. Ayrıca, inovasyonun bireylere fayda sağlaması ve finansal desteklerle ilgili yeni kararlar verilmesine katkı sağlayacağı bilinmektedir (Avcı, 2017). Yapılan inovasyonlar aynı zamanda ülke ekonomisinin performansını artırmaktadır. İnovasyon performansının dikkate alınması ülkelerin sağlık harcamaları açısından önemlidir. Bunun sebebi, sağlık sektöründe yapılan harcamaların giderek artmakta oluşudur. Sağlık harcamalarının artmaya başladığı bu dönemlerde özellikle yapılan inovasyonların önemli bir etkisi bulunmaktadır (Yıldız, 2018).

Sağlık hizmetlerinde yapay zeka uygulamaları üzerine yapılan araştırmalarda, yapılan işler yeniden tanımlandığı, kalite ve verimliliğin arttığı, maliyetlerin düştüğü ve insan/sistem kaynaklı hataların azaldığı ifade edilmekle birlikte sağladığı diğer avantajlardan bazıları şu şekilde sıralanabilir (Şensu vd., 2020; Oral, 2011):

- Doktorun girdisi koordineli bir şekilde geliştirilirse, girdi ve çıktı doğru bir şekilde tanımlanabilirse, yapay zeka ile hastalık karakterizasyonu, hastalık tespiti ve raporlamasında standardizasyon sağlanabilmektedir.
- Sürekli çalışmalar ile problemlerin giderilmesine yönelik çözüm önerileri geliştirilebilmektedir.
- Nitel ve nicel veri setlerinde başarı sağlanabilmektedir. Örneğin, test sonuçlarının değerlendirilmesi ile kanser teşhisinin tahmini yapılabilir.

- Radyoloji, biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji vb. farklı klinik alanlardan veriler kullanılarak çeşitli bilgiler elde edilebilir. Elde edilen bu bilgileri anlamlı bilgilere dönüştürmek için yapay zeka teknolojisi kullanılarak çeşitli hastalıkların teşhisinde kullanılabilir.
- Zamandan tasarruf sağlanabilir.
- İşleri daha uygun hale getirmek için emek yoğun, pahalı ve zaman alıcı görevlerin standardize edilmesini sağlar.
- Verimliliği artırarak daha hızlı ve güvenilir görüntü raporlaması sağlar.
- Arşivde fiziksel alan sorunu olmadan depolama sağlar.
- Birçok manuel ve vasıflı işi otomatize ederek standardizasyon sağlar.
- İş yükünü azaltır.
- Göz taramaları için yapay zeka teknolojisi kullanıldığında, doktorlara başvuracak hastalar önceden filtrelenir.

Kısaca, sağlık hizmetleri ve yönetiminde yapay zeka uygulamaları hastalığı olmayan kişilerin sağlık kurumlarına gereksiz başvurmasını engellerken, aynı zamanda hastalık teşhisi konan kişilerin daha hızlı bir şekilde doktora yönlendirilmesine yardımcı olur. Bu durum, maliyetlerin düşürülmesinde önemli rol oynar.

SAĞLIK HİZMETLERİNDE İNOVASYON VE YAPAY ZEKÂ UYGULAMALARININ DEZAVANTAJLARI

Sağlık hizmetleri ve yönetiminde inovasyonun dezavantajları kapsamında şunlar söylenebilir:

-Sağlık alanında yüksek teknolojiye sahip cihaz, ilaç, farmasotik, sürekli gelişim ve değişime açık teşhis ve tanı yöntemleri kullanımı inovasyon faaliyetlerinin ve yeniliklere uyum çalışmalarının yüksek maliyetli olmasına neden olabilir. Bu durum kamu yöneticilerinin ve karar alıcıların yüksek maliyetten kaçınmalarına ya da bildik uygulamalara devam etmelerine neden olabilir (Aktaran: Karapınar, 2020: 23-24).

- Sağlık hizmetlerinin çalışma rutininin otelcilik, eğitim, veri giriş ve akışı, teşhis, tedavi, rehabilitasyon gibi birçok sahayı kapsamaması nedeniyle inovatif çalışmalar sağlık kurumu yöneticileri tarafından risk unsuru olarak görülebilmektedir (Aktaran: Karapınar, 2020: 25).

Sağlık hizmetlerinde güncel inovasyon örneklerinden biri olan yapay zeka uygulamalarının ise olumsuz yönleri şunlardır (Şensu vd., 2020; Oral, 2011):

- Algoritmayı geliştiren mühendislerin yeterli tıbbi bilgiye sahip olmaması ve radyologların iş akışını anlamaması nedeniyle oluşabilecek hatalar bunlardan biridir. Bununla beraber, algoritmayı kullanacak radyologların konuyu iyi kavramaması nedeniyle uygulamaları kullanımda ve yorumlamada hatalar olabilir. Bu nedenle multidisipliner ekip çalışması gereklidir.
- Görüntü analizi, doğru ve yeterli veri setleri gerektirir. Veri kümesinin oluşturulması zaman alır ve veri kümesinin doğruluğunu kontrol etme süreci zahmetlidir.
- Kullanılan veri seti çok önemlidir. İyi bir eğitim olmadan güvenilir sonuçlar vermeyebilir.
- Tek başına görüntüleri kullanmak yeterli sonuç vermeyebilir. Tanı için doğru kararın verilmesinde hekim ile birlikte karar verilmelidir.
- Sorumluluk ve etik açıdan risk oluşturur.
- Teknoloji ilerledikçe yapay zekaya dayalı daha sağlam modeller geliştirilmelidir.

- Sistemi kurmak için gerekli ekipman ve malzeme eksikliği ve kaynak yetersizliği ile karşılaşılabilir. Bu noktada, bu durumlara karşı gerekli tedbirler alınmalıdır.

SONUÇ

Ülkemizdeki tüm sektörlerin ekonomik büyüme sürecine girebilmesi için inovasyon çalışmalarında bulunulması önem taşımaktadır. Bu bağlamda özellikle sağlık sektörüne hizmet sunan işletmelerin kendilerini tehdit eden değişken ve belirsiz unsurları göz önünde bulundurarak inovasyon sürecine girmesi gereklidir (Aksay ve Orhan, 2013; Aktaran: Avcı, 2017).

Sağlık bilimlerinde yapay zeka araştırmaları ve bu araştırma sonuçlarından yararlanılarak sunulan sağlık hizmetleri için geliştirilen pekçok ürün ve uygulama mevcuttur. Bu geniş çerçeve, tıbbi ve cerrahi tedaviyi desteklemek için sağlık verilerinin toplanması, sınıflandırılması ve yorumlanmasının yanı sıra laboratuvar verilerinin (örneğin radyolojik ve patolojik görüntüler) işlenmesiyle elde edilen bilgilerin kullanımını içerir. Hastaların ve ilgili sağlık çalışanlarının tüm bu aşamalar hakkında bilgilendirilmesi ve gerektiğinde hastaların erken uyarılması da sürecin önemli bir parçasıdır. Bu açıdan bakıldığında yapay zekanın tıp ve sağlık bilimlerinde kullanımı ve görünürlüğü artmaktadır (Çalışkan vd., 2021). Diğer bir ifadeyle yapay zeka, önümüzdeki yıllarda tıp ve sağlık hizmetlerini yeniden şekillendirecek yeni bir döneme öncülük edecektir (van der Niet ve Bleakley, 2018).

Yapay zekanın hekimlerin üstlendiği rolün yerini alması beklenmese de, hekimlere ait birçok görevi üstlenerek sağlık hizmetlerini daha hızlı bir şekilde daha iyi bir seviyeye taşıyacağı beklenmektedir (van der Niet ve Bleakley, 2018; Brouillette, 2019; Master, 2019). Yapay zekanın özellikle sağlık alanında kullanımında, doğrudan teşhis veya tedavi karar vericisi olmasını engelleyen nedir? Sorusuna cevap aranmaktadır. Bu sorunun ana cevabı, hekimlerin uzun bir evrimsel süreç boyunca kazandıkları, hastanın durumuna adapte ettikleri ve hastayı anladıklarını açık ve anlaşılır bir şekilde göstermelerini sağlayan "doğal" iletişim ve empati yeteneğidir. Ek olarak; yapay eğitim veri setlerinde yer almayan farklı zeka nedeniyle, sağlık profesyonellerinin teşhis, tedavi planlaması veya girişimsel uygulamalar sırasında klinik karar verme sürecinde gerçek dünyadaki çok değişkenli durumları kullanabilme yeteneği gibi bilişsel beceriler de önemli faktörlerdir (Çalışkan vd., 2021).

Yapay zeka uygulamaları; teşhis koymada, tedavi planlamasında, cerrahi müdahalelerde sağlık profesyonellerine yardımcı olan, hizmetin daha geniş kitlelere ulaşılmasını sağlayan ve malpraktis oranını azaltmak için faydalı olan yardımcı araçlardır. Sağlıkta yapay zeka dönüşümünün yarattığı "sağlık çalışanlarının yerini alabilir" algısı bağlamında, tüm sağlık profesyonelleri ve öğrenciler arasında yapay zeka uygulamaları ve sağlık hizmetlerinde kullanımları konusunda farkındalık yaratacak, eğitim programları geliştirerek, mezuniyet sonrası ve devam eden kariyer geliştirme faaliyetlerinde uygulayacak araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar sağlık çalışanlarının yapay zeka uygulamaları konusundaki bilgi ve deneyimlerini artıracak ve kendilerini bu konuda daha yetenekli ve "hazır" hissetmelerini sağlayacaktır (Çalışkan vd., 2021).

KAYNAKÇA

- Abhinav, G. V. K. S. & Subrahmanyam, S. N. (2019). Artificial intelligence in healthcare. *J Drug Deliv Ther.* 15;9(5- s), 164–6.
- Akalın B. (2020). Sağlık hizmetleri ve yönetiminde yapay zekâ. İstanbul: Hiper Yayıncılık, 125-132.
- Akalin, B., & Veranyurt, U. (2021). Sağlık hizmetleri ve yönetiminde yapay zekâ. *Acta Infologica*, 5(1), 231-240.
- Aksay, K., & Orhan, F. (2013). Hastanelerde inovasyon sürecinin risk yönetimi bağlamında değerlendirilmesi: bir model önerisi, *Dicle Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 2(3), 10-23.
- Aslan, Ö., Boz, C.& Cerit, M. (2018). Sağlık inovasyonu üzerine kavramsal bir çerçeve ve sağlıkta dönüşüm programı. *Social Sciences Studies Journal*, 4(15), 786-798.
- Avcı, P. (2017). Sağlık Örgütlerinde inovasyon. *Kırklareli Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 6(5), 24-36.
- Baker, A, Perov, Y, Middleton, K, Baxter, J, Mullarkey, D, Sangar, D, et al. (2020). A Comparison of Artificial Intelligence and Human Doctors for the Purpose of Triage and Diagnosis. *Front Artif Intell.* 3, 543405.
- Bedi, G. Carrillo, F. Cecchi, G. A. Slezak, D. F. Sigman, M. Mota, N. B. et al. (2015). Automated analysis of free speech predicts psychosis onset in high-risk youths. *Npj Schizophr.* 1.
- Bhardwaj, D. (2019). Artificial intelligence: patient care and health Professional ' s education. *J Clin Diagnostic Res.* 13, 3 –4.
- Brouillette, M. (2019). AI added to the curriculum for doctors-to-be. *Nat Med.* 25, 1808–9.
- Chan, K. S. Zary, N. (2019). Applications and challenges of implementing artificial intelligence in medical education: integrative review. *J Med Internet Res.*, 21.
- Chen, J. (2017). Playing to our human strengths to prepare medical students for the future. *Korean J Med Educ.* 29,193–7.
- Çalışkan, S. A. Demir, K., & Karaca, O. (2021). Sağlık çalışanları yapay zekaya hazır mı? (Are healthcare workers ready for artificial intelligence?) *Sağlık Bilimlerinde Yapay Zeka Dergisi*,1(1), 35–35.
- Doğan Merih, Y., & Karadeniz, H.İ. (2025). İnovasyon sürecinin aktive edilmesinde sağlıkta inovasyon Modelinin etkinliği: bir kamu hastanesi örneği. *Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi*, 8(2), 23-30.
- Doshi, R. Falzon, D. Thomas, B. V. Temesgen, Z. Sadasivan, L. Migliori, G. B. & Mario, R. (2017). Tuberculosis control, and the where and why of artificial intelligence. *ERJ Open Res.* 3, 1–5.
- Dursun, Ö.O. (2017). İnovasyon üzerine kavramsal bir inceleme. *International Journal of Management and Administration*, 1(1), 13-17.
- Esteva, A. Kuprel, B. Novoa, R. A. Ko, J. Swetter, S. M. Blau, H. M. & Sebastian, T. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature(Nat Publ Gr.)*, 542, 115-118.
- Fleming, N. (2018). How Artificial intelligence is changing drug discovery. *Naature*, 557(7707), 55-57.

- Gavin, B. Hayden, J. Adamis, D. & McNicholas, F. (2020). Caring for the psychological well-being of healthcare professionals in the Covid-19 pandemic crisis. *Irish Medical Journal (Ir Med J)*, 113(4), 51.
- Gül, M., & Kaya, E. (2023). İç kontrolün sağlık çalışanları tarafından değerlendirilmesi: Fırat Üniversitesi hastanesi örneği. *İşletme Araştırmaları Dergisi*, 15 (2), 941-952.
- Hecht, D. (2011). Applications of machine learning and computational intelligence to drug discovery and development. *Drug Development Research*, 72, 53–65.
- Itkonen, P. (2019). Artificial intelligence in home care settings in South Karelia social and healthcare district in Finland. 2019 IEEE World Congress on Services (SERVICES), 2642–939X, 238–239.
- Jacobsmeier, B. (2012). Focus: tracking down an epidemic's source. *Physics (College Park Md)*.5, 89.
- Jiang F, Jiang Y, Zhi H, et al. (2017). Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol*. 2, 230–43.
- Jin, H-Y. Man, Z. Bing, H. (2020). Techniques to integrate artificial intelligence systems with medical information in gastroenterology. *Artif Intell Gastrointest Endosc*. 1, 19–27.
- Kadri, F. Baraoui, M. & Nouaouri, I. (2019). An LSTM-based Deep Learning Approach with Application to Predicting Hospital Emergency Department Admissions. in 2019 International Conference on Industrial Engineering and Systems Management (IESM) IEEE. (1-6).
- Karaca, O. Çalışkan, S. A. Demir, K. (2021). Medical artificial intelligence readiness scale for medical students (MAIRS-MS) –development, validity and reliability study. *BMC Med Educ* 21, 112.
- Karapınar, Ö. (2020). Sağlık işletmelerinde yenilikçilik kültürünün örgütsel inovasyon etkinliği üzerine etkisi: İstanbul İli kamu hastaneleri örneği. Yüksek Lisans Tezi, Beykent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.
- Kartal, H. & Kantek, F. (2018). Hemşirelikte inovasyon örnekleri. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*, 1(5), 57-63.
- Kassahun, Y. Yu, B. Tibebe, A. T. Stoyanov, D. Giannarou, S. Metzen, J. H. et al. (2016). Erratum to: Surgical robotics beyond enhanced dexterity instrumentation: a survey of machine learning techniques and their role in intelligent and autonomous surgical actions (*Int J CARS*). *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 11, 847.
- Kolachalama, V. B. Garg, P. S. (2018). Machine learning and medical education. *Npj Digit Med*. 1:2–4.
- Masters, K. (2019). Artificial intelligence in medical education. *Med Teach*. 41, 976 –80.
- Mesko, B. (2017). Yapay zekâyla tıbbi karar almak. b. mesko içinde, tıbbın geleceğine yolculuk (s. 174-183). İstanbul: Optimist Yayın Grubu.
- Meskó, B. Hetényi, G. & Gyorffy, Z. (2018). Will artificial intelligence solve the human resource crisis in healthcare? *BMC Health Serv Res*. 18, 1–5.
- Oral, C. (2011). Sayısal mamografi görüntülerine yapay zekâ yöntemlerinin uygulanması. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Ökem, G. (2011). Türkiye'nin Avrupa Birliğine üyelik sürecinde sağlıkta inovasyon, Ankara.

- Qian, Z., Alaa, A. M., & van der Schaar, M. (2020). CPAS: the UK's national machine learning-based hospital capacity planning system for COVID-19. *Mach Learn*, 110(1), 15-35. doi: 10.1007/s10994-020-05921-4.
- Reddy S, Fox J, Purohit MP. (2019). Artificial intelligence-enabled healthcare delivery. *J R Soc Med.*,112(1), 22–8.
- Sağlam, N. (2025). Sağlık hizmetlerinde inovasyon: sağlık personelinin dijital sağlık uygulamalarına yönelik tutumlarının incelenmesi. Yüksek Lisans tezi, İstanbul Okan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.
- Sapci, A. H. & Sapci, H. A. (2020). Artificial intelligence education and tools for medical and health informatics students: systematic review. *JMIR Med Educ.*6, e19285.
- Satı Z.E., & Işık Ö. (2011). İnovasyon ve stratejik yönetim sinerjisi: stratejik inovasyon. *Celal Bayar Üniversitesi (CBÜ) Sosyal Bilimler Dergisi*, 9(2), 538-559.
- Serbest, S. (2024). İnovasyon ve hastane bilgi sistemleri. *Eurasian Journal of Health Technology Assessment*, 8(1), 38-58.
- Sezgin, E., E., Kaya, E., & Tanyıldızı, İ. (2022). Covid-19 pandemisi sırasında hemşirelerin işe bağlı gerginlik düzeylerinin duygusal tükenmeleri üzerindeki etkisi. *Bingöl Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 24, 541-556.
- Siegersma, K. R. Leiner, T. Chew, D. P. Appelman, Y. Hofstra, L. Verjans, J. W. (2019). Artificial intelligence in cardiovascular imaging: state of the art and implications for the imaging cardiologist. *Netherlands Hear J.* 27, 403.
- Sucu, İ. (2019). Yapay Zekanın Toplum Üzerindeki Etkisi ve Yapay Zeka (A.I.) Filmi bağlamında yapay zekaya bakış. *Uluslar Kitapları ve Eğitim Materyalleri Dergisi*. 2(2), 203–15.
- Şengün, H. (2016). Sağlık hizmetleri sunumunda inovasyon. *Medical Bulletin of Haseki*, 54(3), 194–198.
- Şensu, S, Erdoğan, N, & Gürbüz, YS. (2020). Patolojide Dijital Çağ ve Yapay Zekâ: Temel Bilgiler. *Türkiye Klinikleri*, 40(1),104-12.
- Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 25, 44–56.
- van der Niet, AG, Bleakley, A. (2020). Where medical education meets artificial intelligence: ‘Does technology care?’. *Med Educ.* 1–7.
- Veranyurt, U, Deveci, AF, Esen, MF, Veranyurt, O. (2020). Disease classification by machine learning techniques: random forest, k-nearest neighbor and adaboost algorithms applications. *Usaysad Dergisi*, 6(2), 275-286.
- Yan, Y. (2020). MCI progression classification for early diagnosis of Alzheimer's disease using machine learning and deep learning methods. *Res. Biomed.* 36, 311–331.
- Yavuz Ç. (2010). İşletmelerde inovasyon-performans ilişkisinin incelenmesine dönük bir çalışma. *Girişimcilik ve Kalkınma Dergisi*, 5(2), 143-173.
- Yu K-H, Beam AL, Kohane IS. (2018). Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng.* 2(10), 719–31.
- Zhou L-Q, Wang J-Y, Yu S-Y, Wu G-G, Wei Q, Deng Y-B, (2019). Artificial intelligence in medical imaging of the liver. *World Journal of Gastroenterology (WJG, World J Gastroenterol)*, 25(6), 672–82.

BÖLÜM 18

GOLGİ AYGITI VE GOLGİ STRESİ

Sevil KÖR¹, Birgül KURAL²

¹ Arş. Gör. Dr. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye. sevil.kor@ktu.edu.tr. ORCID ID:0000-0001-6935-2889

² Prof. Dr. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 61080, Trabzon, Türkiye. bvanizorkural@ktu.edu.tr. ORCID ID:0000-0003-0730-9660

Endoplasmik retikulum (ER) ve golgi aygıtı (GA) tamamlayıcı roller oynarlar; hücre homeostazını ve canlılığını korumak ve çeşitli sinyalleri düzenlemek için diğer hücre içi organellerle veya plazma membranıyla karşılıklı olarak etkileşime girerler. Lipitleri, proteinleri veya Ca^{2+} iyonlarını diğer organellere veya plazma membranına dağıtırlar. Ayrıca, organellerin veya salgı veziküllerinin biyogeneğinde/oluşumunda da rol oynarlar (Cho vd., 2024).

GA ökaryotik hücrelerde hayati önem taşıyan bir organeldir. Hücre içi proteinlerin ve lipitlerin modifikasyonu, taşınması ve sınıflandırılmasında aracılık etmede önemli bir rol oynar (Liu vd., 2024). ER'de üretilen çok çeşitli proteinleri (kargo proteinleri) glikozilasyon ve diğer modifikasyonlarla değiştirerek ve her birini işlevsellik için belirlenmiş organelle taşınmasında merkezi bir rol oynar (Shirai & Yamauchi, 2024). ER'den proteinleri ve lipitleri alır ve bunları hedeflerine göre sıralar. Sekresyon sarnıç yığınları tarafından kolaylaştırılır. Cis-Golgi ağı, iki organelin birbirine yakın bir şekilde var olması nedeniyle vezikül taşımacılığı vasıtasıyla ER ile protein ve lipit alışverişinde bulunur. Trans-Golgi ağı, birincil lizozomlar ve otofaji ile ilgili gen 9 (ATG9) bulunduran otofagozomal veziküller de dahil salgı vezikülleri üretir. Salgı vezikülleri lizozom ve otofagozom gibi olgun organelleri dönüştürür; endozom ve fagozom gibi organellerle kaynaşır; ve proteinleri ve lipitleri nihai hedeflerine (endosomlar, lizozomlar, hücre membranı gibi) taşır (Cho vd., 2024).

GA'da meydana gelen morfolojik değişiklikler, işlevini sürdürmesi için son derece önemlidir. Hücre içi sinyal bileşeni ve stres sensörü olarak fonksiyon görerek, hücre içi maddelerin düzgün işleyişini ve konumlandırılmasını sağlamak için proteinleri ve lipitleri değiştirme, ayırma ve taşımada hayati rol oynayarak hücrelerin normal fizyolojik işlevlerini korur (Liu vd., 2024). Golgi stresi altında hücrel ihtiyacına yanıt olarak Golginin fonksiyonunu artıran önemli bir sitoprotektif sistemdir. Ancak, uzun süreli Golgi stresi nedeniyle hasar gören hücreler hücre ölümüne uğrayabilmektedir (Sasaki vd., 2025).

Bu derlemede, GA ve fonksiyonları açıklanarak golgi stresi hakkında bilgilendirme yapılmıştır.

1. GOLGİ AYGITI

1.1. Yapısı

GA, öncelikle ER ve plazma membranı arasında dağılmış, membran proteinleri ve veziküller ile birbirine bağlanmış, farklı boyutlarda yassı kesecikler ve veziküllerden oluşur (Liu vd., 2024). Memeli hücrelerinde Golgi 100-200 yığından oluşur, ancak omurgasız hücrelerden farklı olarak yığınlar tübüller tarafından yan olarak Golgi şeridi adı verilen bükülmüş, bitişik bir yapıya bağlanır. Çoğu hücre tipinde, Golgi şeridi hücrenin perinükleer bölgesindeki sentrozomlara bitişik olarak yer alır (Zhang & Seemann, 2024). GA, ER'ye bitişik membranla çevrili bir organeldir ve golgi şeritleri olarak bilinen 5-8 yassı sarnıçtan oluşur (Shirai & Yamauchi, 2024; Cho vd., 2024). Yassı sarnıçlar bir Golgi yığını oluşturmak üzere istiflenir (Cho vd., 2024). GA içinde sarnıçların yığınlar halinde düzenlenmesi ve bağlanması, translayon sonrası protein modifikasyonları, lipit sentezi ve metabolizma için önemlidir (Akaaboune vd., 2025).

Golgi yığını, farklı polarize olmuş cis-Golgi ağı, medial-Golgi ve trans-Golgi ağı dahil olmak üzere üç farklı bölmeden oluşur (Cho vd., 2024; Liu vd., 2024). Golgi yığınları polarizedir; yükü alan yığın tarafına cis-Golgi, yükün yığından ayrıldığı karşı tarafa ise trans-Golgi adı verilir. GA'daki yükü bertaraf eden enzimler, yükün cis-'den trans-Golgi'ye geçişi sırasında ardışık bir etki örüntüsünü yansıtan bir şekilde yaygın bir şekilde dağılmıştır (Shirai & Yamauchi, 2024). Şeridin merkezi konumu, veziküllerin plazma membranının belirli bir bölgesine ayrılmasını yönlendiren bir polarite eksenini tanımlar; bu da, hücre polarizasyonu ve farklılaşması için önemlidir (Zhang & Seemann, 2024).

ER çıkış bölgeleri, proteinlerin ayrılış yoludur ve onları hücredeki diğer bölgelere yönlendirir. Bu bölgeler ribozomlardan yoksundur ancak kılıf protein kompleksi II (COPII) açısından zengindir (2-6 tane stabil COPII vezikülüne sahiptir). Protein ihracatı için COPII vezikülü çok önemlidir. COPII vezikülü iki protein katmanı bulundurur. İç katman Sar1-GTPaz ve heterodimer Sec23/Sec24

kafesini içerirken, dış katman Sec13/Sec31 proteinlerinden yapılmış çubuk şeklindeki bir heterotetramerden oluşur. Bu veziküller ihtiyaç halinde birleştirilip ayrılırlar (Artlett vd., 2023).

1.2. Fonksiyonları

ER'de sentezlenen proteinlerin yaklaşık üçte biri Golgi'ye taşınır. Bu proteinlerin çoğu salgılanmak üzere tasarlanmıştır veya hücredeki çeşitli organellere yer alırlar. Proteinler, ihraç edilmek üzere ER çıkış bölgelerinde birikir (Artlett CM et al., 2023). GA'nın rolü, nükleustan ER aracılığıyla taşınan kargoyu düzenlemek ve onu plazma membranına ve hücre dışı ortama aktarmaktır (Shirai & Yamauchi, 2024). Protein ve lipid taşınması, kargo proteinlerinin ve lipidlerin translasyon sonrası modifikasyonu, özellikle glikozilasyon düzeyinde ve farklı lipid türlerinin sentezi dahil olmak üzere çeşitli temel işlevleri gerçekleştirdiği yer olan GA, salgı yolunun kalbinde yer almaktadır. Bir taşıma merkezidir (Arap vd., 2024). Protein katlanması, ER'de proteinlerin yanlış katlanmasını ve agregasyonunu da baskılayan bir şaperon protein (yani, bağlayıcı immünoglobulin proteini (BiP)) tarafından düzenlenir. Proteinler, ER'de enzim aracılı translasyon sonrası modifikasyonlar (örneğin, sinyal dizisi kesilmesi, N-glikozilasyon, disülfür bağı oluşumu, palmitoilasyon ve prolin hidroksilasyonu) ile daha da hassas ayarlanabilir (Cho vd., 2024).

Cis-GA, ER proteinlerini ve lipidlerini alımda ve proteinlerin veziküller aracılığıyla ER'ye geri taşınmasını kolaylaştırmada önemli bir rol oynar. Medial GA, protein ve lipid modifikasyonu, paketleme ve taşıma süreçlerinde yer alır. Ayrıca, trans-GA, endolizozomal sistemden türetilen kargoyu etkili bir şekilde alır ve işler. Özellikle, taşınan veya yerleşik proteinler için ayrılmış kargo, GA içindeki farklı bölgeler arasında transfer edilebilir ve retrograd taşıma vezikülleri, klathrin kaplı veziküller ve salgı vezikülleri gibi çeşitli vezikül tipleri aracılığıyla endolizozomal yola veya plazma membranına taşınabilir. Bunlar, alınan proteinleri veya lipidleri belirli hedeflere taşımak veya hücrenin dışında salgılanmak üzere farklı veziküllere paketeleyebilmek için iş birliği içinde çalışırlar (Liu vd., 2024).

Yeni sentezlenen kargo proteinleri, ER-Golgi ara bölmesinden (ERGIC) alınır. Salgı yükü daha sonra Golgi yığını boyunca, cis-trans yönünde hareket ederek taşınır ve bunu yaparken yığılmış Golgi sarnıçlarında bulunan enzimlere maruz kalır. Golgi yığını boyunca geçişin ardından kargo, plazma membranı veya endolizozomal sistem gibi çeşitli Golgi sonrası hedeflere yönelik taşıyıcılara ayrıldığı trans-Golgi ağına girer (Arap vd., 2024). Cis-Golgi'ye veya trans-GA'dan dışarıya taşıma, Golgi'den ER'ye veya endolizozomlardan trans-GA'ya bileşenleri geri alma yollarıyla dengelenir ve bu da Golgi'nin ve onun yerleşik proteinlerinin homeostazını korur (Arap vd., 2024).

Golgi ER'den sentezlenen proteinleri ve lipidleri değiştirir ve işlevselleştirir ve bunları vezikül aracılı bir taşıma yoluyla uygun hedeflere iletir. Trans-Golgi ağı tomurcuklanır ve GA membranından salgı veziküllerini serbest bırakır. Proteinleri sulu lümende kapsülleyen ve lipidleri ve proteinleri veziküler membranda hapseden veziküller, diğer veziküler organellerle kaynaştırılır veya ekzositoz edilir. Ayrıca, veziküller proteinleri veya lipidleri farklı hedeflere iletir/sıralar (Cho vd., 2024). COP I ve COP II, GA'nın etrafında bulunur. Bu veziküller Golgi veya ER membranlarından gelir. Yeni oluşan bölmeler arasındaki proteinlerin membran boyunca taşınmasını yönlendirir ve uygun kargo proteinlerinin seçilmesinde önemli bir rol oynar (Shirai & Yamauchi, 2024). ER'de sentezlenen, katlanan veya modifiye edilen proteinler, COP II kaplı veziküller tarafından GA'ya taşınır. ER'den diğer organellere hareket etmek için bir sinyal içeren bir protein tanındığında, COP II oluşur ve proteini kapsülleyerek bir vezikül oluşturur. COP II kaplı veziküller, ERGIC ve ardından ER'ye yakın bulunan cis-Golgi ağını bir sitoskeleton aracılığıyla hareket ettirir (Cho vd., 2024). COP I, proteinleri cis-GA'dan ER'ye geri dönüştürürken, COP II sentezlenen proteinleri ER'den GA'ya seçici bir şekilde taşır (Shirai & Yamauchi, 2024). Cis-Golgi ağına ulaştığında, veziküller veziküler membranda bulunan çözünür N- etilmaleimid-duyarlı faktör aktive edici protein reseptörü (SNARE) (v-SNARE) ve GA membranı (t-SNARE) arasındaki etkileşim yoluyla GA membranıyla birleşir. Taşınan proteinler, GA-yerleşik enzimlerin varlığında ek modifikasyonlar (glikozilasyon, sülfatlama, fosforilasyon, asetilasyon, metilasyon, palmitoilasyon

ve proteolitik bölünme) için bir sonraki Golgi bölgesine yani medial-Golgiye hareket eder. Modifikasyonlar tamamlandıktan sonra, proteinler diğer hedeflere taşınmaları/translokasyonları için trans-Golgi ağına hareket eder. Mannoz-6-fosfat veya N-glikan etiketli proteinler sırasıyla lizozomlara veya plazma membranına ayrılabilir. GA'da modifiye edilen bazı proteinler veya taşıyıcı proteinler bir vezikül taşıyıcısı ile ER'ye geri gönderilebilir çünkü ER'nin çeşitli biyolojik ve fizyolojik işlevlerini yerine getirebilmesi için çeşitli enzimlere ve proteinlere ihtiyacı vardır. ER lokalizasyon sinyali sahip proteinler asidik pH'larda GA membranında bulunan KDEL reseptörüne (KDEL-R) bağlandığında, bağlanma COP I kaplı veziküllerin oluşmasını tetikler. COP I kaplı veziküller, bir mikrotübülü takip ederek ER'ye taşınır ve v-SNARE (vezikülde) ve t-SNARE (ER membranında) arasındaki etkileşim yoluyla ER membranıyla birleşir. ER'de, KDEL etiketli proteinler, nötr veya bazik pH'lar nedeniyle KDEL-R'den ayrılır (Cho vd., 2024).

COP I α -, β -, β' -, γ -, δ -, ϵ - ve ζ -COP ve ADP-ribolizasyon faktörü (ARF) küçük GTPazlarından oluşan kararlı heptamerik protein kompleksi koatomerinden oluşur. ARF'ler, Golgi sarnıç kenarlarında ve ERGIC'te vezikül oluşumunu desteklemek için blok halinde meydana gelen koatomer membran alımının başlıca itici güçleridir. Vezikül tomurcuklanmasının ardından, ARF GAP'leri tarafından teşvik edilen ARF GTP hidrolizi, COP I kaplamasının parçalanmasıyla sonuçlanır (Arab vd., 2024).

Golgi matrisinde bulunan başlıca enzimler kargo cis-Golgi'den medya-Golgi'ye ve ardından trans-Golgi'ye geçirilen bir dizi adım olarak düzenli bir şekilde düzenlenmiştir. Düzenli olarak düzenlenmiş enzimler, GA'nın yapısını ve işlevini korumak için metal iyonlarına ihtiyaç duyar. GA Ca^{2+} pompaları, Ca^{2+} kanalları ve Ca^{2+} depoları olarak işlev gören Ca^{2+} bağlayıcı proteinler gibi elementler bulundurur. GA'ya taşıyan kargoya glikoziltransferazlar tarafından karbohidrat eklenir ve glikozidazlar tarafından ise uzaklaştırılır. Kargo, trans-GA'ya doğru ilerlerken proteazlar tarafından proteolitik olarak parçalanır. Bu, GA'nın yapısını ve işlevini korumak için önemlidir (Shirai & Yamauchi, 2024).

1.3. PH ve Sıcaklığın Etkisi

ER ve GA'nın fizyolojik fonksiyonları, pH, sıcaklık ve redoks dengesi gibi uygun fizyolojik durumlarda gerçekleştirilir. pH enzim aktivitesini, ligandlar ve reseptörler arasındaki bağlanma/ayırışmayı, membran potansiyellerini, iyon dengesini vb. kontrol eder veya etkiler. ER lümeninin pH'sı nötre yakındır veya hafif baziktir, sitozolik pH'a benzer (pH~7.2) ve GA'ya yaklaştıkça daha asidik hale gelir. Üç GA alt bölmesinin farklı pH'ları vardır. ATP'ye bağımlı H^+ pompası (V-ATPase) tarafından kontrol edilen pH'ları cis-Golgi ağından (pH 6.7) trans-Golgi ağına (pH 6.0) doğru daha asidik hale gelir ve salgı veziküllerinin pH'ı yaklaşık 5.2'dir. Asidik pH'lar GA'da glikozilasyon ve taşımanın düzenlenmesinde rol oynar. pH asidik GA'da KDEL'in KDEL-R ile bağlanmasını düzenler ancak nötr veya bazik ER'de KDEL'i KDEL-R'den ayırır. ER'ye Ca^{2+} girişi, protonların (H^+) sitozole çıkışını tetikler ve bu da daha bazik pH'lar ve ER membranının daha negatif potansiyel oluşturur. pH=8'e ulaşmak Ca^{2+} girişini durdurur ve zıt yönü tetikler. Yani, Ca^{2+} dışarı akışı ER lümeninde pH değerlerini düşürerek neredeyse nötr pH'lara geri döner ve ER membranının daha az negatif potansiyeline sahiptir (Cho vd., 2024).

ER ve GA'nın lümen sıcaklığı sitozolik sıcaklığa (~37 °C) yakındır. İşlevleri sıcaklıktaki değişime duyarlıdır. ER düşük veya yüksek sıcaklıklara maruz kaldığında, protein katlanması ve işlenmesi işlev bozukluğu gösterir ve hasarlı proteinler birikir (Cho vd., 2024).

2. GOLGİ STRESİ

GA, glikozilasyon ve membran proteinleri ile salgı proteinlerinin sınıflandırılması dahil olmak üzere translasyon sonrası modifikasyonları gerçekleştiren bir organeldir (Sasaki vd., 2025). Dış basınç veya çevresel uyarıya maruz kaldığında, GA hem yapı hem de işlevde Golgi stresi olarak bilinen adaptif değişikliklere uğrar (Liu vd., 2024). ER'de proteinlerin üretimi arttığında ve bunların çoğunluğu Golgi'ye taşındığında, Golgi'nin işlevi yetersiz hale gelir. İşlevi artırmak ve Golgi stresini hafifletmek için hücreler, transkripsiyon düzeyinde glikozilasyon enzimleri ve taşıma

bileşenleri gibi Golgi ile ilişkili proteinlerin ifadesini yukarı düzenlemek için Golgi stres yanıtını aktive eder. Golgi stresi, hücresel talebe yanıt olarak Golgi işlevini artıran önemli bir sitoprotektif sistemdir (Sasaki vd., 2025). Golgi stresi metabolizma, otofaji ve bağışıklık gibi çeşitli süreçleri düzenler (Liu vd., 2024).

Golgi şeridi konsantrasyonu ve merkezi konumu, veziküllerin plazma membranının belirli bir bölgesine ayrılmasını yönlendiren bir polarite eksenini oluşturur. Bu durum, hücre polarizasyonu ve farklılaşması için önemlidir. Buna karşılık, stres koşullarına maruz kalan hücrelerde, GA'nın bütünlüğü ve işlevi bozulur (Zhang, & Seemann, 2024). GA oksidatif stres, enerji eksikliği veya hücre içindeki sıcaklık dalgalanmaları tarafından tetiklenen geçici ve hafif stres yaşayabilir. Hücresel ve hücre altı düzeylerde zararlı uyarılarla tetiklenen aşırı Golgi stresi, Golgi parçalanması ve ardından apoptoz gibi bir dizi değişikliğe yol açabilir (Liu vd., 2024). İnflamasyon gibi patolojik durumlarda GA sürekli ve onarılamaz strese maruz kalabilir ve bu da anormal protein birikimiyle birlikte yapısal parçalanmaya neden olur ve usuzun süreli stres durumunda hücre ölümü gerçekleşir (Sasaki vd., 2025; Liu vd., 2024). Stresin ardından GA'da bir dizi işlevsel değişiklik meydana gelir. Adaptif sinyal yolları, hücrelerin stresle başa çıkmasına yardımcı olmak için yapısal bakım, vezikül taşınması, glikozilasyon ve GA ile ilişkili diğer etkileri aracılık etmek üzere aktive edilebilir. Stres geri döndürülemez hale gelirse, anormal protein sentezi ve modifikasyonu, bozulmuş protein kalite kontrolü, vezikül taşıma bozukluğu, kalsiyum iyon dengesizliği ve anormal sinyal iletimi dahil olmak üzere bir dizi değişiklik meydana gelebilir. Golgi hücrenin artan protein sentezi ve modifikasyon gereksinimlerini karşılamak için genişleyebilir. Stresin ardından Golgi, tüm sitoplazma boyunca perinüklelerden sitoplazmik veziküllere dağılır konumdaki bu değişiklik, hücre salgılanmasını etkileyen etkisiz bir taşıma ile sonuçlanabilir (Liu vd., 2024).

4. GOLGİ PROTEİNLERİ ve GOLGİ STRESİ

GA'da çok sayıda protein rol almaktadır. Golgi matris proteinleri de yapısal bütünlüğün korunmasında önemli bir rol oynarlar. Golgi matris proteinleri de yapısal bütünlüğün korunmasında önemli bir rol oynarlar. Bu proteinler GA içinde dağılır ve sitoskeletonla etkileşime girer. Bu proteinler GA içinde dağılır ve sitoskeletonla etkileşime girer. Golgi yeniden birleştirme ve istifleme proteinleri (GRASP'ler), Golgi ile ilişkili sarmal proteinler ailesi (golginler) ve diğer membran proteinleri olarak kategorize edilebilir (Liu vd., 2024).. Golginler, Golgi'nin sitoplazmik yüzüne bağlanan ve uzun menzilli etkileşimleri destekleme potansiyeline sahip geniş kıvrımlı bobin alanlarına sahip uzun çubuk benzeri proteinlerdir. Matris bileşenleri daha yüksek dereceli şerit organizasyonunu tanımlar ve şeridi perinükleer bölgede oluşturmak ve sürdürmek için gerekli ve yeterlidir (Zhang & Seemann 2024). GRASP'ler içindeki GRASP55 ve GRASP65, golginler içindeki Golgin-160 ve p115 ve membran proteinleri arasında GM130 ve giantin, GA'nın hem yapısını hem de işlevini korumak için çok önemlidir. Bunlar GA'nın vezikül taşınmasıyla ilgili süreçlere katılırlar (Liu vd., 2024).

Başlıca golgi matris proteinleri ve fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Başlıca golgi matris proteinleri (Liu vd., 2024; Cho et al., 2024; Frappaolo vd., 2025)

Protein	Fonksiyonu
Devin	Golgi yapısının korunmasında ve ER ile Golgi arasındaki vezikül taşınmasında rol alır.
Siklik AMP yanıt elementi bağlayıcı protein 3 (CREB3)	Kolesterol sentezi, lipid metabolizması ve glukoz düzenlenmesi gibi süreçlerde yer alır.
Golgide lokalize sarmal protein 88 (GCC88)	Golgi yapısının düzenlenmesini ve GA'nın farklı bölmeleri arasında dengeyi sağlar.
Golgide lokalize sarmal protein 185 (GCC185)	Mikrotübül stabilitesinin korunması ve endosomdan Golgi'ye taşınmasında rol alır.
130 kDa cis-Golgi matrik proteini 1(GM-130, golgin A2)	Golgi yapısının korur; mikrotübül nükleasyonunun ve Golgi membranı ile salgı veziküllerinin füzyonunu teşvik eder.
Golgi fosfoprotein 3 (GOLPH3)	Golgi yapısını, vezikül trafiğini ve plazma membranına TGN taşınmasını düzenler.
Golgin-45	GA'nın yapısı ve işlevini korur.
Golgin-84	Golgi yapısı, işlevini ve mikrotübül stabilitesinin korur.
Golgin-160	GA'nın kargo taşınmasına aracılık eder.
Golgin S115	Golgi taşınmasına ve yeniden düzenlenmesine katılır.
Golgi yeniden birleştirme ve istifleme proteini 55 (GRASP55)	GA'nın yapısal stabilitesinin korur ve membran taşınmasının düzenler.
Golgi yeniden birleştirme ve istifleme proteini 55 (GRASP65)	Golgi yapısının korunması ve glikozilasyon ve membran taşınmasında rol alır.
Taşıma ve golgi organizasyon (TANGO) proteini	ER'den golgiye, özellikle büyük kargonun taşınmasında rol alır. Kargo reseptörü olarak işlev görür.

Golgi glikoziltransferazlar, kısa (25'ten az amino asit) bir N-terminal sitozolik bölgeye ardından tek bir membranı kaplayan segmente ve bir lüminal katalitik alana sahip olan tip II membran proteinleridir. Golgi yerleşik proteinlerinin tutulması, koatomer kaplı (COPI) vezikül aracılı Golgi vezikül trafiği ile olur. Ancak, Golgi glikoziltransferazlarının sitoplazmik olarak açığa çıkan kısmı kanonik COPI bağlayıcı motiflerden yoksundur (Frappaolo vd., 2025).

4.1. CREB3

CREB3 protein ailesi, kolesterol sentezi, lipid metabolizması ve glukoz düzenlenmesi gibi süreçlerde yer alır. CREB3, hücre stresi, ER stresi, Golgi stresi, enerji metabolizması ve farklılaşma gibi çeşitli biyolojik süreçlerde etkisi olan temel lösin fermuar alanıyla karakterize edilen bir transkripsiyon faktörü sınıfıdır. İnsanlarda yaygın eksprese edilen CREB3 protein ailesi, DNA bağlayıcı proteinlerden oluşur. Bu aile, her biri farklı transkripsiyonel aktivite gösteren alt tipleriyle birlikte CREB3L1, CREB3L2, CREB3L3 ve CREB3L4'ü içerir. CREB3, endoplazmik retikulum bağlayıcı protein olarak görev yapar, Golgi'ye taşınır ve S1P ve S2P tarafından kesilir ve N-terminusu çekirdeğe iletir ve bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. CREB3 proteini, RIP proteini tarafından da aktive edilir (Gao vd., 2024).

Golgi stresi tetiklendiğinde, CREB3 ER stres tepkisi yolunda bir sensör molekülü görevi görür (Shirai & Yamauchi 2024). Golgi dağıtıcı bileşikler strese neden olduğunda, CREB3 ER'den Golgi'ye salınır (Shirai & Yamauchi 2024; Gao vd., 2024). Orada, çekirdeğe taşınmadan önce S1P ve S2P tarafından bölünmeye uğrar. Bu süreç Golgi kompleksinden kargo taşınması için gerekli

olan ADP-ribozilasyon faktörü 4'ün (ARF4) transkripsiyonunu artırarak hücre ölümüne neden olur (Shirai & Yamauchi 2024). Yani, ARF4 ekspresyonunu tetiklenmesi Golgi'nin kısmi parçalanması ve apoptozu ile sonuçlanır (Gao vd., 2024).

Özetle, CREB3 Golgi stresini yönetmede de önemlidir (Gao vd., 2024).

4.2. GRASP55 ve GRASP65

Golgi yeniden bir araya getirme istifleme proteinleri, GRASP55 (GORASP2) ve GRASP65 (GORASP1), Golgi yapısını ve işlevini korumak için hayati öneme sahiptirler (Akaaboune, vd., 2025). Bu proteinler Golgi istiflemesinde, kargo taşınmasında, hücre döngüsü kontrolünde, apoptozda ve otofajide önemli roller oynarlar (Shirai & Yamauchi, 2024). GRASP'lar (GRASP55 ve GRASP65), memeli hücrelerinde Golgi yapısal plastisitesini düzenlemek için bitişik Golgi membranlarını yığınlar ve şeritler halinde bağlayan trans- oligomerler oluşturmak üzere kendi kendine etkileşime girerler (Calvo-Jiménez vd., 2025). Bu proteinler, Golgi yığımında belirgin lokalizasyon örüntüleri gösterir (GRASP65 baskın olarak cis-Golgi'de ve GRASP55 ise medial sarnıçlarda ve trans-sarnıçlarda bulunur ve Golgi sarnıç yığınlarının oluşumu ve düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Akaaboune vd., 2025; Calvo-Jiménez vd., 2025). GRASP55 lizozomal enzim β -heksosaminidaz A'nın sınıflandırılmasını ve olgunlaşmasını düzenler (Akaaboune, vd., 2025). GRASP proteinleri, N-terminal glisin üzerinde bulunan bir miristik asit vasıtasıyla Golgi membranına bağlanır. GRASP65 baskın olarak cis -Golgi'de bulunurken, GRASP55 medial ve trans sisternalarda daha bol miktarda bulunur (Calvo-Jiménez vd., 2025).

Golgi istiflenmesi ve golgi şeritleri GRASP65 ve GRASP55 tarafından korunurken, Golgi parçalanması Cdc2, GSK3 β , RAF/MEK1/ERK1c, Plk1, Plk3 ve diğer Golgi proteinleri gibi kinazlar tarafından fosforile edilir ve bu sayede geri dönüşümlü olarak Golgi parçalanması uyarılır. Bunun aksine, apoptoz yoluyla Golgi parçalanması geri dönüşümsüzdür ve golgin, t-SNARE'ler, sintaksin 5 ve GRASP-65 aracılığıyla proteolitik olarak parçalanır (Shirai & Yamauchi, 2024). GRASP proteinlerinin tükenmesi, Golgi parçalanmasına neden olur ve bu da translasyon sonrası protein modifikasyonunda, lipid metabolizmasında, kargo sınıflandırmasında ve GA içindeki hücre içi taşımacılıkta çeşitli eksikliklere neden olur (Akaaboune vd., 2025). Çünkü GRASP'lar hücre döngüsü ilerlemesi, hücre yapışması, yönlendirilmiş hücre göçü, otofaji ve alışılmadık protein salgılanması dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde yer almaktadır (Calvo-Jiménez vd., 2025).

Golgi stresi altında, GRASP55, GRASP65, GM130 ve Giantin gibi başlangıçta cis-Golgi'de yer alan proteinler ER'ye veya hatta ER lümenine aktarılır. Giantin, GM130 ve GRASP65 ile etkileşimini kaybeder, dimerlerin monomerizasyonuna uğrar. (Liu vd., 2024).

Yaşa bağlı Golgi stresi ve çinko eksikliği etkileşime girerek hücrel yaşlanmayı teşvik eder. Çinko bağımlı Golgin45-GRASP55'in inhibisyonu Golgi stresini artırır. Golgi stresi mikrotübül parçalanmasına ve protein yanlış yerleşimine yol açar. Golgi-çinko geni Zip13'ün ablasyonu, yaşlı hücrelerin özelliklerini taklit etmektedir (Brito vd., 2024).

4.3. GM130

GM130 ağırlıklı olarak GA'nın proksimal nükleer tarafında yer alır ve hem mitozda hem de Golgi stresinde nispeten geç bir aşamada rol oynar. Golgin-160 ve p115'in ayrılması strese erken yanıt olarak gerçekleşir. GM130'un ayrılması ise daha sonra gerçekleşir ve bu ayrılma hızlı vezikülasyonu tetikler (Liu vd., 2024). GM130'un GRASP65'i Golgi'ye çeker. GRASP55 veya GRASP65'in akut bozunumu şeridi etkilemezken, her iki GRASP'ın tükenmesi GM130 ve diğer golginlerin kısmi kaybına neden olur ve şeridin bütünlüğünü tehlikeye atar. Çünkü GRASP'lar şerit bakımında dolaylı olarak yer alır. Diğer moleküller ise doğrudan bağlayıcı faktörler olarak işlev görebilir (Zhang & Seemann, 2024).

4.4. GOLPH3

GOLPH3 GMx33, GPP34 veya MIDAS olarak da adlandırılır ve maya homologu Vps74p olarak bilinir. GOLPH3'ün hücrelerde birden fazla işlevsel rolü vardır (Chen vd., 2024). Bu protein trans-Golgi'nin sitoplazmik yüzünde, trans-GA'da ve plazma membranlarında dinamik olarak yerleşen yüksek oranda fosforile olmuş proteindir. Golgi yapısının ve vezikül trafiğinin sürdürülmesi için gereklidir. Ayrıca, glikolipid sentezinde rol oynamaktadır (Frappalo vd., 2025). Golgi sarnıçları içindeki glikoziltransferazların mekansal dağılımını düzenler (Frappalo vd., 2025; Chen vd., 2024). Glikosfingolipidler, omurgalılarda en çok temsil edilen glikolipid sınıfıdır ve hücre sinyallemesini ve hücre-hücre iletişimini düzenledikleri plazma membranlarının kritik bileşenleridir (Frappalo vd., 2025). GOLPH3 vezikül trafiğinde ve fosfatidilinositol 4-kinaz (PI4K) tarafından katalize edilen fosfatidilinositol 4 fosfata (PI4P) özgül bir afinitesi olan GA yapısını desteklemede birden fazla hücre fonksiyona sahiptir (Gu, & Isaji, 2024). PI4P ile etkileşerek Golgi'ye yerleşir. GOLPH3 aynı anda COPI kaplaması ve spesifik glikoziltransferazların sitoplazmik kuyruklarıyla etkileşime girerek bu enzimlerin COPI kaplı veziküllere retrograd taşınmasını sağlar. GOLPH3 PI4P'e ilaveten miyozin 18A ile de etkileşime girebilmektedir ve F-aktine bağlanabilmektedir (Frappalo vd., 2025). Böylece trans-Golgi'nin düz görünümünü koruyabilir (Chen vd., 2024).

GOLPH3, Golgi'deki enzim tutulma oranını artırarak glikosfingolipidlerin biyosentezini tetikler ve bu da PI3K-Akt-mTOR sinyalizasyonu yoluyla hücre büyümesini teşvik eder. Golgi sarnıçları içindeki siyaliltransferazların doğru dağılımını kontrol eder. N-glikan siyalilasyonunda GOLPH3'ün rolü vardır (Frappalo vd., 2025). Trans-Golgi'deki PI4P ekspresyonu siyalilasyonu etkileyebilir. Siyalilasyonun integrin $\alpha\beta$ 1-FAK-GOLPH3-PI4P-sialiltransferaz eksenini tarafından düzenlenebilir (Gu & Isaji, 2024). İntegrin β 1'in N-glikanları siyalilasyon için ilgili hedeflerden biridir ve GOLPH3'ün tükenmesi integrin β 1 hiposialilasyonu ile sonuçlanır (Frappalo vd., 2025).

GOLPH3, DNA hasarıyla indüklenen Golgi parçalanmasında önemli bir rol oynar. GOLPH3'ün tükenmesinin Golgi dağılmasını önlediği ve apoptozu artırdığı gösterilmiştir. DNA-PK, GOLPH3 ve MYO18A'yı içeren yol, DNA hasarından sonra tümör hücrelerinin hayatta kalması için çok önemlidir (Chen vd., 2024).

4.5. GMAP-210

Golgi Mikrotübül İlişkili Protein 210 (GMAP-210) cis-golgi ağında bulunan periferik golgi proteini ve golgin protein ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılır. GA'nın yapısal bütünlüğünün korunmasında rol oynayan GMAP-210, NH₂ terminali aracılığıyla GA'ya bağlanır ve COOH terminal alanı aracılığıyla doğrudan mikrotübüllerle etkileşime girer. GMAP-210, ER'yi GA'ya bağlayarak anterograd ve retrograd taşıma arasındaki kavşakta hareket eder. GMAP-210'un aşırı ekspresyonu, ER ve GA arasındaki hem anterograd hem de retrograd taşımayı engelleyebilir ve Golgi kompleksinin morfolojisini önemli ölçüde değiştirerek büyük kümeler oluşturmak üzere veziküllerin birikmesine neden olabilir (Arap vd., 2024).

Golgin GMAP-210, proteinin membran-distal ucunda bulunan amfipatik lipit paketleme sensörü (ALPS) motifi aracılığıyla doğrudan taşıyıcı vezikül lipitlerine bağlanabilir. Bağlama sırasında vezikül kargo veya diğer vezikül proteinleriyle ek etkileşimler olup olmadığı, soru işaretleriyle gösterildiği gibi bilinmemektedir. Golgin-97 ve golgin-245, membran-distal uçlarında TBC1D23'e bağlanır ve bu da onları doğrudan vezikül kargo proteinlerinin kuyruklarına bağlayarak taşıyıcı veziküllerin kargoya özgü yakalanmasını kolaylaştırır (Arab vd., 2024).

4.6. TANGO1

TANGO1 prokollajen gibi büyük hacimli kargoların ihracatı için gereken bir proteindir. Melanoma inhibitör aktivite protein 3 (MIA3) olarak da adlandırılır. TANGO1, ER çıkış bölgelerinde bulunan yerleşik bir proteindir. TANGO1, vezikülün kapanmasını geciktirmek için diğer ihracat faktörleriyle etkileşime girer. TANGO1'in ER'den kolajen ihracatını düzenlemede rolü alır. TANGO1 ve kolajen ihracatı için genişlemiş veziküller veya tübüller oluşturan yardımcı faktörleri arasında etkileşim vardır (Artlett vd., 2023). Kolajenler, hücre programlamaları için ER'den

Golgi veziküllerine taşınır. TANGO1, kolajen tip VII A1'in (COL7A1) uygun şekilde salgılanması için halka benzeri bir yapı oluşturmak üzere ER çıkış noktalarındaki ERGIC membranları ile organizatör görevi görür. TANGO1 yoksunluğu kondrositlerden ve fibroblastlardan COL7A1 salgılanmasını olumsuz etkileyerek bozulmuş kemik mineralizasyonu ve yenidoğan ölümüne yol açan kemik kaybı dahil olmak üzere çeşitli anormalliklere neden olur (Chakraborty vd., 2024).

MIA/cTAGE (melanoma inhibitör aktivitesi/kutanöz T hücre lenfoması ilişkili antijen) ailesinin bir üyesi olan TANGO1, bu tür büyük moleküllerin COPII kaplı veziküllere yüklenmesinde önemli bir bileşendir. TANGO1'İN kargo ile etkileşimi sitoplazmik tarafta Sec23 ve Sec24 koatomerlerinin toplanmasını teşvik ederken, dış katman kaplama proteinleri Sec13 ve Sec31'in tomurcuklanan veziküle bağlanmasını yavaşlatır. TANGO1 ayrıca ERGIC havuzundan ERES'e ek membran materyali toplar ve böylece veziküllerin daha büyük büyümesine katkı sağlar. Hacimli proteinlerin dışında, salgılanan yaban turpu peroksidazı (ssHRP) ve salgılanan GFP gibi bazı heterolog, daha küçük proteinler de salgılanmaları için TANGO1'E bağımlıdır (Ríos-Barrera vd., 2017).

4.7. ARF

İnsanlarda beş ARF GTPazı vardır ve bunlardan dördü Golgi'de bulunur, yani sınıf I ARF'ler 1 ve 3 ile sınıf II ARF'ler 4 ve 5. ARF1 Golgi içi taşımada işlev görürken, ARF4 Golgi'den ER retrograd taşımaya daha önemli görünmektedir. ARF 1, 4 ve 5 alt alanları, ERGIC ve cis -Golgi'deki COPI kümeleriyle birlikte yer alır ve bu da bölmelerde farklı COPI trafiği olaylarını aracılık etmesiyle tutarlıdır. ARF1, Golgi kenarlarında baskın ARF olarak görünür ve bu, Golgi içi taşımada önemli bir rol oynamasıyla tutarlıdır. Bu sonuçlar, Golgi'de farklı dağılımlara sahip olan COPI alt birimleri γ -COP ve ζ -COP'un farklı izoformlarının varlığıyla birleştiğinde, farklı COPI vezikül popülasyonlarının Golgi'deki trafiği aracılık ettiğini düşündürmektedir (Arap vd., 2024)

Golgi stresi ER stres sinyallemeyle ilişkilidir. GA ER stresinin sitoprotektif etkisini Protein kinaz R benzeri ER kinaz (PERK) yolları aracılığıyla destekleyebilir. Aktive transkripsiyon faktörü 6 (ATF6), BiP'den ayrılarak ve indirgenmiş form haline gelerek aktive edilir. Aktive edilmiş ATF6 daha sonra ER'den GA'ya taşınır. Aktive edilmiş ATF6, iki ardışık proteaz bölgesi-1 proteaz (S1P) ve bölge-2 proteaz (S2P) tarafından kesilir, böylece sitoplazmada 50 kDa N-terminal alanının (ATF6 (N)) transkripsiyonel aktivitesi ortaya çıkar. ATF6, sitoprotektif genleri aktive etmek için endoplazmik retikulum stres tepkisi elemanı (ERSE) ile etkileşime girmek üzere çekirdeğe girer. Golgi stres etkeni monensin, PERK/ATF4 kolu aracılığıyla bir Golgi stres tepkisi oluşturmak üzere sistatinyonin γ -liyazı (CSE) uyarır. CSE/H 2 S kolunun aktivasyonu ve hücre içi Ca^{2+} 'nin azaltılması, Golgi stresine karşı iki sitoprotektif mekanizma olabilir. ATF4, CSE ekspresyonunu artırmak için Golgi stresine yanıt olarak bir akış yukarı düzenleyicisi olarak görev yapar. PERK yolu aktivasyonu GA'nın bütünlüğü ile ilişkili olabilir (Lu vd. 2024).

Golgi'deki vezikül bağlanması da çoklu alt birim bağlama komplekslerine (MTC'ler) bağlıdır, COG kompleksi GA boyunca Golgi içi taşımada rol alır ve GARP kompleksi TGN'de bağlama sırasında işlev görür. MTC'ler, golginler, Rab ve SNARE proteinleri veya bunların SM protein şaperonları gibi diğer bağlama faktörleriyle etkileşime girerek, SNARE'ler tarafından aracılık edilen ilk vezikül yakalanmasından son membran füzyon adımına geçişi aracılık eder. MTC'ler, bağlama düzeneğinin bir konformasyonundan diğerine geçişi aracılık etmeye yardımcı olan yüksek derecede esnekliğe sahip uzun 'kollara' sahiptir ve ayrıca SNARE eşleşmesini ve membran füzyonunu teşvik etmek için şaperon görevi görebilirler. COG kaybı, Golgi'de ciddi glikozilasyon kusurlarına neden olur ve bu da Golgi içi trafikte hayati bir rol oynamasıyla tutarlıdır. Vezikül trafiği sırasındaki son adım, füzyon reaksiyonunu yönlendiren dört sarmallı bir demet oluşturmak üzere belirli bir şekilde bir araya gelen SNARE proteinleri tarafından aracılık edilir (Arap vd., 2024).

5. GOLGİ STRESİ, LİPİD ve PROTEİN SENTEZİ

5.1. Golgi Stresi ve Lipid Sentezi

Bazı lipit öncülleri plazma mebranından ve mitokondriden sağlanabilmesine rağmen, çeşitli ve öncülleri düz ER'de sentezlenir ve modifiye edilir. Düz ER membranı, lipitlerin sentezinde ve modifikasyonunda yer alan çeşitli enzimler bulundurulur. Lipit taşınması veziküler veya veziküler olmayan bir taşıma ile gerçekleşir. Lipitler, ER ve GA arasındaki bir protein taşınması gibi COP II kaplı bir vezikül içine gömülüyse, vezikül lipitleri COP II yoluyla cis-Golgi ağına iletir. Veziküler olmayan bir taşıma olarak, çeşitli lipit transfer proteinleri (LTP'ler) lipitleri bir MCS veya bir membran paylaşımı yoluyla birden fazla hedefe iletir veya taşır. MCS'de lipid taşınması difüzyon, lipid kaydırma veya protein köprüsü/tüneli ile gerçekleştirilir. Ek olarak, lipidler lipid damlacıkları içinde kapsüllendikten sonra, GA'dan geçmeden mitokondriye ve diğer organellere hareket ederler. Lipidler GA'ya aktarılırsa, GA'dan salınan salgı veziküllerine yerleşebilir ve vezikül aracılı protein taşınması gibi çeşitli hedeflere ayrılabilirler (Cho vd., 2024).

Lipotoksisite ve glukotoksisite Golgi stresine neden olur. Lipotoksisite ve glukotoksisite, apoptoza yol açan Golgi stres yanıtının önemli araçları olan CREB3 ve ARF4 ekspresyonunu indükler. CREB3 her yerde bulunur ve incelenen tüm insan yetişkin ve fetal dokularında tespit edilmiştir. Golgi stresi CREB3 aktivasyonuna neden olur. Aktive edilmiş CREB3 hedef genlere bağlanır ve karşılık gelen biyolojik etkiler gösterir: CREB3 ApoA-IV genine bağlanır ve ApoA-IV ekspresyonunu teşvik ederek periferik serbest yağ asidi alımında artışa neden olur; CREB3 ARF4 genine bağlanır ve ARF4 transkripsiyonunu teşvik ederek apoptoza neden olur; ve CREB3 CCR2'nin C/EBP bileşenlerine bağlanarak en sonunda ateroskleroza neden olur. CREB3L3, S1P ve S2P'nin ayrılması için Golgi'de SREBP ile rekabet eder. Bu nedenle, CREB3L3'teki bir eksiklik, TG katabolizmasında bir azalma ve lipogenezde bir artışla birlikte olan SPREBP ile ilişkili genlerin aktivasyonuna yol açabilir. Bu, trigliserit açısından zengin kalıntı lipoproteinlerin önemli ölçüde birikmesine ve şiddetli hipertrigliseridemiye neden olur. İntestinal CREB3L3'ün yokluğu, kolesterol emilimini ve karaciğerde SREBP-2 aktivasyonu artırabilir ve böylece bu lipoproteinlerde kolesterolün önemli ölçüde zenginleşmesine neden olabilir ki bu da ateroskleroz gelişiminde kritik bir faktördür. CREB3 protein ailesi kardiyovasküler sistemdeki neovaskülarizasyon ve onarım sürecinde yer alır (Gao vd., 2024).

5.2. Golgi Stresi ve Protein Sentezi

Golgi stresi geri döndürülemez hale gelirse, anormal protein sentezi ve modifikasyonu, bozulmuş protein kalite kontrolü, vezikül taşıma bozukluğu, kalsiyum iyon dengesizliği ve anormal sinyal iletimi dahil olmak üzere bir dizi değişiklik meydana gelebilir. Protein sentezinin hızını, oranını, etkinliğini ve modifikasyon süreçlerini bozulabilir, anormal proteinlerin birikmesine ve metabolizmanın bozulmasına yol açabilir. Protein kalite kontrolünün düzensizliğine neden olabilir. Kargo dağıtımını bozabilecek taşıma hızı, yön değişiklikleri ve vezikül birikimi gibi vezikül taşıma engellerine neden olabilir; anormal salınım ve alımı indükleyerek hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun dengesini bozabilir ve böylece hücrel sinyal iletimini engelleyebilir. Golgi vezikül bağlanmasında veya istiflenmesinde rol oynayan temel proteinlerin hidrolizini tetikleyebilir. Golgi yapısını korumak için gerekli olan protein etkileşimleri bozulur, protein ihracatı etkilenir; ER'den Golgi'ye yavaş taşıma gerçekleşebilir (Liu vd., 2024).

6. GOLGİ STRESİNİN DÜZENLENMESİ

Golgi stresinin üç ana yolu bilinmektedir: CREB3, transkripsiyon faktörü E3 (TFE3) ve ısı şoku proteini (HSP47) yolları (Shirai & Yamauchi, 2024; Sasaki vd., 2025). Ancak Transkripsiyon faktörü ve IGHM güçlendirici 3 yolu, musin yolu, proteoglikan yolu, ısı şoku proteini 47 yolu ve CREB3 gibi adaptif sinyal yolları, hücrelerin stresle başa çıkmasına yardımcı olmak için yapısal bakım, vezikül taşınması, glikozilasyon ve GA ile ilişkili diğer etkileri aracılık etmek üzere aktive edilebilir (Liu vd., 2024). Golgi stres yanıtını kontrol TFE3 yolu Golgi'nin genel işlevini,

proteoglikan yolu proteoglikan tipi glikozilasyonu ve musin yolu musin tipi glikozilasyonu artırır (Sasaki vd., 2025).

HSP47 Yolu: CREB3 yolu gibi, Golgi'deki değiştirilmemiş proteinlerdeki artışla tetiklenir. Bu yol, HSP47 genini hedef alır ve Golgi stres tepkisi tarafından uyarılan apoptozu engeller (Shirai & Yamauchi, 2024).

ETS Yolu: Eritroblast transformasyona özgü (ETS) yolağı, Golgi stres kaynaklı apoptozun teşvikinde rol oynar. Hücrelerin Golgi stres indükleyicileriyle tedavisi, ETS yolunun yukarısında bulunan MEK1/2 ve ERK1/2'yi aktive eder. Bu nedenle, ETS yolu ve MAPK yolu kısmen ortaktır; ETS yolunun aktivasyonu apoptozu indükler; ancak, CREB3 yolundan önemli bir fark olan endoplazmik retikulumla ilişkili değildir (Shirai & Yamauchi, 2024).

PG ve Mukus Yolu: Proteoglikanlar glikoproteinlerdir ve PG'nin glikozilasyonu GA'nın işlevinin bir parçasıdır. Nadanaka ve arkadaşları, glikozaminoglikan zincirleri tarafından modifiye edilen PG'nin, bu glikanların sentezinde rol oynayan EXTL2 adı verilen bir glikoziltransferazın düzenlenmesinde yer aldığını gösterdi. Musin glikozilasyonu aynı zamanda Golgi işlevinin bir parçasıdır ve yetersiz musin glikozilasyonu musin glikoziltransferazların transkripsiyonel aktivitesini artırır. Musin glikozilasyonu yalnızca Golgi'de meydana gelir (Shirai & Yamauchi, 2024).

PERK ve MAPK Yolu: PERK aktivasyonu, ancak ATF4 aktivasyonu, ATF4'ün indüklediği diğer proteinlerin translasyonunu ve CTH ve hidrojen sülfür üretimini inhibe etmez. ETS yoluyla ortak olan mitogenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu, ETS yoluyla Golgi stresi yoluyla apoptozu indükler (Shirai & Yamauchi, 2024).

7. PATOLOJİK DURUMLARDA GOLGİ STRESİ

Hücrel endokrin yolunun merkezi merkezi olan ve protein ve lipidlerin işlenmesi, taşınması ve sınıflandırılmasında önemli bir rol oynayan GA, çeşitli fizyolojik veya patolojik koşullar altında bozulmaya veya parçalanmaya yatkın, çok dinamik bir organdır ve potansiyel olarak çok sayıda insan hastalığının gelişimine katkıda bulunur (Chen vd., 2024). GA yaşlanmaya uğrar ve anormal bir Golgi yapısı çeşitli yaşa bağlı hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Brito, S., et al., 2024).

Golgi mimarisi ve trafiğindeki kusurlar kanser hücrelerinde sıklıkla gözlemlenir ve kanser gelişimi ve ilerlemesinde rol oynar (Frappalo vd., 2025). Golgi yapısındaki anormallikler kanserin kendisinden kaynaklanabilir. Ancak Golgi parçalanması, tümör hücrelerinde anormal glikozilasyon ve apoptozis inhibisyonu yoluyla kanser gelişimine de katkıda bulunabilir. Anormal glikozilasyon, kanserin bir özelliğidir. Golgi parçalanması, Golgi yerleşik glikoziltransferazların bozulmuş dağılımına yol açarak kanserle ilişkili glikozilasyon kusurlarına neden olabilir. Kötü huylu dönüşüm ve tümör ilerlemesi sırasında, Golgi'nin dağılması, pro-apoptotik kinazların GA'ya ulaşmasını önleyebilir ve böylece tümör hücrelerinin hayatta kalmasını ve çoğalmasını teşvik edebilir. Golgi yerleşik bir onkoprotein olarak da bilinen GOLPH3, çeşitli kanserlerde artar (Chen vd., 2024).

Nörodejeneratif hastalıklar ve kas distrofileri dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda da bozulmuş bir şerit bulunur (Zhang & Seemann, 2024). Golgi parçalanması patolojik proteinlerin (A β , tau ve α -sinüklein gibi) birikmesi veya hücre içi trafik arızaları nedeniyle daha da kötüleşir ve hastalığın ilerlemesini daha da hızlandırır. Golgifaji, hasarlı GA'yı ortadan kaldırmak ve böylece normal nöronal hücre işlevini sürdürmek için temel bir mekanizma görevi görebilir (Chen vd., 2024).

Lipopolisakkarit (LPS) ve çekal ligasyon-delinme (CLP) yöntemi Golgi stresine ve buna bağlı akciğer hasarına yol açabilmektedir. CREB3/ARF4 sinyalleme, endotoksin kaynaklı akciğer hasarında elektroakupunkturun düzenleyici rolünde yer almaktadır. ER stres sırasında CREB3, S1P ve S2P tarafından sırayla kesildiği GA'ya taşınır. Bu kesme, transkripsiyonel aktivasyon ve bZIP alanları içeren N-terminal parçalarını serbest bırakır. Serbest bırakılan bu parçalar daha sonra çekirdeğe hareket eder ve burada hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder (Guo vd., 2025).

8. SONUÇ

Golgi aygıtı, protein ve lipitleri uygun hedeflerine ulaştırmak üzere şekillendirir, ayırır ve paketler. Golgi, protein aşırı yüklenmesi, taşıma sorunları veya çevresel zorluklar nedeniyle strese girdiğinde, normal fonksiyonları bozulur. Golgi stresi, Golgi'nin protein ve lipit işleme, ayırma ve taşımadaki temel rollerini koruyarak hücrel homeostazını korumada önemlidir. Golgi stresi ile ilgili çalışmaların artırılarak patolojik süreçlerin anlaşılmasına katkı sağlanılabilir.

Kaynakça

- Akaaboune, S. R., Javed, A., Bui, S., Wierenga, A., & Wang, Y. (2025). GRASP55 regulates sorting and maturation of the lysosomal enzyme β -hexosaminidase A. *Molecular biology of the cell*, 36(3), ar30. <https://doi.org/10.1091/mbc.E24-10-0452>
- Arab, M., Chen, T., & Lowe, M. (2024). Mechanisms governing vesicle traffic at the Golgi apparatus. *Current opinion in cell biology*, 88, 102365. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2024.102365>
- Artlett CM, Connolly LM. TANGO1 Dances to Export of Procollagen from the Endoplasmic Reticulum. *Fibrosis (Hong Kong)*. 2023 Dec;1(2):10008. doi: 10.35534/fibrosis.2023.10008. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38650832; PMCID: PMC11034787.
- Calvo-Jiménez, E., Stam, K., Jossi, A., & Jossin, Y. (2025). GRASPs link Reelin to the Golgi during neocortical development to control neuronal migration and dendritogenesis. *Communications biology*, 8(1), 572. <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08014-x>.
- Chakraborty, D., Agnihotri, P., Joshi, L., Saquib, M., Malik, S., Kumar, U., & Biswas, S. (2024). Pathogenic Mechanisms of Collagen TypeVIIA1 (COL7A1) and Transporter Protein Transport and Golgi Organization 1 (TANGO1) in Rheumatoid Arthritis: A New Therapeutic Target. *Immuno*, 4(4), 461-478. <https://doi.org/10.3390/immuno4040029>.
- Chen, Y., Wu, Y., Tian, X., Shao, G., Lin, Q., & Sun, A. (2024). Golgiphagy: a novel selective autophagy to the fore. *Cell & bioscience*, 14(1), 130. <https://doi.org/10.1186/s13578-024-01311-8>
- Cho, H., Huh, K. M., Shim, M. S., Cho, Y. Y., Lee, J. Y., Lee, H. S., Kwon, Y. J., & Kang, H. C. (2024). Selective delivery of imaging probes and therapeutics to the endoplasmic reticulum or Golgi apparatus: Current strategies and beyond. *Advanced drug delivery reviews*, 212, 115386. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2024.115386>
- Frappalo, A., Zaccagnini, G., & Giansanti, M. G. (2025). GOLPH3-mTOR Crosstalk and Glycosylation: A Molecular Driver of Cancer Progression. *Cells*, 14(6), 439. <https://doi.org/10.3390/cells14060439>
- Gu, J., & Isaji, T. (2024). Specific sialylation of N-glycans and its novel regulatory mechanism. *Glycoconjugate journal*, 41(3), 175–183. <https://doi.org/10.1007/s10719-024-10157-8>
- Guo C, Zhang Y, Kong C, Liu W, Li M, Yang J, Sun J, Wang Y, Yu J. Electroacupuncture pretreatment ameliorates Golgi stress and the inflammation response against endotoxin-induced lung injury. *Int Immunopharmacol*. 2025 Jan 27;146:113868. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113868. Epub 2024 Dec 21. PMID: 39709911.
- Liu, M., Duan, Y., Dong, J., Zhang, K., Jin, X., Gao, M., Jia, H., Chen, J., Liu, M., Wei, M., & Zhong, X. (2024). Early signs of neurodegenerative diseases: Possible mechanisms and targets for Golgi stress. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 175, 116646. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116646>
- Lu, H. J., Koju, N., & Sheng, R. (2024). Mammalian integrated stress responses in stressed organelles and their functions. *Acta pharmacologica Sinica*, 45(6), 1095–1114. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01225-0>
- Ríos-Barrera, L. D., Sigurbjörnsdóttir, S., Baer, M., & Leptin, M. (2017). Dual function for Tango1 in secretion of bulky cargo and in ER-Golgi morphology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(48), E10389–E10398. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711408114>
- Sasaki K, Toide M, Adachi T, Morishita F, Watanabe Y, Sakurai HT, Wakabayashi S, Kusumi S, Yamaji T, Sakurai K, Koga D, Hanada K, Yohda M, Yoshida H. Dysregulation of PI4P in the

trans Golgi regions activates the mammalian Golgi stress response. *J Biol Chem.* 2025 Jan;301(1):108075. doi: 10.1016/j.jbc.2024.108075. Epub 2024 Dec 13. PMID: 39675715; PMCID: PMC11770552.

Shirai, R., & Yamauchi, J. (2024). Emerging Evidence of Golgi Stress Signaling for Neuropathies. *Neurology international*, 16(2), 334–348. <https://doi.org/10.3390/neurolint16020024>

Zhang, Y., & Seemann, J. (2024). RNA scaffolds the Golgi ribbon by forming condensates with GM130. *Nature cell biology*, 26(7), 1139–1153. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01447-2>

Zhang, Y., & Seemann, J. (2024). RNA scaffolds the Golgi ribbon by forming condensates with GM130. *Nature cell biology*, 26(7), 1139–1153. <https://doi.org/10.1038/s41556-024-01447-2>

BÖLÜM 19

DERMATOLOJİK HASTALIKLAR VE PRO-İNFLAMATUAR SİTOKİNLER: BİR GÖZDEN GEÇİRME

Abdurrahman İŞBİLİR¹, Müşerref Hilal ŞEHİTOĞLU BİNGÖL²

¹ Doktora, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyoinformatik ve Sistem Biyolojisi, Çanakkale, abdurrahman.isbilir@hotmail.com, ORCID NO: 0009-0002-2433-0699

² Prof.Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çanakkale hilals@comu.edu.tr, ORCID NO: 0000-0003-4436-9160

GİRİŞ

İnflamasyon

İnflamasyon, vücudun savunma mekanizmasıdır. Bağışıklık sisteminin zararlı ve farklı uyaranları tanıyıp onları yok etmesi ardından iyileşme sürecini başlatan bir sistemdir (Pahwa vd., 2024). Akut, yani kısa süreli inflamasyon koruyucudur. Ancak süre uzadığında inflamasyon kronikleşir ve tümörler, otoimmün hastalıklar, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve fibrozis gibi çeşitli kronik ve nörodejeneratif hastalıklara zemin hazırlayabilir (L. Kiss, 2022).

Sitokinler

Sitokinler hücreler tarafından salgılanan küçük proteinlerdir. Hücreler arası iletişimi ve etkileşimi sağlayan basit yapılardır (Kany vd., 2019). Sitokin genel bir isimdir ve alt grupları arasında şunlar bulunur: Sitokinler arasında şunlar yer alır: lenfokinler, monokinler, kemokinler ve interlökinler (Zhang & An, 2007). Sitokinler, fonksiyonları veya kaynaklarına göre farklı kategorilerde sınıflandırılabilir. Ancak, birçok farklı hücre tarafından üretilibilmeleri ve pek çok farklı hücreyi etkileyebilmeleri nedeniyle, bu sınıflandırma çabaları bazı sınırlamalara tabi olabilir (Akdoğan & Yöntem, 2018).

Sitokin Türleri ve Özellikleri

Sitokin Türü	Üretildiği Hücreler	Başlıca İşlevleri	Örnek Sitokinler
Lenfokinler	T ve B lenfositleri	Bağışıklık yanıtını düzenler, hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik eder.	IL-2, IL-4, IFN- γ
Monokinler	Monositler ve makrofajlar	Enflamatuvar yanıtı başlatır, patojenlere karşı savunmayı destekler.	TNF- α , IL-1, IL-6
Kemokinler	Çeşitli hücreler	Bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon veya inflamasyon bölgelerine yönlendirilmesini sağlar.	IL-8, MCP-1, RANTES
İnterlökinler	Lökositler ve diğer hücreler	Bağışıklık hücreleri arasında iletişimi sağlar, inflamasyonu düzenler.	IL-1, IL-2, IL-10

Şekil 1. Sitokin türleri ve özellikleri (Holdsworth & Gan, 2015)

Bu sınıflandırma dışında genel olarak, sitokinler iki ana sınıfa ayrılır: pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler. Pro-inflamatuvar sitokinler, inflamatuvar reaksiyonları artıran ve bu süreçleri yukarı doğru düzenleyen sitokinlerdir, oysa anti-inflamatuvar sitokinler, pro-inflamatuvar yanıtları dengeleyerek bu etkileri azaltır. Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulmasının, enfeksiyon, inflamasyon ve otoimmün hastalıkların gelişiminde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir (Majeed vd., 2023).

Pro-Inflamatuvar Sitokinler

Proinflamatuvar sitokinler, inflamasyonu, iltihaplanma arttırıcı, tercih eden immün düzenleyici sitokinler için genel bir terimdir. Proinflamatuvar sitokinler, çoğunlukla aktive

edilmiş makrofajlar tarafından üretilir ve up-regülasyonda (sitokin üretiminde artış) rol oynar (Dinarello, 2000). En bilinen pro-inflamatuar sitokinler arasında TNF-, IL-1, IL-6 ve IL-8 (CXCL8 olarak da bilinir) bulunur. Salınımları ateş, inflamasyon, doku tahribatı ve bazı durumlarda şok ve ölüme neden olurlar (Kiecolt-Glaser vd., 2010).

Anti-inflamatuar Sitokinler

Anti-inflamatuar sitokinler, proinflamatuar yanıtı sınırlayan immün düzenleyicilerdir. Başlıcaları IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 ve IL-13'tür. IL-6 bağlama bağlamına göre pro ya da anti-inflamatuar etkiler gösterebilir. Bu moleküller, IL-1, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve IL-18 gibi proinflamatuar sitokinlerin etkilerini inhibe ederek iş görür. (Opal & DePalo, 2000). Bu sayede Anti-inflamatuar sitokinler iltihabı durdurur veya azaltır. Doku hasarına yol açabilen aşırı bağışıklık tepkisini önleyen mesajları iletirler (Al-Qahtani vd., 2024).

Dermatolojik Hastalıklar ve İnflamasyon

Dermatolojik hastalıklar, cildi etkileyen çok çeşitli hastalık grubunu kapsar. Bu hastalıklar, genetik faktörler, enfeksiyonlar, alerjiler, çevresel faktörler ve inflamasyon gibi birçok farklı sebepten kaynaklanıyor olabilir. Genel olarak inflamasyon ile bağlantısı olan bazı dermatolojik hastalıklar şunlardır:

- ***Atopik Dermatit:*** Ciltte kuruluk, kaşıntı ve kızarıklığa sebep olan kronik bir inflammatuar hastalıktır. Sıklıkla çocukluk çağından itibaren görülür ve alerjik reaksiyonlar ile ilişkilidir (Weidinger & Novak, 2016).
- ***Sedef Hastalığı:*** Ciltte kalın, kırmızı ve pullu plaklarla karakterize olan kronik bir inflammatuar hastalıktır. Ayrıca kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom, inflammatuar bağırsak hastalığı ve psikolojik bozukluklar gibi birden fazla ilişkili komorbiditeye sahip güçlü bir genetik bileşene de sahiptir (Man vd., 2023).
- ***Akne vulgaris:*** Kıl foliküllerinin tıkanması ve bunun sonucunda iltihaplanması sonucu oluşan ergenlik döneminde sık karşılaşılan yaygın bir cilt hastalığıdır. İnflamatuar kaynaklı olduğu bilinen akne klinik olarak iyi karakterize edilmiş olsa da, inflammatuar lezyonların ortaya çıktığı mekanizmalar hala yeterince anlaşılmamıştır (Farrar & Ingham, 2004).
- ***Vitiligo:*** Ciltte beyaz lekelerin oluşmasıyla karakterize inflammatuar kaynaklı bir hastalıktır. Melanin üreten hücrelerin kaybı sebebiyle oluşur. Bu kayıp, bağışıklık hücrelerinin inflamasyon yanıtı olarak melanosit pigmentlerine saldırması sebebiyle oluşmaktadır (Taïeb, 2012).
- ***Alopesi Areata:*** Saçlı deride yama şeklinde saç dökülmesi ile görülen bir otoimmün deri hastalıktır. Bağışıklık sisteminin saç foliküllerine saldırması sonucu sebebiyle meydana gelir (Bain vd., 2020).
- ***Ürtiker:*** Ürtiker, deride aniden ortaya çıkan, akut ya da kronik olabilen genellikle kaşıntılı, kırmızı veya ten rengi kabarık noktalarla karakterize olan bir deri hastalığıdır. Ürtiker, dünya nüfusunun %20'sini yaşamlarının bir noktasında etkileyen inflammatuar bir cilt hastalığıdır ve inflamasyon yanıtı olarak cilt mast hücrelerinin aktivasyonu, degranülasyonu veya histamin ve diğer medyatörlerin salınımı sebebiyle ortaya çıkar (Kolkhir vd., 2022).
- ***Hidradenitis Suppurativa:*** Hidradenitis Suppurativa (HS), halk arasında "köpek memesi" şeklinde bilinir. Bu rahatsızlık, genellikle koltuk altı, kalça ve göğüs altı gibi

kıvrımlı bölgelerde yer alan apokrin ter bezlerini etkileyen, uzun süreli, tekrarlayıcı ve inflamatuvar bir cilt hastalığıdır.(Ballard & Shuman, 2024).

- **Nötrofilik Dermatoz:** Nötrofilik Dermatozlar, beyaz kan hücrelerinden nötrofillerin deri ve bazı organlarda alışılmadık şekilde birikmesiyle ortaya çıkan, nadir görülen inflamasyon temelli hastalıklardır. Bu durum, genellikle deride kızarıklık, kabarcık, plak veya şişlik gibi belirtilerle kendini belli eder. Hastalığın alt tipleri olarak Sweet Sendromu, ellerin dorsal yüzeyinde nötrofilik dermatoz, piyoderma gangrenozum, eritema elevatum diutinum, subkorneal püstüler dermatoz, nötrofilik ekrin hidradenit, romatoid nötrofilik dermatit, nötrofilik pannikülit bulunur (Filosa & Filosa, 2018).
- **Sistemik Skleroz:** Sistemik skleroz (skleroderma), bağ dokusunu etkileyen kronik otoimmün bir hastalıktır. Sebebi bilinmeyen, inflamasyon temelli ve karmaşık bir patogeneze sahiptir. Skleroderma 2 ana forma ayrılabilir: lokalize skleroderma (morfea, lineer skleroderma ve en coup de sabre skleroderma dahil) ve sistemik skleroz (Adigun vd., 2024).
- **Bülloz Pemfigoid:** Bülloz Pemfigoid, otoimmün bir cilt hastalığıdır ve genellikle yaşlanmayla birlikte görülür. Başlıca histolojik özelliği, değişken derecelerde dermal inflamasyona sahip subepidermal bir büldür(içi sıvı dolu kabarcık). Herpes gestationis, sikatrisyel pemfigoid, dermatitis herpetiformis ve epidermolizis bülloza akkizita dahil olmak üzere diğer immünolojik olarak aracılık edilen büllü cilt hastalıkları bülloz pemfigoidi taklit edebilir (Korman, 1987).
- **Liken Planus:** Liken planus, kesin nedeni bilinmeyen ve deriyle birlikte mukoza zarlarını da etkileyebilen inflamatuvar temelli bir hastalıktır. Genellikle bileklerde, alt sırt bölgesinde ve ayak bileklerinde kaşıntılı, menekşe rengi lezyonlar ve plaklar halinde görülür. Lezyonlar, özellikle ağız içindeki mukozada, beyaz çizgilerle (Wickham çizgileri) kaplanmış kafesimsi ağlar oluşturur. Bu lezyonlarda zaman zaman erozyonlar da gözlemlenebilir (Arnold & Krishnamurthy, 2024).
- **Rosacea:** Rosacea, yüzün genellikle orta kısmında ortaya çıkan, kırmızımsı lekeler, şişkinlikler, damar genişlemeleri ve zaman zaman sivilceye benzeyen izlerle görülen, uzun süreli ve inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Baskın belirti ve semptomlara göre rosaceanın dört klinik alt tipi vardır: eritematotelenjiyektazi, papülopüstüler, fimatöz ve oküler. Alt tipler birbirini dışlamaz. Hastalar birden fazla alt tipin belirtilerini gösterebilir ve baskın özellikler ve tutulum alanları zamanla farklılaşabilir (Farshchian & Daveluy, 2024).
- **Kutanöz granülomatosis:** Bağışıklık sisteminin aşırı tepkisi ile gelişen, kronik bir inflamasyon ile bunun sonucunda bağ dokusunda granülom adı verilen özel hücresel yapıların olduğu bir hastalıktır. Patojenik bir bakış açısından, bunlar enfeksiyöz olmayan ve enfeksiyöz granülomlar olarak ayrılır. Enfeksiyöz olmayan granülomatöz cilt hastalıkları arasında granüloma annulare, nekrobiyozis lipoidika, romatizmal nodüller, yabancı cisim granülomları, kutanöz sarkoidoz ve interstisyel granülomatöz dermatit bulunur (Terziroli Beretta-Piccoli vd., 2018).
- **Otoimmün Progesteron Dermatit:** Otoimmün Progesteron Dermatiti (APD), kadınların adet döngüsü sırasında progesteron seviyelerindeki dalgalanmalara karşı gelişen nadir bir otoimmün aşırı duyarlılık tepkisidir. Ürtiker, egzama ve vezikülobüllöz döküntüler dahil büyük bir klinik spektruma sahiptir (Nguyen & Razzaque Ahmed, 2016).

- **Büllöz Sistemik Lupus Eritematoz:** Büllöz sistemik lupus eritematozus (BSLE), sistemik lupus eritematozusun (SLE) nadir bir inflamatuvar deri komplikasyonudur. Bu hastalık, derinin alt tabakasındaki dermoepidermal bileşene, özellikle tip VII kollajene karşı gelişen otoimmün mekanizma tarafından tetiklenen heterojen bir durumu temsil eder. BSLE ile diğer primer büllöz dermatozlar, yani sırasıyla dermatitis herpetiformis (DH) ve epidermolizis bullosa acquisita (EBA) arasında immünopatoloji açısından benzer yönler vardır (Contestable vd., 2014).

Dermatolojik hastalıkların patogenezinde sitokinlerin rolü oldukça önemlidir. Sitokinler normalde hücre savunmasına ve immünolojik dengeye katkıda bulunurken, anormal sitokin üretimi, otoimmün, romatolojik, alerjik ve inflamatuvar cilt hastalıkları gibi kötü bağışıklık tepkilerine ve buna bağlı hastalıklara yol açar. Bu sebeple, dermatolojik hastalıkların altında yatan mekanizmaları bilmek ve etkili tedavi geliştirme adına sitokinlerin ve deride etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

Bu derleme çalışması, atopik dermatit, Akne vulgaris, Sedef hastalığı, Vitiligo, Alopesi areata, Ürtiker, Hidradenitis suppurivita, Nötrofilik Dermatoz, Sistemik Skleroz, Büllöz Pemfigoid, Liken planus, Rosacea, Kutanoz Granülamatozis, Otoimmün progesteron Dermatitis ve Büllöz Sistemik lupus eritematozun patogenezinde yer alan önemli sitokinleri ele almayı amaçlamaktadır.

BULGULAR

15 Dermatolojik hastalığın ve bunlarla ilişkili Pro-inflamatuvar sitokinler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar aşağıda özetlenmiştir:

Tablo 1.	Dermatolojik Hastalık	İlişkili Pro-Inflamatuvar Sitokinler	Çalışmalar
Dermatolojik Hastalıklar, İlişkili Pro-inflamatuvar Sitokinler ve Çalışmalar	Atopik Dermatit	IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, IL-31, TSLP	(Sugaya, 2020), (Klonowska vd., 2018)
	Sedef Hastalığı	IL-2, IL-17, IL-18, IL-22, IL-23, TNF- α , IFN- γ	(Baliwag vd., 2015), (Liu vd., 2023)
	Akne Vulgaris	IL-1 α , IL-1 β , IL-8, IL-12, TNF- α IL-1 α / β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, IL-17, IL-23	(Bergler-Czop & Brzezińska-Wojslo, 2014), (Firlej vd., 2022), (Huang vd., 2024)
	Hidradenitis Suppurativa	TNF- α , IFN- γ	(Wolk vd., 2020), (Vossen vd., 2019), (Del Duca vd., 2020)
	Nötrofilik Dermatoz	IL-1 α / β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , IFN- γ	(Weiss vd., 2022), (Garcovich vd., 2017), (Starita-Fajardo vd., 2023)
	Vitiligo	IL-1 α / β , IL-6, IL-17, TNF- α , IFN- γ	(Hlača vd., 2022), (Desai vd., 2023)
	Ürtiker	IL-4, IL-5, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α , IFN- γ	(Sharma vd., 2020a), (Jain, 2014)
	Liken Planus	IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-23, TNF- α , IFN- α , TGF- β	(Chen vd., 2024), (Lu vd., 2015)
	Rosacea	IL-1, IL-17, IL-6, IL-18, IL-36, TNF- α	(Ekinci vd., 2024), (Salamon vd., 2008), (Gerber vd., 2011)
	Alopesi Areata	IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α , IFN- γ	(Ito vd., 2020), (Gregoriou vd., 2010)
	Sistemik Skleroz	TGF- β , IL-6, IL-4, IL-13, IL-17	(Kurzinski & Torok, 2011), (Baraut vd., 2012)
	Büllöz Pemfigoid	IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-23	(Rico vd., 1999), (Maglie vd., 2023)
	Kutanoz granülamatozis	IL-2	(Mempel vd., 2002)
	Otoimmün Progesteron Dermatitis	IFN- γ , TNF- α	(Halevy vd., 2002)
	Büllöz Sistemik Lupus Eritematoz	IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- α	(Mok & Lau, 2003), (Lourenço & Cava, 2009)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin dermatolojik hastalıklardaki rolleri üzerine yapılan araştırmalar, inflamasyonun cilt sağlığı üzerindeki etkisini geniş bir perspektiften anlamamıza yardımcı olmaktadır (Guttman-Yassky vd., 2019). Bu çalışmada değerlendirilen 15 farklı dermatolojik hastalığın patogenezi incelendiğinde, her bir hastalıkta belirli pro-inflamatuvar sitokinlerin baskın olduğu görülmüştür. Ancak bu sitokinlerin hastalık süreçlerinde oynadığı rollerin farklılık göstermesi, bu alandaki tedavi yaklaşımlarının da hastalığa özel olarak geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Baliwag vd., 2015).

Sitokinler, inflamatuvar süreçleri düzenleyen temel proteinler olup, ciltte homeostazın korunmasında ve immün yanıtın şekillenmesinde kritik bir rol oynarlar (Albanesi vd., 2018). Bu bağlamda, atopik dermatit ve sedef hastalığında IL-4, IL-5, IL-13 ve TNF- α gibi

sitokinlerin baskın olduğu görülmektedir (Weidinger vd., 2017). Özellikle atopik dermatit hastalarında Th2 hücrelerinin aracılık ettiği IL-4 ve IL-13 eksenindeki inflamasyonun, epidermal bariyer fonksiyonunu bozarak cilt kuruluşuna ve kaşıntıya neden olduğu gösterilmiştir (Klonowska vd., 2018). Buna karşılık, sedef hastalığında ise IL-17 ve IL-23 gibi Th17 hücreleri kaynaklı sitokinlerin baskın olduğu görülmektedir. Bu durum, sedef hastalığında inflamasyonun otoimmüniteye daha yakın bir mekanizmaya sahip olduğunu düşündürmektedir (Liu vd., 2023). Öte yandan, akne vulgaris gibi inflamatuvar süreçlerle tetiklenen hastalıklarda IL-1 α , IL-1 β , IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin ön planda olduğu bulunmuştur (Bergler-Czop & Brzezińska-Wcisło, 2014). IL-1 ailesine ait sitokinler, özellikle *Propionibacterium acnes* bakterisinin ciltte inflamatuvar lezyonlara yol açmasında önemli bir role sahiptir (Firlej vd., 2022). Buna benzer şekilde, hidradenitis suppurativa hastalarında IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 ve TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Bu hastalıkta, inflamasyonun şiddetli ve kronik seyretmesi, foliküler tıkanmalar ve apselerle sonuçlanmaktadır (Wolk vd., 2020).

Vitiligo hastalarında IL-1, IL-6, IL-17 ve TNF- α gibi inflamatuvar mediyatörlerin etkili olduğu görülmüştür (Desai vd., 2023). Özellikle TNF- α ve IL-17'nin melanosit hasarına neden olduğu ve immün hücrelerin melanositlere saldırarak pigment kaybına yol açtığı düşünülmektedir (Hlača vd., 2022). Benzer şekilde, otoimmün bir cilt hastalığı olan alopesi areata'da da IL-1, IL-4, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin foliküler inflamasyona neden olduğu gösterilmiştir (Ito vd., 2020).

Rosacea hastalarında ise IL-1, IL-6, IL-18 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin vasküler inflamasyon ve anjiyogenez süreçlerine katkı sağladığı gözlemlenmiştir (Gerber vd., 2011). Özellikle IL-36'nın rosacea patogenezinde önemli bir sitokin olduğu ve inflamatuvar yanıtın şiddetini artırdığı belirtilmiştir (Ekinci vd., 2024).

Daha nadir görülen büllöz pemfigoid gibi otoimmün hastalıklarda IL-4, IL-5, IL-13 ve IL-17'nin hastalığın patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir (Maglie vd., 2023). Ayrıca sistemik skleroz hastalarında IL-6, IL-4, IL-13 ve TGF- β gibi fibrozis sürecini tetikleyen sitokinlerin baskın olduğu saptanmıştır (Kurzinski & Torok, 2011).

Bu veriler, inflamatuvar sitokinlerin her bir hastalık için farklı patogeneze mekanizmalarına katkıda bulunduğunu ve hastalığın ilerleyişinde belirleyici roller oynadığını göstermektedir (Cianciulli vd., 2024).

Son yıllarda inflamatuvar sitokinleri hedef alan biyolojik tedavi ajanları, birçok dermatolojik hastalığın yönetiminde önemli bir atılım sağlamıştır. Özellikle TNF- α inhibitörleri (adalimumab, infliximab, etanercept), IL-17/IL-23 inhibitörleri (secukinumab, ustekinumab, brodalumab) ve IL-4/IL-13 inhibitörleri (dupilumab) gibi ajanlar, sedef hastalığı, atopik dermatit ve hidradenitis suppurativa gibi hastalıkların tedavisinde etkinliğini kanıtlamıştır (Atakan, 2008).

Sedef hastalığında IL-17 inhibitörlerinin kullanımının, TNF- α inhibitörlerine kıyasla daha etkili olduğu ve daha az yan etkiye yol açtığı belirlenmiştir (Baliwag vd., 2015). Atopik dermatitte ise IL-4 ve IL-13'ü hedefleyen dupilumab, cilt bariyerini güçlendirerek inflamasyonu baskılamada önemli bir başarı göstermiştir (Weidinger & Novak, 2016).

Akne vulgaris tedavisinde ise klasik antibiyotik tedavisine ek olarak, IL-1 ve IL-8'i hedef alan yeni biyolojik ajanların geliştirilmesi önerilmektedir (Huang vd., 2024). Hidradenitis suppurativa tedavisinde TNF- α inhibitörlerinin hastalığın şiddetini önemli ölçüde azalttığı ve cerrahi müdahale ihtiyacını düşürdüğü görülmüştür (Vossen vd., 2019).

Vitiligo ve alopesi areata gibi otoimmün hastalıklar için ise JAK/STAT yollarını hedef alan tedavilerin umut verici olduğu belirtilmiştir (Gregoriou vd., 2010). Rosacea ve nötrofilik

dermatozlarda ise IL-36 inhibitörlerinin potansiyel olarak inflamatuvar süreci düzenleyebileceği öne sürülmektedir (Farshchian & Daveluy, 2024).

Bunun yanında bir başka çalışmada ise Kronik ürtiker hastalarında RANTES ve TNF- α profilleri daha yüksek olduğu ve bu sitokinleri hedef alan omalizumab tedavisi ile bu klinik parametrelerde değişikliğe sebep olmadığını ortaya koymuştur (Can Bostan vd., 2023). Bu çalışma Kronik ürtikerin patofizyolojisinde RANTES ve TNF- α gibi sitokinler önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir.

Liken planus ve oral liken planus patogenezi üzerinde yapılan bir çalışmada ise hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla IL-17, Th17 ve IL-23 ekspresyonu anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Th17/Tc17, IL-12/IL-23 ve IL-23'e karşı geliştirilen monoklonal antikorların liken planus tedavisinde iyileşme sağlayabileceği öne sürülmüştür (Agha-Hosseini vd., 2023).

Bazı inflamatuvar deri hastalıklarına sebep olan IL-17 ve TNF- α gibi iltihap oluşturan inflamatuvar sitokinlerin artışı, bağışıklık sisteminin aşırı tepki vermesine neden olabilmektedir. Bu durum, vücudun kendi dokularına saldırmasına yol açarak çeşitli otoimmün hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilmektedir (Can Bostan vd., 2023; Grieco vd., 2020).

Bunun dışında psoriasis ve atopik dermatit gibi iltihaplı cilt hastalıkları olan kişilerde, kalp-damar hastalıkları, metabolik sendrom ve otoimmün hastalıklar gibi ek sağlık sorunlarının görülme oranı daha yüksektir (Furue & Kadono, 2017).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde aynı zamanda psoriasis, rosacea ve atopik dermatit gibi inflamatuvar deri hastalıkları da görülebilmektedir (Jo vd., 2021). Bu durum aynı zamanda bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların örtüşmesi, ortak bir patogeneze durumunu da desteklemektedir (Skroza vd., 2013).

Otoimmün tiroid hastalıkları ile bazı deri hastalıkları arasında da güçlü bir bağlantısalılık vardır. Özellikle sedef hastalığı, alopesi areata ve Hashimoto tiroiditi gibi hastalıklar arasında, ortak genetik faktörler ve benzer bağışıklık mekanizmalarıyla ilişkilidir. Bu durum, bağışıklık sisteminin inflamatuvar sitokinlerle hem tiroidi hem de cildi etkileyebileceğini göstermiştir (Carlucci vd., 2024).

Ürtiker hastalarında bunun yanında SLE(Sistemik Lupus Eritematozus) görülme riski de artmaktadır (M. Yang vd., 2023). Hem ürtiker hem de SLE gibi hastalıklarda bazı inflamatuvar sitokinlerin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Özellikle IL-6, TNF- α ve IFN- γ gibi sitokinler, her iki hastalığın da gelişiminde ve şiddetlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Luo vd., 2023; Sharma vd., 2020b).

Mendelian randomizasyon analizleri, vitiligo olan hastalarda Tip 1 Diyabet görülme olasılığını da arttırdığını göstermiştir(S. Yang vd., 2024). Bu durumla alakalı başka bir çalışmada ise TNF α , IL-6 ve IL-1 β sitokinlerinin miktarı, hem vitiligo hem de Tip 1 Diyabet hastalarında yüksek bulunmuştur (Farhan vd., 2014).

Başka bir çalışmada ise Liken planus (LP) hastalarında, diğer otoimmün hastalıkların görülme olasılığının daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (Meyrick Thomas vd., 1988). Liken planus özellikle ülseratif kolit ilişkilendirilmiştir (Bork & Wach, 1981). Liken planus hastalarında IL-23 seviyeleri yükselmiştir, bu da IBD hastalıklarında benzerlik göstermektedir (Mardani vd., 2021).

İnflamatuvar deri hastalığı olan hastalarda psikolojik bozuklukların da prevalansının yüksek olduğu tespit edilmiştir (Balieva vd., 2016). Bir çalışmada Sedef hastalığı (psoriasis), atopik dermatit ve hidradenitis suppurativa gibi iltihaplı cilt hastalıkları olan kişilerde depresyon ve anksiyete görülme oranı daha yüksek olduğu, inflamatuvar sitokin hedefli tedavilerin depresif

semptomları da azalttığı bulunmuştur (Farzanfar vd., 2018). Bu durumu destekleyen bir başka çalışmada hem inflamatuvar deri hastalıklarında hem de depresyonda pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-1 β ve TNF- α) seviyelerinde artış tespit edilmiştir (Katamanin vd., 2025). Sedef hastalığı için de kullanılmakta olan TNF, IL-17 ve IL-23 inhibitörleri gibi hedefli tedaviler, depresyon belirtilerini azaltmıştır (Mrowietz vd., 2023).

Bu veriler, inflamatuvar sitokinleri hedefleyen tedavi stratejilerinin hastalık bazında farklılık gösterdiğini ve her hastalık için spesifik olarak geliştirilmiş biyolojik ajanların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Dermatolojik hastalıklar ile inflamatuvar sitokinler arasındaki bağlantı oldukça karmaşık ve çok boyutludur. Bu sitokinler, cilt hastalıklarının hem başlangıcında hem de ilerleyişinde kilit bir rol oynamaktadır. Ayrıca, bu sitokinlerin yalnızca dermatolojik hastalıkların belirtilerini değil, aynı zamanda hastalığın ilerleyişini ve yol açabileceği komplikasyonları da etkileyebileceği gözlemlenmiştir (Cianciulli vd., 2024).

Bu bağlamda, inflamatuvar sitokinleri hedefleyen tedavi yaklaşımları, cilt hastalıklarının yönetiminde çığır açan gelişmeler sağlamıştır (Atakan, 2008). Önümüzdeki yıllarda, inflamatuvar sitokinler ve cilt hastalıkları arasındaki ilişkiyi daha derinlemesine anlamak, daha etkili ve özel olarak hedeflenmiş tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasına olanak tanıyacaktır. Bu alanda yürütülen araştırmalar, yeni biyolojik tedavi ajanlarının geliştirilmesine ve mevcut tedavi yöntemlerinin daha verimli hale getirilmesine odaklanmaktadır.

Günümüzde inflamatuvar sitokinleri hedef alan biyolojik ajanların birçok dermatolojik hastalık için umut verici olduğu görülmektedir. Ancak, her hastalık için en uygun tedaviyi belirlemek adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Gelecekteki araştırmalar, pro-inflamatuvar sitokinler ve dermatolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi daha çok anlamaya ve etkisi daha iyi tedaviler geliştirmeye odaklanmalıdır. Bu araştırmalar, dermatolojik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli ilerlemeler sağlayabilir.

KAYNAKÇA

- Adigun, R., Goyal, A., & Hariz, A. (2024). Systemic Sclerosis (Scleroderma). İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430875/>
- Agha-Hosseini, F., Moosavi, M.-S., & Bahrami, H. (2023). A Systematic Review of Interleukin-17 in Oral Lichen Planus: From Etiopathogenesis to Treatment. *Clinical Medicine & Research*, 21(4), 201-215. <https://doi.org/10.3121/cmr.2023.1822>
- Akdoğan, M., & Yöntem, M. (2018). Sitokinler. *Online Turkish Journal of Health Sciences*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.26453/otjhs.350321>
- Al-Qahtani, A. A., Alhamlan, F. S., & Al-Qahtani, A. A. (2024). Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Interleukins in Infectious Diseases: A Comprehensive Review. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 9(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9010013>
- Arnold, D. L., & Krishnamurthy, K. (2024). Lichen Planus. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526126/>
- Atakan, N. (2008). Future Therapies of Psoriasis. *TURKDERM - Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 42(0), 56-59.
- Bain, K. A., McDonald, E., Moffat, F., Tutino, M., Castelino, M., Barton, A., Cavanagh, J., Ijaz, U. Z., Siebert, S., McInnes, I. B., Astrand, A., Holmes, S., & Milling, S. W. F. (2020). Alopecia areata is characterized by dysregulation in systemic type 17 and type 2 cytokines, which may contribute to disease-associated psychological morbidity. *The British Journal of Dermatology*, 182(1), 130-137. <https://doi.org/10.1111/bjd.18008>
- Balieva, F., Lien, L., Kupfer, J., Halvorsen, J. A., & Dalgard, F. (2016). Are Common Skin Diseases among Norwegian Dermatological Outpatients Associated with Psychological Problems Compared with Controls? An Observational Study. *Acta Dermato-Venereologica*, 96(2), 227-231. <https://doi.org/10.2340/00015555-2200>
- Baliwag, J., Barnes, D. H., & Johnston, A. (2015). Cytokines in psoriasis. *Cytokine*, 73(2), 342-350. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.014>
- Ballard, K., & Shuman, V. L. (2024). Hidradenitis Suppurativa. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534867/>
- Baraut, J., Farge, D., Jean-Louis, F., Kesmandt, H., Durant, C., Verrecchia, F., & Michel, L. (2012). [Cytokines in systemic sclerosis]. *Pathologie-Biologie*, 60(2), 127-139. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2009.11.003>
- Bergler-Czop, B., & Brzezińska-Wcisło, L. (2014). Pro-inflammatory cytokines in patients with various kinds of acne treated with isotretinoin. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 31(1), 21-28. <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40655>
- Bork, K., & Wach, B. (1981). [Concurrence of lichen planus pemphigoides and ulcerative colitis (author's transl)]. *Zeitschrift Fur Hautkrankheiten*, 56(6), 378-384.
- Can Bostan, O., Damadoglu, E., Sarac, B. E., Kilic, B., Sahiner, U. M., Karaaslan, C., Karakaya, G., & Kalyoncu, A. F. (2023). Cytokine Profiles of Chronic Urticaria Patients and The Effect of Omalizumab Treatment. *Dermatology Practical & Conceptual*, 13(4), e2023272. <https://doi.org/10.5826/dpc.1304a272>
- Carlucci, P., Spataro, F., Cristallo, M., Di Gioacchino, M., Nettis, E., & Gangemi, S. (2024). Immune-Molecular Link between Thyroid and Skin Autoimmune Diseases: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(18), 5594. <https://doi.org/10.3390/jcm13185594>
- Chen, X., Zhang, S., Wu, X., Lei, Y., Lei, B., & Zhao, Z. (2024). Inflammatory cytokines and oral lichen planus: A Mendelian randomization study. *Frontiers in Immunology*, 15, 1332317. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1332317>

- Cianciulli, A., Calvello, R., Porro, C., Lofrumento, D. D., & Panaro, M. A. (2024). Inflammatory Skin Diseases: Focus on the Role of Suppressors of Cytokine Signaling (SOCS) Proteins. *Cells*, 13(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/cells13060505>
- Contestable, J. J., Edhegard, K. D., & Meyerle, J. H. (2014). Bullous systemic lupus erythematosus: A review and update to diagnosis and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, 15(6), 517-524. <https://doi.org/10.1007/s40257-014-0098-0>
- Del Duca, E., Morelli, P., Bennardo, L., Di Raimondo, C., & Nisticò, S. P. (2020). Cytokine Pathways and Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8436. <https://doi.org/10.3390/ijms21228436>
- Desai, K., Kumar, H. K., Naveen, S., & Somanna, P. (2023). Vitiligo: Correlation with Cytokine Profiles and its Role in Novel Therapeutic Strategies: A Case–Control Study. *Indian Dermatology Online Journal*, 14(3), 361-365. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_6_23
- Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory Cytokines. *CHEST*, 118(2), 503-508. <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.503>
- Ekinci, A., Kilic, S. O., Demir, N., & Siddikoglu, D. (2024). Important Roles of Interleukin-36, Interleukin-37, and Interleukin-38 Cytokines in the Pathogenesis of Rosacea. *Indian Journal of Dermatology*, 69(3), 232-237. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_470_23
- Farhan, J., Al-Shobaili, H. A., Zafar, U., Al Salloom, A., Meki, A. R., & Rasheed, Z. (2014). Interleukin-6: A possible inflammatory link between vitiligo and type 1 diabetes. *British Journal of Biomedical Science*, 71(4), 151-157. <https://doi.org/10.1080/09674845.2014.11669980>
- Farrar, M. D., & Ingham, E. (2004). Acne: Inflammation. *Clinics in Dermatology*, 22(5), 380-384. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.03.006>
- Farshchian, M., & Daveluy, S. (2024). Rosacea. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557574/>
- Farzanfar, D., Dowlati, Y., French, L. E., Lowes, M. A., & Alavi, A. (2018). Inflammation: A Contributor to Depressive Comorbidity in Inflammatory Skin Disease. *Skin Pharmacology and Physiology*, 31(5), 246-251. <https://doi.org/10.1159/000490002>
- Filosa, A., & Filosa, G. (2018). Neutrophilic dermatoses: A broad spectrum of disease. *Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana Di Dermatologia E Sifilografia*, 153(2), 265-272. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.18.05841-8>
- Firlej, E., Kowalska, W., Szymaszek, K., Roliński, J., & Bartosińska, J. (2022). The Role of Skin Immune System in Acne. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/jcm11061579>
- Furue, M., & Kadono, T. (2017). “Inflammatory skin march” in atopic dermatitis and psoriasis. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et Al.]*, 66(10), 833-842. <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1065-z>
- Garcovich, S., De Simone, C., Berti, E., & Marzano, A. V. (2017). Drug management of neutrophilic dermatoses. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10(10), 1119-1128. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1356719>
- Gerber, P. A., Buhren, B. A., Steinhoff, M., & Homey, B. (2011). Rosacea: The Cytokine and Chemokine Network. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings / the Society for Investigative Dermatology, Inc. [and] European Society for Dermatological Research*, 15(1), 40-47. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2011.9>

- Gregoriou, S., Papafragkaki, D., Kontochristopoulos, G., Rallis, E., Kalogeromitros, D., & Rigopoulos, D. (2010). Cytokines and Other Mediators in Alopecia Areata. *Mediators of Inflammation*, 2010, 928030. <https://doi.org/10.1155/2010/928030>
- Grieco, T., Porzia, A., Paolino, G., Chello, C., Sernicola, A., Faina, V., Carnicelli, G., Moliterni, E., & Mainiero, F. (2020). IFN- γ /IL-6 and related cytokines in chronic spontaneous urticaria: Evaluation of their pathogenetic role and changes during omalizumab therapy. *International Journal of Dermatology*, 59(5), 590-594. <https://doi.org/10.1111/ijd.14812>
- Halevy, S., Cohen, A. D., Lunenfeld, E., & Grossman, N. (2002). Autoimmune progesterone dermatitis manifested as erythema annulare centrifugum: Confirmation of progesterone sensitivity by in vitro interferon-gamma release. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47(2), 311-313.
- Hlača, N., Žagar, T., Kaštelan, M., Brajac, I., & Prpić-Massari, L. (2022). Current Concepts of Vitiligo Immunopathogenesis. *Biomedicines*, 10(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071639>
- Holdsworth, S. R., & Gan, P. Y. (2015). Cytokines: Names and Numbers You Should Care About. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 10(12), 2243–2254. <https://doi.org/10.2215/CJN.07590714>
- Huang, L., Yang, S., Yu, X., Fang, F., Zhu, L., Wang, L., Zhang, X., Yang, C., Qian, Q., & Zhu, T. (2024). Association of different cell types and inflammation in early acne vulgaris. *Frontiers in Immunology*, 15, 1275269. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1275269>
- Ito, T., Kageyama, R., Nakazawa, S., & Honda, T. (2020). Understanding the significance of cytokines and chemokines in the pathogenesis of alopecia areata. *Experimental Dermatology*, 29(8), 726-732. <https://doi.org/10.1111/exd.14129>
- Jain, S. (2014). Pathogenesis of Chronic Urticaria: An Overview. *Dermatology Research and Practice*, 2014, 674709. <https://doi.org/10.1155/2014/674709>
- Jo, U. H., Lee, J. Y., Lee, H., Kim, D.-Y., Kang, S., Koh, S.-J., & Park, H. (2021). Various skin manifestations related to inflammatory bowel disease: A nationwide cross-sectional study on the Korean population. *The Journal of Dermatology*, 48(4), 431-438. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15676>
- Kany, S., Vollrath, J. T., & Relja, B. (2019). Cytokines in Inflammatory Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 6008. <https://doi.org/10.3390/ijms20236008>
- Katamanin, O. M., Tan, I. J., Barry, J., & Jafferany, M. (2025). Role of Inflammation and Cytokine Dysregulation in Depression in Patients with Inflammatory Skin Conditions. *American Journal of Clinical Dermatology*, 26(1), 35-43. <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00905-9>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Gouin, J.-P., & Hantsoo, L. (2010). Close relationships, inflammation, and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.09.003>
- Klonowska, J., Gleń, J., Nowicki, R. J., & Trzeciak, M. (2018). New Cytokines in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis—New Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/ijms19103086>
- Kolkhir, P., Giménez-Arnau, A. M., Kulthanan, K., Peter, J., Metz, M., & Maurer, M. (2022). Urticaria. *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), 1-22. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00389-z>
- Korman, N. (1987). Bullous pemphigoid. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 16(5 Pt 1), 907-924. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)70115-7](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)70115-7)

- Kurzinski, K., & Torok, K. S. (2011). Cytokine profiles in localized scleroderma and relationship to clinical features. *Cytokine*, 55(2), 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.04.001>
- L. Kiss, A. (2022). Inflammation in Focus: The Beginning and the End. *Pathology and Oncology Research*, 27, 1610136. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1610136>
- Liu, X.-Q., Zhou, P.-L., Yin, X.-Y., Wang, A.-X., Wang, D.-H., Yang, Y., & Liu, Q. (2023). Circulating inflammatory cytokines and psoriasis risk: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 18(10), e0293327. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293327>
- Lourenço, E. V., & Cava, A. L. (2009). Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus. *Current molecular medicine*, 9(3), 242-254.
- Lu, R., Zhang, J., Sun, W., Du, G., & Zhou, G. (2015). Inflammation-related cytokines in oral lichen planus: An overview. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 44(1), 1-14. <https://doi.org/10.1111/jop.12142>
- Luo, Q., Cao, Q., Guo, J., Chang, S., & Wu, Y. (2023). Genetically predicted levels of circulating cytokines and the risk of six immune skin diseases: A two-sample Mendelian randomization study. *Frontiers in Immunology*, 14, 1240714. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1240714>
- Maglie, R., Solimani, F., Didona, D., Pipitò, C., Antiga, E., & Di Zenzo, G. (2023). The cytokine milieu of bullous pemphigoid: Current and novel therapeutic targets. *Frontiers in Medicine*, 10, 1128154. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1128154>
- Majeed, A. Y., Zulkafli, N. E. S., & Ad'hiah, A. H. (2023). Serum profiles of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in non-hospitalized patients with mild/moderate COVID-19 infection. *Immunology Letters*, 260, 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2023.06.008>
- Man, A.-M., Orăsan, M. S., Hoteiuc, O.-A., Olănescu-Vaida-Voevod, M.-C., & Mocan, T. (2023). Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16095. <https://doi.org/10.3390/ijms242216095>
- Mardani, M., Mofidi, H., Dastgheib, L., Ranjbar, S., & Hamidizadeh, N. (2021). Elevated Serum Interleukin-23 Levels in Patients with Oral and Cutaneous Lichen Planus. *Mediators of Inflammation*, 2021, 5578568. <https://doi.org/10.1155/2021/5578568>
- Mempel, M., Musette, P., Flageul, B., Schnopp, C., Remling, R., Gachelin, G., Kourilsky, P., Ring, J., & Abeck, D. (2002). T-cell receptor repertoire and cytokine pattern in granuloma annulare: Defining a particular type of cutaneous granulomatous inflammation. *The Journal of Investigative Dermatology*, 118(6), 957-966. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01783.x>
- Meyrick Thomas, R. H., Ridley, C. M., McGibbon, D. H., & Black, M. M. (1988). Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity—A study of 350 women. *The British Journal of Dermatology*, 118(1), 41-46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1988.tb01748.x>
- Mok, C. C., & Lau, C. S. (2003). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Pathology*, 56(7), 481-490.
- Mrowietz, U., Sümbül, M., & Gerdes, S. (2023). Depression, a major comorbidity of psoriatic disease, is caused by metabolic inflammation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 37(9), 1731-1738. <https://doi.org/10.1111/jdv.19192>
- Nguyen, T., & Razzaque Ahmed, A. (2016). Autoimmune progesterone dermatitis: Update and insights. *Autoimmunity Reviews*, 15(2), 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.11.003>

- Opal, S. M., & DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162-1172. <https://doi.org/10.1378/chest.117.4.1162>
- Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2024). Chronic Inflammation. İçinde StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
- Rico, M. J., Benning, C., Weingart, E. S., Streilein, R. D., & Hall, R. P. (1999). Characterization of skin cytokines in bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *The British Journal of Dermatology*, 140(6), 1079-1086. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02907.x>
- Salamon, M., Sysa-Jedrzejowska, A., Lukamowicz, J., Lukamowicz, M., Swiatkowska, E., & Wozniacka, A. (2008). [Concentration of selected cytokines in serum of patients with acne rosacea]. *Przegląd Lekarski*, 65(9), 371-374.
- Sharma, P., Sharma, P. K., Chitkara, A., & Rani, S. (2020a). To Evaluate the Role and Relevance of Cytokines IL-17, IL-18, IL-23 and TNF- α and Their Correlation with Disease Severity in Chronic Urticaria. *Indian Dermatology Online Journal*, 11(4), 594-597. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_396_19
- Sharma, P., Sharma, P. K., Chitkara, A., & Rani, S. (2020b). To Evaluate the Role and Relevance of Cytokines IL-17, IL-18, IL-23 and TNF- α and Their Correlation with Disease Severity in Chronic Urticaria. *Indian Dermatology Online Journal*, 11(4), 594-597. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_396_19
- Skroza, N., Proietti, I., Pampena, R., La Viola, G., Bernardini, N., Nicolucci, F., Tolino, E., Zuber, S., Soccodato, V., & Potenza, C. (2013). Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *BioMed Research International*, 2013, 983902. <https://doi.org/10.1155/2013/983902>
- Starita-Fajardo, G., Lucena-López, D., Ballester-Martínez, M. A., Fernández-Guarino, M., & González-García, A. (2023). Treatment Strategies in Neutrophilic Dermatoses: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(21), Article 21. <https://doi.org/10.3390/ijms242115622>
- Sugaya, M. (2020). The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), Article 4. <https://doi.org/10.3390/ijms21041314>
- Taïeb, A. (2012). Vitiligo as an inflammatory skin disorder: A therapeutic perspective. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 25(1), 9-13. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2011.00939.x>
- Terziroli Beretta-Piccoli, B., Mainetti, C., Peeters, M.-A., & Laffitte, E. (2018). Cutaneous Granulomatosis: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 54(1), 131-146. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8666-8>
- Vossen, A. R. J. V., van der Zee, H. H., Tsoi, L. C., Xing, X., Devalaraja, M., Gudjonsson, J. E., & Prens, E. P. (2019). Novel cytokine and chemokine markers of hidradenitis suppurativa reflect chronic inflammation and itch. *Allergy*, 74(3), 631-634. <https://doi.org/10.1111/all.13665>
- Weidinger, S., & Novak, N. (2016). Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*, 387(10023), 1109-1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)
- Weiss, E. H., Ko, C. J., Leung, T. H., Micheletti, R. G., Mostaghimi, A., Ramachandran, S. M., Rosenbach, M., & Nelson, C. A. (2022). Neutrophilic Dermatoses: A Clinical Update. *Current Dermatology Reports*, 11(2), 89-102. <https://doi.org/10.1007/s13671-022-00355-8>
- Wolk, K., Join-Lambert, O., & Sabat, R. (2020). Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology*, 183(6), 999-1010. <https://doi.org/10.1111/bjd.19556>
- Yang, M., Su, Y., Xu, K., Wen, P., Zhang, B., Guo, J., Nan, K., Yang, P., Shao, X., Liu, L., Yang, Z., & Xu, P. (2023). Common autoimmune diseases and urticaria: The causal

- relationship from a bidirectional two-sample mendelian randomization study. *Frontiers in Immunology*, 14, 1280135. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1280135>
- Yang, S., Hu, X., Zou, P., Zeng, Z., Hu, Y., & Xiao, R. (2024). Roles of blood metabolites in mediating the relationship between vitiligo and autoimmune diseases: Evidence from a Mendelian randomization study. *International Immunopharmacology*, 133, 112132. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112132>
- Zhang, J.-M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27-37. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e>