



KRONİK HASTALIKLARDA TEMEL YAKLAŞIMLAR

Editörler:

Dr. Öğr. Üyesi Zuhâl ALTINTAŞ

Doç. Dr. Figen DAĞ

Doç. Dr. Ebru DERİCİ EKER

Yazım Editörü:

Prof. Dr. Oya ÖGENLER

yaz
yayınları

KRONİK HASTALIKLARDA TEMEL YAKLAŞIMLAR

Editörler:

Dr. Öğr. Üyesi Zuhall ALTINTAŞ

Doç. Dr. Figen DAĞ

Doç. Dr. Ebru DERİCİ EKER

Yazım Editörü:

Prof. Dr. Oya ÖGENLER

yaz
yayınları

2024

KRONİK HASTALIKLARDA TEMEL YAKLAŞIMLAR

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Zuhâl ALTINTAŞ, 0000-0001-9805-6624

Editör: Doç. Dr. Figen DAĞ, 0000-0002-6836-8050

Editör: Doç. Dr. Ebru DERİCİ EKER, 0000-0002-7094-7625

Yazım Editörü: Prof. Dr. Oya ÖĞENLER, 0000-0002-5118-6170

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-6171-20-6

Aralık 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

Kapak Fotoğrafı: İnci AKALPER

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

KRONİK İNFLAMATUAR HASTALIKLAR İÇİN GENETİK RİSKLER.....	1
---	----------

Ebru DERİCİ EKER

KRONİK HASTALIKLARDA GENETİK DANIŞMANLIK VE ÖNEMİ.....	35
---	-----------

Zuhal ALTINTAŞ

KRONİK HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ: GENETİK BİLGİLERLE ÖNLEME STRATEJİLERİNİN GÜÇLENDİRİLMESİ GENETİK BİLGİLER, KRONİK HASTALIKLAR İÇİN ÖNLEYİCİ STRATEJİLERDE NASIL YARDIMCI OLABİLİR?	61
--	-----------

Muhammer Özgür ÇEVİK

KRONİK HASTALIKLARIN TEŞHİSİNDE GENETİK TESTLERİN TARİHİ	74
---	-----------

Selda OKUYAZ, Firdevs BEDEL

KRONİK HASTALIKLARDA FİZİKSEL AKTİVİTE VE EGZERSİZ YAKLAŞIMLARI.....	103
---	------------

Figen DAĞ

SEREBRAL PALSİ	129
-----------------------------	------------

Sonay ARSLAN ŞAHAN, Çetin OKUYAZ

KRONİK HASTALIKLARDA BASI YARALARININ YÖNETİMİ	148
---	------------

Özlem ELVAN

**RADYOTERAPİ TEKNİKLERİNİN RADYASYONUN
NEDEN OLDUĞU KRONİK KARDİYOVASKÜLER
HASTALIKLARA ETKİSİ.....160**

Songül BARLAZ US

**KRONİK HASTALIĞI OLAN ÇOCUĞA SAHİP
EBEVEYNLERİN TIBBİ BAKIM SÜRECİNDE PSİKOLOJİK
DESTEK İHTİYAÇLARI209**

Oya ÖGENLER, Kardeniz TÜRKMEN

**KRONİK HASTALIKLARDA ÖLÜM SÜRECİ VE ÖLÜM
KAYGISI VARLIĞI.....246**

Oya ÖGENLER, Kardeniz TÜRKMEN

**KRONİK HASTALIKLARIN EKONOMİK
MALİYETLERİ266**

Sabahattin TEKİNGÜNDÜZ

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

KRONİK İNFLAMATUAR HASTALIKLAR İÇİN GENETİK RİSKLER

Ebru DERİCİ EKER^{1,2}

1. GİRİŞ

Kronik inflamatuvar hastalıklar, belirli bir endojen veya ekzojen antijene yönelik uzun vadeli inflamatuvar süreçler olarak tanımlanır. Kronik hastalıklar hem klinik araştırmalar hem de hasta bakımı için büyük bir zorluk teşkil eder ve bu bozukluklar karmaşık gen-çevre etkileşimlerinin bir sonucu olarak gelişmektedir. Neden-sonuç ilişkisinin daha iyi anlaşılması, tedavi ve önleme için ortaya çıkan önerilerin temelini oluşturmaktadır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (genome-wide association study: GWAS), kronik hastalıkların genetik süreçlerini ortaya çıkarma konusunda giderek yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Çölyak hastalığı, tip 1 diyabet, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi durumlarda, her bir hastalık için birden fazla lokus tespit edilmiştir. Kohort örneklerinin sayısı arttıkça ve araştırmacılar iş birliği yapıp kohortlarını paylaştıkça, birçok hastalık arasında ortak duyarlılık lokusları ortaya çıkmaya başlamıştır. Paylaşılan ortak lokuslar, bu hastalıkların biyolojisine dair önemli bir içgörü sunsa da araştırmacılar

^{1,2} Doç. Dr. Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü, ² Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp Anabilim Dalı. edeker@mersin.edu.tr, ORCID: 0000-0002-7094-7625.

hâlâ gerçek nedensel varyantları belirleme zorluğuyla karşı karşıyadır. Kronik inflamatuvar hastalıklar, insan morbiditesinin önemli bir bölümünü temsil etmeleri ve çoğunun kalıtsal olduğu bilinmesi nedeniyle genetik devrimin ön saflarında yer almaktadır.

Yaşlı yetişkinlerin çoğunluğu (%60'tan fazla) iki veya daha fazla kronik rahatsızlıkla yaşamaktadır (Ward, & Schiller, 2013). İkiz çalışmaları genlerin, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite, romatoid artrit (RA), Alzheimer hastalığı (AD) ve depresyon gibi kronik rahatsızlıklara katkıda bulunduğunu uzun zamandır ortaya koymuştur (Carlsson, ve ark., 2013; Kendler, ve ark., 2006; Maes, ve ark., 1997; Silventoinen, ve ark., 2010; Gatz, ve ark., 2006; MacGregor, ve ark., 2000; Zdravkovic, ve ark., 2002; Evans, ve ark., 2003; Wienke, ve ark., 2005). Ancak yakın zamanda, GWAS'tan elde edilen moleküler genetik veriler kullanarak bu kronik hastalıklar için bireysel düzeyde riskleri ölçmek mümkün hale gelmiştir. Bu çalışmalar, bir kişinin genotipine ve hastalıklar üzerindeki GWAS'tan türetilen genetik etkilere dayalı olarak poligenik risk puanları (PRS) kullanarak belirli hastalıklar için genetik risklerin bireysel düzeyde kantifikasyonunu kolaylaştırır (Plomin, ve ark., 2009). GWAS'tan türetilen PRS, çeşitli ortamlarda bireysel sonuçlardaki çeşitliliği açıklamada ümit verici sonuçlar göstermiştir (Belsky, ve ark., 2012; Domingue ve ark., 2014; Purcell, ve ark., 2009; Wray, ve ark., 2007; Krapohl, ve ark., 2016).

Genetik yatkınlıkların kronik hastalıkların başlangıcını etkilediği süreçler hakkında kanıtlar artsa da uzun vadeli etkileri hakkında daha az şey bilinmektedir.

Doğal bir hipotez, majör kronik durumlar için genetik risklerin daha kötü uzun vadeli işlevsel sağlık sonuçlarıyla (örneğin, kendi kendine bildirilen sağlık durumu, depresif semptomlar, bilişsel işlev veya günlük aktivitelerdeki sınırlamalar) ilişkili olduğudur. Bu hipotezin henüz çok az veya hiç ampirik desteği yoktur. Genetik yatkınlık, klinik öncesi etkiler de dahil olmak üzere kronik durumların başlangıcı, şiddeti ve prognozu yoluyla bu işlevsel sağlık sonuçlarını etkileyebilir. Diğer her şey eşit olduğunda, daha güçlü genetik risklerin işlevsel sağlık sonuçlarını kötüleştirilmesi muhtemeldir. Dahası, ikiz çalışmalarında yaşlı yetişkinler arasında çeşitli işlevsel sağlık sonuçları üzerinde orta ila güçlü genetik etki belgelenmiş olsa da belirli genetik yollarla ilgili ampirik kanıtlar sınırlıdır (Foebel, ve ark., 2016). GWAS'tan türetilen PRS ile ölçülen obeziteye karşı daha fazla genetik yatkınlığın yaşlı yetişkinler arasında daha yüksek medikal harcamalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wehby, ve ark., 2017), bu da kronik hastalıklar için ölçülebilir bireysel düzeydeki genetik risklerin sağlık ve hatta sağlık hizmetlerinin kullanımı ve harcamaları üzerinde uzun vadeli etkilere sahip olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Kronik durumlara genetik yatkınlık, fonksiyonel sağlığı ve sosyoekonomik durumu da etkileyebilir. Son çalışmalar, genlerin bu tür başarıları nasıl etkileyebileceğini değerlendirmek için iki yaklaşım kullanmıştır. Biri, belirli sosyoekonomik durum sonuçlarıyla ilişkili genetik varyantları belirlemek olmuştur (örneğin, eğitim (Okbay, ve ark., 2016), sosyal yoksunluk ve hane geliri (Hill, ve ark., 2016)). İkinci yaklaşım, sosyoekonomik durum üzerindeki etkilerini belirleme girişiminde bulunmak için boy ve vücut

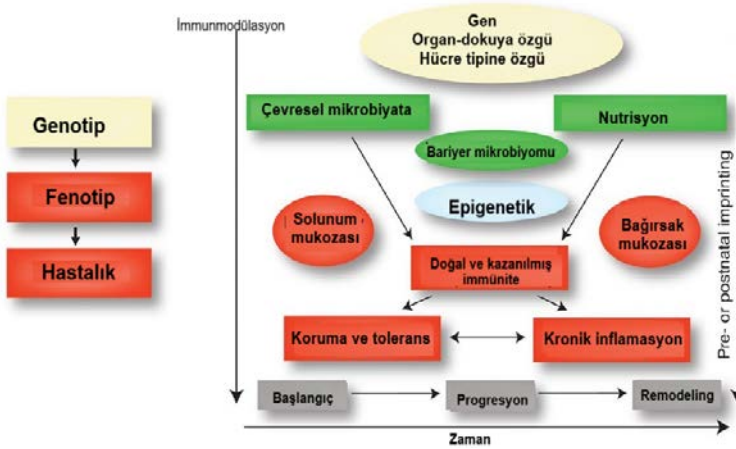
ağırlığı gibi antropometrik özellikler için PRS'yi araç olarak kullanmak olmuştur (Tyrrell, ve ark., 2016). Bununla birlikte, kronik durumlara genetik yatkınlıkların sosyoekonomik durum başarısı üzerindeki etkilerini, özellikle de toplam servet gibi yaşlı yetişkinler arasındaki uzun vadeli sosyoekonomik durum sonuçları üzerindeki etkilerini inceleyen çok az ampirik çalışma vardır. Bu bağlantıların incelenmesi, kronik hastalıklara yönelik ölçülebilir genetik yatkınlıklar biçimindeki kalıtsal biyolojik risklerin uzun vadeli refah ve başarılı yaşlanma ile nasıl ilişkili olduğunu anlamak için önemlidir (Board on Population Health, 2011; Rowe and Kahn, 2011).

Metabolik ve bağışıklık sistemi aracılı patolojilerde gen-çevre etkileşimlerini inceleyen araştırmalar, hastalıkların başlaması ve/veya sürdürülmesinde inflamatuvar süreçlerin temel itici güç olarak oynadığı kritik rolü anlamaya odaklanmıştır. İlginç bir şekilde, obezite ve astım gibi fenotip düzeyinde oldukça farklı görünen hastalıkların, moleküler ve hücresel düzeyde dikkat çekici benzerlikler taşıdığı keşfedilmiştir. Bu çarpıcı bulgular, bu alandaki araştırmalara yeni bir perspektif kazandırmış ve disiplinler arası bir girişimin başlatılmasını tetiklemiştir. Çeşitli kronik hastalıklarda intrinsik (genetik ve hücresel) ve ekstrinsik (çevresel ve yaşam tarzı) mekanizmalar, hastalıkların ortaya çıkışı ve ilerleyişinde kritik bir rol oynar. Genetik yatkınlık, bağışıklık sistemi tepkileri ve inflamatuvar süreçler gibi intrinsik faktörler, bireyin hastalığa duyarlılığını belirlerken; beslenme, mikrobiyal maruziyet ve çevresel toksinler gibi ekstrinsik faktörler, bu mekanizmaların tetiklenmesini veya şiddetini etkiler. Bu mekanizmalar arasındaki etkileşim, hastalık fenotiplerini

ve bireysel yanıtları şekillendirerek tedavi ve önleme stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir yol gösterici olmaktadır.

2. KRONİK İNFLAMATUAR HASTALIKLAR İÇİN İNTRİNSİK MEKANİZMALAR

Diyabet, astım, alerji ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) gibi kronik inflamatuvar hastalıkların artan görülme sıklığının, çevresel ve bireysel risk faktörlerinin bir kombinasyonundan kaynaklandığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Bilimsel bulgular, bu hastalıklar arasında hem genetik düzeyde hem de mekanistik düzeyde benzerlikler olduğunu vurgulamaktadır.



Şekil 1. Kronik inflamatuvar hastalık gelişiminin geleneksel basit paradigması. Epigenetik (mavi), genetik bileşenleri (sarı) ve çevreyi birbirine bağlayan temel bir mekanizmayı temsil eder. Hastalık gelişimi, intrinsik mekanizmalar (kırmızı) ve ekstrinsik mekanizmalar (yeşil) arasındaki zamansal ve mekânsal etkileşime bağlıdır (Renz, ve ark., 2011).

Genom çapında ilişki çalışmalarının ortaya çıkması, hastalık riskinin bireysel duyarlılık alellerine göre sınıflandırılabileceği umudunu doğurmuş ve bu inflamatuvar hastalıklarda benzer genlerin olduğunu gösteren birkaç hastalıkla ilişkili polimorfizmin tanımlanmasıyla sonuçlanmıştır (Xavier, ve ark., 2008).

Birçok potansiyel duyarlılık geninin tanımlanmasına rağmen, bunların bireysel etkileri oldukça mütevazı görünmektedir (Willis-Owen, ve ark., 2009; Budarf, ve ark., 2009). Bu nedenle, birçok hastalık için, GWAS çalışmalarıyla tanımlanan aleller, hem IBD hem de astım için hastalık kalıtımının yalnızca çok küçük bir oranını açıklamaktadır. En yaygın polimorfizmlerin kalıtsal riskin %30'undan daha azını açıkladığı ve özdeş ikizlerde bile yalnızca yaklaşık %50'lik bir uyumun gözlemlendiği tip 1 diyabet için de benzer gözlemler yapılmıştır (Todd JA, 2010; Ziegler and Nepom, 2010). Tip 2 diyabetteki durum daha da çarpıcıdır (O'Rahilly S, 2009). Tip 2 diyabetli birinci derece akrabaya sahip olmak, etkilenen akrabaları olmayan kişilere kıyasla hastalığın gelişimi için 3-4 arasında bir tehlike oranı ile ilişkilidir. Bu kadar belirgin kalıtsallığa rağmen, GWAS çalışmaları tarafından tanımlanan duyarlılık genleri, tip 2 diyabetin kalıtımının yalnızca yaklaşık %1'ini oluşturur ve bu da onları risk tahmini için esasen işe yaramaz hale getirir (Bell, ve ark., 2011; McCarthy, MI, 2010). Astım ve alerjik egzama dahil olmak üzere diğer kronik inflamatuvar hastalıklar için de benzer bulgular elde edilmiştir ve bu durum, bu hastalıkların çok genliliğini ve karmaşıklığını göstermektedir. Bu nedenle, kronik inflamatuvar hastalığa

karşı bireysel duyarlılık için basit genetik açıklamalar ortaya çıkamamıştır.

Bu tür bulgular, kronik inflamatuvar hastalıklarda, hastalık duyarlılığını belirleyen genetik faktörleri tanımlamada önemli bir zorluğu vurgulamaktadır; yani tek alellerin veya alel kombinasyonlarının şimdiye kadar belirgin risk tahminini kolaylaştıramaması. Bununla birlikte, ortak tek nükleotid polimorfizmleriyle belirgin ilişkilerin olmamasının, bu genetik farklılıkların duyarlılığın altında yatan neden olmadığı anlamına gelmediğini belirtmek önemlidir. Küçük etkilere sahip bireysel tek nükleotid polimorfizmleri, risk hesabı için biyobelirteç olarak kullanılabilecek metabolik sonuçlara sahip olabilir. Dizileme teknolojisi o kadar ilerlemiştir ki, artık aynı anda milyonlarca tek nükleotid polimorfizmini analiz etmek önemsiz kabul edilebilir. Gerçek zorluk, elde edilen verilerden ilgili kalıpları ayırt etme yeteneğidir. Dahası, genetik çeşitlilik yalnızca tek nükleotid polimorfizmleriyle ilgili değildir. Tekrarlayan DNA elemanları veya kopya sayısı varyantları gibi diğer faktörler de dahil olabilir ve bunların ele alınması çok daha zor olabilir.

Sağlıklı popülasyonda risk alelleri çok sık görüldüğünden, epidemiyolojik kanıtlar çevresel tetikleyicilerin kronik hastalıkların başlamasında ve/veya devam etmesinde rol oynadığı fikrini desteklemektedir (Portela and Esteller, 2010). Epigenetik değişkenler, insan genomu, çevre ve fenotip gelişimi arasındaki bağlantı bulmacasında eksik bir parça olarak kabul edilmiştir (Şekil 1). Örneğin, doğum öncesi kıtlığa maruz kalan kişilerde ve

maruz kalmayan kardeşlerinde metilasyon modellerinin karşılaştırılması, belirli bir çevresel uyarana geçici doğum öncesi maruziyetin kalıcı ve kalıtsal epigenetik değişikliklere yol açtığını göstermiştir (Heijmans, ve ark., 2009).

Epigenetik çalışmaların temel unsurlarından biri, doku ve hücre tipi spesifik verilerin üretilmesi olacaktır. Epigenetik düzenlemenin belirli hücre tiplerinde gerçekleştiğine dair elde edilen bir kanıt örneği, native CD4+ lenfositlerden yardımcı T hücrelerinin (T helper) farklılaşmasında görülmektedir (Huehn, ve ark., 2009; Wilson, ve ark., 2009). Bu tür immün yanıt hücreleri, otoimmünite ve alerji ile ilişkilidir ve önceki çevresel maruziyetlerin uzun süreli hücresel hafıza oluşturarak hastalığın kronikleşmesinin gelişiminde merkezi bir rol oynayabilir. İnterferon- γ geninin promotöründeki metilasyon derecesi, T yardımcı tip 1 (TH1) soyuna bağlılığın bir belirteci olarak tanımlanmıştır (Fitzpatrick, ve ark., 1999). Dolayısıyla, immün yanıt özgü bir hücre türünde, epigenetik değişiklikler önemli hücre kaderi “kararlarını” belirleyebilir ve bu durum muhtemelen hastalık üzerinde etkili olabilir. Bu bulgular göz önüne alındığında, epigenetik imzalar belirli prenatal çevreler için biyobelirteçler olarak hizmet edebilirken, GWAS çalışmaları biyolojik olarak önemli değişiklikleri belirleyebilir (Janson, ve ark., 2011; Laird, PW, 2010).

Ancak yukarıda belirtilen hedeflere ulaşmak için, olumsuz olaylar veya çevresel maruziyetlerle ilişkili prenatal dönemde indüklenen epigenetik imzaların güvenilir bir kataloğunun elde edilmesi gerekmektedir.

Çevresel etkinin nasıl örnekleneceğini belirlemek, gen-çevre etkileşimleri araştırmalarının karşılaştığı en büyük zorluklardan biridir. Ayrıca, bu imzaların hastalığın patogenezi ile nedensel bir ilişkisi olduğuna dair sağlam kanıtlar elde etmek de önemli olacaktır. Genomik analizlerde olduğu gibi, epigenetik ilişkilerin genel bir özetini elde etmek, hastalık fenotipi hakkında daha ayrıntılı bilgi, özellikle başlangıçtan kronikliğe kadar olan zamansal değişimleri içeren veriler gerektirecektir.

Kronik inflamatuvar hastalığın altında yatan hücresel mekanizmalar üzerine yapılan araştırmaların ana odak noktalarından biri, doku-çevre arayüzüdür (Nathan and Ding, 2010). Özellikle bağırsak ve solunum yollarını kaplayan mukozada, konak savunması ile kontrolsüz ve çözilemeyen inflamasyon arasında hassas bir dengenin sağlanması gerekmektedir. Bu alanda önemli ilerlemelerden biri, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (IBD) patogenezinde endoplazmik retikulum stresi, otofaji ve mikrobiyal algılamının rolünün anlaşılmasıdır (Kaser, ve ark., 2010). Katlanmamış protein yanıtı (unfolded protein response), endoplazmik retikulumdan çekirdeğe uzanan ve katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlerin neden olduğu stresi hücreden uzaklaştırmayı hedefleyen bir yoldur.

Farelerde bu yola müdahale edilmesi (örneğin, transkripsiyon faktörü Xbp1'i kodlayan genin devre dışı bırakılması) IBD benzeri bir fenotiple sonuçlanır (Kaser, ve ark., 2008). Daha ayrıntılı analizler, bağırsak epitelinin Paneth hücrelerinden ve daha az ölçüde de goblet hücrelerinden yoksun olduğunu göstermiştir. Bunlar en

fazla salgı yapan hücre tipleridir ve bu nedenle endoplazmik retikulum stresine en duyarlı olanlardır. Paneth hücrelerinin biyolojik işlevlerinden biri antimikrobiyal peptitler salgılamaktır. Dolayısıyla, Paneth hücrelerinde endoplazmik retikulum stresi kontrol edilemediğinde, bu hücreler çevrelerine uygun şekilde yanıt veremez veya mikrobiyal ortamı yönetme rollerini yerine getiremezler. Toll-like reseptörler 2 ve 4 aracılığıyla Xbp1 aktivasyonu, endoplazmik retikulum stresi ile mikrobiyal algılama arasındaki sinyalleme birbirene bağlar; bu da hücresel stres mekanizmalarının bağırsak inflamasyonunda rol oynadığı fikrini destekler (Garrett, ve ark., 2010; Martinon, ve ark., 2010).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları için birçok genetik risk faktörü Paneth hücresinde birleşmektedir. İlginç bir şekilde, bu tür risk alellerinden biri olan *Atg16l1*, otofaji sürecinde rol oynayan ve Crohn hastalığıyla ilişkili bir molekül kodlamaktadır. Ancak bu hastalık fenotipinin ifade edilmesi için çevresel bir tetikleyici gereklidir (Cadwell, ve ark., 2010). Duyarlı hücreler norovirüsle enfekte olduğunda bu hücreler anormal ve hiperinflamatuvar hale gelirler, ancak bu durum kronik bir inflamasyona dönüşmez. Bu durum, hastalığın başlaması ve kronik inflamatuvar bir fenotipe ilerlemesi için en az iki gen-çevre etkileşiminin gerekli olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak, beslenme faktörleri de hastalık riskini etkileyebilir. Örneğin, deneysel ileitte, lüминаl demir bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu durumda, demirin hedef aldığı mekanizmalar, epiteldeki endoplazmik retikulum stres mekanizmaları ve mikrobiyal çevredir. Lüминаl demir, mikrobiyal homeostazdaki değişiklikler

yoluyla epitel hücrelerinde stresle ilişkili apoptozu doğrudan tetikleyebilir. Bu durum, endoplazmik retikulum stresi ve mikrobiyal kompozisyonun inflamasyon gelişimiyle bağlantılı olduğunu göstermektedir (Werner, ve ark., 2011).

Transkripsiyon faktörü NF-kB, geniş bir yelpazedeki hastalık süreçleriyle ilişkilidir (Pasparakis, M., 2009). Farelerin bağırsak epitelinde NF-kB'nin dokuya özgü aktivasyonu spontan kolite yol açmaktadır (Nenci, ve ark., 2007). Ancak, bu genetik etkinin bağırsak mikrobiyotasıyla bağımlı olduğu gözlemlenmiştir, çünkü steril koşullarda yetiştirilen fareler sağlıklı kalmaktadır. Bu durum, hastalık fenotipinin ifadesinin, büyük olasılıkla bağırsak epitelinin mikrobiyal çevreye yanıtını içeren gen-çevre etkileşimleri tarafından belirlendiğini ortaya koymaktadır.

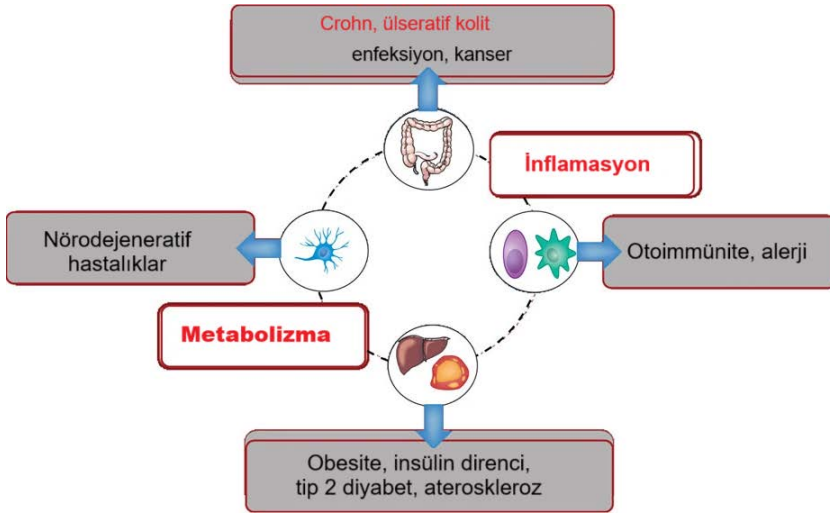
Deneyssel ve klinik kanıtlar, inflamasyonun veya çeşitli dokulardaki inflamatuvar sinyal yanıtının, obeziteyle ilişkili insülin direnci, glukoz intoleransı ve endotelial disfonksiyon gibi değişimlerin gelişimiyle bağlantılı olduğunu açıkça göstermiştir (Hotamisligil and Erbay, 2008). Bazı yağ asitleri, doğal immün sisteminin patern-tanım reseptörleri aracılığıyla inflamatuvar yolları doğrudan aktive eder ve bu duruma paralel olarak, Toll-like reseptör 4 eksikliği olan farelerin, sistemik lipid infüzyonunun insülin sinyalini baskılamasına karşı büyük ölçüde korunduğu görülmüştür (Shi, ve ark., 2006). Ayrıca, endoplazmik retikulum stresiyle ilişkili mekanizmalar, inflamasyon ile insülin direnci ve glukoz intoleransının gelişimi arasında mekanik bir bağlantı olarak öne çıkmakta ve metabolik hastalıklar ile immün aracılı hastalıkların

ortak hücrel mekanizmalar paylaştığını göstermektedir (Nakamura, ve ark., 2010).

3. KRONİK İNFLAMATUAR HASTALIKLAR İÇİN EKSTRİNSİK MEKANİZMALAR

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD), tip 1 diyabet ve astım gibi inflamatuvar hastalıkların prevalansı keskin bir şekilde artmıştır ve bu hastalıkların yayılımı, beslenme, hijyen ve çevresel mikrobiyal bileşenlere maruziyet gibi yaşam tarzı faktörlerini takip ediyor gibi görünmektedir (Şekil 2). Ekzojen değişkenler, kronik inflamatuvar bozuklukların intrinsik mekanizmaları üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir (Ehlers and Kaufmann, 2010). Örneğin, tip 1 diyabetin obez olmayan diyabetik fare (NOD) modelinde, belirli patojen içermeyen koşullar altında yetiştirildiklerinde diyabetin kümülatif insidansı dişi farelerde erkek farelere göre daha yüksektir (Wen, ve ark., 2008). Ancak, NOD fareler tamamen germ içermeyen koşullarda yetiştirildiğinde, bu cinsiyet farkı ortadan kalkmaktadır. Dahası, germ içermeyen koşullarda yetiştirilen NOD farelerde, tek bir kommensal bakteri türüne erken maruz kalma, tip 1 diyabete karşı koruma sağlamaktadır. Bu durum, mikrobiota maruziyetindeki farklılıkların, patolojik bir fenotipin ortaya çıkışını belirleyen cinsiyet gibi intrinsik faktörlerle etkileşimlerini değiştirdiğini göstermektedir. Benzer kanıtlar, IBD ile ilişkili hayvan modellerinden elde edilmiş olup, hastalığın başlamasının kommensallerin varlığına bağlı olduğunu göstermektedir (sartor, RB., 2008). İlginç bir şekilde, bağırsak mikrobiyotasının hastalık gelişimi üzerindeki

etkisi tek yönlü değildir; bağışıklık sistemi ve mikrobiyom arasında, bağırsak homeostazının korunmasında karşılıklı bir iletişim olduğu tespit edilmiştir (Slack, ve ark., 2009). NOD farelerinin mikrobiyomunun diyabete dirençli farelerde (NOR) bulunandan farklı olduğu gösterilmiştir (Neu, ve ark., 2010). Bu genotip farklılıklarının mikrobiyal ortamı tam olarak nasıl etkilediği henüz belirlenmemiştir, ancak Toll-like reseptör 5 eksikliği olan farelerde metabolik sendrom gelişimi için benzer bulgular bildirilmiştir (Vijay-Kumar, ve ark., 2010). Genetik konak faktörlerine bağlı olarak değişkenlik gösterdiği anlaşıldığından, bağırsak mikrobiyotası için “komensal” ve “fakültatif patojenik” mikroorganizmaların yeni bir sınıflandırmasının yapılması gerekmektedir.



Şekil 2. Hastalığın başlaması ve/veya devam etmesinde temel etken olarak çeşitli hedef organlarda inflamatuvar süreçlerle seyreden metabolik ve immün aracılı patolojiler (Renz, ve ark., 2011). Ekstrinsik ve intrinsik olaylar (kırmızı) hastalığın (siyah) ortaya çıkmasına yol açar.

Dizileme teknolojileri, gen-çevre etkileşimlerine yönelik araştırmalarda yeni bir çıkış açmıştır; özellikle, vücut yüzeylelerinde yaşayan mikrobiyotanın kronik hastalıkları teşvik etme ve bunlara karşı koruma sağlama konusundaki rolü üzerinde durulmaktadır. MetaHIT Konsorsiyumu gibi işbirlikçi ağlar tarafından oluşturulan insan bağırsak mikrobiyomu için referans gen setleri, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) ve obezite gibi hastalıklarla bireysel bakteri türleri arasındaki ilişkileri belirlemek için hâlihazırda kullanılmaktadır (Qin, ve ark., 2010). Ancak geleceğe bakıldığında, birçok zorluğun üstesinden gelinmesi gerektiği açıktır. Organa özgü çekirdek mikrobiyomların (örneğin, solunum ve gastrointestinal yollar) tanımlanması ve hastalıkla ilgili değişikliklerin belirlenmesi, doğal mikrobiyal ekosistem açısından terapötik seçeneklerinin ele alınması için hayati görünmektedir. Ayrıca, mukozal kommensallerin büyük bir kısmının kültüre edilememesi durumunda işlevselliğin belirlenmesi ve hayvan modellerinde nedenselliğin mekanik olarak ortaya konması gibi konular da kritik önem taşımaktadır. Mikroorganizma-konak etkileşimlerini normal ve hassas genetik altyapılarda anlamaya yönelik gelecekteki çalışmalarda, gnotobiyoloji (germden arındırılmış veya spesifik mikroorganizmalarla inoküle edilmiş organizmaların çalışılması) dâhil olmak üzere hastalıkla ilgili tanımlanmış mikrobiyal ekosistemlerin kullanımı gerekli hale gelecektir. Ayrıca, bu tür çalışmalar için gerekli biyoinformatik analizler, genom çapında veri analizleri kadar karmaşık olacaktır.

Solunum yolunun büyük ölçüde steril bir vücut bölgesi olduğuna dair yaygın algıya rağmen, solunum

yolları (akciğerler dâhil) üzerinde yapılan mikrobiyal örnekleme, buradaki bakteri sayısının üst bağırsak bölgesiyle benzer olduğunu göstermiştir. En yaygın türler, solunum yolunun anatomik seviyesine (örneğin, orofarinks ve akciğerlerin üst lobları) bağlı olarak farklılık göstermektedir. Sağlıklı bireylerin solunum yolundaki mikrobiyota ile astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) gibi solunum yolu inflamatuvar bozukluklara sahip hastaların mikrobiyotası karşılaştırıldığında, hem yetişkinler hem de çocuklar için belirgin farklılıklar gözlemlenmiştir. Örneğin, solunum yolu hastalığı olan kişilerde, sağlıklı bireylere göre daha fazla bilinen solunum patojeni bulunmuştur. Buna karşılık, anaerobik türler sağlıklı solunum yollarında çok daha yaygın görünmektedir (Renz, ve ark., 2011).

İlginç bir şekilde, insan bağırsakları, deri ve vajina gibi konağa özgü mikrobiyal topluluklar, karasal veya deniz ortamlarından alınan örneklerle kıyasla çok daha güçlü filogenetik kümelenme göstermektedir (Costello, ve ark., 2009). Bu durum, vücudun her bir bölgesinin, görünüşte daha filogenetik olarak homojen bir çevreden hangi bakterilerin seçildiğini belirleyen kendine özgü bir ekolojik niş temsil ettiğini göstermektedir. İnsan mikrobiyomunun ayrıntılı mekânsal tanımını elde etmek, gelecekteki araştırmalar için önemli bir zorluk olarak görülmektedir. Bununla birlikte, erken yaşamda mikrobiyal maruziyetin kronik hastalık riskine olan etkisini anlamada önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Hayvanlarla birlikte çiftliklerde yaşayan ailelerde doğan çocukların alerji ve astım riski çok daha düşüktür ve bu etkinin, maruz kaldıkları çevresel mikroorganizmaların ve yem

bileşenlerinin çeşitliliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Von Mutius and Vercelli, 2010). İlginç bir şekilde, bu koruma doğum öncesinde başlamaktadır; anne adaylarının birden fazla çiftlik hayvanı türüne maruz kalmasının kümülatif bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. Doğum öncesi mikrobiyal maruziyetin etkisini incelemek için bir doğum kohortu (EFRAIM kohortu) üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Çevresel maruziyetin değerlendirilmesi, etkilerin ölçülebilirliği ile sınırlıdır. Değişkenlerin daha ayrıntılı bir şekilde belirlenmesi için doğrulanmış yöntemlerin eksikliği oldukça fazladır. İnsan bağırsak mikrobiyomunun dizilenmesi, mikrobiyom-genişlikte ilişki çalışmaları için umut vaat etse de, çevrenin bütünüyle ilgili böyle bir yaklaşım mümkün değildir. Beslenme gibi görünüşte basit bir alanda bile, bireysel gıda tüketimine ilişkin doğru ve güvenilir bilgi elde etmenin zor olduğu tecrübelerle kanıtlanmıştır. Bu nedenle, çevrenin doğru şekilde örneklenmesi için paradigmlar geliştirmek gereklidir. Hangi çevresel faktörlerin örneklenmesi gerektiğini, bunun ne zaman ve nasıl yapılacağını belirlemek için çaba sarf edilmelidir.

Genetik ve epigenetik verilerin çevresel ve biyolojik örneklerin dikkatli bir şekilde toplanmasıyla birleştirilmesi, iyi tasarlanmış kohort çalışmaları aracılığıyla hastalığın intrinsik ve ekstrinsik mekanizmaları arasındaki ilişki hakkında önemli ipuçları sağlayabilir. Ancak, bu tür yaklaşımları genişleterek içine gömülü bir mekanistik bileşen eklenmesi gerekmektedir. Örnekler ve veriler elde edildikçe, deneysel araştırma gruplarıyla yakın iş birliği

yapılması, epidemiyolojik çalışmaların açık fikirli yaklaşımını korurken hipotezlerin daha erken bir aşamada test edilmesine olanak tanıyabilir.

4. TEDAVİ VE ÖNLEME

Kronik enflamatuvar hastalıkların temelindeki intrinsik ve ekstrinsik mekanizmalar hakkında ortaya çıkan bilgiler, insan ve hayvan sağlığına fayda sağlayacak şekilde kullanılmalıdır. Bu durum büyük bir zorluk teşkil etse de, çevresel etkilerin hastalık kronikliğine geçişi belirlemesine dair içgörüler, yeni terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olacaktır. Ayrıca, yaşamın ilerleyen dönemlerinde kronik inflamatuvar hastalığa neden olan veya bu hastalığa karşı koruma sağlayan ekstrinsik değişkenlerin tanımlanması, önlemeye yönelik gerçekçi umutlar sunabilir.

Araştırma ve klinik gelişim arasında birçok hastalık alanında bir bilgi boşluğu olduğu tespit edilmiştir. Örneğin, Crohn hastalığında birçok ilaç geliştirme, patogeneizde merkezi bir rolü olduğu düşünülen TH1 aracılı bağışıklığı hedef almıştır. Ancak, bağırsaktaki Nod2 patojen reseptörünün rolünün netleşmesi, doğuştan gelen bakteriyel bileşenlerin tanınması ve işlenmesindeki bozuklukların önemini vurgulamış ve bunun Crohn hastalığını nasıl etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca, yardımcı T hücrelerinin TH17 alt kümesi, Crohn hastalığındaki inflamasyonun önemli bir aracı olarak tanımlanmıştır. TH17 hücrelerinin gelişimi, hem genetik varyantlar hem de bakterilerden türeyen tetikleyicilerle ilişkilidir (Brand S., 2009). Bu durum, araştırmaların klinik

gelişime çevrilmesinin daha verimli hale getirilmesi gerektiğini göstermektedir (Xavier and Podolsky, 2007).

Hedeflerin tanımlanması ve geliştirilmesi, mevcut hastalık fenotipleri ve bireysel duyarlılıkla ilgili bilgilerin, tek bir etkili farmakolojik hedef arayışını destekleyip desteklemediği sorusunu gündeme getirmektedir (Barnes PJ, 2010). Bunun bir örneği, astım tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesidir. İnterlökin 13 (IL-13), TH2 farklılaşmasını, hava yolu inflamasyonunu ve aşırı duyarlılığı etkileyebilme yeteneği temelinde astımda önemli bir terapötik hedef olarak tanımlanmıştır. IL-13'ün önemi, alerjen kaynaklı TH2 aracılı hava yolu inflamasyonu ve yeniden şekillenme modelleriyle yapılan çeşitli yaklaşımlarla gösterilmiştir. Ancak, insanlarda yapılan klinik denemelerin sonuçları hayal kırıklığı yaratmıştır. Daha ileri alt grup analizleri, IL-13 hedeflerinin up-regüle edildiği, daha fazla bronşiyal aşırı duyarlılık gösteren ve kortikosteroid tedavisine iyi yanıt veren “TH2-yüksek” yanıt verenler ile “TH2-düşük” bireyler dahil olmak üzere astımın birkaç ana alt fenotipini ortaya koymuştur. Bu veriler, hedefe duyarlı hasta alt gruplarını tanımlamak için hücresel ve moleküler karakterizasyon ile fenotiplerin belirlenmesinin gerekli olduğunu göstermektedir (Schachter and Neuman, 2009).

Gelecekte, hastalık sınıflandırmasındaki fenotip çeşitliliği hakkında çok daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulacaktır. Bu, iyi tanımlanmış hasta gruplarının “derin fenotipleme” ile sağlanacaktır. Buna paralel olarak, terapötik müdahalelere uygun hücresel ve moleküler sinyal kaskadlarını belirlemek için kullanılan deneysel

modeller, hastalık fenotipini yeterince yansıtmalıdır. Bu nedenle, hem hasta seçimi kriterleri hem de hayvan modeli tercihleri, kronik inflamatuvar hastalıkların daha iyi sınıflandırılmasına bağlı olacaktır (Holgate, ST, 2010).

Probiyotikler, sağlığı destekleyici etkileri olduğu düşünülen canlı bakteri suşlarıdır ve kronik inflamatuvar hastalıkların önlenmesinde potansiyel bir yöntem olarak büyük ilgi görmektedir. Ancak, bazı bağırsak enfeksiyonlarının tedavisinde probiyotiklerin etkinliğini destekleyen önemli veriler bulunmasına rağmen, alerjiler gibi kronik inflamatuvar hastalıkların önlenmesinde probiyotiklerin etkinliğine ilişkin kanıtlar tutarsızdır (Johannsen, and Prescott, 2009; Kopp and Salfeld, 2009). Yeni astım tedavilerine yönelik klinik çalışmalarla benzer şekilde, doğru biyolojik değişkenlerin tanımlanması burada da önemli bir zorluk teşkil edebilir. Ayrıca, aynı türden dahi olsa, her probiyotik suşunun benzersiz olduğu artık iyi anlaşılmıştır; oysa şu ana kadar elde edilen sonuçların çoğu farklı suşlarla gerçekleştirilmiştir. Günümüzde belirgin sağlık yararları kanıtlanmadan pazarlanan birçok bakteri bulunmaktadır. Yeni düzenlemelerin bu tür etkilerin yanı sıra probiyotik suşlarının güvenliğinin de kanıtlanmasını gerektirmesi umut edilmektedir. En büyük zorluklardan biri, hastalıkla ilişkili olarak konak mikrobiyotasındaki değişiklikleri tanımlamaktır. Farklı bakteri suşları ile bunların bağırsak epiteliyle etkileşimleri arasındaki ilişki bu bağlamda önemlidir (Salminen, ve ark., 1998). Başka bir yaklaşım ise genetik olarak mühendislik yapılmış probiyotiklerin geliştirilmesidir; örneğin, tolerojenik sitokin IL-10'u eksprese eden genetik olarak değiştirilmiş *Lactococcus lactis*

gibi. Farelerde ülseratif kolit modellerinde bu yöntemle süregelen inflamasyonun baskılandığı gösterilmiştir. Diğer bir potansiyel tedavi hedefi tip 1 diyabettir. NOD farelerinde yeni başlayan diyabet üzerinde yapılan çalışmalar, bu rekombinant mikrobiyal süşun proinsülin ile kombinasyonunun, tedavide kullanılan CD3 antikoru dozunu etkili bir şekilde azalttığını ve bu antikora bağlı potansiyel toksisiteyi sınırladığını göstermektedir (Rottiers, ve ark., 2009). Bir diğer zorluk ise tutarlı dozlamadır. Hem genetik olarak değiştirilmiş hem de doğal olarak oluşan probiyotiklerin yaşam kabiliyetini ve dolayısıyla doz kontrolünü belirleyen biyolojik değişkenlerin tanımlanması için dikkatlice kontrol edilen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Emzirme, yavruların hücresel ve moleküler homeostazını anne ortamı aracılığıyla düzenlemenin doğal bir yoludur. Pasif koruma sağlamanın ötesinde, bağışıklık ve metabolik olgunlaşmayı doğrudan etkileyen birçok hücresel ve moleküler bileşen tanımlanmıştır. Emzirmenin yaşamın ilerleyen dönemlerinde daha düşük obezite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Obezite riski, emzirme süresinin yaklaşık 7 aya kadar uzamasıyla azalmaya devam eder. Emzirme ayrıca daha yavaş kilo alımı ile ilişkilidir. Buna karşılık, hızlı kilo alımı, okul çağında ve yetişkinlikte obezite riskini 2-3 kat artırmaktadır. Bu koruyucu etkinin, muhtemelen anneden bakteri transferi ile etkilenebilen bağırsak mikrobiyota profiliyle bağlantılı olduğuna dair bulgular mevcuttur. Ayrıca, bebeklere verilen probiyotiklerin obezite gelişimini önleyici etkisi olabileceği saptanmıştır. Mikrobiyotanın yanı sıra, protein alımı da önemli bir rol oynayabilir, çünkü formül mama ile

beslenen bebeklerin protein alımı, anne sütüyle beslenen bebeklere göre çok daha yüksektir. Hayatın ilk 12 ayında daha düşük protein alımı, 24 aylık takip süresinde daha düşük vücut kitle indeksi ile anlamlı bir şekilde ilişkilidir. Bu, anne sütünün besin bileşiminin önemini vurgulayan önemli bir örnektir (Renz, ve ark., 2011; Koletzko, ve ark., 2009).

5. SONUÇ

Gelecekteki araştırmalar, diyet değişikliklerinin obeziteyle ilişkili tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve TH2 aracılı alerji gibi hastalıkların gelişim riskini doğrudan veya dolaylı olarak ne ölçüde etkileyebileceğini belirleyecektir. Beslenme ve çevresel değişkenlerin bağışsık mikrobiyotası ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak önem taşıyacaktır. Ayrıca, genetik yatkınlığın rolü dikkate alındığında, bu hastalık alanlarında yapılacak spesifik müdahalelerden kimlerin fayda göreceğini belirlemek kritik olacaktır. Genom ve metagenom çapında ilişki çalışmalarıyla karakterize edilen hipotez üreten araştırmalar, doğrulanması gereken büyük miktarda veri ortaya çıkarmaktadır. Bu doğrulama, yukarıda belirtilen hastalık gelişiminin intrinsik ve ekstrinsik mekanizmalarını dikkate alan deneysel hayvan modelleri ile yapılmalıdır. Bu, intrinsik ve ekstrinsik hastalık değiştiricilerinin çeşitli modüllerinin bir araya getirilmesiyle iyi tanımlanmış (alt)fenotiplerin oluşturulması yoluyla gerçekleştirilebilir. Bu yaklaşım "sentetik makrobiyoloji" olarak adlandırılabilir.

Gelecekteki temel zorluk, bu yaklaşımlardan maksimum fayda sağlamak ve etkili tedavi ve önleme stratejilerinin belirlenme olasılığını artırmaktır. Bunun için, doğru hastalık hedeflerinin en uygun modelde analiz edildiği ve potansiyel tedavilerin klinik deneyler aracılığıyla doğru hastalarda test edildiği tarafsız, yüksek verimli translasyonel araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Barnes, P. J. (2010). New therapies for asthma: is there any progress?. *Trends in pharmacological sciences*, 31(7), 335-343.
- Bell, J. T., Timpson, N. J., Rayner, N. W., Zeggini, E., Frayling, T. M., Hattersley, A. T., Morris, A. P., & McCarthy, M. I. (2011). Genome-wide association scan allowing for epistasis in type 2 diabetes. *Annals of human genetics*, 75(1), 10-19. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2010.00629.x>
- Belsky, D. W., Moffitt, T. E., Houts, R., Bennett, G. G., Biddle, A. K., Blumenthal, J. A., Evans, J. P., Harrington, H., Sugden, K., Williams, B., Poulton, R., & Caspi, A. (2012). Polygenic risk, rapid childhood growth, and the development of obesity: evidence from a 4-decade longitudinal study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(6), 515-521. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.131>
- Board on Population Health, Public Health Practice, Committee on Living Well with Chronic Disease, Public Health Action to Reduce Disability, Improve Functioning, & Quality of Life. (2011). *Living well with chronic illness: a call for public health action*. National Academies Press.
- Brand, S. (2009). Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*, 58(8), 1152-1167.

- Budarf, M. L., Labbé, C., David, G., & Rioux, J. D. (2009). GWA studies: rewriting the story of IBD. *Trends in genetics* : *TIG*, 25(3), 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2009.01.001>
- Cadwell, K., Patel, K. K., Maloney, N. S., Liu, T. C., Ng, A. C., Storer, C. E., ... & Virgin, H. W. (2010). Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene *Atg16L1* phenotypes in intestine. *Cell*, 141(7), 1135-1145.
- Carlsson, S., Ahlbom, A., Lichtenstein, P., & Andersson, T. (2013). Shared genetic influence of BMI, physical activity and type 2 diabetes: a twin study. *Diabetologia*, 56(5), 1031-1035. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2859-3>
- Costello, E. K., Lauber, C. L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J. I., & Knight, R. (2009). Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *science*, 326(5960), 1694-1697.
- Domingue, B. W., Belsky, D. W., Harris, K. M., Smolen, A., McQueen, M. B., & Boardman, J. D. (2014). Polygenic risk predicts obesity in both white and black young adults. *PloS one*, 9(7), e101596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101596>
- Ehlers, S., & Kaufmann, S. H. (2010). Infection, inflammation, and chronic diseases: consequences of a modern lifestyle. *Trends in immunology*, 31(5), 184-190.
- Evans, A., Van Baal, G. C., McCarron, P., DeLange, M., Soerensen, T. I., De Geus, E. J., Kyvik, K., Pedersen,

- N. L., Spector, T. D., Andrew, T., Patterson, C., Whitfield, J. B., Zhu, G., Martin, N. G., Kaprio, J., & Boomsma, D. I. (2003). The genetics of coronary heart disease: the contribution of twin studies. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies*, 6(5), 432-441.
<https://doi.org/10.1375/136905203770326439>
- Fitzpatrick, D. R., Shirley, K. M., & Kelso, A. (1999). Cutting edge: stable epigenetic inheritance of regional IFN-gamma promoter demethylation in CD44highCD8+ T lymphocytes. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 162(9), 5053-5057.
- Foebel, A. D., & Pedersen, N. L. (2016). Genetic Influences on Functional Capacities in Aging. *The Gerontologist*, 56 Suppl 2, S218-S229.
<https://doi.org/10.1093/geront/gnw006>
- Garrett, W. S., Gordon, J. I., & Glimcher, L. H. (2010). Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell*, 140(6), 859-870.
- Gatz, M., Reynolds, C. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J. A., Berg, S., Fiske, A., & Pedersen, N. L. (2006). Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of general psychiatry*, 63(2), 168-174.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.168>
- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., Slagboom, P. E., & Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in

humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105 (44), 17046-17049.

Hill, W. D., Hagenaars, S. P., Marioni, R. E., Harris, S. E., Liewald, D. C. M., Davies, G., Okbay, A., McIntosh, A. M., Gale, C. R., & Deary, I. J. (2016). Molecular Genetic Contributions to Social Deprivation and Household Income in UK Biobank. *Current biology : CB*, 26(22), 3083-3089.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.09.035>

Holgate, S. T. (2010). A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction. *Discovery medicine*, 9(48), 439-447.

Hotamisligil, G. S., & Erbay, E. (2008). Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature Reviews Immunology*, 8(12), 923-934.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0806560105>

Huehn, J., Polansky, J. K., & Hamann, A. (2009). Epigenetic control of FOXP3 expression: the key to a stable regulatory T-cell lineage? *Nature reviews. Immunology*, 9(2), 83-89.
<https://doi.org/10.1038/nri2474>

Janson, P. C., Linton, L. B., Bergman, E. A., Marits, P., Eberhardson, M., Piehl, F., Malmström, V., & Winqvist, O. (2011). Profiling of CD4+ T cells with epigenetic immune lineage analysis. *Journal of immunology (Baltimore, Md.:1950)*, 186(1), 92-102.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000960>

- Johannsen, H., & Prescott, S. L. (2009). Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they? *Clinical & Experimental Allergy*, 39(12), 1801-1814.
- Kaser, A., Lee, A. H., Franke, A., Glickman, J. N., Zeissig, S., Tilg, H., & Blumberg, R. S. (2008). XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell*, 134(5), 743-756.
- Kaser, A., Zeissig, S., & Blumberg, R. S. (2010). Inflammatory bowel disease. *Annual review of immunology*, 28, 573-621.
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101225>
- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., & Pedersen, N. L. (2006). A Swedish national twin study of lifetime major depression. *The American journal of psychiatry*, 163(1), 109-114.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.109>
- Koletzko, B., Von Kries, R., Closa, R., Escribano, J., Scaglioni, S., Giovannini, M., ... & Grote, V. (2009). Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*, 89(6), 1836-1845.
- Kopp, M. V., & Salfeld, P. (2009). Probiotics and prevention of allergic disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 12(3), 298-303.

- Krapohl, E., Euesden, J., Zabaneh, D., Pingault, J. B., Rimfeld, K., von Stumm, S., Dale, P. S., Breen, G., O'Reilly, P. F., & Plomin, R. (2016). Phenome-wide analysis of genome-wide polygenic scores. *Molecular psychiatry*, 21(9), 1188–1193.
<https://doi.org/10.1038/mp.2015.126>
- Laird P. W. (2010). Principles and challenges of genomewide DNA methylation analysis. *Nature reviews. Genetics*, 11(3), 191–203.
<https://doi.org/10.1038/nrg2732>
- MacGregor, A. J., Snieder, H., Rigby, A. S., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Aho, K., & Silman, A. J. (2000). Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis and rheumatism*, 43(1), 30–37.
[https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1<30::AID-ANR5>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1<30::AID-ANR5>3.0.CO;2-B)
- Maes, H. H., Neale, M. C., & Eaves, L. J. (1997). Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behavior genetics*, 27(4), 325–351.
<https://doi.org/10.1023/a:1025635913927>
- Martinon, F., Chen, X., Lee, A. H., & Glimcher, L. H. (2010). TLR activation of the transcription factor XBP1 regulates innate immune responses in macrophages. *Nature immunology*, 11(5), 411–418.
- McCarthy M. I. (2010). Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *The New England journal of medicine*, 363(24), 2339–2350.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra0906948>

- Nakamura, T., Furuhashi, M., Li, P., Cao, H., Tuncman, G., Sonenberg, N., ... & Hotamisligil, G. S. (2010). Double-stranded RNA-dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis. *Cell*, 140(3), 338-348.
- Nathan, C., & Ding, A. (2010). Nonresolving inflammation. *Cell*, 140(6), 871-882.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>
- Nenci, A., Becker, C., Wullaert, A., Gareus, R., Van Loo, G., Danese, S., ... & Pasparakis, M. (2007). Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature*, 446(7135), 557-561.
- Neu, J., Lorca, G., Kingma, S. D., & Triplett, E. W. (2010). The intestinal microbiome: relationship to type 1 diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 39(3), 563.
- Okbay, A., Beauchamp, J. P., Fontana, M. A., Lee, J. J., Pers, T. H., Rietveld, C. A., Turley, P., Chen, G. B., Emilsson, V., Meddens, S. F., Oskarsson, S., Pickrell, J. K., Thom, K., Timshel, P., de Vlaming, R., Abdellaoui, A., Ahluwalia, T. S., Bacelis, J., Baumbach, C., Bjornsdottir, G., ... Benjamin, D. J. (2016). Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Nature*, 533(7604), 539-542.
<https://doi.org/10.1038/nature17671>
- O'Rahilly S. (2009). Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature*, 462(7271), 307-314.
<https://doi.org/10.1038/nature08532>

- Pasparakis, M. (2009). Regulation of tissue homeostasis by NF- κ B signalling: implications for inflammatory diseases. *Nature Reviews Immunology*, 9(11), 778-788.
- Plomin, R., Haworth, C. M., & Davis, O. S. (2009). Common disorders are quantitative traits. *Nature reviews. Genetics*, 10(12), 872-878.
<https://doi.org/10.1038/nrg2670>
- Portela, A., & Esteller, M. (2010). Epigenetic modifications and human disease. *Nature biotechnology*, 28(10), 1057-1068. <https://doi.org/10.1038/nbt.1685>
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., & Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748-752.
<https://doi.org/10.1038/nature08185>
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... & Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *nature*, 464(7285), 59-65.
- Renz, H., von Mutius, E., Brandtzaeg, P., Cookson, W. O., Autenrieth, I. B., & Haller, D. (2011). Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. *Nature immunology*, 12(4), 273-277.
<https://doi.org/10.1038/ni0411-273>
- Rottiers, P., De Smedt, T., & Steidler, L. (2009). Modulation of gut-associated lymphoid tissue functions with genetically modified *Lactococcus lactis*. *International reviews of immunology*, 28(6), 465-486.

- Rowe JW, Kahn RL.. Successful aging: the MacArthur foundation study. New York: Pantheon; 1998.
- Salminen, S., Bouley, C., Boutron, M. C., Cummings, J. H., Franck, A., Gibson, G. R., ... & Rowland, I. (1998). Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *British journal of nutrition*, 80(S1), S147-S171.
- Sartor, R. B. (2008). Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 134(2), 577-594.
- Slack, E., Hapfelmeier, S., Stecher, B., Velykoredko, Y., Stoel, M., Lawson, M. A., ... & Macpherson, A. J. (2009). Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. *Science*, 325(5940), 617-620.
- Schachter, E. N., & Neuman, T. (2009). The use of monoclonal antibodies and related agents in the treatment of respiratory disease. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*, 45(7), 533-548.
- Shi, H., Kokoeva, M. V., Inouye, K., Tzamelis, I., Yin, H., & Flier, J. S. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, 116(11), 3015-3025.
- Silventoinen, K., Rokholm, B., Kaprio, J., & Sørensen, T. I. (2010). The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *International journal of obesity* (2005), 34(1), 29-40.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2009.177>

- Slack, E., Hapfelmeier, S., Stecher, B., Velykoredko, Y., Stoel, M., Lawson, M. A., ... & Macpherson, A. J. (2009). Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. *Science*, 325(5940), 617-620.
- Todd J. A. (2010). Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*, 32(4), 457-467.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.04.001>
- Tyrrell, J., Jones, S. E., Beaumont, R., Astley, C. M., Lovell, R., Yaghootkar, H., Tuke, M., Ruth, K. S., Freathy, R. M., Hirschhorn, J. N., Wood, A. R., Murray, A., Weedon, M. N., & Frayling, T. M. (2016). Height, body mass index, and socioeconomic status: mendelian randomisation study in UK Biobank. *BMJ (Clinical research ed.)*, 352, i582.
<https://doi.org/10.1136/bmj.i582>
- Vijay-Kumar, M., Aitken, J. D., Carvalho, F. A., Cullender, T. C., Mwangi, S., Srinivasan, S., ... & Gewirtz, A. T. (2010). Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*, 328(5975), 228-231.
- Von Mutius, E., & Vercelli, D. (2010). Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology*, 10(12), 861-868.
- Ward, B. W., & Schiller, J. S. (2013). Prevalence of multiple chronic conditions among US adults: estimates from the National Health Interview Survey, 2010. *Preventing chronic disease*, 10, E65.
<https://doi.org/10.5888/pcd10.120203>

- Wehby, G. L., Domingue, B. W., Ullrich, F., & Wolinsky, F. D. (2017). Genetic Predisposition to Obesity and Medicare Expenditures. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 73(1), 66-72. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx062>
- Wen, L., Ley, R. E., Volchkov, P. Y., Stranges, P. B., Avanesyan, L., Stonebraker, A. C., ... & Chervonsky, A. V. (2008). Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature*, 455(7216), 1109-1113.
- Werner, T., Wagner, S. J., Martínez, I., Walter, J., Chang, J. S., Clavel, T., ... & Haller, D. (2011). Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut*, 60(3), 325-333.
- Wienke, A., Herskind, A. M., Christensen, K., Skytthe, A., & Yashin, A. I. (2005). The heritability of CHD mortality in danish twins after controlling for smoking and BMI. *Twin research and human genetics:the official journal of the International Society for Twin Studies*, 8(1),53-59. <https://doi.org/10.1375/1832427053435328>
- Willis-Owen, S. A., Cookson, W. O., & Moffatt, M. F. (2009). Genome-wide association studies in the genetics of asthma. *Current allergy and asthma reports*, 9(1), 3-9. <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0001-x>
- Wilson, C. B., Rowell, E., & Sekimata, M. (2009). Epigenetic control of T-helper-cell differentiation. *Nature reviews. Immunology*, 9(2), 91-105. <https://doi.org/10.1038/nri2487>

- Wray, N. R., Goddard, M. E., & Visscher, P. M. (2007). Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. *Genome research*, 17(10), 1520–1528.
<https://doi.org/10.1101/gr.6665407>
- Xavier, R. J., & Podolsky, D. (2007). Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448(7152), 427–434.
- Xavier, R. J., & Rioux, J. D. (2008). Genome-wide association studies: a new window into immune-mediated diseases. *Nature reviews. Immunology*, 8(8), 631–643.
<https://doi.org/10.1038/nri2361>
- Zdravkovic, S., Wienke, A., Pedersen, N. L., Marenberg, M. E., Yashin, A. I., & De Faire, U. (2002). Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *Journal of internal medicine*, 252(3), 247–254.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01029.x>
- Ziegler, A. G., & Nepom, G. T. (2010). Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity*, 32(4), 468–478.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.03.018>

KRONİK HASTALIKLARDA GENETİK DANIŞMANLIK VE ÖNEMİ

Zuhal ALTINTAŞ¹

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet, kronik akciğer hastalığı ve osteoporoz gibi yaygın kronik hastalıklar, çevresel maruziyetler, enfeksiyöz ajanlar ve diyet ve egzersiz gibi kültürel ve davranışsal faktörleri içeren genetik ve genetik olmayan faktörlerden kaynaklanır ve halk sağlığı üzerinde önemli etkileri olan yüksek prevalanslı hastalıklardır (Scheuner & Dhar, 2018). Genlerin kronik hastalık yatkınlığında rol oynadığı ve yaşlanmaya katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Dünya nüfusu yaşlandıkça, önde gelen ölüm nedenlerinden olan başta kanser ve kalp hastalığı gibi karmaşık kronik hastalıklardan ölüm oranı giderek artmaktadır. Kronik hastalıkların nedenlerine yönelik araştırmalarda, genetik faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Klinik ortamlarda genetik testlerle ilgili teknolojiye ilerlemeler, hem sitogenetik hem de moleküler genetik testler için son on yılda hızla artmaktadır. Bu nedenle, bu genetik testler ve genomik tıp, kesin tanının konulmasına yardımcı olacak önemli araçlardır (Yang ve ark., 2014).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., altintaszmerit@mersin.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9805-6624.

İnsan Genom Projesi, kalıtsal bozukluklardan sorumlu mutant alel/alelleri taşıyan bireylerin hastalık ortaya çıkmadan önce tespit edilmesi için yeni ufuklar açmıştır. Bu gelişmeler, insan kromozomlarındaki anormallikleri analiz ederek, hamileliğin ilk üç ayında (prenatal) belirli bozuklukları analiz etme olanakları sağlayarak ve yüksek riskli popülasyonlarda belirli hastalıklar için tarama programları başlatarak kalıtsal bozuklukları tanımlama olanaklarını genişletmiştir (Clarke, 1993). Günümüzde erişkin başlangıçlı yaygın hastalıkların Mendelien formları için genetik testler giderek daha fazla kullanılmaktadır. Genetik test sonuçları, yaygın hastalıkların teşhis, tedavi ve önleme yeteneğini geliştirerek sağlık sonuçlarını etkileme potansiyeline sahiptir (Ramos ve ark., 2014). Tıptaki tedavi, standart kılavuz tedavisinden daha spesifik ve etkili olan, en az yan etkiye sahip olan ve bireyler için gereksiz araştırmaları ve tedavileri önleyen hassas tıba dönüşmüştür (Ginsburg & Phillips, 2018). Hassas tıbbın amacı herkes için daha iyi sağlığı teşvik etmektir. Bu nedenle, klinik tanıma ve/veya spesifik genetik testler kullanarak doğru kesin tanıyı almak başlangıç noktasıdır.

Genetik bilginin genel amaçlı diğer tıbbi verilerden niteliksel olarak benzersiz olduğu ve bu nedenle benzersiz sosyal, psikolojik, yasal ve etik sorunları gündeme getirdiği görüşü yıllardır tartışılmaktadır (Witt & Witt, 2016).

Genetik bozuklukların veya kronik hastalıkların genetik bileşenlerinin teşhis edilmesi sürecinde çok sayıda genetik bilgi toplanır. Bunlar, genetik bozuklukları /

bileşenlerini kalıtsal olmayan tıbbi durumlardan belirgin şekilde ayıran kişisel, ailevi ve sosyal nitelikte ciddi sonuçlara neden olur (Bennett, 2010). Ailevi olması nedeniyle, genetik tanı birçok bireyin günlük yaşamını derinden etkileyebilir. Genetik danışmanlığın temel odağı, genetik rahatsızlıkları olan hastaları ve aileleri korumak ve insan genetiği alanının etik yönleriyle başa çıkmanın sağlık politikasını ve ilkelerini belirlemektir.

Doğru bir tanıya ulaşmak hayati önem taşır çünkü hastanın kalan yaşam süresinde önemli olumlu değişiklikler sağlayabilir Tanı sadece hastaların kendileri için değil, aynı semptomlara sahip olan aile üyeleri içinde önemlidir. Hastalığın bir tedavisi olmasa da, bazı durumlarda genetik danışmanlık ve uygun testler yoluyla hastalığın bir sonraki nesile aktarılmasını önleme fırsatı vardır. Bu nedenle genetik danışma biraz farklı bir hasta-doktor ilişkisidir. Genetik tarama ve genetik testin farklı amaç ve hedefleri olan iki farklı terim olduğu unutulmamalıdır. Etkilenen bireyler profesyonel tavsiye almak için genetik testten geçerler (tanı testi). Bununla birlikte, asemptomatik bireyler, herhangi bir mutasyonu ve potansiyel hastalık riskini belirlemek için genetik taramayı tercih edebilir. Bu amaçla, bazı kalıtsal genetik rahatsızlık için presemptomatik ve prediktif genetik testler kullanılmaktadır. Presemptomatik ve prediktif genetik test terimleri; doğumdan sonraki dönemde semptomların ortaya çıkmasından önce genetik bir mutasyonun tespit edilmesi sağlayan testleri ifade eder. Bazı durumlarda, bireyler ailelerinde birden fazla etkilenmiş birey olması nedeniyle belirli bir tanıya zaten aşinadır. Genetik danışmanlık, tam sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilir,

ailenin anlayışını geliştirebilir ve risk altındaki aile üyelerinin öngörücü test gibi alternatiflere sahip olmasına izin verebilir. Genel olarak, genetik danışmanlık somatik değişiklikler için değil, kalıtsal (germline) mutasyonlar için önerilir.

2. AMAÇLARINA GÖRE GENETİK TESTLER

2.1. Prediktif Genetik Test

Prediktif genetik test; hastalığa ait bulguları olamayan bir kişide gelecekteki hastalık riskini tahmin etmek için planlanan testlerdir (Evans ve ark., 2001). Kan sayımı veya görüntüleme çalışması gibi geleneksel bir tıbbi tanı testi, hastanın mevcut durumu hakkında bilgi sağlar. Prediktif genetik test; bize yalnızca gelişebilecek veya gelişmeyebilecek gelecekteki bir durum hakkında bilgi verir. Belirlenen risk, her zaman yalnızca belirli bir durumun gelişip gelişmeyeceği konusunda değil, aynı zamanda ne zaman ortaya çıkabileceği ve ne kadar şiddetli olacağı konusunda da önemli bir belirsizlik içerir (Burke, 1997a; Burke, 1997b).

Prediktif genetik testler genellikle daha fazla belirsizlik ögesi taşır: risk altında olan bireyler için mevcut müdahaleler genellikle test edilmez ve öneriler sonuçların gözlemlenmesinden ziyade varsayılan faydaya dayanabilir. Prediktif genetik testler genellikle aile üyeleri için doğrudan etkilere sahiptir.

Akrabalar için duyulan endişe, böyle bir teste girmek isteyen bir hasta için önemli bir motive edici faktör olabilir; böyle bir test yaptırmak isteyen bir hasta için

önemli bir motivasyon faktörü olabilir. Bununla birlikte, bazı aile üyeleri, genetik riskleri hakkında bilgi sahibi olmak istemedikleri için test yaptırmaya karşı çıkabilirler. Bu nedenle prediktif genetik testin faydası, kimin bakış açısının dikkate alındığına bağlı olacaktır (Evans ve ark., 2001). Multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2), *RET* proto-onkogenindeki mutasyonlardan kaynaklanan nadir görülen otozomal dominant bir hastalıktır ve tiroidin medüller karsinomu (MTC) gelişimi için yüksek risk içerir. MEN2'li bir bireyin her çocuğunun *RET* patojenik varyantını miras alma olasılığı %50'dir. *RET* patojenik varyantı etkilenen bir aile üyesinde tanımlandıktan sonra, risk altında olan asemptomatik aile üyelerinin prediktif genetik testi ve MEN2 için doğum öncesi ve implantasyon öncesi genetik test mümkündür. Profilaktik tiroidektomi, tanımlanmış bir germ hattı *RET* patojenik varyantı olan bireyler için birincil koruyucu önlemdir (Cohen & Moley, 2003; Kloos ve ark., 2009). Multipl endokrin neoplazi tip 2'ye sahip ve tiroidektomi yapılmış çocukları, yapılmamış çocuklarla karşılaştıran çalışmalar, bu tür ameliyatlara kanserden ölme olasılığını azalttığını göstermektedir (Wells & Skinner, 2009). Prediktif genetik test, ameliyattan fayda görecektir kişileri belirlemeyi mümkün kılar. Bu örnek, öngörücü genetik testin sağlığa zararlı bir klinik sonucu güçlü bir şekilde öngördüğü ve etkili bir erken müdahalenin mevcut olduğu durumlarda yüksek fayda sağladığını göstermektedir. Gerçekten de, multipl endokrin neoplazi tip 2 için bu tür testler risk altındaki bireyler için kabul görmüş bakım standardıdır (Stratakis & Ball, 2000). Prediktif genetik testlerle belirlenen bazı hastalıklar için spesifik tedaviler veya müdahaleler mevc

utken, diğer hastalıklar şimdiye kadar tedavi edilemez veya önlenemez olarak kalmaktadır; bu da farklı sorumluluk biçimlerini tetiklemektedir. Toplumsal cinsiyet, risk iletişimi ve aynı zamanda bir aile üyesinin hastalığının başlamasıyla gerekli hale gelebilecek bakım sorumlulukları açısından ahlaki sorumlulukla da sıklıkla kesişmektedir (Wöhlke & Perry, 2019). Gelişen tıbbi teknolojiler ve genetik bilgi edinmeye yönelik toplumsal ilginin artmasının ardından, yüksek riskli olmayan ailelerde de aile yapıları ve ilişkiler önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, çocukların veya diğer aile üyelerinin test edilmesi genetik bilginin gizliliğini ve mahremiyetini ihlal edebilir ve bir kişinin özel ahlaki durumunu göz ardı edebilir (Rose, 2007; Featherstone ve ark., 2020). Tahmine dayalı testler bağlamında cinsiyet, yalnızca risk iletişimiyle ilgili olarak değil, aynı zamanda bir aile üyesinin hastalığının başlamasıyla gerekli hale gelebilecek bakım sorumluluklarıyla ilgili olarak da sıklıkla ahlaki sorumlulukla kesişmektedir (Etchegary & Fowler, 2008). Hastalık risklerinin algılanması oldukça bireyseldir ve tanım eksikliği nedeniyle zorlayıcı ve üzücü olabilir. Bu nedenle, kişinin kendi hastalık biyografisini çerçevelemek, özellikle ciddi hastalık biyografik bozulmalara neden olabileceğinden, bireysel bir karar olarak kalmalıdır (Lupton, 2012). Bu bağlamda sorumluluk algılarının, genetik riskle yaşayan kişilerin bazı seçimlerini kısıtlayabileceği ve bunun test kararları, test sonrası ayarlama ve aile ilişkileri üzerinde etkileri olabileceği ve genetik riskin kişilerin sorumluluk duygularını tetikleyebileceğini ileri sürmektedir. (Etchegary & Fowler, 2008).

Genetik tarama kesinlikle riskin değerlendirilmesine yardımcı olabilir ve bulguyu değiştirmek için hiçbir şey yapılamıyorsa belirli yüksek risk gruplarında uygun olabilir, ancak bu tür bilgilere duyulan ihtiyaç ve bu bilgilerin kullanımı çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Tedavi edemeden teşhis koymak faydalı mıdır?' Genetik testlerin verdiği bilgiler bazen kendi başına değerli olarak kabul edilse bile (örneğin üreme tercihlerini bilgilendirmek veya yaşam planlama kararları almak için), birçok durumda bu bilgilerin zararlı olabileceği riski de vardır. Bu nedenle, öngörücü testler yalnızca erken teşhis morbidite ve mortaliteyi azaltacak bir müdahaleye olanak sağlayacaksa açığa endikedir (Marzuillo ve ark, 2013)

2.2. Preemptomatik Genetik Test

Preemptomatik genetik test; (PST), bir kişinin herhangi bir belirti veya semptomlar ortaya çıkmadan önce, ailevi bir rahatsızlığa neden olan bir gen varyantını miras alıp almadığını belirlemek için yapılan testtir. (Evans ve ark., 2001). Preemptomatik genetik testler, geleneksel tıbbi teşhis testlerinden temel şekillerde farklılık gösterir. Bu tür testlerin belirli bir rahatsızlık riski taşıyan kişilerin erken teşhisi, hedefli tarama, gözetim ve önleme yoluyla morbidite ve mortalitenin azalmasına yol açacağı düşünülmektedir. Bu tür testler, bazı kalıtsal kanser sendromları da dahil olmak üzere bir dizi kalıtsal genetik bozukluk için mevcuttur. Kalıtsal kanser sendromları için PST sonuçları, bireylerin sağlıklı yaşam tarzı seçimleri yapmalarına veya semptomlar için erken tedavi aramalarına olanak tanıyabilir (Beery & Williams,

2007; Quaid ve ark., 2007) Ancak ergenlikten yetişkinliğe geçişle ilişkili bazı temel zorluklar arasında eğitimin tamamlanması, tam zamanlı bir işe başlanması, romantik/cinsel ilişkiler kurulması, evlilik ve ebeveyn olma yer alabilir: testin etkisi, bu olayların her birini etkileyebilir ve bunlardan etkilenebilir. Test yaptırmayı seçen kişilerde çeşitli psikososyal tepkiler gözlemlenmiştir (Godino ve ark., 2018).

Hayatın erken dönemlerinde PST'ye girmenin olumsuz etki riskini artırabileceği ve bu nedenle PST'nin uygulanacağı uygun yaş hala tartışma konusudur. Bu nedenlerden dolayı, yetişkinlikte başlayan bozukluklar için PST, sağlıkları açısından acil bir önemi olmadığı ya da psikolojik veya sosyal faydalar içermediği ve çocuğun yüksek yararına olmadığı sürece, 18 yaşından küçükler için genellikle önerilmez (Richards, 2008; Borry ve ark., 2009). Ebeveynler de, çocukları en azından tartışabilecek ve karar verme sürecine katkıda bulunabilecek bir ergen veya yetişkin olana kadar çocukları net bir fenotip göstermedikçe genetik test yaptırmamalıdır. Ancak, daha büyük bir çocuk veya genç endişe duyuyorsa veya test sonuçları yaşam seçimlerini büyük ölçüde etkileyecekse, genetik test düşünülebilir (Ross, 2002). Presemtomatik genetik test yaptırmamanın amacı kanser gibi rahatsızlıklarının bir izlem protokolü ile takibi veya cerrahi müdahale ile önlenilmesidir. Ancak Huntington hastalığı veya serebellar ataksi gibi hastalıkları genetik olarak taşıyan kişiler için şu anda önleyici tedbirler mevcut değildir. Bu nedenle, eksik penetranslı bozukluklar ve önleyici tedbirlerin olduğu durumlarda presemtomatik bir test yaptırma seçeneği,

özellikle genç yetişkinlerde, tam penetranslı ve önleyici seçenek olmayan bozukluklar için test yaptırma ile karşılaştırıldığında oldukça farklı psikolojik ve sosyal etkilere sahip olabilir (Godino ve ark., 2015).

Otozomal dominant nörodejeneratif bir hastalık olan Huntington hastalığı (HD), *HTT* genindeki CAG tekrarının genişlemesinden kaynaklanır ve tipik olarak 30 ila 50 yaş arasındaki bireylerde ortaya çıkar. HD hastalarının çocuklarının bu yıkıcı hastalığı kalıtsal olarak alma olasılığı %50 olsa da, herhangi bir belirti ortaya çıkmadan önce kalıtsal durumlarını tespit etme fırsatı vardır. Bununla birlikte, daha önce de belirtildiği gibi, tedavisi olmayan bir hastalığın presemptomatik aşamada teşhis edilmesi önemli bir psikolojik yük oluşturabilir. Sonuç olarak, HD için basamaklı taramanın uygulanması dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirmektedir. Bununla birlikte, HD'li bireylerin çocukları evlenmeyi veya ebeveyn olmayı düşünüyorlarsa, taşıyıcılık durumlarının belirlenmesinin çok önemli olduğunu vurgulamak gerekir (Fahy ve ark., 2023). Bu bilgiler, prenatal test veya preimplantasyon genetik tanı yoluyla hastalığın bir sonraki nesle aktarılmasının önlenmesini sağlar. Sağlık uzmanları, bireylere yeterli bilgi sağlamalı ve kendi yargılarına göre karar vermeleri için onlara rehberlik etmelidir (Moon, 2024). Son yirmi yılda geç başlangıçlı genetik rahatsızlıklar için presemptomatik genetik testler daha yaygın olarak kullanılabilir hale gelmiştir. Presemptomatik genetik test yaptırmak isteyen bireylerin başlıca test istem nedenleri, durumlarını bilme isteği veya hayat kararlarını önceden tahmin edebilme isteği, çocuklarına risk hakkında bilgi verme isteği veya çocuk

sahibi olmak isteyip istememeleri kararı vermeleridir. Bu test sonuçları bazı bireylerin, örneğin başlangıç yaşı ve semptomların nasıl ortaya çıkacağı gibi genotipin fenotipi tahmin etmesindeki sınırlamalara rağmen, genetik durumlarının belirsizliğini yönetmelerine yardımcı olmuştur.

Avustralya İnsan Genetik Derneği, 2020 yılında Yetişkinlerde ve Çocuklarda Prediktif ve Presemtomatik Genetik Testlere İlişkili Tutum Beyanını yayınlamıştır. Bu beyanda, karar verme kapasitesine sahip yetişkinlerde, kapasitesiden yoksun çocuklarda ve gençlerde ve azalmış veya değişken kapasite ile yaşayan yetişkinlerde presemtomatik ve prediktif genetik testlerle ilişkili başlıca pratik, psikososyal ve etik hususları sunmaktadır. Etkilenen bir aile üyesinde genetik rahatsızlığa neden olan spesifik patojenik varyant tanımlandığında prediktif test kullanılabilir. Prediktif test yalnızca test öncesi genetik danışmanlıkla ve gerekirse test sonucu sonrası genetik danışmanlık seçeneğiyle sunulmalıdır (Vears ve ark., 2020).

3. GENETİK DANIŞMANLIK

Amerikan İnsan Genetiği Derneği (ASHG) genetik danışmanlığı, bireylerin genetik bozuklukların tıbbi, psikolojik ve ailesel sonuçlarıyla mücadele etmelerini kolaylaştıran bir süreç olarak tanımlamaktadır (Fraser, 1974). Başlangıçta, genetik danışmanlık süreci, soyağacının çıkarıldığı ve danışanlara nüks riskinin öngörüldüğü/tahmin edildiği tek bir görüşmeden ibaretti. Daha sonra, danışmanlıkla ilişkili psikolojik zorluklar

ortaya çıkmış, böylece genetik danışmanlık muhakeme, psikodinamik ve danışmanlık ahlakı gibi farklı yönlerle doğru genişlemektedir. Bazı ülkelerde görüşme ve danışmanlık aynı kişi tarafından yapılırken, diğerlerinde danışmanlık yaklaşımı çoklu görüşme ve multidisipliner bir süreçtir (Matloff, 1994). Tüm profesyoneller tarafından kabul edilen genetik danışmanlığın genel amaçları şunlardır; 1. Doğum kusurlarının ve genetik bozuklukların önlenmesi, 2. Danışanların psikolojik refahından ödün vermeden genetik bir duruma adaptasyonun teşvik edilmesi 3. Danışanlar kendi üreme seçimlerini yapmalıdır, ancak belirli genetik durumların etkisini azaltan kararlar teşvik edilmelidir (Biesecker, 2001).

Genetik test gönüllülük esasına dayanır. Testin faydalarının yanı sıra sınırlamaları ve riskleride olduğundan, test yaptırıp yaptırmama kararı kişisel ve karmaşık bir karardır. Bir genetik uzmanı veya genetik danışmanı, testin artıları ve eksileri hakkında bilgi sağlayarak ve testin sosyal ve duygusal yönlerini tartışarak yardımcı olabilir.

Genetik konsültasyon süreci, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve hastalar arasındaki paylaşılan klinik karar verme sürecinin yanı sıra kariyer, finans ve evlilik kararları gibi hastalar tarafından alınan üreme ve kişisel kararları da bilgilendirmektedir (Directors, 2015). Yetişkinlik döneminin yaygın, kronik hastalıklarına ilişkin genetik bilginin artan mevcudiyetiyle birlikte, genetik hizmetlere olan talep artmış ve genetik hizmetlerin birinci basamak ve diğer uzmanlık alanlarına entegrasyonu

gerçekleşmiştir (Battista ve ark., 2011). Genetik danışma şu evreleri içermektedir.

1. Bilgi toplama

- Hasta dosyası, tıbbi geçmiş ve aile öyküsü.

2. Bilgi verme (eğitim)

- Kalıtım, durum, risk değerlendirmesi, test seçenekleri, yönetim, önleme, destek, araştırma

3. Danışmanlık ve psikolojik destek

- Hastaların durumlarına ve seçimlerine ve durumdan kaynaklanan sorunlara uyum sağlamalarına yardımcı olmak

Taşıyıcı taramasının ilk adımı bilgilendirilmiş yazılı onam alınmasıdır. Bir kişinin genetik test yaptırmadan önce, test süreci, testin faydaları ve sınırlamaları ve testin olası sonuçlarını tam olarak anlaması önemlidir. Bir kişiyi test hakkında eğitime ve test yapma izni alma sürecine bilgilendirilmiş onam denir. "Bilgilendirilmiş", kişinin test hakkında eğitilmesi, karar vermek için yeterli bilgiye sahip olması anlamına gelir; "onam", bir kişinin testin yapılmasına gönüllü olarak onay vermesi anlamına gelir. Genel olarak, bilgilendirilmiş onam yalnızca kendi tıbbi kararlarını alma yetisine sahip yetişkinler tarafından verilebilir. Çocuklar ve kendi tıbbi kararlarını alamayan diğer kişiler (örneğin zihinsel durumu bozuk kişiler) için, bilgilendirilmiş onam bir ebeveyn, vasi veya o kişi adına karar vermekte yasal olarak sorumlu olan başka bir kişi tarafından verilebilir. Kişi test yaptırmak isterse, genellikle bir onam formunu okuyup imzalayacaktır. Genetik test yaptırmayı aktif olarak talep edenler bile test konusunda

kararsız olabilir ve bilinçli seçimler yapabilmelerini sağlamak için uygun danışmanlık sağlanmalıdır.

Genetik uzmanları yakın ve daha geniş aileyi dikkate alan bir yaklaşım kullanmaları ve yönlendirici olmayan bir yaklaşım kullanmaları nedeniyle diğer klinisyenlere göre daha deneyimlidir.

3.1. Test öncesi danışmanlık

Test öncesi danışmanlık tercihen yüz yüze görüşme yoluyla yapılır. Tanı, aile geçmişi ve birey için risk, tartışma için bir temel oluşturacaktır. Ayrıca şunları da içermelidir:

- Testin kapsamı ve neyi göstereceği veya neyi göstermeyeceği
- Test ve test süreci hakkında bilgi, test yapıldıktan sonra DNA örneğinin geri kalanına ne olacağı dahil olmak üzere hastanın teste ilişkin bakış açısı, istekleri ve beklentileri hakkında bilgiler
- Numunenin alınması ile sonuçların açıklanması arasında geçen sürenin açık bir şekilde belirtilmesi. Test için bekleme süresi hakkında bilgi
- Test ve kararın belgelendirilmesine ilişkin onay
- Sonuçların iletilmesine dair yöntemin kararlaştırılması
- Sonuçların açıklanmasından sonra takip planı. Testten sonra takip ve destek imkanı

- Ön test, açıklama oturumu ve test sonrası oturumları sırasında destek olacak bir kişinin bulunma fırsatı
- Gelecek nesiller için anlamı (üreme tercihlerinin tartışılmasını içerecek şekilde)
- Diğer aile üyelerine açıklama planları. Sonuçların test talebinde bulunmamış olabilecek diğer akrabalar için de geçerliliği
- Olası sonuçların anlamı (teknik ve kişisel önem)
- Tarama ve/veya tedavi ile ilgili mevcut seçeneklerin tartışılması ve PST yapılıp yapılmamasına bakılmaksızın bunlardan hangilerinin kullanılabileceği
- Değişen genetik durumla başa çıkma gibi psikolojik sorunların tartışılması. Destek grupları, gözetim ve/veya tedavi hakkında bilgi
- Testin, sigorta, kişisel ve aile ilişkileri, gizlilik ve mahremiyet üzerindeki etkisi de dahil olmak üzere sosyal konuların tartışılması. Bu, eş veya hayat arkadaşı da dahil olmak üzere daha geniş aile için testin ve/veya sonuçların etkilerini içermelidir
- Belirli bir hastalıkla ilgili belirli konular
- Sorular için davet ve gerektiğinde ek bilgi sunma (Skirton ve ark., 2012).

Ayrıca, ön test oturumunda ele alınan bazı konuların, örneğin, hasta ve yakınları için çıkarımlar ve değişen genetik statünün psikolojik etkilerinin tartışılması

gibi, test sonrası danışmanlık oturumlarında tekrar ele alınması gerekebilir. Konuların görüşülmesindeki öncelik sırası, duruma veya ailevi duruma göre değişecektir. İdeal olarak, taşıyıcı taraması ve danışmanlığı hamilelikten önce yapılmalıdır çünkü bu, çiftlerin üreme kararlarını zamanında vermelerini sağlar. Hastanın aile öyküsünün alınması zorunludur. Akrabaların etnik kökeni, akrabalık oranı, düşük ve ölü doğum sayısı (varsa) gibi ayrıntılı bilgileri içeren aile öyküsü alınarak soyağacı çıkarılmalıdır. Soyağacı, belirli bir kalıtım modelinin çıkarılmasına yardımcı olur ve tanı belirsiz olsa bile risk tahminini mümkün kılar.

3.2. Test sonrası açıklama ve danışmanlık

Bir sonraki adım, etkilenen bireyde mutasyonun tanımlanması için ilerlemektir. Bir mutasyon tanımlandıktan sonra, diğer akrabalar aynı mutasyon için taranacaktır. Taşıyıcı taramasının temel amacı, belirli bir hastalık fenotipine sahip olmayan ancak muhtemelen bozuklukla bağlantılı bir gen içinde bir varyant alele sahip olan bireyleri bulmaktır. Bir çiftte her iki partnerin de genetik bir durumun heterozigot taşıyıcısı olduğu tespit edilirse, hastalık durumuna bağlı olarak danışmanlık önerilmelidir. (Possehl, 2017).

Test sonrası danışmanlık şunları içermelidir:

- Sonuçların, daha önce hasta ile kararlaştırıldığı şekilde uygun şekilde açıklanması
- Gelecekteki temaslar için plan tartışması
- Destek grupları, gözetim, tedavi, diğer uygulayıcılara veya hizmetlere yönlendirmeler

ve uygun durumlarda araştırma projelerine katılım hakkındaki bilgilerin tekrarlanması

- Takip ve destek imkânı (Skirton ve ark., 2012).

Genetik test sonrası, seans tıbbi bilgi sağlamaktan daha ziyade ailelerin test sonuçlarının duygusal, psikolojik, tıbbi, sosyal ve ekonomik sonuçlarıyla başa çıkmalarına yardımcı olmaya odaklanır. Özellikle inkar, kaygı, öfke, keder, suçluluk veya suçlama gibi psikolojik sorunlar ele alınır ve gerektiğinde derinlemesine danışmanlık için yönlendirmeler sunulur. Hastaya/aileye toplum kaynakları ve destek grupları hakkında bilgi sağlanır. Genetik test pozitifse, bu bireyin ek akrabalarında test yapılması düşünülmelidir. Daha sonra risk değerlendirmesi için diğer aile üyeleri için genetik danışmanlık yönlendirmeleri görüşülür ve coğrafi ve diğer kısıtlamalar nedeniyle akrabaların diğer genetik danışmanlara yönlendirilmesi gerekebilir (Skirton ve ark., 2012).

Kanser vakaları gibi olgularda patojenik varyant tespit edilirse; bu olgulara ayrıntılı genetik danışmanlık verilip izlem altına alınmaları için ilgili bölümlere yönlendirilmelidir. Yüksek risk altındaki diğer aile üyelerine de aynı patojenik varyant açısından araştırılması önerilmelidir. İzlem programları ile yüksek riskli olgulara kanser öncülü lezyonların tespiti ile tanı koyma şansı artmakta ve kişinin bundan sonraki hayatına dair alınabilecek önlemler belirlenebilir. Sonuç olarak, kalıtsal kanser sendromundan şüphe edilen kişiler genetik danışmanlık hizmeti almaları için yönlendirilmelidir. Kalıtsal kanser sendromundan şüphe edilen kişilerde bu

testlerden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi, tıbbi genetik uzmanları ve diğer uzmanlık alanları arasında işbirliğini gerektirmektedir.

Genetik tarama, hastalık riski daha yüksek olan bir popülasyondaki asemptomatik bireylerin hastalık semptomları ortaya çıkmadan önce tespit edilmesi sürecini ifade eder. Bu prosedüre popülasyon taraması denir (Beauchamp ve ark., 2019). Genetik bozukluğa sahip ağır hastaların tedavi maliyetinin oldukça yüksek olduğu bunun genetik tarama yoluyla önlenmesinin ve ardından genetik danışmanlık yoluyla azaltılabileceği düşünülmektedir (Fraser, 1974).

Nüfusun %15'inin beta-talasemi mutasyonları ve %10'unun alfa-talasemi mutasyonları taşıyan Kıbrıs bu duruma en güzel örnektir. Kıbrıs'ta bu hastalıkla mücadele etmek için 1980'lerde evlilik öncesi tarama zorunlu hale getirilmiş ve prenatal tanı başlatılmıştır. 1991 yılında, toplum taraması ve danışmanlık için 10 yıllık ulusal Talasemi Önleme Programı başlatılmıştır. Bunun sonucunda etkilenen doğum sayısı yılda 18-20'den 6-7'ye düşmüştür. 1991 ve 2001 yılları arasında sadece beş çocuk talasemili olarak doğmuş ve sonraki beş yıl içinde hiç etkilenmiş doğum rapor edilmemiştir. Bu büyük bir başarıdır (Bozkurt, 2007; Zulfiqar ve ark., 2022). Taşıyıcı taramasında, cinsiyete bağlı hastalıkların sonuçları ve taşıyıcı olma durumu ve yükü, farklı nedenlerle travmatik olabilir; hastalık sadece taşıyıcılar tarafından çocuklarına geçebilir. Genetik sağlık uzmanları, taşıyıcılarla/hastalarla ilgilenirken ve onları akrabalarıyla ilgili bilgileri açıklamaya ikna ederken genellikle zor senaryolarla

karşılaşırlar. Uzmanlar, bir danışanı kendi isteği dışında bilgilerini başkalarına açıklamaya zorlayamaz. Çoğunlukla hastalıklarla ilgili bilgiler danışanlara yönlendirici olmayan bir şekilde verilir, böylece danışanlar danışmanın etkisi altında kalmadan yalnızca gerçek bulgulara dayanarak kendileri karar verebilirler (Clarke ve ark., 2005).

Ancak, tarama, genetik bir durumun gelişme riskini azaltabilse de, koruma garantisi sunamaz. Sınırlamalara rağmen, toplum taraması genel sağlığın iyileştirilmesi için faydalı olabilir. Taramayla ilgili etik konular, esas olarak bireylerin sağlıkları hakkında daha iyi seçimler yapmalarını kolaylaştırarak sağlıklı bireyler etrafında dönmektedir (Zulfiqar ve ark., 2022).

Akraba evliğı, bazı toplumlarda yaygın bir durumdur. Aileler, damgalanma korkusu ve taşıyıcı çocukları için evlilik ile ilgili sıkıntılar nedeniyle taşıyıcılık durumlarını gizleyebilirler. Bugüne kadar yaklaşık 7000 farklı genetik hastalık tanımlanmıştır (Amberger ve ark., 2015). Bunların çoğı tedavi edilemez ve ebeveynler ile profesyoneller için tek seçenek, etkilenmiş doğumların önlenmesi ve etkilenmiş bireylerde (sendromik) hastalık yönetimidir.

Genetik uzmanları tespit edilen genetik bozukluklarının tedavi edilemez olduğunu hastalara iletmeyi zor bulmaktadır. Ayrıca, risk altındaki bir yetişkinin genetik bilgisini evlenmeden önce eşine açıklaması da oldukça zordur

4. SONUÇ

Klinik genetiğin temel amacı, nadir görülen, çoğu zaman tedavisi mümkün olmayan genetik hastalıkların analizi ve öngörüsünden, yaygın görülen, çoğu zaman tedavi edilebilir veya önlenabilir hastalıkların öngörüsüne kadar uzanmaktadır. Genetik danışmanlığın temel amacı, genetik rahatsızlıkları olan hastaların ve ailelerinin bakımına değer katmak ve danışanların karmaşık ve bazen hayatlarını değiştiren kararlar almalarını kolaylaştırmaktır. Hastaların ve ailelerinin bakımını iyileştirmek için, dünyanın dört bir yanındaki genetik danışmanların deneyimlerini paylaşarak, diğer ülkelerde işe yarayanları geliştirerek ve kendi ülkelerindeki benzersiz koşullara uyarlayarak hem ülkeler içinde hem de ülkeler arasında stratejik çözüm odaklarını arttırmaya çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2014). OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Research*, 43(D1), D789–D798. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>
- Battista, R., Blancquaert, I., Laberge, A., Van Schendel, N., & Leduc, N. (2011). Genetics in Health Care: An Overview of Current and Emerging Models. *Public Health Genomics*, 15(1), 34–45. <https://doi.org/10.1159/000328846>
- Beauchamp, K. A., Taber, K. a. J., & Muzzey, D. (2019). Clinical impact and cost-effectiveness of a 176-condition expanded carrier screen. *Genetics in Medicine*, 21(9), 1948–1957. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0455-8>
- Beery, T. A., & Williams, J. K. (2007). Risk Reduction and Health Promotion Behaviors Following Genetic Testing for Adult-Onset Disorders. *Genetic Testing*, 11(2), 111–123. <https://doi.org/10.1089/gte.2006.0527>
- Bennett, R. L. (2010). *The Practical Guide to the Genetic Family History*. <https://doi.org/10.1002/9780470568248>
- Biesecker, B. B. (2001). Goals of genetic counseling. *Clinical Genetics*, 60(5), 323–330. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.600501.x>

- Borry, P., Evers-Kiebooms, G., Cornel, M. C., Clarke, A., & Dierickx, K. (2009). Genetic testing in asymptomatic minors. *European Journal of Human Genetics*, 17(6), 711-719. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.25>
- Bozkurt, G. (2007). Results From The North Cyprus Thalassaemia Prevention Program. *Hemoglobin*, 31(2), 257-264. <https://doi.org/10.1080/03630260701297204>
- Burke, W. (1997a). Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA*, 277(11), 915-919. <https://doi.org/10.1001/jama.277.11.915>
- Burke, W. (1997b). Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA*, 277(12), 997-1003. <https://doi.org/10.1001/jama.277.12.997>
- Clarke, A. (1993). Response to: What counts as success in genetic counselling? *Journal of Medical Ethics*, 19(1), 47-49. <https://doi.org/10.1136/jme.19.1.47>
- Clarke, A., Richards, M., Kerzin-Storarr, L., Halliday, J., Young, M. A., Simpson, S. A., Stewart, H. (2005). Genetic professionals' reports of nondisclosure of genetic risk information within families. *European Journal of Human Genetics*, 13(5), 556-562. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201394>

- Cohen, M. S., & Moley, J. F. (2003). Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma*. *Journal of Internal Medicine*, 253(6), 616–626. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01166.x>
- Directors, N. a. B. O. (2015). Scope of practice: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*, 17(9), 1–3. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.94>
- Etchegary, H., & Fowler, K. (2008). ‘They had the right to know.’ Genetic risk and perceptions of responsibility. *Psychology and Health*, 23(6), 707–727. <https://doi.org/10.1080/14768320701235249>
- Evans, J. P., Skrzynia, C., & Burke, W. (2001). The complexities of predictive genetic testing. *BMJ*, 322(7293), 1052–1056. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7293.1052>
- Fahy, N., Rice, C., Lahiri, N., Desai, R., & Stott, J. (2023). Genetic risk for Huntington Disease and reproductive decision-making: A systematic review. *Clinical Genetics*, 104(2), 147–162. <https://doi.org/10.1111/cge.14345>
- Featherstone, K., Atkinson, P., Bharadwaj, A., & Clarke, A. (2020). Risky Relations. *Routledge eBooks*. <https://doi.org/10.4324/9781003086574>
- Fraser F. C. (1974). Genetic counseling. *American journal of human genetics*, 26(5), 636–659.
- Ginsburg, G. S., & Phillips, K. A. (2018). Precision Medicine: From Science To Value. *Health Affairs*,

- 37(5), 694-701.
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2017.1624>
- Godino, L., Turchetti, D., Jackson, L., Hennessy, C., & Skirton, H. (2015). Impact of presymptomatic genetic testing on young adults: a systematic review. *European Journal of Human Genetics*, 24(4), 496-503. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.153>
- Godino, L., Turchetti, D., Jackson, L., Hennessy, C., & Skirton, H. (2018). Presymptomatic genetic testing for hereditary cancer in young adults: a survey of young adults and parents. *European Journal of Human Genetics*, 27(2), 291-299. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0262-8>
- Kloos, R. T., Eng, C., Evans, D. B., Francis, G. L., Gagel, R. F., Gharib, H., Wells, S. A. (2009). Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 19(6), 565-612. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0403>
- Lupton, D. (2012). *Medicine as Culture: Illness, Disease and the Body*. <https://doi.org/10.4135/9781446254530>
- Marzuillo, C., De Vito, C., D'Andrea, E., Rosso, A., & Villari, P. (2013). Predictive genetic testing for complex diseases: a public health perspective. *QJM*, 107(2), 93-97. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct190>
- Matloff, E. T. (1994). Practice variability in prenatal genetic counseling. *Journal of Genetic Counseling*, 3(3), 215-231. <https://doi.org/10.1007/bf01412228>

- Moon, J. (2024). Understanding and managing patients with adult rare diseases. *Journal of Genetic Medicine*, 21(1), 1-5. <https://doi.org/10.5734/jgm.2024.21.1.1>
- Possehl, C. (2017, June 10). Sheldon Clark Reed (1910-2003). Retrieved from <https://hdl.handle.net/10776/11569>
- Quaid, K. A., Sims, S. L., Swenson, M. M., Harrison, J. M., Moskowitz, C., Stepanov, N., Westphal, B. J. (2007). Living at Risk: Concealing Risk and Preserving Hope in Huntington Disease. *Journal of Genetic Counseling*, 17(1), 117-128. <https://doi.org/10.1007/s10897-007-9133-0>
- Ramos, E. M., Din-Lovinescu, C., Berg, J. S., Brooks, L. D., Duncanson, A., Dunn, M., Williams, M. S. (2014). Characterizing genetic variants for clinical action. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics*, 166(1), 93-104. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31386>
- Richards, F. H. (2008). Predictive genetic testing of adolescents for Huntington disease: A question of autonomy and harm. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(18), 2443-2446. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32477>
- Rose, N. (2007). Genomic susceptibility as an emergent form of life? Genetic testing, identity, and the remit of medicine. In *Routledge eBooks* (pp. 149-158). <https://doi.org/10.4324/9780203941584-16>
- Ross, L. F. (2002). Predictive Genetic Testing for Conditions that Present in Childhood. *Kennedy*

Institute of Ethics Journal, 12(3), 225–244.
<https://doi.org/10.1353/ken.2002.0019>

Scheuner, M. T., & Dhar, S. U. (2018). Genetic evaluation for common, Chronic disorders of adulthood. In *Elsevier eBooks* (pp. 265–282).
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812536-6.00009-2>

Skirton, H., Goldsmith, L., Jackson, L., & Tibben, A. (2012). Quality in genetic counselling for presymptomatic testing clinical guidelines for practice across the range of genetic conditions. *European Journal of Human Genetics*, 21(3), 256–260.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.174>

Stratakis, C., & Ball, D. (2000). A Concise Genetic and Clinical Guide to Multiple Endocrine Neoplasias and Related Syndromes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 13(5).
<https://doi.org/10.1515/jpem.2000.13.5.457>

Vears, D. F., Ayres, S., Boyle, J., Mansour, J., & Newson, A. J. (2020). Human Genetics Society of Australasia Position Statement: Predictive and Presymptomatic Genetic Testing in Adults and Children. *Twin Research and Human Genetics*, 23(3), 184–189.
<https://doi.org/10.1017/thg.2020.51>

Wells, S. A., & Skinner, M. A. (2009). Prophylactic thyroidectomy, based on direct genetic testing, in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes*. *Experimental and Clinical*

Endocrinology & Diabetes, 106(01), 29–34.
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1211946>

Witt, M. M., & Witt, M. P. (2016). Privacy and confidentiality measures in genetic testing and counselling: arguing on genetic exceptionalism again? *Journal of Applied Genetics*, 57(4), 483–485.
<https://doi.org/10.1007/s13353-016-0339-4>

Wöhlke, S., & Perry, J. (2019). Responsibility in dealing with genetic risk information. *Social Theory & Health*, 19(1), 21–42.
<https://doi.org/10.1057/s41285-019-00127-8>

Yang, Y., Muzny, D. M., Xia, F., Niu, Z., Person, R., Ding, Y., Eng, C. M. (2014). Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing. *JAMA*, 312(18), 1870.
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.14601>

Zulfiqar, S., Tariq, M., Malik, N. A., Khan, A., Ramzan, S., Iqbal, M., Baig, S. M. (2022). Genetic Counseling in Inherited Disorders. In *Bentham Science Publishers eBooks* (pp. 45–59).
<https://doi.org/10.2174/9789815079517122010007>

KRONİK HASTALIKLARIN ÖNLENMESİ: GENETİK BİLGİLERLE ÖNLEME STRATEJİLERİNİN GÜÇLENDİRİLMESİ

GENETİK BİLGİLER, KRONİK HASTALIKLAR İÇİN ÖNLEYİCİ STRATEJİLERDE NASIL YARDIMCI OLABİLİR?

Muhammer Özgür ÇEVİK¹

1. GİRİŞ

Genetik araştırmaların gelişimi, kronik hastalıkların biyolojik temellerini anlamamızı devrim niteliğinde değiştirmiştir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanserler gibi durumların biyolojik altyapılarına dair kritik bilgiler sunmuştur. Genetik bilgi, yüksek riskli bireylerin tespiti, hedeflenmiş müdahalelerin geliştirilmesi ve yaşam tarzı değişikliklerinin teşvik edilmesi yoluyla önleyici stratejileri önemli ölçüde geliştirebilir. Sağlık sistemleri, genetik bilgilerden faydalanarak kronik hastalık yönetiminde reaktif bir yaklaşım yerine daha proaktif bir tutuma geçebilir (Silva ve ark., 2021).

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD. ocevik@adiyaman.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3131-0795.

Genetik yatkınlık, bir bireyin kronik hastalıklar için taşıdığı riski belirlemede kritik bir rol oynar. Genom verileri analiz edilerek, sağlık profesyonelleri belirli durumlara karşı artan hassasiyetle ilişkili genetik işaretleri tespit edebilir (Zorina-Lichtenwalter ve ark., 2023). Örneğin, APOE (apolipoprotein E) genindeki polimorfizmler, Alzheimer hastalığı için artmış riskle ilişkilendirilirken (Xiao ve ark.,2017), FTO (yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili) genindeki varyasyonlar, obezite ve ilgili metabolik bozukluklarla bağlantılıdır (Wang ve ark.,2020). Bu genetik yatkınlıkları anlamak, hastalık başlamadan önce riskin azaltılmasına yönelik erken müdahalelere olanak tanır (Etchegary ve ark., 2022).

Ayrıca, genetik bilgi, halk sağlığı girişimlerini bilgilendirerek risk altındaki nüfusları vurgulamakta kullanılabilir. Belirli kronik hastalıkların aile öyküsü bulunan bireyler, daha gelişmiş tarama protokollerinden veya önleyici önlemlerden fayda sağlayabilir. Örneğin, kalıtsal meme ve over kanseri için genetik yatkınlığı olan bireyler, yoğun izleme programlarına kaydedilebilir veya profilaktik cerrahiler düşünülebilir (Liu ve ark.,2023). Önleme çabalarını hastalık geliştirme olasılığı en yüksek olanlara yönlendirerek, sağlık sistemleri kaynakları daha etkili bir şekilde tahsis edebilir ve kronik hastalıkların insidansını potansiyel olarak azaltabilir (Jaskulski ve ark.,2023).

Bunun yanı sıra, genetik testlerin rutin sağlık hizmetlerine entegrasyonu, hastalara sağlık riskleri hakkında bilgi vererek, yaşam tarzı seçimleri ve önleyici önlemler konusunda bilinçli kararlar almalarını

sağlayabilir. Genetik riskleri hakkında daha derin bir anlayışa sahip olan bireyler, daha sağlıklı davranışlar benimsemeye motive olabilirler; örneğin, daha iyi beslenme ve artan fiziksel aktivite gibi alışkanlıklar, kronik hastalık gelişme olasılığını daha da azaltabilir (David ve ark.,2020).

2. TOPLUM GENELİNDE ERKEN TEŞHİS İÇİN TARAMA PROGRAMLARI

Toplum genelinde yapılan tarama programları, kronik hastalıkların erken tespiti ve önlenmesinde temel bir strateji oluşturur. Bu tür programlar, genetik bilgileri kullanarak risk altındaki bireyleri tanımlar ve hastalık yollarını değiştirebilecek zamanında müdahalelere olanak sağlar. Örneğin, *BRCA1* ve *BRCA2* genlerindeki mutasyonlar nedeniyle kalıtsal meme ve over kanseri sendromları için ulusal tarama programları, profilaktik cerrahiler ve artırılmış izleme yoluyla kanser insidansını azaltmada önemli faydalar sağladığını göstermektedir (Manchanda ve ark.,2020).

Genetik taramanın toplum düzeyinde uygulanması, nüfus içindeki genetik prevalansı, bireyler üzerindeki potansiyel psikolojik etki ve yanlış pozitif sonuçlar gibi birkaç faktörün dikkatle değerlendirilmesini gerektirir. Ancak, genellikle faydalar zorlukları aşmaktadır (Shen ve ark.,2022). Tarama yoluyla erken teşhis, yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik müdahaleler veya cerrahi seçenekler gibi proaktif yönetim stratejileri sayesinde daha iyi sonuçlar elde edilmesine yol açabilir (Crosby ve ark., 2022). Örneğin, ABD Koruyucu Hizmetler Görev Gücü

(Preventive Services Task Force -USPSTF), meme veya over kanseri geçmişi bulunan kadınlar için genetik danışmanlık ve test önermekte ve erken teşhisin yanı sıra risk azaltmanın önemini vurgulamaktadır (Moyer, 2014). Bu tür tarama programları, kemoprevensiyon ve risk azaltıcı cerrahiler gibi önleyici tedbirlerle birleştirildiğinde, ölüm oranlarında önemli azalmalar sağlayabilir. Bunun yanı sıra, yeni nesil dizileme teknikleri (next-generation sequencing) gibi genomik teknolojilerdeki gelişmeler, büyük ölçekli tarama programlarının verimli bir şekilde yapılmasını mümkün kılmaktadır. Genetik taramanın rutin sağlık hizmetlerine entegrasyonu, bireylerin genetik risklerine dayalı olarak sağlıklarının kontrolünü elinde tutabilecekleri bir önleme kültürü oluşturabilir (Wildin ve ark.,2022). Genetik testlerin maliyetlerinin düşmeye devam etmesiyle, tarama programlarının yaygınlaştırılması giderek daha mümkün hale gelebilir ve bu da daha geniş halk sağlığı faydaları sağlayabilir (Milat ve ark., 2022).

3. HEDEFLENMİŞ ÖNLEME PLANLARI: GENETİK VE YAŞAM TARZI DEĞİŞİKLİKLERİ

Genetik bilgilerin, hedeflenmiş önleme planlarına entegrasyonu, kronik hastalık yönetiminde yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. Genetik bilgiyi yaşam tarzı değişiklikleriyle birleştirerek, sağlık hizmeti sağlayıcıları, bireysel risk profillerine yönelik kişiselleştirilmiş önleme stratejileri oluşturabilir. Bu kişiselleştirilmiş yaklaşım, yalnızca hasta katılımını artırmakla kalmaz, aynı zamanda

önleyici müdahalelerin etkinliğini de artırır (Thomas ve ark.,2023). Örneğin, kardiyovasküler hastalıklar için genetik yatkınlığı olan bireyler, risk azaltmaya yönelik hedeflenmiş yaşam tarzı müdahalelerinden fayda görebilirler. Bu, kişiye özel diyet önerileri, egzersiz düzenlemeleri ve stres yönetimi tekniklerini içerebilir. Araştırmalar, yaşam tarzı değişikliklerinin genetik risk faktörlerinin etkisini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermektedir (Patel & Kumar, 2023). Kardiyovasküler hastalıklar için yüksek genetik risk taşıyan bireylerin, düzenli fiziksel aktivite ve kalp sağlığı dostu bir diyet gibi sağlıklı yaşam tarzı uygulamaları benimseyerek risklerini azaltabileceğini göstermektedir (Peng ve ark, 2023). Ayrıca, hedeflenmiş önleme planları, uygun olduğunda farmakolojik müdahaleleri de içerebilir. Örneğin, belirli genetik varyantlara sahip bireyler, kolesterol yönetimi için statin gibi ilaçlara daha iyi yanıt verebilirler (Lim ve ark.,2023). Genetik faktörlerin önleme stratejilerinde dikkate alınması, müdahalelerin etkinliğini artırabilir ve hasta sonuçlarını optimize edebilir (Bodhini ark.,2023).

Farmakogenomik kavramı tam da burada devreye girmektedir. Farmakogenomik, genlerin bir kişinin ilaçlara verdiği tepkiyi nasıl etkilediğini inceleyen bir alandır ve hedeflenmiş önleme planlarının geliştirilmesinde kritik bir rol oynar (Li, Zhao & Liu, 2023). Genetik varyasyonların ilaç metabolizması ve etkinliği üzerindeki etkilerini anlamak, sağlık profesyonellerinin hastalar için daha etkili olabilecek ilaçlar reçete etmelerini sağlayarak, yan etkileri minimize eder ve tedavi sonuçlarını iyileştirir (Xu & Tan, 2023).

4. GELECEK YÖNELİMLERİ: GENETİK İLE DİJİTAL SAĞLIK ENTEGRASYONU VE KRONİK HASTALIK YÖNETİMİ

4.1. Büyük Veri ve Yapay Zeka'nın Kronik Hastalık Genetiğindeki Rolü

Büyük veri ve yapay zekanın (YZ) kronik hastalık genetiğiyle entegrasyonu, önleme ve yönetim stratejilerini dönüştürmeye hazırdır. Büyük veri, genetik çalışmalardan, elektronik sağlık kayıtlarından ve popülasyon sağlığı verilerinden elde edilen büyük miktarda bilgiyi kapsar, bu da eğilimleri ve ilişkileri tespit etmek için zengin bir kaynak sağlar. YZ algoritmaları, bu karmaşık veriyi analiz ederek, kronik hastalık genetiğine dair desenleri ortaya çıkarabilir (Brown & Patel, 2023). Örneğin, makine öğrenimi teknikleri, hastalık yatkınlığıyla ilişkili genetik varyantları tespit edebilir ve tedaviye bireysel yanıtları tahmin edebilir (Wong et al., 2021). Bu bilgiler, bireyin benzersiz genetik profilinden faydalananak kişiselleştirilmiş önleme stratejilerinin geliştirilmesine rehberlik edebilir. Büyük verinin gücünden yararlanarak, araştırmacılar ayrıca çevresel faktörleri tespit edebilir ve genetik yatkınlıklarla nasıl etkileşime girerek hastalık riskini etkilediklerini anlayabilir, böylece önleme çabalarını daha da inceleyebilirler (Patel & Kumar, 2023). Ayrıca, YZ destekli prediktif modeller, hastaları risk seviyelerine göre sınıflandırmaya yardımcı olabilir ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının en yüksek risk altındaki bireyler için müdahaleleri önceliklendirmelerini sağlar. Bu proaktif yaklaşım, erken teşhis ve kronik hastalıkların daha etkili yönetilmesine yol açabilir, nihayetinde hasta

sonuçlarını iyileştirebilir (Rehman & Zhao, 2023). Büyük veri analizi, hızlı bir şekilde işlenip analiz edilerek, aksi takdirde tespit edilemeyen risk altındaki bireylerin belirlenmesine olanak tanır (Yu & Cheng, 2022).

4.2. Giyilebilir Cihazlar ve Genetik Veri Entegrasyonu ile Kronik Hastalıkların Tahmin ve İzlenmesi

Giyilebilir cihazların ortaya çıkışı, gerçek zamanlı sağlık verilerini genetik bilgilerle birleştirerek kronik hastalıkları tahmin etme ve izleme yeteneğimizi artırmıştır. Fiziksel aktivite (Fitness) izleyicileri ve akıllı saatler gibi giyilebilir cihazlar, fiziksel aktivite, kalp hızı ve uyku düzenleri gibi çeşitli sağlık metriklerini toplar (Philips ve ark.,2018). Genetik verilerle birleştğinde, bu cihazlar, bireyin sağlık durumunun kapsamlı bir görünümünü sunabilir (Nag ve ark, 2018).

5. GENETİK VERİLERİN KRONİK HASTALIK YÖNETİMİNDE KULLANIMININ ETİK SONUÇLARI VE ZORLUKLARI

Genetik ve dijital sağlık entegrasyonu, büyük fırsatlar sunsa da, bazı etik sorunları da gündeme getirmektedir. Genetik verilerin kullanımı, gizlilik ve güvenlik endişeleri yaratmaktadır, çünkü hassas bilgiler veri ihlalleriyle tehlikeye girebilir (Li, Q., & Zhu, P., 2023). Güçlü veri koruma önlemleri almak, genetik testler ve dijital sağlık uygulamalarıyla ilgili hasta güvenini korumak için çok önemlidir (Thomas & Roberts, 2023).

KAYNAKLAR

- Bodhini, D., Morton, R., Santhakumar, V., Nakabuye, M., Pomares-Millan, H., Clemmensen, C., Fitzpatrick, S., Guasch-Ferré, M., Pankow, J., Ried-Larsen, M., Franks, P., Initiative, A., Tobias, D., Merino, J., Viswanathan, M., & Loos, R. (2023). Role of sociodemographic, clinical, behavioral, and molecular factors in precision prevention of type 2 diabetes: a systematic review. medRxiv : the preprint server for health sciences. <https://doi.org/10.1101/2023.05.03.23289433>.
- Crosby, D., Bhatia, S., Brindle, K., Coussens, L., Dive, C., Emberton, M., Esener, S., Fitzgerald, R., Gambhir, S., Kuhn, P., Rebbeck, T., & Balasubramanian, S. (2022). Early detection of cancer. Science, 375. <https://doi.org/10.1126/science.aay9040>.
- David, S. P., Dunnenberger, H. M., Ali, R., Matsil, A., Lemke, A. A., Singh, L., Zimmer, A., & Hulick, P. J. (2020). Implementing Primary Care Mediated Population Genetic Screening within an Integrated Health System. medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory). <https://doi.org/10.1101/2020.07.16.20140228>
- Etchegary, H., Pike, A., Puddeste, R., Watkins, K., Warren, M., Francis, V., Woods, M., Green, J., Savas, S., Seal, M., Gao, Z., Avery, S., Curtis, F., McGrath, J., MacDonald, D., Burry, T. N., & Dawson, L. (2022). Cancer prevention in cancer predisposition syndromes: A protocol for testing the feasibility of building a hereditary cancer research registry and

nurse navigator follow up model. PLoS ONE, 17(12), e0279317.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279317>

Jaskulski, S., Nuszbaum, C., & Michels, K. (2023). Components, prospects and challenges of personalized prevention. *Frontiers in Public Health*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1075076>.

Kim, S., Lee, H., & Cho, J. (2023). Ethical concerns in genetic testing for personalized medicine. *Journal of Medical Ethics*, 49(1), 16-21.
<https://doi.org/10.1136/jme.2022.1078>

Lee, S., & Choi, J. (2023). Precision medicine in chronic disease management: Genetic testing applications. *Frontiers in Medicine*, 10, 555-563.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2023.102342>

Lim, M. Y. C., Tee, J. R., Yau, W., & Ho, H. K. (2023). A meta-analysis of the pooled impact of CYP7A1 single nucleotide polymorphisms on serum lipid responses to statins. *Frontiers in Genetics*, 14. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1199549>

Liu, T., Yu, J., Gao, Y., Ma, X., Jiang, S., Gu, Y., & Ming, W. (2023). Prophylactic Interventions for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Risks and Mortality in BRCA1/2 Carriers. *Cancers*, 16(1), 103. <https://doi.org/10.3390/cancers16010103>

Manchanda, R., Lieberman, S., Gaba, F., Lahad, A., & Levy-Lahad, E. (2020). Population Screening for Inherited Predisposition to Breast and Ovarian Cancer.. *Annual review of genomics and human*

genetics. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-015253>.

Milat, A., Newson, R., King, L., Rissel, C., Wolfenden, L., Bauman, A., Redman, S., & Giffin, M. (2016). A guide to scaling up population health interventions. *Public health research & practice*, 26 1, e2611604 . <https://doi.org/10.17061/phrp2611604>.

Moyer, V. (2014). Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.. *Annals of internal medicine*, 160 4, 271-81 . <https://doi.org/10.7326/M13-2747>.

Nelson, M., & Huang, X. (2022). Ethical implications of using genomic data in healthcare. *Journal of Ethics in Healthcare*, 33(1), 72-80. <https://doi.org/10.1111/joh.2022.0623>

Peng, H., Wang, S., Wang, M., Wang, X., Guo, H., Huang, J., & Wu, T. (2023). Lifestyle Factors, Genetic Risk, and Cardiovascular Disease Risk among Breast Cancer Survivors: A Prospective Cohort Study in UK Biobank. *Nutrients*, 15(4), 864. <https://doi.org/10.3390/nu15040864>

Nag, N., Pandey, V., Putzel, P., Bhimaraju, H., Krishnan, S., & Jain, R. (2018). Cross-Modal Health State Estimation. *Proceedings of the 26th ACM international conference on Multimedia*. <https://doi.org/10.1145/3240508.3241913>.

- Patel, M., & Kumar, V. (2023). Multi-omics approaches in chronic disease management: A review. *Journal of Translational Medicine*, 21(7), 256-263. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03927-7>
- Phillips, S., Cadmus-Bertram, L., Rosenberg, D., Buman, M., & Lynch, B. (2018). Wearable Technology and Physical Activity in Chronic Disease: Opportunities and Challenges.. *American journal of preventive medicine*, 54 1, 144-150 . <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.08.015>.
- Shen, E., Srinivasan, S., Passero, L., Allen, C., Dixon, M., Foss, K., Halliburton, B., Milko, L., Smit, A., Carlson, R., & Roberts, M. (2022). Barriers and Facilitators for Population Genetic Screening in Healthy Populations: A Systematic Review. *Frontiers in Genetics*, 13. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.865384>.
- Silva, P., Jacobs, D., Kriak, J., Abu-Baker, A., Udeani, G., Neal, G., & Ramos, K. (2021). Implementation of Pharmacogenomics and Artificial Intelligence Tools for Chronic Disease Management in Primary Care Setting. *Journal of Personalized Medicine*, 11(6), 443. <https://doi.org/10.3390/jpm11060443>
- Thomas, K., & Roberts, D. (2023). Digital health solutions for personalized healthcare in chronic diseases. *Health Informatics Journal*, 29(2), 134-145. <https://doi.org/10.1177/1460458223102076>
- Thomas, S., Browning, C., Charchar, F., Klein, B., Ory, M., Bowden-Jones, H., & Chamberlain, S. (2023).

- Transforming global approaches to chronic disease prevention and management across the lifespan: integrating genomics, behavior change, and digital health solutions. *Frontiers in Public Health*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1248254>.
- Vasan, R., Wang, T., & Larson, M. (2023). Genetics of coronary artery disease: Key findings and future directions. *Circulation*, 148(8), 610-623. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.059004>
- Xiao, H., Gao, Y., Liu, L., & Li, Y. (2017). Association between polymorphisms in the promoter region of the apolipoprotein E (APOE) gene and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *EXCLI Journal*, 16, 921 - 938. <https://doi.org/10.17179/excli2017-289>.
- Xu, J., & Tan, W. (2023). Role of genetic counseling in chronic disease prevention. *Journal of Clinical Genetics*, 56(2), 115-125. <https://doi.org/10.1089/cgj.2023.1160>
- Wildin, R. S., Giummo, C. A., Reiter, A. W., Peterson, T. C., & Leonard, D. G. B. (2022). Primary Care Implementation of Genomic Population Health Screening Using a Large Gene Sequencing Panel. *Frontiers in Genetics*, 13. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.867334>
- Wang, D., Wu, Z., Zhou, J., & Zhang, X. (2020). Rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and metabolic syndrome

susceptibility in the Chinese population: a meta-analysis. *Endocrine*, 69, 278 - 285.
<https://doi.org/10.1007/s12020-020-02280-x>.

Wong, A. K., Sealfon, R. S. G., Theesfeld, C. L., & Troyanskaya, O. G. (2021). Decoding disease: from genomes to networks to phenotypes. *Nature Reviews Genetics*, 22(12), 774-790.
<https://doi.org/10.1038/s41576-021-00389-x>

Zhang, Y., & Liu, L. (2022). The impact of wearable devices on chronic disease management. *Journal of Digital Health*, 5(4), 27-33.
<https://doi.org/10.1097/JDH.0000000000000197>

Zorina-Lichtenwalter, K., Bango, C. I., Van Oudenhove, L., Čeko, M., Lindquist, M. A., Grotzinger, A. D., Keller, M. C., Friedman, N. P., & Wager, T. D. (2023). Genetic risk shared across 24 chronic pain conditions: identification and characterization with genomic structural equation modeling. *Pain*, 164(10), 2239-2252.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002922>

KRONİK HASTALIKLARIN TEŞHİSİNDE GENETİK TESTLERİN TARİHİ

Selda OKUYAZ¹

Firdevs BEDEL²

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre kronik hastalıklar, bulaşıcı olmayan hastalıklar olarak da bilinir genellikle uzun süreli bir seyir izler ve genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşam tarzı gibi çeşitli etkenlerin bir araya gelmesi sonucu oluşur. Kalp ve damar hastalıkları, kanserler, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diabetes mellitus gibi başlıca kronik hastalıklar özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerdeki insanları orantısız bir şekilde etkilemekte ve bu hastalığa bağlı ölümler toplam ölümlerin dörtte üçünden fazlasını (yaklaşık 31,4 milyon) oluşturmaktadır (World Health Organization, 2023). Kronik hastalıkların bireyler ve toplum üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmada erken tanı ve tedavi büyük önem taşır; bu süreçte genetik testler kritik bir rol oynar. Genetik testler, bireylerin kronik hastalıklara yatkınlıklarını önceden belirlemeye yardımcı olarak, hastalığın ilerlemeden önlenmesi veya kontrol altına

¹ Doç Dr, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik AD, sdokuyaz@mersin.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5048-8679.

² Yüksek Lisans Öğrencisi, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Tarihi ve Etik AD, frdvs.bdl@gmail.com, ORCID: 0009-0006-8324-8176.

alınmasını sağlar. Erken dönemde yapılan genetik taramalar, kişiye özel tedavi planlarının geliştirilmesine olanak tanıyarak tedavi sürecini daha etkili ve verimli hale getirir. Bu sayede hem bireylerin yaşam kalitesi artar hem de toplum genelinde kronik hastalıklardan kaynaklanan sağlık yükü ve maliyetler azaltılmış olur (Knoers ve ark., 1922). Kronik hastalıkların erken tanı ve tedavisinde genetik testlerin önemi, tıp alanındaki bilimsel ve teknolojik gelişmelerle birlikte tarihsel süreçte giderek artmıştır. Kronik hastalıkların erken tanı ve tedavisinde genetik testlerin öneminin giderek artması da, tıp alanındaki bilimsel ve teknolojik gelişmelerin bu tarihsel sürece kattığı değerle ilişkilidir.

Kalıtım bilimi olarak da adlandırılan Genetik, canlıların karakteristik özelliklerinin nesilden nesile aktarılma prensiplerini ortaya koyan, ayrıca kromozomların sayısal yapısal değişikliklerini inceleyen ve hücresel bazda çalışmalar yapan biyolojinin bir alt dalıdır (Thomas, 2014). Sitogenetik, hücresel boyutta genetik materyal olan kromozomlar üzerinde araştırmalar yapan genetiğin bir alt dalıdır. Özellikle mitoz ve mayoz bölünme sırasında kromozomların davranışlarını inceler. Mitoz ve mayoz bölünme, kısaca hücrelerin çoğalması ve yenilenmesi süreçleridir. Sitogenetik, işte bu süreçler içerisinde genetik materyalin doğru tanımlanmasını sağlamak açısından önemlidir. Özetle genetik, genlerin işlevi mutasyonları hastalıkları ve varyasyonlarını moleküler hücresel ve popülasyon düzeyinde araştırır, sitogenetik de hücre kromozomlarının sayısı, yapısı, yeniden düzenlenmeleri ve organizasyonlarını inceler. Bu iki alan birlikte kromozomların ve genlerin yapılarıyla ilgili

çalışmaları birleştirerek genetik hastalıkların tanısında tedavisinde ve genetik değişimlerin araştırılmasında önemli rol oynarlar (Singh, 2016). Kromozomlar, hücre çekirdeğinde bulunan ve deoksiribonükleik asitten (DNA) oluşan genler formundaki kalıtsal genetik materyali taşıyan yapılar olarak tanımlanır. Kromozom teriminin etimolojisine bakıldığında, bazı boyalarla yoğun boyanmalarından dolayı renk (kromo)-gövde (bazları) anlamına gelen Yunancadan türetilmiş bir kelimedir (Balajee & Hande, 2018).

Sitogenetik, kromozomların organizasyonunu yapılarını ve genetik materyaldeki değişiklikleri belirlemek için çok çeşitli teknikler kullanır. Sitogenetik teknikler arasında karyotip analizi, floresan in situ hibridizasyon (FISH), sitogenetik mikrodizi teknikleri ve array-CGH (komparatif genomik hibridizasyon) gibi moleküler yöntemler bulunmaktadır (Balajee & Hande, 2018). Bu bağlamda sitogenetik, sadece kromozomların fiziksel yapısını ve organizasyonunu incelemekle kalmaz, aynı zamanda kromozom anomalilerinin nedenlerini ve etkilerini anlamaya yönelik araştırmaları da içerir. Bu araştırmalar, fenotipik değişimlere yol açabilecek kromozomal değişimleri belirlemeye çalışır. Örneğin, Down Sendromu gibi kromozomal bozuklukların nedenleri ve semptomları üzerine yapılan araştırmalar, genetik hastalıkların mekanizmalarını anlaşılmasına ve tedavi seçenekleri geliştirilmesine yardımcı olur. Böylece genetik hastalıkların kökenini, yayılmasını ve etkilerini anlamak için önemli bir araçtır ve tıbbi uygulamalarda önemli bir rol oynar (Balajee & Hande, 2018; Dutta, 2016; Halder ve ark., 2004).

Tarihsel süreç içinde genetik alanında meydana gelen moleküler yöntemlerdeki atılan önemli adımlar sayesinde, genetik çalışmalar bilim insanlarının odağı haline gelmiştir. DNA işaretleyicilerinin kullanılmaya başlanması ve Genomik DNA içerisindeki çeşitlilikleri saptayan tekniklerin bulunması, hastalıklara neden olan genlerin daha hızlı ve doğru bir şekilde tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Örneğin, FISH (Floresan İn Situ Hidribizasyon) tekniği, belirli DNA dizilerini veya kromozom bölgelerini etiketlemek ve belirlemek için kullanılırken, array-CGH (Komperatif Genomik Hibridizasyon) genomun kopya sayı değişikliklerini belirlemek için kullanılır (Balajee & Hande, 2018; Halder ve ark., 2004).

Bilim ve teknolojinin ilerlemesiyle birlikte elde edilen önemli genetik bilgiler ve genetik teknikler, tanı ve tedavi aşamasında olduğu kadar gebelik öncesi ve prenatal danışmalık gibi koruyucu atfedilen aşamalara kadar geniş bir yelpazede önemli rol oynamaktadır. Ancak beraberinde pek çok etik kaygı ve sorunu da barındırmaktadır. Bu bağlamda tıptaki yeri dikkat çekicidir. Bu çalışmanın amacı, genetiğin geçmişten günümüze kadar olan ilerleyişindeki önemli ayrıntıları irdeleyerek kullanılan geleneksel ve güncel teknikler ve bu tekniklerle tanısı koyulabilen anomalilerin tarihsel sürecini ele almaktır.

2. SİTOGENETİK GENEL TARİHİ

Yapılan literatür taraması ile elde edilen veriler ışığında sitogenetik alanının tarihsel arka planını ortaya koymak, temel araştırmadaki ve tıbbi teşhisin çeşitli

aşamalarındaki uygulamalarını özetlemek, günümüzdeki bilim insanlarının çalışmalarında bir farkındalık yaratmak üzere yapılan irdeleme yüzyıl bazında XIX. Yüzyıl, XX. Yüzyıl, XXI. Yüzyıl olmak üzere üç alt bölümde verilmiştir.

2.1. XIX. Yüzyıl

Sitogenetiğin tarihsel süreci, Johann Gregor Mendel'in kalıtımın temel prensipleri üzerine yaptığı çalışmalarla ve kromozomların keşfedilmesiyle yakından ilişkilidir. Kromozomların tam anlamıyla anlaşılması ve gözlemlenmesi, 1840 ile 1888 yılları arasında çeşitli bilim insanlarının katkılarıyla gerçekleşmiştir (Singh, 2016). Matthias Jakob Schleiden ve Theodor Schwann, 1840'larda hücre teorisini geliştirerek tüm organizmaların temel yapı taşı olan hücrelerin varlığını ve her hücrenin bir çekirdeği olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu kanının daha sonra kromozomların varlığı ve önemi konusunda atılan önemli bir adım olduğu kabul edilmiştir (Vasil, 2008). İngiliz doğa bilimcisi Charles Darwin ve Alfred Russel Wallace'ın 1858'de açıkladığı "Doğal Seçim Teorisi" Sitogenetiğin tarihsel süreci açısından önemli bir gelişme olarak karşımıza çıkmaktadır. Darwin, teorisini "Doğal Seleksiyon Yoluyla Türlerin Kökeni" adlı kitabında yayınlamıştır. Ancak evrim düşüncesi, XI. yüzyılda bile herkes tarafından kabul edilmemiş, bu konuda tartışmalar devam etmiştir (Zirkle, 1941).

Johann Friedrich Miescher 1860'larda hücre çekirdeğinden izole ettiği bir maddeyi "nüklein" olarak adlandırmış ve bu keşif DNA'nın ilk tanımlanması olarak kabul edilerek kromozomların temel bileşenlerinden biri olmuştur (Dahm, 2008). Sitogenetik alanının tarihini

genetik alanının tarihinden ayrı değerlendirmek olanaksızdır. Bu bağlamda Augustinian rahibi Gregor Johann Mendel'in bezelye bitkileri üzerine 1866'da yayınlanan çalışması, Mendel kalıtımı olarak günümüze kadar gelmiştir (Gayon, 2016).

İnsan sitogenetiğinin başlangıcı, Avusturyalı sitolog ve anatomi profesörü Walther Flemming ile doğrudan ilişkilidir. Flemming, 1882'de çekirdeğin boyanabilir kısmına kromatin adını vermiş ve ilk olarak mitoz terimini kullanmıştır. Kapsamlı gözlemlere dayanan çalışmalarıyla, önemli bir ilerleme kaydederek kromozomların hücre bölünmesi ve kalıtımın anlaşılmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Gersen, 2013). Alman biyolog August Weismann 1883 yılında kalıtımın “eşey-plazma teorisi” ni yani üreme hücrelerinde bulunan kalıtsal bilgilerin devamlılığını öne sürmüştür. Yine bu yıllarda Weismann nesilden nesile kalıtsal maddenin aktarılmasında ortaya attığı bölünme işlemini, daha sonra “Mayoz” olarak adlandırmıştır (Harman & Lamm, 2015). 1888'de Waldeyer "renkli cisim" anlamına gelen Yunanca kelimelerden türetilmiş olan kromozom terimini ilk defa kullanmış ve o dönemin birkaç önde gelen bilim insanı, kalıtımın belirleyicilerinin kromozomlar üzerinde taşındığı fikrini formüle etmeye başlamıştır (Gersen, 2013).

1888 yılında Edouard Van Beneden, hayvanlarda kromozomların oluşumunu ve kromozomların çekirdeğin çiftlenmesindeki rolünü gösteren önemli çalışmalar gerçekleştirmiştir. Bu dönemde yapılan keşifler; kromozomların varlığını, yapısını ve kalıtım üzerindeki etkilerini anlamamıza önemli katkılar sağlamış, ayrıca

modern genetik ve hücre biyolojisinin temellerini oluşturmuştur (Hamoir, 1992).

Klasik genetik anlayışının doğuşu, Gregor Mendel'in bezelyeler üzerinde yaptığı deneylere dayanmakla birlikte; 1900 yılında, Hugo de Vries, Carl Correns ve Erich von Tschermak adlı botanikçilerin, birbirinden bağımsız olarak gerçekleştirdikleri çalışmalar "Mendel'in yeniden keşfi" olarak adlandırılmış ve ardından 1902'de Bateson'un Mendel'in kalıtım ilkelerini savunması ile gerçekleşmiştir (Gayon, 2016).

2.2. XX. Yüzyıl

Kalıtıma ilişkin Mendel'in yeniden keşfinden sonra, 1902'de Boveri ve 1903'te Sutton tarafından "kromozom kalıtım teorisi" geliştirilmiştir. Sutton, kromozomların incelenmesi anlamına gelen sitogenetik terimini kullanmış ve sitoloji ile genetiği birleştirmiştir (Gersen, 2013; Lakhota, 2024). Daha sonra 1902'de Columbia Üniversitesi'ndeki Edmund B. Wilson'ın laboratuvarında yüksek lisans öğrencisi olan Walter Stanborough Sutton, kromozomların yapısını inceleyerek kromozomların, hücre bölünmesi ve kalıtım sürecinde Mendel kurallarına göre bağımsız olarak aktarıldığı sonucuna ulaşmıştır. Bu bağlamda Sitoloji ve Mendelizm'in aynı olguyu tanımlaması, kromozomların kalıtımın fiziksel taşıyıcıları olması düşüncesini güçlendirmiştir. Wilson bu tahmine "Sutton-Boveri hipotezi" adını vermiş ve bu hipotez üreme deneylerinin sonuçlarını hücresel gözlemlerle birleştirerek sitogenetik biliminin doğmasını sağlamıştır (Harman & Lamm, 2015; Hamoir, 1992; Balajee & Hande, 2018).

Bateson, ve Vries, 1903'te mutasyonların evrimi açıklayabilecek genetik mekanizmalar oluşturduğu sonucuna varmıştır. Ardından 1905'te, Columbia'dan Wilson ve Pensilvanya'dan Nettie M. Stevens birbirlerinden bağımsız olarak cinsiyet belirlemenin X ve Y kromozomlarının ayrılması ve yeniden birleşmesinden kaynaklandığı sonucuna varmışlar; bu Mendel'in kromozom düzeninin açık bir örneği olmuş ve kalıtsal materyalin kromozomlarda var olduğuna dair güçlü bir kanıt oluşturmuştur (Harman & Lamm, 2015).

İngiliz biyolog William Bateson tarafından 1906 yılında ortaya atılan "genetik" terimi, Latince "genesis" kelimesinden türetilmiştir. Genetik bilimi, Mendel'in ilk çalışmalarından günümüzdeki karmaşık moleküler ve genomik araştırmalara kadar uzun bir yol kat etmiştir. Genetik bilimi, tıbbi çevresel veya endüstriyel gibi çeşitli alanları kapsayan geniş bir potansiyele sahiptir. 1909'da Danimarkalı biyolog Wilhelm Johannsen, varyasyonun iki kaynağı olduğunu öne sürmüştür: bunlardan biri çevrenin organizma üzerindeki etkisi, diğeri ise Mendel'in genler adını verdiği kalıtsal faktörlerdeki değişiklikler olarak belirlenmiştir. Thomas Hunt Morgan ve öğrencileri 1910'da meyve sineği kromozomları üzerinde çalışarak kromozomların gen taşıdığını açıklamışlar ve aynı zamanda genetik bağlantıyı da keşfetmişlerdir (Harman & Lamm, 2015).

XIX. yüzyılın sonları ve XXI. yüzyılın başlarında laboratuvarı destekleyen optik lenslerin, boyaların ve doku manipülasyon tekniklerinin iyileştirilmesi sonucu, sitogenetik çalışmaları ilerlemiş ve insanlarda doğru

kromozom sayısını ve cinsiyet kromozomlarının yapılandırılmasını belirleme üzerine çalışmalar yapılmıştır (Gersen, 2013). Bu bağlamda 1912'de Winiwarter, erkeklerin 47 kromozoma ve kadınların 48 kromozoma sahip olduğunu öne sürmüştür. Kromozom teorisi çerçevesinde genlerin kromozomların üzerinde belirli bir konumda yer aldıkları 1920'lerde ileri sürülmüştür (Ferguson-Smith, 2015).

Herman Müller'in 1920'lerde X ışınlarının *Drosophila* üzerindeki etkisine ilişkin çalışmasından sonra genetik mutasyon, bir kromozomun belirli bir bölgesinde meydana gelen değişimi olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte moleküler biyolojinin ortaya çıkmasından önce genetikçiler, genlerin doğasının ne olduğu hakkında net bir fikir sahibi olamamışlardır: Bunlar moleküllerin parçaları mı, yoksa moleküllerin tamamı mı, yoksa molekül kümeleri mi, yoksa tekrarlanan fizyolojik döngüler miydi gibi konulara tam olarak açıklık getirilememiştir (Gayon, 2016).

Ardından 1923'te T.S. Painter ise insan diploid kromozom sayısını 48 olarak raporlamış, ayrıca insanlarda X ve Y cinsiyet kromozom mekanizmasını önermiştir (Balderman & Lichtman, 2011). Daha sonra Levitsky, kromozomların sayısal ve yapısal özelliklerinin belirlenmesi amacıyla düzenli bir şekilde sıralanması ve incelenmesi işlemine karyotip adını vermiştir (Gersen, 2013). Teknik iyileştirmelerin devam etmesine rağmen, bireysel kromozomların doğru bir şekilde görselleştirilmesi veya ayırt edilmesinde bazı zorluklar yaşanmıştır. Ardından aynı yıllarda Hsu, deney yaparken yanlışlıkla

kültürleri sabitlemede izotonik tuz çözeltisi yerine hipotonik çözeltisi kullanmıştır. Hipotonik çözelti, osmoz yoluyla suyun hücrelere girmesine neden olmuş bu da hücre zarlarını şişirmiş ve kromozomları ayırmış, böylece onları görselleştirmeyi daha kolay hale getirmiştir. Yaşanan bu kaza, insan sitogenetiğinin geleceğini açan anahtar olarak kabul edilmiştir (Gersen, 2013; Hsu & Pomerat, 1953).

1941 yılında Amerikalı genetikçi George Beadle ve Amerikalı biyokimyacı Edward Tatum, bir mantar üzerinde çalıştıkları genlerin, enzim adı verilen proteinleri kodladıklarına dair ciddi kanıtlar sunmuşlardır. Aynı dönemde Amerikalı bakteriyolog Oswald Avery, Kanadalı Amerikalı genetikçi Colin M. MacLeod ve Amerikalı biyolog Maclyn McCarty bakteri genlerinin DNA'dan oluştuğunu göstermişler ve bu bulgu daha sonra tüm organizmaları kapsayacak şekilde genişletilmiştir (Gayon, 2016).

Amerikalı genetikçi ve biyofizikçi James D. Watson ile İngiliz biyofizikçiler Francis Crick ve Maurice Wilkins'in 1953'te DNA yapısı için çift sarmallı bir model geliştirmeleriyle önemli bir dönüm noktası elde etmişlerdir. Bu atılım, DNA molekülünün X-ışını kırınım çalışmaları sarmal yapısına ışık tutan İngiliz bilim adamı Rosalind Franklin'in çalışmasıyla mümkün olmuştur. Çift sarmal modeli, DNA'nın tamamlayıcı şeritlerini ayırarak ve bunları yeni DNA moleküllerinin sentezi için şablon olarak kullanarak kendi kendini kopyalayabildiğini göstermiştir. Amerikalı moleküler biyolog Seymour Benzer, 1955'te daha önceki çalışmaları genişleterek bir gen içindeki mutant

bölgelerin birbirleriyle ilişkili olarak haritalanabileceğini göstermiştir (Gayon, 2016). Tijio ve Levan, 1956'da insan diploid kromozom sayısının 48 değil, 46 olduğunu saptamışlar ve bilim dünyasına sunmuşlardır. Böylelikle, bu gelişmeler sonucunda klinik sitogenetik döneminin temelleri atılmıştır (Gersen, 2013).

Hücrelerin oluşumu ve genetik bilginin nesilden nesile aktarımını sağlayan ve hücrenin bölünmesi öncesinde genetik materyalin (DNA) tam bir kopyasını oluşturma süreci olarak tanımlanan DNA replikasyonu ise 1958'de ilk kez Amerikalı moleküler biyolog Matthew Meselson ve Amerikalı genetikçi Franklin W. Stahl tarafından ortaya atılmıştır (McClean, 2011).

Genetik bilgiyi depolamasından sorumlu olan yapının ana bileşeni yani DNA'nın yapı taşları olan ve birbirleriyle tamamlayıcı baz çiftleri oluşturarak çift sarmallı yapıyı meydana getiren moleküllere nükleotid adı verilmiştir. Crick ve Güney Afrikalı biyolog Sydney Brenner 1961'de genetik kodun, kodon adı verilen DNA ya da RNA da bir aminoasidi kodlayan üçlü nükleotid kod halinde okunması gerektiğini göstermiştir (McClean, 2011).

DNA'nın nükleotid dizisini belirlemek için iki farklı yöntem Amerikalı moleküler biyologlar Allan Maxam ve Walter Gilbert, ve İngiliz biyokimyacı Fred Sanger tarafından 1977'de keşfedilmiştir. Bu teknik gelişmeler, genlerin yapısının doğrudan nükleotid dizilimi yoluyla incelenmesine olanak sağlamıştır. Amerikalı biyokimyacı Kary B. Mullis, belirli bir DNA dizisini klonlamadan hızla tespit edip çoğaltmaya yönelik bir yöntem olan Polimeraz Zincir Reaksiyonu'nu 1983'te icat etmiştir (McClean, 2011).

XI. yüzyılın son on yılında rekombinant DNA teknolojisindeki ve otomatik dizileme makinelerinin geliştirilmesindeki ilerleme birçok virüs, bakteri, bitki ve hayvanın tam DNA dizilerinin aydınlatılmasına olanak sağlamıştır (Gayon, 2016). Barbara McClintock'ın, mısır bitkilerinde genlerin kromozomlar arasında nasıl hareket ettiğini göstermesi de sitogenetik alanında yaşanan önemli dönüm noktalarından biri olarak görülmektedir (Singh, 2016).

2.3. XXI. Yüzyıl (Güncel Sitogenetiğin Doğuşu)

DNA molekülünün 2000'li yılların başında aydınlatılmasıyla, sitogenetik alanında yeni bir çağ başlamıştır. Sitoloji ve genetik alanlarına sıkıca bağlı olan sitogenetik disiplinin tarihçesi, bilim insanlarının gözlemleri keşifleri ve metodolojik ilerlemelerin birleşimiyle şekillenmiştir. Günümüzde üzerine dikkatleri çeken bir disiplin olarak gelişimine devam etmektedir (McClean, 2011).

2.3.1. Kromozom Analiz Yöntemlerinin Tarihi

Rudolf Virchow, tüm canlıların temel yapı taşının hücre olduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca, 1857 yılında ilk kez insan kromozomlarını hücre yapısı olarak gözlemlemiştir (Wilson, 1947). Kromozom terimi ise, yukarıda bahsedildiği gibi 1888 yılında Waldeyer tarafından kullanılmıştır. Tjio ve Levan 1956 yılında, insan genomunun 46 kromozomdan oluştuğunu ve cinsiyetin XX (kadın) ve XY (erkek) kromozom çiftleri tarafından belirlendiğini tespit etmişlerdir. DNA'da meydana gelen yapısal ve sayısal değişiklikleri saptamak için farklı

yöntemlerle çeşitli kromozom analizleri yapılmaktadır (Gersen, 2013).

2.3.1.1. Periferik Kandan Kromozom Analizi

Tijo ve Levan'ın 1956 yılında insan kromozom sayısının 46 olduğunu kesin olarak raporlaması genetik araştırmalar için temel bir referans noktası olmuştur (Gersen, 2013). 1960 yılında Peter Nowell, fitohemagglutin adlı bir kimyasal maddenin hücre bölünmesini hızlandırdığını keşfetmiştir. Bu önemli buluş, periferik kan örneklerinin kullanılmasına olanak sağlamakla birlikte bu alanda temel noktaların aydınlatılmasında önemli dönüm noktası olmuştur (Reed & Druker, 2017).

2.3.1.2. Amniyosentez Materyalinden Kromozom Analizi

1966 yılında Steele ve Breg'in geliştirmiş oldukları amniyotik sıvı kültüründen karyotipleme yöntemi; doğum öncesi fetüsün genomunun incelenmesini mümkün kılmıştır. Fetal genetik tanı alanına kazandırılan bu yöntem, kromozomal anomaliler gibi birçok genetik hastalıkların teşhis edilmesini mümkün kılmıştır (Riegel, 2014).

2.3.1.3. Düşük Materyalinden Kromozom Analizi

Spontan abortusların büyük bir kısmında, 1960'larda tanımlanan yapısal kromozom anomalileri tespit edilmiştir. 1969'da geliştirilen doğum öncesi prenatal tanı yöntemleri, genetik hastalıkların erken teşhis edilmesinde kritik bir öneme sahiptir (Ferguson-Smith, 2008).

2.3.1.4. CVS Materyalinden Kromozom Analizi

1970'lerin başında, koryonik villusların in vitro koşullarda yetiştirilmesi için çeşitli adımlar atılmıştır. 1974 yılında Hahnemann'ın tarafından başlatılan bu süreç; 1981 yılında Niazi ve ark. ile 1983 yılında Brambati ve Simoni gibi çeşitli bilim insanları tarafından geliştirilmiştir (Riegel, 2014).

2.3.1.5. Kemik İliğinden Kromozom Analizi

1958 yılında, kemik iliğinden kromozom analizi tekniği Ford tarafından tanımlanmıştır. İnsan sitogenetiği alanındaki araştırmalara olan ilgi, 1959 ve 1960 yıllarında önemli ölçüde artış göstermiştir. Moorhead tarafından geliştirilen lökosit yöntemi olarak adlandırılan teknik, kromozom incelemelerinin daha kolay ve yaygın bir şekilde yapılmasını sağlamıştır. Bu gelişme, patoloji laboratuvarlarında genetik araştırmaların başlamasına ve ayrıca genetik hastalıkların teşhis edilmesinde önemli bir adım olmuştur (Ferguson-Smith, 2008).

3. KROMOZOM ANOMALİLERİ

Kromozom sayısı veya yapısındaki değişiklikler "kromozom anomalisi" olarak adlandırılır. 1959 yılında, (insan sitogenetiğinin mükemmel yılı) Down sendromu, Klifelter sendromu ve Turner sendromu gibi kromozomal anomaliler tanımlanmış ve insan genetiği alanında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (Polani, 1997; Jacobs, 2014).

Janet Rowley, 1973 yılında (9;22) ve (8;21) kromozom translokasyonlarının kronik ve akut myeloid lösemilerle ilişkili olduğunu ilk kez ortaya koymuştur

(Rowley, 2008; Rowley, 1998). Felix Mitelman, bu keşifleri daha sonra harmanlayarak 1983'te kataloglamıştır (Gersen, 2013; Mitelman, 1983).

3.1. Trizomi 21 (Down Sendromu)

1932 yılında Waardenburg'un, Down sendromunun kromozom anormalliğinden kaynaklanabileceği yönündeki öngörüsü, o dönemdeki genetik biliminin imkanlarının sınırlı olması nedeniyle kanıtlanamayan bir hipotez olarak kalmıştır. Kromozom anomalilerinin en sık görülen tipi olan trizomi 21 (Down sendromu) ilk tanımlanan kromozom anomalisidir. Genel popülasyondaki görülme sıklığı 1/700'dür (Gersen, 2013). 1866 yılında John Langdon Down tarafından ilk kez tanımlanan Down sendromunun genetik nedeni tam olarak aydınlatılamamış ancak, 1959'da Jerome Lejeune ve Jakops tarafından yapılan çalışmalar sonucunda bu sendromun, 21. kromozomda ekstra bir kromozomun bulunmasıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Patria & Triono, 2024). Down sendromunun kendini gösterdiği karakteristik fiziksel bulgular arasında; basık burun kökü, düşük yerleşimli kulaklar ve gözlerde brushfield lekeleri yer alır. Ağız genellikle açık olup dil dışardadır. Eller kısa ve geniş olmakla birlikte avuç içinde smian çizgisi mevcuttur (Gersen, 2013).

3.2. Trizomi 13

Trizomi 13, (Patau sendromu) ilk defa 1960 yılında Patau ve ark. tarafından tanımlanmıştır ve 13. kromozomda ek bir kopya bulunmasıyla karakterizedir (Gersen, 2013). Genel popülasyonda görülme sıklığı 1/12.000-1/29.000'dur (Aksu & Erbaş, 2016). Trizomi 13'ün

klasik triadı ise; yarık dudak ve damak, konjenital kalp defektleri, mental retardasyon ve üriner sistem anomalileri olarak tanımlanmıştır (Gersen, 2013). Otozomal trizomiler arasında Trizomi 13; Trizomi 21 (Down sendromu) ve Trizomi 18'den (Edward sendromu) sonra en sık görülen üçüncü anomalidir (Cavadino & Morris, 2017).

3.3. Trizomi 18

1960 yılında Trizomi 18, (Edwards sendromu) Edwards ve Smith'in birbirinden bağımsız olarak yürüttükleri çalışmalar sonucunda ilk defa tanımlanmış olup 18. kromozomda ekstra bir kopya bulunmasıyla karakterizedir (Gersen, 2013). Trizomi 18, Trizomi 21'den sonra en sık görülen ikinci otozomal trizomi sendromudur (Cereda & Carey, 2012; Niedrist ve ark., 2006). Canlı doğumlarda görülme sıklığı yaklaşık olarak binde üçtür. Belirgin karakteristik özellikler, büyüme ve gelişme geriliği gibi bulgularla kendini gösterir (Cereda & Carey, 2012).

3.4. Klinefelter Sendromu

1942 yılında Klinefelter sendromu, ilk defa Dr. Harry Klinefelter tarafından tanımlanmıştır (Dutta, 2016). Klinefelter sendromu, genetik materyalin bölünmesi sırasında kromozom ayrışma hatalarından kaynaklanır. Bu sendrom, bir kadın yumurtasının, normal bir erkek üreme hücresi ile birleşince ortaya çıkar ve bireyin 47 kromozomuna ayrıca ekstra bir X kromozomuna (47,XXY) sahip olduğunu gösterir (Gersen, 2013).

4. SİTOGENETİK ALANINDA KULLANILAN TEKNİKLER

Sitogenetik teknolojileri ve teknikleri; gerilik, gelişimsel gecikme ve otizm gibi genetik bozuklukların teşhisini kolaylaştırır. Kromozomal anomalilerini tespit etmek için günümüzde kullanılan bu sitogenetik teknikler gelişmişliklerine göre, ileri teknikler ve standart teknikler olmak üzere sınıflandırılmaktadır (Montazerinezhad ve ark., 2020).

4.1. Standart Sitogenetik Teknikleri

Kromozomal anomalilerin teşhisinde kullanılan spesifik sitogenetik teknikler arasında karyotipleme, kromozom bantlama ve akış sitometrisi yer alır (Montazerinezhad ve ark., 2020). Kromozom bantlama, 1969-1970'te kullanılmaya başlanmış ve dolayısı ile sitogenetik alanında önemli bir yenilik sayılmıştır. Caspersson ve Zech, Vicia faba'da Q-bantlama tekniğini keşfetmişlerdir (Caspersson ve ark., 1969). Q-bantlama, kinakrin ile boyama ve UV mikroskobu kullanımı içerir ve Lore Zech tarafından 1970 yılında keşfedilmiştir (Caspersson ve ark., 1970). G-bantlama, Seabright tarafından 1971 yılında Trypsin ve Giemsa boyası kullanılarak geliştirilmiştir (Seabright, 1971). R-bantlama, Dutrillaux ve Lejeune tarafından 1971 yılında ısıyla denatürasyon yöntemiyle tanımlanmıştır (Dutrillaux & Lejeune, 1975). C-bantlama ise, Arrighi ve Hsu tarafından 1971 yılında keşfedilmiş olup sentromer boyama için kullanılmıştır (Arrighi & Hsu, 1971). Akış sitometrisi (FACS) ise 1979'da Carrano ve ekibi tarafından kromozom analizi için uyarlanmıştır. Bu teknikler, kromozomal

anomalilerin tespiti ve analizinde önemli rol oynamıştır (Carrano ve ark., 1979).

4.2. İleri Sitogenetik Teknikleri (Günümüzde Kullanılan)

Sitogenetik alanında ileri teknikler olarak “akış sitometrisi”, “Southern blot”, “PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) bazlı yöntemler” ve “çoklu prob hibridizasyonu (MAPH)” gibi yöntemler yer almaktadır (Montazerinezhad ve ark., 2020).

1. Southern blot, belirli DNA bölgelerini tanımlamak için 1975 yılında Edwin Southern tarafından geliştirilmiş bir tekniktir (Southern, 1975).
2. PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) Kary Mullis tarafından 1985'te keşfedilmiş olup, genomik DNA'nın spesifik bölgelerini çoğaltmak için kullanılır (Mullis ve ark., 1986).
3. MAPH (Mikroarray Bazlı Prenatal Hibridizasyonu) DNA dizilerinin miktarını belirlemek için kullanılan bir tekniktir (Montazerinezhad ve ark., 2020).
4. In situ hibridizasyon (ISH), 1969'da Gall ve Pardue, John tarafından tanımlanmış olup, sabit doku kesitlerinde veya hücre örneklerinde spesifik mRNA ve DNA dizilerinin yerini tespit etmek için kullanılan bir tekniktir (Moter & Göbel, 2000).
5. FISH (floresan in situ hibridizasyon) yöntemi, 1980'lerin sonunda G Bauman, J Wiegant, P Borst, P van Duijn ekibi tarafından standart sitogenetik teknikleri kullanılarak gözlemlenemeyen

kromozomal anomalileri tespit etmek için geliştirilmiştir (Bauman ve ark., 1980).

6. Mikrodizi Tabanlı Karşılaştırmalı Array Komperatif Genomik Hibridizasyon, (aCGH) 1997 yılında Solinas-Toldo ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, kromozomal kopya sayısını ve genomdaki değişiklikleri incelemek için dizayn edilmiş mikrodizi tabanlı bir yöntemdir (Solinas-Toldo ve ark., 1997).

Sitogenetik kendi içinde bir dizi geleneksel ve güncel teknikleri barındırmaktadır. Fakat günümüzde çoğunlukla karyotip analizi, in situ hibridizasyon floresansı (FISH) veya ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gerçekleştirilmektedir. Bununla birlikte, bu teknikler, kromozomal anomalileri ortaya çıkarmak için, kromozom çalışmalarındaki düşük ve değişken çözünürlük ve gözden kaçabilecek çeşitli yeniden düzenlemeler dahil olmak üzere önemli sınırlamaları kabul etmektedir. Karyotipleme tekniklerinde, bölünen hücrelerin metafazda immobilizasyonu olağanüstü bir uzmanlık gerektirir. Ayrıca sitogenetiğin bugünkü bilimsel ve klinik uygulamalardaki rolü, mevcut teknolojik ve metodolojik yeniliklerle nasıl şekillendiği ve nasıl ilerleyebileceği önemli bir husustur (Montazerinezhad ve ark., 2020; Bui ve ark., 2011; Neill, 2011).

FISH (floresan in situ hibridizasyon) tekniği, bu sınırlamalardan bazılarının üstesinden gelse de birçok başka kısıtlamayı da kabul etmektedir. FISH (floresan in situ hibridizasyon), sondaların mevcut olduğu bölgeleri incelemekle sınırlıdır; bu, yeniden düzenlenmiş veya

kopya numarası değişimi bölgelerine ilişkin daha önceki bilgilerden yoksundur. Ayrıca FISH (floresan in situ hibridizasyon) panelleri tüm problemleri kapsayacak kadar geniş olmalıdır. Boyutlarına rağmen bu panellerin ekleme nedeniyle gen kaybetme olasılığı hala yüksektir. FISH (floresan in situ hibridizasyon) karyotiplemeden daha olağanüstü bir çözünürlük elde eder ve standart kromozom analizi ile tespit edilemeyen çok ince değişikliklerin görselleştirilmesine izin verirken, kromozom mikroyarray'leri daha büyük çözünürlük sağlamaktadır. FISH (floresan in situ hibridizasyon) yöntemi çeşitli kanserlerin teşhisi, prognozu ve tedavisinde hayati bilgiler sağlar ve kanser array'leri daha fazla kullanışlı hale gelmektedir. Kromozomal anomalilerinin araştırılmasını daha doğru şekilde sağlayan kromozomal mikrodizi ve Yeni Nesil Dizileme (NGS) teknolojileri gibi yeni yöntemlerden daha iyidir (Montazerinezhad ve ark., 2020; Willatt ve ark., 2009).

5. SONUÇ

Bu çalışmada ileri teknolojinin tıbbı katkıları yanında beraberinde pek çok etik kaygı ve sorunu da barındıran Sitogenetik alanına dair gelişmelerin tarihsel süreci ele alınmıştır. Dikkat çekici olan elde edilen bilgiler ışığında Sitogenetik alanının, tekniklerinin, testleri aracılığı ile tanısı koyulabilen en sık rastlanan anomalilerin tıp tarihindeki yeri kronolojik olarak verilmiştir.

Sonuç olarak sitogenetik bilimi çok köklü bir geçmişe sahiptir ve multidisipliner bir bilimdir. Son yıllarda teknolojinin ilerlemesi ile birlikte geliştirilen yeni

tekniklerle çok daha gelişmiş düzeyde sitogenetik analizler yapılmaktadır. Bu sayede artan nüfusla birlikte doğru orantılı olarak artan genetik hastalıkların teşhisinde, tıpta, tarımda, biyoteknolojide ve bunun gibi birçok alanda sitogenetik bilimi ve sitogenetik teknikler kullanılmaktadır.

Ayrıca sitogenetik alanında oluşan yeniliklerin etik, sosyal ve ekonomik boyutları da göz önünde bulundurulması disiplinler arası iş birliğinde dikkatli davranılması çerçevesinde bu durumların toplumsal etkileri değerlendirilerek ele alınması önemlidir. Yeni nesil tekniklerin uygulanmasında her şeyden önemlisi insanlığı tehdit eden, onları riske sokan bilimsel bir amaç ve yarar sağlamayan girişimlerden uzak durulması gerekir, bu teknolojik gelişmelerden yararlanırken etik ilkeleri de göz önünde bulundurmak gereklidir. Bu bağlamda sitogenetik biliminin tarihsel arka planını anlamak, bunların temel araştırma ve tıbbi teşhisin çeşitli alanlarındaki ve gelecekteki uygulamalarını özetlemek, günümüzdeki bilim insanlarının çalışmalarında bir farkındalık yaratmak için değerlidir.

KAYNAKÇA

- Aksu, M., & Erbaş, O. (2016). Patau sendromu (Trizomi 13): Olgu sunumu. *İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*, 2(1), 56-59. <https://doi.org/10.5606/fng.btd.2016.012>
- Arrighi, F. E., & Hsu, T. C. (1971). Localization of heterochromatin in human chromosomes. *Cytogenetic and Genome Research*, 10(2), 81-86. <https://doi.org/10.1159/000130130>
- Balajee, A. S., & Hande, M. P. (2018). History and evolution of cytogenetic techniques: Current and future applications in basic and clinical research. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 836, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.08.008>
- Balderman, S., & Lichtman, M. A. (2011). A history of the discovery of random X chromosome inactivation in the human female and its significance. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 2(3). <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10058>
- Bauman, J. G. J., Wiegant, J., Borst, P., & Van Duijn, P. (1980). A new method for fluorescence microscopical localization of specific DNA sequences by in situ hybridization of fluorochrome-labelled RNA. *Experimental cell research*, 128(2), 485-490. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(80\)90087-7](https://doi.org/10.1016/0014-4827(80)90087-7)
- Bui, T. H., Vetro, A., Zuffardi, O., & Shaffer, L. G. (2011). Current controversies in prenatal diagnosis 3: is conventional chromosome analysis necessary in the

- post-array CGH era?. *Prenatal Diagnosis*, 31(3), 235-243. <https://doi.org/10.1002/pd.2722>
- Carrano, A. V., Gray, J. W., Langlois, R. G., Burkhart-Schultz, K. J., & Van Dilla, M. A. (1979). Measurement and purification of human chromosomes by flow cytometry and sorting. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(3), 1382-1384. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.3.1382>
- Caspersson, T., Zech, L., & Johansson, C. (1970). Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. *Experimental cell research*, 60(3), 315-319. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(70\)90523-9](https://doi.org/10.1016/0014-4827(70)90523-9)
- Caspersson, T., Zech, L., Modest, E. J., Foley, G. E., Wagh, U., & Simonsson, E. (1969). Chemical differentiation with fluorescent alkylating agents in *Vicia faba* metaphase chromosomes. *Experimental cell research*, 58(1), 128-140. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(69\)90123-2](https://doi.org/10.1016/0014-4827(69)90123-2)
- Cavadino, A., & Morris, J. K. (2017). Revised estimates of the risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *American journal of medical genetics Part A*, 173(4), 953-958. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38123>
- Cereda, A., & Carey, J. C. (2012). The trisomy 18 syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 7, 1-14. <http://www.ajrd.com/content/7/1/81>
- Dahm, R. (2008). Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research. *Human*

genetics, 122, 565-581.
<https://doi.org/10.1007/s00439-007-0433-0>

Dutrillaux, B., & Lejeune, J. (1975). New techniques in the study of human chromosomes: methods and applications. *Advances in human genetics*, 119-156.
https://doi.org/10.1007/978-1-4615-9068-2_2

Dutta, U. R. (2016). The history of human cytogenetics in India – A review. *Gene*, 589(2), 112-117.
<https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.01.052>

Ferguson-Smith, M. A. (2015). History and evolution of cytogenetics. *Molecular cytogenetics*, 8, 1-8.
<https://doi.org/10.1186/s13039-015-0125-8>

Ferguson-Smith, M. A. (2008). Cytogenetics and the evolution of medical genetics. *Genetics in Medicine*, 10(8), 553-559.
<https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181804bb2>

Gayon, J. (2016). From Mendel to epigenetics: History of genetics. *Comptes rendus biologies*, 339(7-8), 225-230.
<https://doi.org/10.1016/j.crvi.2016.05.009>

Gersen, S. L. (2013). The principles of clinical cytogenetics. *Springer*. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1688-4>

Halder, A. S. H. U. T. O. S. H., Halder, S. H. I. K. H. A., Fauzdar, A. S. H. I. S. H., & Kumar, A. N. A. N. D. (2004). Molecular approaches of chromosome analysis: an overview. In *Proc. Indian Nat Sci Acad* (Vol. 70, No. 2, pp. 153-221).

- Hamoir, G. (1992). The discovery of meiosis by E. Van Beneden, a breakthrough in the morphological phase of heredity. *Int J Dev Biol*, 36(1), 9-15.
- Harman, O., & Lamm, E. (2015). History of Classical Genetics. *eLS*, 1-6.
<https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0003094.pub2>
- Hsu, T. C., & Pomerat, C. M. (1953). Mammalian chromosomes in vitro: II. A method for spreading the chromosomes of cells in tissue culture. *Journal of Heredity*, 44(1), 23-30.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a106344>
- Jacobs, P. A. (2014). An opportune life: 50 years in human cytogenetics. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 15(1), 29-46.
<https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090413-025457>
- Knoers, N., Antignac, C., Bergmann, C., Dahan, K., Giglio, S., Heidet, L., ... & Schaefer, F. (2022). Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 37(2), 239-254.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfab218>
- Lakhotia, S. C. (2024). Tracing the roots of molecular biology. Part II: Connecting Mendelian Factors and Chromosomes–Legacy of Wilson, Boveri, and Sutton. *Resonance*.

- McClean, P. (2011). A history of genetics and genomics. *North Dakota State University: PLSC*, 411, 1-22.
- Mitelman, F., & Klinger, H. P. (1983). Catalogue of chromosome aberrations in cancer. *Karger Medical and Scientific Publishers*. DOI: 10.1159/000131930
- Montazerinezhad, S., Emamjomeh, A., & Hajieghrari, B. (2020). Chromosomal abnormality, laboratory techniques, tools and databases in molecular Cytogenetics. *Molecular Biology Reports*, 47(11), 9055-9073. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05895-5>
- Moter, A., & Göbel, U. B. (2000). Fluorescence in situ hybridization (FISH) for direct visualization of microorganisms. *Journal of microbiological methods*, 41(2), 85-112. [https://doi.org/10.1016/S0167-7012\(00\)00152-4](https://doi.org/10.1016/S0167-7012(00)00152-4)
- Mullis, K., Faloona, F., Scharf, S., Saiki, R., Horn, G., & Erlich, H. (1986, January). Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. In *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* (Vol. 51, pp. 263-273). Cold Spring Harbor Laboratory Press. doi:10.1101/SQB.1986.051.01.032
- Neill, N. J., Ballif, B. C., Lamb, A. N., Parikh, S., Ravnan, J. B., Schultz, R. A., ... & Shaffer, L. G. (2011). Recurrence, submicroscopic complexity, and potential clinical relevance of copy gains detected by array CGH that are shown to be unbalanced insertions by FISH. *Genome research*, 21(4), 535-544. <https://doi.org/10.1101/gr.114579.110>

- Niedrist, D., Riegel, M., Achermann, J., & Schinzel, A. (2006). Survival with trisomy 18—data from Switzerland. *American journal of medical genetics Part A*, 140(9), 952-959. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31172>
- Patria, S. Y., & Triono, A. (2024). Health comorbidities in children with down syndrome (DS) at Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta. *Indonesian Journal of Biomedicine and Clinical Sciences*, 56(3). <https://doi.org/10.22146/inajbcs.v56i3.16062>
- Polani, P. E. (1997). Human and clinical cytogenetics: origins, evolution and impact. *European Journal of Human Genetics*, 5(3), 117-128. <https://doi.org/10.1007/BF03405889>
- Reed, J. C., & Druker, B. J. (2017). Peter C. Nowell (1928–2016). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(18), 4569-4570. <https://doi.org/10.1073/pnas.1705526114>
- Riegel, M. (2014). Human molecular cytogenetics: From cells to nucleotides. *Genetics and molecular biology*, 37, 194-209. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572014000200006>
- Rowley, J. D. (1998). The critical role of chromosome translocations in human leukemias. *Annual review of genetics*, 32(1), 495-519. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.32.1.495>
- Rowley, J. D. (2008). Chromosomal translocations: revisited yet again. *Blood, The Journal of the American Society of*

- Hematology*, 112(6), 2183-2189.
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-097931>
- Seabright, M. (1971). A rapid banding technique for human chromosomes. *The lancet*, 298(7731), 971-972i.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)90287-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)90287-X)
- Singh, R. J. (2016). Plant cytogenetics. *CRC press*.
<https://doi.org/10.1201/9781315374611>
- Solinas-Toldo, S., Lampel, S., Stilgenbauer, S., Nickolenko, J., Benner, A., Döhner, H., ... & Lichter, P.(1997). Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes, chromosomes and cancer*, 20(4), 399-407.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2264\(199712\)20:4%3C399::AID-GCC12%3E3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2264(199712)20:4%3C399::AID-GCC12%3E3.0.CO;2-I)
- Southern, E. M. (1975). Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gelelectrophoresis. *J mol biol*, 98(3), 503-517.
<http://www.theses.ulaval.ca/2004/21483/21483014.png>
- Thomas, A. (2014). Introducing genetics: from Mendel to molecules. *Garland Science*.
<https://doi.org/10.1201/9780429258831>
- Vasil, I. K. (2008). A history of plant biotechnology: from the cell theory of Schleiden and Schwann to biotech crops. *Plant cell reports*, 27, 1423-1440.
<https://doi.org/10.1007/s00299-008-0571-4>
- Willatt, L., & Morgan, S. M. (2009). Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ (2009): ISCN 2009 an international

system for human cytogenetic nomenclature: Karger 2009, SB, V1+ 138 pp, 11 fig, 4 tab, EUR 30.50, ISBN 978-3-8055-8985-7. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0726-6>

Wilson, J. W. (1947). Virchow's contribution to the cell theory. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 2(2), 163-178. <https://www.jstor.org/stable/24619588>

World Health Organization. (2023). *Noncommunicable diseases*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.

Zirkle, C. (1941). Natural selection before the "Origin of species". *Proceedings of the American Philosophical Society*, 71-123. <https://www.jstor.org/stable/984852>

KRONİK HASTALIKLARDA FİZİKSEL AKTİVİTE VE EGZERSİZ YAKLAŞIMLARI

Figen DAĞ^{1,2}

1. GİRİŞ

Kronik hastalıklar toplum üzerinde büyük bir ekonomik yük oluşturmakla birlikte disabilite ile yaşayan bir milyardan fazla bireyin yaşam kalitesini düşürmektedir. Ayrıca, dünya nüfusunun neredeyse yarısı en az bir kronik hastalıktan muzdariptir ve bu nedenle fonksiyonel kapasitede azalma ve sakatlık riski altında olabilirler. Özellikle kardiyovasküler ve respiratuar hastalıkları, kanser ve diyabet gibi hastalıklar, ruhsal hastalıklarla birlikte dünya genelinde hastalık yükünün önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu hastalar, hastalıklarına bağlı kısıtlamalar nedeniyle daha sedanter bir yaşam biçimi sürdürmektedirler. Disabilite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Uluslararası İşlevsellik, Engellilik ve Sağlık Sınıflandırması (ICF) kapsamında "bozukluklar, aktivite sınırlamaları ve katılım kısıtlamaları için bir şemsiye terim" olarak tanımlanmaktadır (Pasanen, Tolvanen, Heinonen, & Kujala, 2017).

^{1,2} Doç. Dr. Mersin Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, ve ² Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı. dagfigen@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6836-8050.

2. HİPERTANSİYON VE EGZERSİZ

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık için ölümcül ancak önlenabilir bir risk faktörüdür ve kardiyovasküler ölümlerin çoğundan sorumludur. Hipertansiyonun, hareketsiz yaşam tarzıyla ilişkili olduğu ve hatta fiziksel aktivitenin hipertansiyonu önleme konusunda etkili olduğu ortaya konmuştur.

Egzersiz eğitimi, özellikle aerobik egzersiz, hipertansiyonlu kişilerde antihipertansif ilaçlarla birlikte kan basıncını (KB) düşürmek ve prehipertansiyonda KB artışını önlemek için kullanılan önemli bir tedavi yöntemidir (Whelton ve ark., 2018). Direnç egzersizi hipertansiyonu yönetmek için de önerilmiştir ancak bildirilen KB düşürücü etkileri aerobik egzersizden daha küçüktür (Véronique A Cornelissen & Fagard, 2005). Hipertansif kişilerde aerobik eğitim programına (AT) direnç egzersizlerinin eklenmesinin potansiyel faydaları tartışmalıdır. Çalışmalar, aerobik ve direnç egzersizlerini içeren kombine bir eğitim programının, tek başına aerobik egzersize kıyasla KB değerleri üzerinde benzer etkiler ürettiğini göstermiştir (Shephard & Balady, 1999; J. F. Timmons ve ark., 2018). Bununla birlikte, kombine egzersiz yönteminin hastalar tarafından daha fazla kabul gördüğü, gözetimsiz ev tabanlı eğitim programları sırasında daha uzun vadeli bir uyumun sağlandığı bildirilmiştir (B. W. Timmons & Cieslak, 2008) ve bu, zamanla daha sürdürülebilir bir KB tepkisine dönüşebilir. Ayrıca aerobik ve direnç egzersizlerinin birleştirilmesi, KB üzerindeki etkilerin ötesinde, kardiyovasküler sistemde ek olumlu adaptasyonlar ortaya çıkarabilir ve bu da hipertansif

kişilerin genel kardiyovasküler riskini azaltmaya katkıda bulunabilir (Lima ve ark., 2017; Pierson ve ark., 2001).

Hem aerobik hem de direnç egzersizlerin KB'nı etkili bir şekilde düşürdüğü kanıtlanmıştır. Tempolu yürüyüş kolay, ucuz, basit ve etkili bir egzersiz yolu olduğundan, bu tür bir aerobik antrenman topluma önerilebilir. Naci ve ark. (2018), heterojen bir popülasyonda (normotansif, prehipertansif ve hipertansif) antihipertansif ilaçlarla sistolik kan basıncında (SBP) yapılandırılmış egzersize göre daha belirgin bir azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Ancak yalnızca hipertansif bireyler arasında, yapılandırılmış egzersizin KB'nı azaltmada eşit derecede etkili olduğu bulunmuştur (Naci ve ark., 2019).

Geniş kapsamlı yapılan bir metaanaliz çalışmasında aerobik egzersiz eğitiminin, sistolik kan basıncını (SKB) ortalama 6 mmHg (3 - 12 mmHg) ve diastolik kan basıncını (DKB) ortalama 3 mmHg (1 - 4.8 mmHg) düşürdüğü ortaya konmuştur (Keating, 2020). Kan basıncı sonuçlarındaki iyileşmeler için yüksek yoğunluklu interval antrenmanı (HIIT) ile orta yoğunluklu sürekli antrenmanı (MICT) karşılaştırmıştır (Leal, Galliano, & Del Vecchio, 2020; Loaiza-Betancur, Pérez Bedoya, Montoya Dávila, & Chulvi-Medrano, 2020). Bu çalışmalar, HIIT ve MICT'nin kontrol grubuna kıyasla SKB'nda (3-6 mmHg) ve DKB'da (2-5 mmHg) benzer azalmalar sağladığını göstermiştir; ancak, HIIT'in DBP'yi düşürmede MICT'ye göre daha etkili olduğu görünmektedir. Benzer olarak Cornelissen ve Smart (2013), yetişkinlerde dinlenme kan basıncı üzerindeki çeşitli egzersiz program türlerinin (dayanıklılık, dinamik direnç ve izometrik direnç egzersizi) sistematik

incelemelerini yapmışlardır. Bu çalışmada, dayanıklılık egzersizinin ardından SKB'nın -3.5 mmHg ve DKB'nın -2.5 mmHg, dinamik direnç egzersizinin ardından SKB'nın -1.8 mmHg ve DKB'nın -3.2 mmHg, izometrik direnç egzersizinin ardından ise SKB'nın -10.9 mmHg ve DKB'nın -6.2 mmHg azaldığı bulunmuştur (Veronique A Cornelissen & Smart, 2013). Sonuç olarak, hipertansiyon hastalarının haftada en az 3 gün, ortalama 30 dakika süreyle orta yoğunlukta aerobik egzersiz veya haftada 3 gün direnç egzersizi yapmaları önerilmektedir. Egzersiz seansları, 30 dakika boyunca kesintisiz olabilir ya da günlük toplam 30 dakikayı oluşturacak şekilde en az 10 dakikalık kısa egzersiz süreleriyle düzenlenebilir.

3. DİYABETES MELLİTUS VE EGZERSİZ

Diyabetes mellitus (DM), hem ülkemizde hem de dünya genelinde yaygın bir sağlık sorunu olup, kan glukoz düzeyinin normal seviyelerde tutulamaması durumunda diyabetik nöropati, retinopati, nefropati ve miyokardiyal iskemi gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Düzenli fiziksel aktivite kardiyometabolik ve kas-iskelet sağlığını iyileştirir, kilo yönetimine yardımcı olur, bilişsel ve psikososyal işlevleri iyileştirir ve kanser ve diyabetes mellitus ile ilişkili ölüm oranının azalmasıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, egzersiz sırasında kandaki glikozun devir hızı önemli ölçüde artar ve bu da genellikle tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) olan bireylerde hipoglisemi veya hiperglisemiye ve ayrıca artan glisemik değişkenliğe neden olur. T1DM'de kötü yönetilen glisemi, azalmış aerobik zindelik, artmış iskelet kası yıkımı, azalmış kas oksidatif

kapasitesi ve kasların yoğun egzersize uyum sağlama ve onarma yeteneğinde bozulma ile bağlantılıdır (Nguyen ve ark., 2015). Amerikan Diyabet Derneği, Tip 1 Diyabet olan tüm yetişkinlerin haftada ortalama 150 dk orta ve yüksek şiddette aerobik egzersiz yapmasını önermektedir. Bu aktivite, haftada en az 3 güne yayılarak yapılmalı ve ardışık olarak en fazla iki gün ara verilmemelidir (Association & Committee, 2022). Dayanıklılık egzersizi, insülin iletimi azaltılmadığı veya karbonhidratlar tüketilmediği takdirde genellikle hipoglisemiye yol açan insülin aracılı olmayan glikoz atılımını artırır.

HIIT antrenmanları, zaman açısından etkili bir egzersiz yöntemi olarak sıkça gösterilmiştir ve T1DM hastalarında hipoglisemi oluşturmada, fitness ve genel sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde büyük kazançlar sağlamaktadır. Ancak, HIIT, özellikle sabah kahvaltıdan önce yapıldığında anında hiperglisemiye neden olabilir ve daha sonra iyileşme sürecinde, özellikle insülin düzeltmeleri yapıldığında rebound hipoglisemiye yol açabilir (Riddell & Peters, 2023).

Tip 1 veya Tip 2 diyabet veya prediyabeti olan çocuklar ve ergenler, her gün ortalama 60 dk orta-yüksek şiddette aerobik egzersiz yapmalı ve en az haftada 3 gün şiddetli kas güçlendirme ve kemik güçlendirme aktiviteleri gerçekleştirmelidir. Bununla birlikte diyabeti olan yaşlı yetişkinler için esneklik ve denge eğitimi haftada 2-3 kez önerilmektedir. Bireysel tercihlere bağlı olarak esnekliği, kas gücünü ve dengeyi artırmak amacıyla yoga ve tai chi de programa dahil edilebilir (Association & Committee, 2022). Tip 2 diyabetin önlenmesi veya geciktirilmesinde

sağlıklı yaşam tarzı, düzenli egzersiz, sigara kullanılmaması, düzenli ve sağlıklı beslenme ile ideal vücut ağırlığına ulaşılması önemli rol oynamaktadır. Diyabetes Mellitus riski taşıyan bireylerde hastalığın oluşumunu engellemeye yönelik primer korunma yöntemlerinin hedefleri, risk faktörleri açısından toplumsal sağlık sorunlarını belirlemek ve bu sorunların çözümüne yönelik kitlesel kampanyalar ve toplum tabanlı programlar geliştirmektir (Çalikuşu, Usluer, & Tanrıverdi, 2023). Tip 2 diyabetes mellitusun fizyopatolojisinde etkili olan en önemli faktörler, bireydeki genetik yatkınlık, kas, yağ dokusu ve karaciğerdeki insülin duyarlılığındaki azalma ile beta hücrelerinin insülin salınımındaki yetersizliktir. Fiziksel aktivite, iskelet kaslarının glikoz kullanımı ve lipid oksidasyonunu artırarak insülin direncini düşürmektedir (Magkos, Hjorth, & Astrup, 2020). Diyabet hastalarında egzersiz sonrası görülen kan glikozu düşüklüğünün yanı sıra, uzun vadede açlık ve yemek sonrası insülin seviyeleri azalırken insülin duyarlılığı artar (Boulé, Haddad, Kenny, Wells, & Sigal, 2001). Bu nedenle, düzenli ve sürekli egzersiz programları, eğitim, diyet ve oral antidiyabetik tedavi veya insülin ile birlikte tip 2 diyabetin tedavisinin temel unsurlarından birini oluşturmaktadır.

Çalışmalar düzenli fiziksel egzersizin tip 2 diyabetes mellitus hastalarında daha iyi glisemik kontrol sağladığını bununla birlikte, aerobik antrenmanın direnç egzersizine tercih edildiğini ve kombine aerobik ile direnç antrenmanının, yalnızca aerobik antrenmana kıyasla daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir (Vanhees ve ark., 2012). Denetlenen veya denetlenmeyen fiziksel egzersiz programları, müdahale yapılmamasına kıyasla glisemik

kontrolü, vücut ağırlığını, vücut kompozisyonunu ve kan basıncını iyileştirir. Aerobik antrenmanın, dirençten ziyade, daha büyük metabolik etkilerle ilişkili olduğu düşünülmese de, mevcut çalışmalarda aerobik ve direnç antrenmanı programları arasındaki farklar önemsiz görünmektedir (Yang, Scott, Mao, Tang, & Farmer, 2014). Ek olarak, kombine aerobik ve direnç antrenmanı, kan basıncı üzerinde görünür bir zararlı etki olmaksızın, sadece aerobik antrenmana kıyasla glikoz kontrolünde küçük ama önemli iyileştirmelerle ilişkilidir. Genel olarak, randomize çalışmalardan elde edilen veriler, tip 2 diyabetli hastalarda düzenli fiziksel aktivite önerisini tamamen desteklemektedir. Ancak, belirli antrenman türlerinin üstünlüğüne dair kanıtlar sınırlıdır. Yayımlanmış çalışmalara dayanarak, tip 2 diyabetin tedavisi için en uygun egzersiz türünün belirlenmesi klinik olarak önemlidir, çünkü direnç antrenmanının kullanımı, erişilebilirlik ve eşitlik üzerinde olası bir etkiyle birlikte profesyonel eğitmenlerin, ekipmanların ve tesislerin daha fazla katılımını gerektirebilir.

4. OBEZİTE VE EGZERSİZ

Obezite, vücut yağının tehlikeli seviyelerde artması olarak tanımlanır ve yalnızca estetik bir sorun değil, aynı zamanda sağlık problemlerinin riskini artıran bir durumdur. Vücut kitle indeksi (VKİ), obezitenin objektif değerlendirilmesinde en iyi araç olarak kabul edilmektedir ("Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation.," 2000).

Obezitenin nedenleri karmaşık ve çok faktörlüdür; çevresel, sosyal ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Son yıllarda obezite oranlarındaki artış, genetik etkenlerden ziyade çevresel ve kültürel değişimlerle ilişkilidir. Aşırı beslenme ve hareketsiz yaşam tarzı, pozitif enerji dengesine ve sonuç olarak fazla kiloya neden olmaktadır. Obeziteyle mücadelede diyet, egzersiz, davranış değişikliği, farmakolojik ve cerrahi yöntemler geliştirilmiştir. Ancak, tedavi sürecinde karşılaşılan engeller nedeniyle uzun vadede istenen başarı elde edilememektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri, obezite tedavisinin temelini oluşturmaktadır (Vergili, 2014).

Yapılan çalışmalarda maksimum kalp hızının %60-85'inde, haftada üç ila yedi gün, otuz ila altmış dakikalık aerobik egzersizlerin (aerobik dans, tempolu yürüyüş, jogging, bisiklet sürme, koşu, yüzme, kayak ve dinamik kalistenik egzersizler gibi) bir yıl içinde orta düzeyde kilo kaybı sağladığı gösterilmiştir ("Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health," 1998). Araştırmalardan elde edilen bulgulara göre, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında aerobik egzersizlerin visseral yağ dokusunu azaltmada oldukça etkili olduğu görülmüştür. Özellikle aşırı kilolu ve obez bireylerde, haftada yüz elli dakikadan fazla orta şiddette aerobik aktivite yapılmasının kardiyorespiratuar uygunluğu artırabileceği ve visseral yağ dokusunu önemli ölçüde değiştirebileceği sonucuna ulaşılmıştır (Ismail, Keating, Baker, & Johnson, 2012).

Egzersiz tedavisinin yalnızca tek başına uygulanmasının faydalarını inceleyen çalışmaların yanı sıra, egzersizin diyetle birlikte uygulanmasının etkinliğini değerlendiren araştırmalar da mevcuttur (Haennel & Lemire, 2002; Thorogood ve ark., 2011). Kombine tedavi programlarının daha başarılı sonuçlar verebileceği birçok çalışma ile gösterilmiştir. Thorogood ve ekibinin derleme çalışmasında, altı ila on iki ay süren aerobik fiziksel aktivite programlarının obez bireylerin vücut ağırlığında bir miktar azalmaya sebep olduğu, ancak bu yöntemlerin etkili bir kilo kaybı programı oluşturmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, aerobik egzersizin diyetle bir arada kullanılması durumunda bu popülasyonda etkili bir tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmıştır (Thorogood ve ark., 2011).

5. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ VE EGZERSİZ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dak/1,73 m²'nin altına inmesiyle gelişen ve böbreğin sıvı-elektrolit dengesi ile metabolik işlevlerini olumsuz yönde etkileyen ilerleyici bir hastalıktır. KBY, mortalite, morbidite, hastaneye yatış oranları, fiziksel fonksiyon, bağımsız yaşam ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkiler yaratır (Taş & Akyol, 2017).

KBY hastaları sedanter bir yaşam sürdükleri için egzersiz enduransları çok düşüktür. Bunun mekanizması tam olarak anlaşılmassa da böbrek hastalığına bağlı katabolik durum, mitokondriyal disfonksiyon, kardiyovasküler komplikasyonlar, mineral-iskelet bozuklukları ve anemi, kas fonksiyonunu bozarak

maksimum oksijen kapasitesinin azalmasına yol açmaktadır. (Süleymanlar ve ark., 2011). Sedanter yaşam tarzı bir kısır döngüye dönüşerek kaslarda atrofiye ve kapiller yoğunluğun azalmasına yol açarak kas gücünün düşmesine neden olmaktadır. Bu hastalarda egzersizin hedefi, oksijen dağılımını ve metabolizmayı düzenlemek, kuvvet ile dayanıklılığı artırmak ve kas-eklem hareketlerini desteklemektir. Böbrek hastalıklarında egzersiz, egzersiz kapasitesi, güç, endurans, fiziksel fonksiyon, günlük yaşam aktiviteleri, kan basıncı düzenlenmesi, diyabet yönetimi ve hayatta kalma oranını yükseltme, depresyon ve anksiyeteyi azaltma gibi potansiyel yararlar sağlamaktadır (Zhang ve ark., 2024).

Diyaliz hastalarında gerçekleştirilen 3 ve 6 aylık fiziksel aktivite programlarını inceleyen çalışmalarda, fiziksel aktivite sonrasında bu hastaların kan basıncı değerlerinde olumlu yönde gelişme olduğu ve kullandıkları ilaç dozlarının azaltıldığı rapor edilmiştir (Miller, Cress, Johnson, Nichols, & Schnitzler, 2002). Dokuz haftalık bisiklet egzersiz programına yönelik bir başka çalışmada ise, hastaların kardiyopulmoner kapasite ve dayanıklılık düzeylerinde, kas kuvvetinde, enduranslarında ve fiziksel fonksiyonlarında olumlu gelişmeler gözlemlenmiştir (Storer, Casaburi, Sawelson, & Kopple, 2005). KBY olan ve diyalize bağlı olan hastalar aerobik egzersiz, kuvvetlendirme egzersizleri ve aerobik ve dirençli egzersiz (kombine) olmak üzere 3 tipte olmakla birlikte önerilecek egzersiz reçetesi bu hastalar için pratik, uygulaması kolay, ucuz ve sürdürülebilir olma gibi özelliklere sahip olmalıdır (Hoshino, 2021). Orta veya yüksek yoğunlukta egzersizlerin önerilmeden önce

hastaların kalp hastalığı semptomları açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Haftada üç veya daha fazla düşük-orta yoğunlukta aerobik egzersiz, bu aktiviteleri yapabilecek hastalara önerilmelidir. Esneme egzersizleri, özellikle zayıf kas gücü veya düşük fiziksel fonksiyonu olan hastalar için, zorlayıcı yürüyüş, merdiven çıkma ve sandalyeden kalkma gibi aktivitelerle birlikte tavsiye edilmelidir (Johansen, 2005).

6. KANSER VE EGZERSİZ

Fiziksel egzersizin insan sağlığı ve refahı üzerindeki etkileri gösterilmiş ve mortalite riskinin azaltılmasıyla ilişkilendirilmiştir. Egzersiz ve yavaş gelişen hastalıklar üzerindeki etkileriyle ilgili epidemiyolojik çalışmalar genellikle öz bildirimle yapılmakta ve diğer yaşam tarzı faktörlerinden etkilenebilmektedir (Idorn & Thor Straten, 2017). Ancak mevcut veriler, egzersizin kanser için koruyucu olabileceğini güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır. Egzersiz, teorik olarak, tümör ilerlemesi ve metastaz üzerinde de sistemik ve dolaşımdaki faktörlerdeki değişiklikler aracılığıyla etkili olabilir; bu durum, tümör mikroçevresini ve hücrel sinyal iletimini etkileyebilir. Bununla birlikte egzersizin bazı kanser grubunda (meme kanseri ve kolorektal kanser) hastalığın nüksetme riskini azalttığı da bildirilmiştir (McTiernan, 2008; Moore ve ark., 2016). Egzersiz, Lewis akciğer kanseri ve B16 melanom modellerinde tümör boyutunu önemli ölçüde etkilemiştir (Idorn & Thor Straten, 2017). Ayrıca, dietilnitrozamin (DEN) ile indüklenmiş karaciğer kanseri ve spontan melanom modeli GrM1'de egzersizin tümör

boyutu ve insidansı üzerindeki etkileri gösterilmiştir (Pedersen ve ark., 2016).

Pek çok kanser hastasının tedavi esnasında ve sonrasında egzersiz, fiziksel ve psikososyal sonuçların korunması veya iyileşmesi ile ilişkilidir; bu sonuçlar arasında kardiyorespiratuar dayanıklılığın artması, yorgunluğun, kaygı ve depresyonun azalması ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin iyileşmesi yer almaktadır. Egzersiz, insanlarda çeşitli fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir ve bu değişikliklerin büyüklüğü, egzersizin yoğunluğu ve süresine bağlı olarak değişir. Kalp debisi artar, böylece oksijen talepleri karşılanır ve kan akışında belirgin değişiklikler gözlenir. Metabolizma hızı yükselir, glukoz tüketimi ve üretimi artar, kas hücrelerinde anaerobik metabolizma nedeniyle laktat seviyeleri artar. Endokrin sistem dinlenme ve fiziksel egzersiz sırasında fizyolojik tepkilerin entegrasyonunda önemli bir rol oynar. Egzersiz sırasında, adrenal bezlerden salınımı artan katekolaminler, özellikle adrenalin ve noradrenalin, önemli ölçüde yükselir. Adrenalin ve noradrenalin, kalp hızı, kan basıncı ve aynı zamanda kan glukoz seviyelerinde artışla ilişkili savaş ya da kaç yanıtının bir parçasıdır. Akut egzersizin çeşitli bağışıklık hücrelerinin kan sayılarında hızlı bir artışa yol açtığı konusunda genel bir görüş birliği vardır; ancak, bu durum sonrasında hücre sayısında bir düşüş ve ardından normale dönme süreci gözlenir (Walsh ve ark., 2011).

Akut egzersize en duyarlı bağışıklık hücresi türü, dakikalar içinde harekete geçen natürel killer (NK) hücreleridir. Egzersiz sonrası NK hücrelerinin en yüksek

mobilizasyonu, 30 dakikalık bir egzersiz sonrasında gerçekleşir. Uzun süreli antrenman, NK hücre seviyelerinde artış sağlamaz; ancak, sürekli antrenman ile bu hücrelerin en yüksek seviyeleri ortalama 3 saat sürdürebilir. Bu hücreler, hedef hücreleri önceden hazırlanmadan öldürebilme yetenekleri ile tanımlanır ve normalde virüs enfekte, stresli veya modifiye edilmiş hücreleri temizler. Egzersizle tetiklenen NK hücre mobilizasyonunun, esas olarak katekolaminlerdeki artışla sağlandığı düşünülmektedir. NK hücreleri, bağışıklık hücreleri arasında en yüksek β -adrenerjik reseptör seviyelerine sahip olup, egzersizle ilişkili mobilizasyonları adrenalın verilmesi ile taklit edilebilmektedir (Idorn & Thor Straten, 2017; Schedlowski ve ark., 1996; B. W. Timmons & Cieslak, 2008).

Kanser hastalarına yönelik fiziksel aktivite ve egzersiz rehberlerinin çoğu, fiziksel aktivitenin tüm kanser hastalarının tedavisinin vazgeçilmez ve sürekli bir parçası olması gerektiğini vurgulamaktadır. (Buffart, Galvão, Brug, Chinapaw, & Newton, 2014). Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM), kanser hastalarının, her hafta ortalama 150 dakika orta düzeyde egzersiz (örn. tempolu yürüyüş, hafif yüzme) veya 75 dakika şiddetli egzersiz (örn. koşu, koşu) yapmasını önermektedir (Schmitz ve ark., 2010). Fiziksel aktivite odaklı rehberler, düzenli fiziksel aktivite ve egzersizi önerirken, hareketsiz bir yaşam tarzından daha aktif bir yaşama geçiş için atılacak her türlü adımı teşvik etmektedir (Campbell, Stevinson, & Crank, 2012; Doyle ve ark., 2006)

7. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE EGZERSİZ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), hem dünyada hem de ülkemizde kronik hastalıklar arasında önemli bir yer tutmaktadır ve bu hastalıklar, bütün dünyada ölüm ve hastalıkların yaygın nedenleri arasındadır. Toplumların yaş ortalamasının artması, kötü ve düzensiz beslenme alışkanlıkları, sedanter olma ve sigara kullanımının artması, KVH'nın başlıca nedenleri arasında sayılmaktadır. Hareketsiz yaşam tarzının kardiyovasküler hastalık riskini yükselttiği, bunun yanında fiziksel aktivitenin hem kan basıncı hem de kolesterol seviyelerini azalttığı, ideal vücut ağırlığının korunmasını sağladığı ve DM yönetimine yardımcı olduğu ve bu sayede KVH riskini önemli ölçüde düşürdüğü birçok çalışmada vurgulanmaktadır (Haskell ve ark., 2007).

Düzenli egzersiz ve fiziksel aktivite, kan basıncı ve kolesterol düzeylerini düzenleyerek kilo kontrolüne yardımcı olur. Aynı zamanda, vazodilatasyon ve fibrinolitik aktiviteyi artırarak koroner kan akışını, kardiyak ile endotel fonksiyonlarını iyileştirir ve kardiyovasküler hastalıklara bağlı erken ölüm riskini düşürür (Akça & Taşçı, 2011). Sağlıklı bireyler için haftada 3 ila 4 gün, ortalama 30 dakika yapılan orta düzeyde egzersizler, örneğin hızlı yürümeler, yüzme egzersizi, bisiklet kullanma ve güçlendirme aktiviteleri tavsiye edilmektedir (Fiuza-Luces ve ark., 2018; Tian & Meng, 2019). Düzenli yapılan bu egzersiz programının, orta yaş üstü bireylerde koroner kalp hastalığı (KKH) riskini ve buna bağlı ölüm oranını düşürdüğü, KKH'nin hem birincil

hem de ikincil korunmasında önemli bir rol oynadığı ve ayrıca inme riskini de azalttığı gösterilmiştir (Wannamethee & Shaper, 2001). Bir çalışmada, 12 hafta, günde 30 dk yapılan yürüyüş egzersizinin, vücuttaki yağ birikimini azalttığı, kolesterol seviyelerini düşürdüğü ve kan basıncını azalttığı belirtilmiştir. (Fiuza-Luces ve ark., 2018). Brochu ve ark. kardiyovasküler hastalığı olan bir grup hastaya 12 hafta boyunca kombine diyet ve egzersiz programı uygulamış ve bu sürenin sonunda HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde sırasıyla %8 ve %22 oranında düşüşler olduğunu rapor etmişlerdir (Brochu ve ark., 2000).

8. SONUÇ

Son yıllarda, egzersiz eğitimi kronik hastalıkların tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaya başlanmış ve klinisyenler 'egzersiz terapisi' ve 'terapötik egzersiz' terimlerini kullanmaya başlamışlardır. Kronik hastalıklar için egzersiz terapisi genel olarak; aerobik egzersiz, dirençli egzersiz, aerobik ve dirençli egzersizin kombinasyonu veya hastalığa özgü egzersiz tabanlı eğitim (örneğin, inme geçiren hastalarda yürüme yeteneğini iyileştirmek için gözetimli yürüme eğitimi veya denge eğitimi) olarak kategorize edilmektedir. Egzersiz terapisinin kronik hastalığı olan bireylerde fonksiyonel kapasiteyi iyileştirdiğini ve sakatlığı azalttığını, yaşam kalitesini artırdığını ortaya koymuştur.

Fiziksel aktivite ve egzersiz, kronik hastalıkların primer ve sekonder önlenmesinde önemli bir müdahale olarak kabul edilmektedir. Fiziksel egzersizin tıbbi

tedaviye dahil edilmesi yeni bir fikir olmasa da bu kavramın kabulü son yıllarda daha çok yaygınlaşmıştır. Geleneksel olarak, fiziksel aktivite veya egzersizle ilgili tıbbi araştırmalar, egzersizin hastalık risk faktörleri, önlenmesi, olası hastalık ilerlemesi ve ölüm riski üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Ancak, fiziksel işlevsellik, hastaların günlük yaşam aktiviteleri için önemlidir ve özellikle artan yaşlı nüfus arasında genel hasta bakımı için daha fazla kaynağa ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Akça, N. K., & Taşcı, S. (2011). Kronik Hastalıklarda Fiziksel Aktivite. *Nefroloji Hemşireliği Dergisi*, 8(1), 24–29.
- Association, A. D., & Committee, P. P. (2022). 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care*, 45(January), S60–S82. <https://doi.org/10.2337/dc22-S005>
- Boulé, N. G., Haddad, E., Kenny, G. P., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*, 286(10), 1218–1227. <https://doi.org/10.1001/jama.286.10.1218>
- Brochu, M., Poehlman, E. T., Savage, P., Fragnoli-Munn, K., Ross, S., & Ades, P. A. (2000). Modest effects of exercise training alone on coronary risk factors and body composition in coronary patients. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, 20(3), 180–188. <https://doi.org/10.1097/00008483-200005000-00006>
- Buffart, L. M., Galvão, D. A., Brug, J., Chinapaw, M. J. M., & Newton, R. U. (2014). Evidence-based physical activity guidelines for cancer survivors: current guidelines, knowledge gaps and future research directions. *Cancer Treatment Reviews*, 40(2), 327–340. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.06.007>
- Çalikuşu, H. R., Usluer, İ. N., & Tanrıverdi, M. (2023).

- Kronik hastalıklarda koruyucu rehabilitasyon yaklaşımları ve fiziksel aktivite. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*, 28(2), 225-234. <https://doi.org/10.21673/anadoluklin.1233191>
- Campbell, A., Stevinson, C., & Crank, H. (2012). The BASES Expert Statement on exercise and cancer survivorship. *Journal of Sports Sciences*, 30(9), 949-952. <https://doi.org/10.1080/02640414.2012.671953>
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. (1998). *Obesity Research*, 6 Suppl 2, 51S-209S.
- Cornelissen, Véronique A, & Fagard, R. H. (2005). Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension*, 23(2), 251-259. <https://doi.org/10.1097/00004872-200502000-00003>
- Cornelissen, Veronique A, & Smart, N. A. (2013). Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, 2(1), e004473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004473>
- Doyle, C., Kushi, L. H., Byers, T., Courneya, K. S., Demark-Wahnefried, W., Grant, B., ... Andrews, K. S. (2006). Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 56(6), 323-353.

<https://doi.org/10.3322/canjclin.56.6.323>

Fiuza-Luces, C., Santos-Lozano, A., Joyner, M., Carrera-Bastos, P., Picazo, O., Zugaza, J. L., ... Lucia, A. (2018). Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nature Reviews. Cardiology*, 15(12), 731–743. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0065-1>

Haennel, R. G., & Lemire, F. (2002). Physical activity to prevent cardiovascular disease. How much is enough? *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, 48, 65–71.

Haskell, W. L., Lee, I., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., ... Bauman, A. (2007). *ACSM / AHA Recommendations Physical Activity and Public Health Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association*. 1081–1093. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185649>

Hoshino, J. (2021). Renal Rehabilitation: Exercise Intervention and Nutritional Support in Dialysis Patients. *Nutrients*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/nu13051444>

Idorn, M., & Thor Straten, P. (2017). Exercise and cancer: from “healthy” to “therapeutic”? *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, 66(5), 667–671. <https://doi.org/10.1007/s00262-017-1985-z>

Ismail, I., Keating, S. E., Baker, M. K., & Johnson, N. A. (2012). A systematic review and meta-analysis of the

effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 13(1), 68–91. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00931.x>

Johansen, K. L. (2005). Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 35(6), 485–499. <https://doi.org/10.2165/00007256-200535060-00003>

Keating, S. E. (2020). *The Role of Exercise in Patients with Obesity and Hypertension*.

Leal, J. M., Galliano, L. M., & Del Vecchio, F. B. (2020). Effectiveness of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training in Hypertensive Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Hypertension Reports*, 22(3), 26. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1030-z>

Lima, L. G., Bonardi, J. T. M., Campos, G. O., Bertani, R. F., Scher, L. M. L., Moriguti, J. C., ... Lima, N. K. C. (2017). Combined aerobic and resistance training: are there additional benefits for older hypertensive adults? *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 72(6), 363–369. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(06\)06](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(06)06)

Loaiza-Betancur, A. F., Pérez Bedoya, E., Montoya Dávila, J., & Chulvi-Medrano, I. (2020). Effect of Isometric Resistance Training on Blood Pressure Values in a Group of Normotensive Participants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Health*, 12(3), 256–

262. <https://doi.org/10.1177/1941738120908070>

Magkos, F., Hjorth, M. F., & Astrup, A. (2020). Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(10), 545–555. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0381-5>

McTiernan, A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature Reviews. Cancer*, 8(3), 205–211. <https://doi.org/10.1038/nrc2325>

Miller, B. W., Cress, C. L., Johnson, M. E., Nichols, D. H., & Schnitzler, M. A. (2002). Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 39(4), 828–833. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.32004>

Moore, S. C., Lee, I.-M., Weiderpass, E., Campbell, P. T., Sampson, J. N., Kitahara, C. M., ... Patel, A. V. (2016). Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Internal Medicine*, 176(6), 816–825. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.1548>

Naci, H., Salcher-Konrad, M., Dias, S., Blum, M. R., Sahoo, S. A., Nunan, D., & Ioannidis, J. P. A. (2019). How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. *British Journal of Sports Medicine*,

53(14), 859–869. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099921>

Nguyen, T., Obeid, J., Walker, R. G., Krause, M. P., Hawke, T. J., McAssey, K., ... Timmons, B. W. (2015). Fitness and physical activity in youth with type 1 diabetes mellitus in good or poor glycemic control. *Pediatric Diabetes*, 16(1), 48–57. <https://doi.org/10.1111/pedi.12117>

Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000). In *World Health Organization technical report series* (Vol. 894). Switzerland.

Pasanen, T., Tolvanen, S., Heinonen, A., & Kujala, U. M. (2017). Exercise therapy for functional capacity in chronic diseases: An overview of meta-analyses of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*, 51(20), 1459–1465. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097132>

Pedersen, L., Idorn, M., Olofsson, G. H., Lauenborg, B., Nookaew, I., Hansen, R. H., ... Hojman, P. (2016). Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metabolism*, 23(3), 554–562. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.011>

Pierson, L. M., Herbert, W. G., Norton, H. J., Kiebzak, G. M., Griffith, P., Fedor, J. M., ... Cook, J. W. (2001). Effects of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in cardiac rehabilitation.

Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation, 21(2), 101–110. <https://doi.org/10.1097/00008483-200103000-00007>

Riddell, M. C., & Peters, A. L. (2023). Exercise in adults with type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 19(2), 98–111. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00756-6>

Schedlowski, M., Hosch, W., Oberbeck, R., Benschop, R. J., Jacobs, R., Raab, H. R., & Schmidt, R. E. (1996). Catecholamines modulate human NK cell circulation and function via spleen-independent beta 2-adrenergic mechanisms. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 156(1), 93–99.

Schmitz, K. H., Courneya, K. S., Matthews, C., Demark-Wahnefried, W., Galvão, D. A., Pinto, B. M., ... Schwartz, A. L. (2010). American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(7), 1409–1426. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181e0c112>

Shephard, R. J., & Balady, G. J. (1999). Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation*, 99(7), 963–972. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.7.963>

Storer, T. W., Casaburi, R., Sawelson, S., & Kopple, J. D. (2005). Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the*

- European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 20(7), 1429-1437.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfh784>
- Süleymanlar, G., Uta, C., Arinsoy, T., Ate, K., Altun, B., Altiparmak, M. R., ... Serdengeti, K. (2011). A population-based survey of Chronic RENal Disease in Turkey-the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26(6), 1862-1871.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfq656>
- Taş, D., & Akyol, A. (2017). *Egzersiz ve Kronik Böbrek Yetmezliği Exercise and Chronic Renal Failure*. 1(12).
- Thorogood, A., Mottillo, S., Shimony, A., Filion, K. B., Joseph, L., Genest, J., ... Eisenberg, M. J. (2011). Isolated aerobic exercise and weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Medicine*, 124(8), 747-755.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.02.037>
- Tian, D., & Meng, J. (2019). Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 3756750.
<https://doi.org/10.1155/2019/3756750>
- Timmons, B. W., & Cieslak, T. (2008). Human natural killer cell subsets and acute exercise: a brief review. *Exercise Immunology Review*, 14, 8-23.
- Timmons, J. F., Minnock, D., Hone, M., Cogan, K. E., Murphy, J. C., & Egan, B. (2018). Comparison of time-matched aerobic, resistance, or concurrent

- exercise training in older adults. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 28(11), 2272–2283. <https://doi.org/10.1111/sms.13254>
- Vanhees, L., Rauch, B., Piepoli, M., van Buuren, F., Takken, T., Börjesson, M., ... EACPR, the writing group of the. (2012). Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). *European Journal of Preventive Cardiology*, 19(6), 1333–1356. <https://doi.org/10.1177/2047487312437063>
- Vergili, Ö. (2014). Obezitede Egzersiz Tedavisi Exercise Therapy for Obesity. *KÜ Tıp Fak Derg.*, 15(1), 26–28.
- Walsh, N. P., Gleeson, M., Shephard, R. J., Gleeson, M., Woods, J. A., Bishop, N. C., ... Simon, P. (2011). Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exercise Immunology Review*, 17, 6–63.
- Wannamethee, S. G., & Shaper, A. G. (2001). Physical activity in the prevention of cardiovascular disease: an epidemiological perspective. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 31(2), 101–114. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131020-00003>
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E. J., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., ... Wright, J. T. J. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management

of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task . *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 71(6), 1269-1324. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>

Yang, Z., Scott, C. A., Mao, C., Tang, J., & Farmer, A. J. (2014). Resistance Exercise Versus Aerobic Exercise for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*, 44(4), 487-499. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0128-8>

Zhang, F., Liu, S., Bai, Y., Huang, L., Zhong, Y., & Li, Y. (2024). Exercise training and chronic kidney disease: characterization and bibliometrics of citation classics of clinical intervention trials. *Renal Failure*, 46(1), 1-9. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2349187>

SEREBRAL PALSI

Sonay ARSLAN ŞAHAN¹

Çetin OKUYAZ²

1. GİRİŞ

Serebral palsy (SP), gelişmekte olan fetal beyindeki ilerleyici olmayan bozukluklardan kaynaklanan bir dizi hareket ve duruş bozukluğunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. SP, hem genetik hem de çevresel faktörlerin neden olduğu çocukluk çağında ortaya çıkan nörolojik bir bozukluktur. Bu bölümde SP hakkında genel bilgiler verilecektir.

2. SEREBRAL PALSI NEDİR

SP ilk kez 1862 yılında İngiliz doktor William Little tarafından tanımlanır ve “Little Hastalığı” olarak adlandırılır. Daha sonra “Cerebral Paresis” adını almıştır. Günümüzde ise “Serebral Palsy (Cerebral Palsy)” olarak adlandırılmaktadır. (Cavlak ve Kavlak, 2005)

SP; gelişmekte olan beynin, gebeliğin başlangıcından itibaren doğumdan sonra yaşamın ilk iki yılı içerisinde değişik nedenlerle zarar görmesi sonucu

¹ Uzm. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD, sonayarslan@mersin.edu.tr, ORCID ID: 0009-0006-4682-6256.

² Prof. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD, okuyazc@mersin.edu.tr, ORCID ID: 0000-0000-1639-1254.

ilerleyici olmayan bir grup kalıcı hareket ve duruştaki bozukluğuna bağlı, çocukta çeşitli derecelerde fiziksel yetersizliğe neden olan bir durumdur (Özal ve Bıyık, 2024).

SP, ilerleyici olmayan spastisite, ataksi veya istemsiz hareketlere neden olan bir grup durumdur; belirli bir bozukluk veya tek bir durum değildir (Wimalasundera ve Stevenson, 2016).

3. ETİYOLOJİ

SP'nin yaklaşık %75'i doğum öncesi etiyolojilerden kaynaklanırken, nedenlerin %92'si prenataldır. SP'nin hamilelik sırasında ve/veya doğum sırasında çeşitli nedenlerle ortaya çıktığı artık iyi bilinmektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda postneonatal dönemde de beyin hasarına bağlı olarak SP'nin meydana gelebileceği bildirilmiştir (Paul, Encümen ve ark.,2022).

SP etiyolojisinde prenatal, natal ve postnatal olmak üzere üç tane risk faktörü bulunmaktadır. Etiyolojide %70-80 prenatal döneme ait patolojiler rol oynar (Tablo 1) ve en sık görülen sebep preterm doğumdur (Topçu ve Aydın, 2018).

Tablo1. SP'nin Nedenleri

Prenatal dönem	Travma Genetik faktörler İlaçlar İntraventriküler kanama Akraba evliliği Radyasyon
Natal dönem	Preterm / Postterm doğum Düşük / yüksek doğum ağırlığı Kordon dolanması Hipoksik doğum Çoğul gebelik Zor doğum
Postnatal dönem	Ateşli hastalıklar Travma Hipoglisemi Kovülziyon İntraventriküler kanama Hiperbilirubinemi

4. EPİDEMİYOLOJİ

SP'nin ortalama görülme sıklığının 1000 canlı doğumda 1,5 ile 3,0 arasında değiştiği tahmin edilmektedir; bu değerler çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak değişmektedir (Sadowska, Sarecka-Hujar ve Kopyta, 2020).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu rakam 1000 canlı doğumda 4.4 bildirilmiştir (Serdaroğlu, Cansu, Özkan ve Tezcan, 2006).

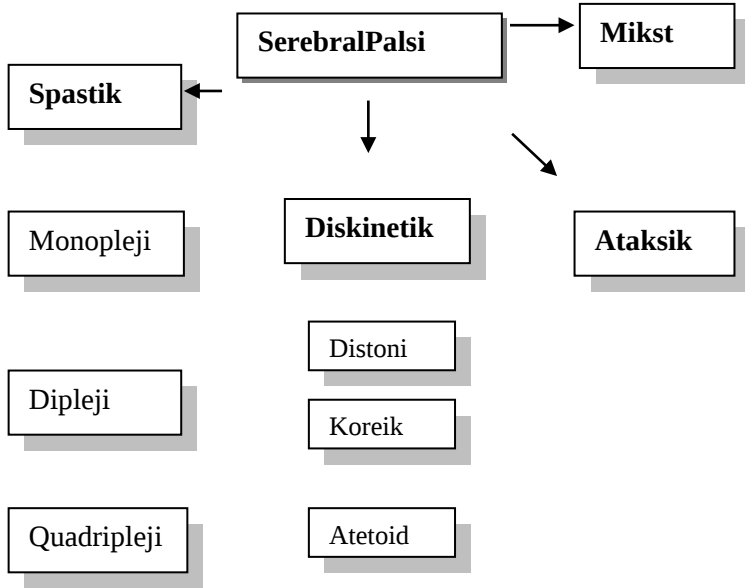
5. KLİNİK SINIFLAMA

SP, beyin bölgesi tutulumuna ve lezyonun zamanlamasına, hareket bozukluğunun türüne (spastisite,

diskinezi veya ataksi), etkilenen uzuvların topografisine (dipleji, quadripleji veya hemipleji), Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Ölçeği gibi araçlar kullanılarak motor bozukluklarının şiddetine ve etkilenen uzuvların kas tonusuna (izotonik, hipotonik veya hipertonic) göre sınıflandırılabilir (Sandran, Badawi, Gecz ve ark., 2024).

SP’de sınıflandırma hareket bozukluğunun tipine göre; spastik, diskinetik, ataksik, mikst tip olarak yapılır. Ekstremitet tutulumuna göre ise unilateral, bilateral olarak yapılır (Bakkaloğlu, Umut ve Saka, 2023).

SP ile ilişkili hareket bozuklukları spastik, diskinetik, ataksik ve mikst tip olarak sınıflandırılır. (Şekil 1)



Şekil 1. SP Sınıflandırma

5.1. Spastik SP

Spastitenin en temel sebebi, kasın pasif harekete karşı fizyolojik direncindeki artış olarak tanımlanmaktadır. En yaygın görülen tiptir (hastaların yaklaşık %75'i). Derin tendon refleksleri ve kas tonusunun artışı, tremor ve yürüme ve duruş problemlerinin varlığı ile karakterizedir. Spastik tip sıklıkla dizartri, siyaloreile birlikte oromotor problemler ve yutma zorluklarıyla ilişkilidir (Numanoğlu ve Günel 2016).

5.1.1. Spastik Hemipleji

Spastik hemiplejide, üst ekstremiteler genellikle alt ekstremiteden daha fazla etkilenir. Tipik olarak ayak bileği, kalça ve diz gibi bölgelerde görülür. Spastik hemiplejisi olan çocukların genellikle aşıl tendonları gergindir. Bu sebeple daha geç ve parmak ucunda yürürler. Etkilenen taraftaki ekstremiteler sıklıkla daha kısa ve daha incedir. Bazı çocuklarda skolyoz gelişir. Konuşma gecikir ve ancak zekâ genellikle normaldir. Etiyoloji genellikle tek taraflı perinatal enfarkt veya kanamalarla ilişkilidir. Spastik hemiplejisi olan çocukların çoğunda duyuşsal sorunlar da olur. Ayrıca, entelektüel bozukluklar, hemianopsi ve diğer görsel sorunlar olabilir. Hemiplejik SP'li çocuklarda anksiyete, karşı olma karşı gelme (KOKG) ve özgül fobiler dahil olmak üzere davranışsal problemler de yaygındır (Cooper, Majnemer, Rosenblatt ve ark.,1995).

5.1.2. Spastik Dipleji

Spastik tip SP'nin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Esas olarak alt ekstremiteleri etkileyen, üst ekstremiteler ve yüz kaslarını daha az etkileyen

hipertonisite olur. Ancak eller hipotonik olabilir. Alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri (DTR) hiperaktiftir. Addüktör kaslarda hipertonisite ile makaslama hareketine neden olur. Bu çocuklar yürüteç veya alt ekstremitelik desteklerine ihtiyaç duyabilirler. Mental ve dil becerileri genellikle normaldir. Etiyoloji genellikle prematürite ve germinal matriks kanamaları ile ilişkilidir (Ün, Kara, Ediz ve Fil, 2016).

5.1.3. Spastik Quadripleji

SP'nin en şiddetli formudur. Genellikle orta ile şiddetli mental ve motor retardasyon ve yutma beslenme güçlükleri ve beslenme yetersizliği tabloya eşlik eder. Beyinde yaygın hasar veya önemli beyin malformasyonlarından kaynaklanır. Çocuklarda genellikle tüm ekstremiteleri kapsayan şiddetli hipertonisite olur, nadiren yürüyebilirler. Konuşmaları zordur. Epileptik nöbetlere sık rastlanır ve bu nöbetlerin kontrol altına alınması çoğunlukla zor olabilir. Gövde ve dört ekstremitelerde etkilenir (Ayaz Taş ve Çankaya, 2017).

5.2. Diskinetik

Tüm SP vakalarını %10-15'ini oluşturur. Kontrol edilemeyen, kıvrımlı ve yavaşlamış hareketler ve bazen siyalore ve yüz buruşturma ile karakterizedir. Etiyoloji genellikle hipoksi yada bilürübin ensefalopatisi ile ilişkilidir. Diskinetik SP'li hastalarda genellikle birden fazla istemsiz hareket biçimi görülür. Uzunlar genellikle hareket etme girişimi sırasında veya ani duygu değişimleri ile birlikte kasılır. Tendon refleksleri normal olabilir veya elde edilmesi zor olabilir. Ayak parmaklarının özellikle büyük ayak parmağının (striatal

ayak parmağı) atetoid hareketleri ekstrapiramidal disfonksiyonun önemli bir göstergesidir. Diskinezi bazı spastik sendromlarda da görülebilir. Ancak spastik CP'li hastaların aksine, tamamen diskinetik sendromlu çocuklarda kontraktür gelişmez (Gulati ve Sondhi, 2018).

5.3. Ataksik

SP'nin en nadir görülen şeklidir ve yürüyüş ve ince motor problemleriyle ifade edilen koordinasyon ve denge bozuklukları ile karakterizedir. Özellikle yürürken belirginleşen koordinasyon bozukluğudur. Serebellum lezyonlarına görülür (Vitrikas, Dalton ve Grant, 2020).

5.4. Mikst

Herhangi bir SP tipine karşılık gelmeyen ancak SP tiplerinin bir karışımı olan semptomları ifade eder.

5.5. Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemleri

Bir bireyin genel fonksiyonel durumunun standartlaştırılmış ölçümü, tedavi seçimine rehberlik edebilir ve zaman içindeki değişimin izlenmesine olanak tanır. Kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi (KMFSS), genel fonksiyonel durumu değerlendirmek ve izlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Palisano, Rosenbaum, Walter ve ark.,1997).

SP için KMFSS oturmak, yer değiştirmek ve hareketliliğe vurgu yaparak SP'li bireyin kendisinin başlattığı hareketlere dayanır. (Novak, Morgan, Adde vd., 2017)

KMFSS, motor fonksiyonunu bir bireyin yaşına ve çeşitli ortamlardaki (okul, ev gibi) olağan performansına

göre sınıflandırır. KMFSS seviyesi, çocuğun fonksiyonu, rehabilitasyon potansiyeli ve zaman içinde beklenen yörünge hakkında bilgi iletmenin standartlaştırılmış bir kısaltma yöntemidir (Novak, Morgan, Adde ve ark., 2017).

SP'li çocuklar için spesifik fonksiyonel alanların değerlendirilmesine yardımcı olacak başka sınıflandırma sistemleri (Tablo 2) de mevcuttur.

Tablo 2. SP Fonksiyonel Sınıflandırma

Sınıflandırma Adı	Kısaltma
Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi	GMFCS
Fonksiyonel Hareketlilik Ölçeği	FMS
Kanada Mesleki Performans Ölçümü	COPM
İşleyiş, Engellilik ve Sağlığın Uluslararası Sınıf.	ICF
El Becerileri Sınıflandırma Sistemi	MACS
İletişim Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi	CFCS
Görsel Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi	VFCS
Yeme ve İçme Yeteneği Sınıflandırma Sistemi	EDACS

6. SP TANISI

SP klinik bir tanıdır. Motor gelişimde gerilik, kas tonusunda bozulma ve hiperrefleksiye içerir. Tanı koymada ayrıntılı anamnez, nörogelişimsel basamakların değerlendirilmesi ve nörolojik muayene esastır. SP belirtileri 2 yaşından önce ortaya çıkar; benzer belirtilerin daha sonra ortaya çıkması başka bir nörolojik bozukluğa işaret edebilir. Semptomlar zamanla değişse bile SP ilerleyici değildir. SP sinir sistemi açısından statik, kas iskelet sistemi için tedavi edilmediği takdirde progresif seyirlidir. SP'li bireylerde çocuklarda kas gücünde azalma, spastisite, koordinasyon kaybı, ilkel reflekslerin devam

etmesi ve anormal motor kontrol sıklıkla görülür (Ölçülü ve Gökben, 2021).

Gecikmiş motor gelişim basamakları anormal nörolojik muayene, ilkel reflekslerin devam etmesi ve anormal duruş; potansiyel bir SP tanısının göstergeleridir (Subaşı, Bingöl, Yaşar ve ark.,2023).

6.1. Önleme

SP'nin görülme sıklığını azaltmada en önemli husus, erken doğum ve düşük ağırlıklı doğumların önlenmesidir. Yapılan çalışmalar preterm doğumun kaçınılmaz olduğu durumlarda magnezyum sülfatın doğum öncesi uygulanmasının, yenidoğanlarda nöroproteksiyon sağladığı ve SP riskini azalttığı göstermiştir (Patel, Bovid, Rausch ve ark., 2024).

Ayrıca yapılan başka bir çalışmada terapötik hipoterminin de hipoksik-iskemik ensefalopatisi olan term ve geç preterm bebeklerde SP riskini azalttığı gösterilmiştir.

6.2. SP Taklitçileri

SP tanısı konulurken dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan biri de SP taklitçileridir. Giderek artan sayıda metabolik ve genetik bozukluk, SP fenotipine benzeyen semptomlar ve belirtilerle ortaya çıkabilir (Hakami, Hundallah, Tabarki, 2019).

Kalıtsal metabolik ve genetik hastalıklar, yüksek oranda akraba evliliği olan popülasyonlarda yaygındır. Klinik, özellikle erken yaşlarda nonspesifik veya çok yavaş ilerleyici olabilir. Bu nedenle SP olarak yanlış teşhis edilebilirler (Hakami, 2019).

Aşağıda (Tablo 3) SP'yi taklit eden belirgin motor disfonksiyona bağlı yaygın metabolik ve genetik bozukluklara yer verilmiştir.

Tablo 3. SP taklitçileri

Belirgin spastisiteye sahip bozukluklar	- Kalıtsal spastik paraplejiler - Arginaz eksikliği - COL4A1 ile ilişkili spastik SP - Biotinidaz eksikliği - Aicardi-Goutières sendromu - Sülfat oksidaz eksikliği/Molibden kofaktör eksikliği - Metakromatiklökodistrofi gibi lökodistrofiler,adrenolökodistrofi, - SjorgenLarsson sendromu
Belirgin diskinezi ile seyreden bozukluklar	- Dopa-bağımlıdistoni - Glutarikasidüri tip 1 - Glikoz taşıyıcı eksikliği tip 1 - Beyin demir birikimi ile meydana gelen nörodejenerasyon - Serebral kreatin eksikliği sendromu - LeschNyhan sendromu - Serebral folat eksikliği - ADCY5 ile ilişkili diskinezi - PCDH12 ile ilişkili diskinezi - NKX2-1 ile ilişkili ataksikdiskinetik SP - TSEN54 Geni ile ilişkili pontoserebellar hipoplazi tip 2
Belirgin ataksi ile seyreden bozukluklar	- Glukoz taşıyıcı eksikliği tip 1 - Ataksi teleanjiektazi - Pelizaeus-Merzbacher hastalığı - Kalıtsal ataksi - Joubert sendromu - Mitokondriyal sitopatiler - Pontoserebellar hipoplazi - Cockayne sendromu - Niemann-Pick hastalığı tip C - Angelman sendromu - Gangliosidoz tip 1, juvenil ve erişkin formları - Nonketotikhiperglisinemi - Akçaağaç şurubu idrar hastalığı - NKX2-1 ile ilişkili ataksikdiskinetik SP

6.3. Erken Tanıma

SP belirtileri genellikle yaşamın ilk birkaç ayında ortaya çıkar ancak birçok çocuk iki yaşına veya sonrasında kadar teşhis edilmez.

SP'li bebeklerde sıklıkla motor ve gelişimsel gecikmeler görülür. Hipotoni veya hipertoni gözlemlenebilir. SP'li çocuklar ayrıca alışılmadık bir postüre sahip olabilir veya ekstremitelerin bir tarafını tercih edebilirler. Özellikle bir yaşından küçük bebeklerde el tercihi SP için önemli bir uyarıcı işarettir.

Bebeklerde SP belirtileri:

- Anormal kas tonusu,
- Kucağa alındığında bacakların çaprazlanması veya sertleşmesi,
- Oturma, emekleme, yuvarlanma ve yürümede gecikmeler,
- Nesneleri kavramada veya ellerini çırpmada zorluk,
- Aşırı salya akması, siyalore
- Kendi başını kaldıramama,
- Kucağa alındığında sırtın ve/veya boynun aşırı gerilmesi,
- Eklem ve/veya kaslarda sertlik (spastisite).

Yürümeye başlayan çocuklarda SP belirtileri:

- Anormal duruş,
- Dengesiz bir şekilde sürünmek,

- Yemek yeme, diş fırçalama veya boyama gibi ince motor becerilerinde zorluk,
- İşitme kaybı veya görme kaybı,
- Yürümeye çalışırken dizlerinin üzerine zıplama,
- Ayakta duramama,
- Kontrol edilemeyen kas hareketi,
- Konuşma sorunları,
- Kaslarda, eklemlerde veya tendonlarda spastisite.

6.4. SP'ye Eşlik Eden Olası Durumlar ve Patolojiler

SP' ye bilişsel fonksiyon bozuklukları, görme, işitme, iletişim bozuklukları, beslenme problemleri üriner sistem ve respiratuvar bozukluklar gibi birçok problem eşlik etmektedir. Bu durumlar Tablo 5'te şematik, Tablo 6'da ise grafik olarak gösterilmektedir (Hakimi, 2019).

Tablo 5. SP ile İlişkili Komorbiditeler

Gelişim ve Beslenme sorunları	Emme, yutma ve siyalore problemiyle birlikte nöromotor kayıp SP'de kendini gösterir. Bu problemler fiziksel gelişim geriliğine sebep olur.
Mental retardasyon	Tüm olguların %60'ında görülür. Spastik quadriplesik hastalarda daha fazla görülür.
Epilepsi	SP'de yaygın olarak görülür. Spastik quadripleside %50-94, Hemiplejik SP'de %30, Ataksik SP'de %16-27, Tüm SP'li olgularda ise %35-62 arasında görülür. Spastik diplesik SP'li hastalarda görülmez.
Dil ve konuşma sorunları	SP şiddeti ile doğru orantılıdır. SP'de yaklaşık olarak %38 oranında görülür.
Görme bozuklukları	Periventricüler lökomalazi SP'li çocuklarda sıkça görülür. Miyopi, strabismus, glokom, nistagmus, ambliyopi ve optik sinir atrofi gibi problemler de sıkça görülür.
Ataksi	Sık görülür.
İşitme problemleri	%12 oranında görülür.
Uyku sorunu	Hastalarda yaygın olarak gece uyanma ve uyku REM bozuklukları olarak görülür.

7. TAKİP

SP'li hastaların klinik yönetiminde iki faktör önemlidir. Birincisi, tedavi seçimlerinin belirlenmesinde SP'li birey ve ailenin yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım oluşturulmalıdır. İkincisi, bireyin motor bozukluğuna eşlik eden durumların belirlenerek takibin planlanmasıdır (Colver, Fairhurst ve Pharoah, 2014).

Hastalığın seyrini etkileyen faktörlerden biri de beslenme problemleridir. SP'li çocuklarda; sık enfeksiyon dolayısıyla hastaneye görülür. Yeme-içme-yutma problemlerinden dolayı kişiye özgü özel diyet gereksinimi (örneğin yumuşak, doğranmış ve sulu veya püre) oluşabilir. SP'li bireyler beslenme için başkalarına bağımlı olma, artmış vitamin ve mineral gereksinimleri, konstipasyon veya reflü nedenli iştahsızlık gibi birçok faktöre bağlı olarak malnütrisyon riski altındadır. (Petel, 2024)

SP'li çocuklar olası eşlik edebilecek patolojiler yönünden mutlaka izlenmelidir. Olası beslenme problemleri nedeniyle çocuklar gastroenteroloji, kas iskelet anormallikleri için fizik tedavi ve ortopedi, işitme problemleri için kulak burun boğaz, görme ve göz problemleri için göz hastalıkları ile işbirliği halinde tetkik ve takip planlanmalıdır.

SP'nin kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Geliştirilen tedavi yöntemleri daha çok semptomları gidermeye yöneliktir. SP, vücudun birçok bölgesini etkilediği için multidisipliner tedavi yaklaşımı gerektirir. Tedavi ne kadar erken başlarsa, çocukların gelişimsel engellerinin üstesinden gelme şansı o kadar artar.

8. PROGNOZ

SP, farklı klinik semptomlara sahip olmakla birlikte erken teşhis ve tedavi SP'li çocukların rehabilitasyon programında önemli bir yere sahiptir. Yaşamı etkileyen en büyük problemin fiziksel yetersizlik olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. SP rehabilitasyon programında fizik tedavi, egzersizler, yüzme ve su programları gibi pek çok yöntem uygulanmaktadır (Polat, Kabakçı, İnce Gonca ve ark., 2018).

9. YAŞAM KALİTESİ

Yaşam kalitesi kişiye özeldir ve iletişim kuramayan çocuklarda ölçülmesi zor olabilir. Sekiz oniki yaş arası SP'li ve kendini ifade edebilen çocuklarda yaşam kalitesi genel popülasyondaki çocukların yaşam kalitesine benzerdir. Ancak SP'li ergenler sosyal destek ve akranlar alanında genel popülasyona kıyasla önemli ölçüde daha düşük yaşam kalitesine sahiptir.

Duygusal ve sosyal destek ile ağrı, yorgunluk veya depresyon gibi belirtileri olan SP'li çocuklar ve yetişkinlerin yaşam kalitesini iyileştirilebilir.

10.SONUÇ

SP için kalıcı bir tedavi yoktur; tedaviler, rehabilitasyona ve bazı cerrahi prosedürlere yönelik multidisipliner bir yaklaşımla birlikte terapileri içerir. SP'yi doğrulamak için tanısal veya kesin bir test yoktur. Hamilelikte, gerekli tüm besinleri içeren uygun bir diyet,

fetüsün etkilenme olasılığını azaltabilir. SP, yaşamın erken evrelerinde saptandığında beyin gelişimini sağlayabilmek için çeşitli erken tedaviler planlanabilir. Motor bileşenler için tedavi seçenekleri cerrahi, ilaçlar ve fizik tedavi yöntemlerinden oluşur. (Sharma, Gupta ve Karla, 2023)

SP ile ilişkili hareket bozukluklarının tedavileri intramusküler botulinum toxin A, ağızdan veya intratekal kas gevşeticiler, seçici dorsalrizotomi, fizyoterapi, ergoterapidir.

KAYNAKÇA

- Bakkaloğlu, Z. T., Umut, G. U., & Saka, S. (2023). The Relationship Between Trunk Control, Functional Capacity and Functional Independence in Children with Cerebral Palsy. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 23–32. <https://doi.org/10.48124/husagbilder.1209125>
- Cavlak, U., & Kavlak, E. (2004). Analysing of Ankle-Foot Deformities in Cerebral Palsied Children: A Retrospective Study. *Journal of Medical Sciences(Faisalabad)*, 5(1), 55–60. <https://doi.org/10.3923/jms.2005.55>.
- Colver, A., Fairhurst, C., & Pharoah, P. O. D. (2013). Cerebral palsy. *The Lancet*, 383(9924), 1240–1249. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61835-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61835-8)
- Cooper, J., Majnemer, A., Rosenblatt, B., & Birnbaum, R. (1995). The Determination of Sensory Deficits in Children With Hemiplegic Cerebral Palsy. *Journal of Child Neurology*, 10(4), 300–309. <https://doi.org/10.1177/088307389501000412>
- Gulati, S., & Sondhi, V. (2017). Cerebral Palsy: An Overview. *The Indian Journal of Pediatrics*, 85(11), 1006–1016. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2475-1>
- Hakami, W. S., Hundallah, K. J., & Tabarki, B. M. (2019). Metabolic and genetic disorders mimicking cerebral palsy. *Neurosciences*, 24(3), 155–163. <https://doi.org/10.17712/nsj.2019.3.20190045>

- Novak, I., Morgan, C., Adde, L., Blackman, J., Boyd, R. N., Brunstrom-Hernandez, J., Badawi, N. (2017). Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy. *JAMA Pediatrics*, 171(9), 897. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1689>
- Özal C, Bıyık K.S (2024). *Fiziksel Yetersizlik Aile Kitap Seti* (7). Ankara; Millî Eğitim Bakanlığı Özel Eğitim ve Rehberlik Hizmetleri Genel Müdürlüğü;
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter “et al”. GMFCS – E & R Gross Motor Function Classification System Expanded and Revised *Dev Med Child Neurol*.1997(39):214-223
- Patel, D. R., Bovid, K. M., Rausch, R., Ergun-Longmire, B., Goetting, M., & Merrick, J. (2024). Cerebral palsy in children: A clinical practice review. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 101673. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2024.101673>
- Paul, S., Nahar, A., Bhagawati, M., & Kunwar, A. J. (2022). A Review on Recent Advances of Cerebral Palsy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1–20. <https://doi.org/10.1155/2022/2622310>
- Polat, S., Kabakci, A. G., İnce, G., & Yücel, A. H. (2018). Swimming and Aquatic Therapy as Treatment Methods in Cerebral Palsy. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 27(3), 274–286. <https://doi.org/10.17827/aktd.365757>
- Sadowska, M., Sarecka-Hujar, B., & Kopyta, I. (2020). Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and

Treatment Options *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 16, 1505-1518.
<https://doi.org/10.2147/ndt.s235165>

Sandran, N. G., Badawi, N., Gecz, J., & Van Eyk, C. L. (2024). Cerebral Palsy as a Childhood-onset Neurologic Disorder caused by both genetic and environmental factors. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 101551.
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2024.101551>

Serdaro[Gcaron]Lu, A., Cansu, A., Özkan, S., & Tezcan, S. (2006). Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48(06), 413. <https://doi.org/10.1017/s0012162206000910>

Sharma, P., Gupta, M., & Kalra, R. (2023). Recent advancements in interventions for cerebral palsy A review. *Journal of Neurorestoratology*, 11(3), 100071.
<https://doi.org/10.1016/j.jnrt.2023.100071>

Subaşı, İ. Ö., Bingöl, İ., Yaşar, N. E., Dumlupinar, E., Ata, N., Ülgü, M. M., Özdemir, G. (2023). Prevalence, Incidence, and Surgical Treatment Trends of Cerebral Palsy across Türkiye: A Nationwide Cohort Study. *Children*, 10(7), 1182.
<https://doi.org/10.3390/children10071182>

Taş, S. A., & Çankaya, T. (2018). Spastik Kuadriparetik Serebral Palsili Çocukların Beslenme Davranışları ile Beslenme Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması. *Sağlık Bilimleri Ve Meslekleri Dergisi*.
<https://doi.org/10.17681/hsp.336157>

- Topçu, Y., & Aydın, K. (2018). Serebral palsy epidemiyoloji, etiyoloji ve patoloji. *Türk Ortopedi Ve Travmatoloji Birliği Derneği*, 17. <https://doi.org/10.14292/totbid.dergisi.2018.52>
- Ün K, Kara M, Ediz L, Fil A. (2016) Diplejik Serebral Palside Yüksek Voltaj Kesikli Galvanik Stimülasyonun Motor Gelişim ve Hamstring Spastisitesi Üzerine Etkisi. *Van Tıp Dergisi*. 12(1):13-20
- Vitrikas, K., Dalton, H., & Breish, D. (2020). Cerebral Palsy: An Overview. *American family physician*, 101(4), 213–220.
- Wimalasundera, N., & Stevenson, V. L. (2016). Cerebral palsy. *Practical Neurology*, 16(3), 184–194. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2015-001184>

KRONİK HASTALIKLARDA BASI YARALARININ YÖNETİMİ

Özlem ELVAN¹

1. GİRİŞ

Bası yarası, vücudun belirli bölgelerinin uzun süreli basınca maruz kalması sonucu kan dolaşımının bozulmasıyla ortaya çıkan, iskemiye bağlı doku hasarıdır. Yatak yarası veya dekübit ülseri olarak da bilinen bu klinik durum, zamanında müdahale edilmediğinde ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bası yaralarının oluşması, düşünüldüğünden daha kısa sürede gerçekleşebilir. Özellikle yatağa veya sandalyeye bağımlı, uzun süre hareketsiz kalan bireylerde bu yaraların gelişme riski yüksektir (Gencer & Özkan, 2005; Özel, 2014; Özkan Ünlü, 2021; Özgenel ve ark., 2002; Karaca Sivrikaya & Erdem, 2019; Altuğ ve ark., 2022).

Bası yaralarının klinik tablosu oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Hafif yüzeysel deri kayıplarından, daha derin dokuları, yağ dokusunu, kasları, kemikleri ve eklemleri etkileyen ciddi yıkımlara kadar farklı seviyelerde görülebilir. Nörolojik rahatsızlıklar nedeniyle hareket kısıtlılığı olan veya tamamen hareketsiz hastalar, idrar veya dışkı kaçırma (inkontinans) sorunu yaşayanlar, yaşlı hastalar, uzun süren ameliyat geçirenler veya yoğun bakım

¹ Doç Dr. Özlem Elvan, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, ozlemelvan33@gmail.com, ORCID:0000-0002-5796-4279.

ünitelerinde bulunanlar bu yaraların gelişmesi açısından yüksek risk altındadır. Ayrıca, yatağa bağımlı hastalarda vücut sıcaklığının yüksek olması, havalı yatak kullanılmaması ve kas tonusundaki değişiklikler risk faktörlerini artırmaktadır (Altuğ ve ark., 2022; Demirel ve ark., 2007; İnözü ve ark., 2012; Kara & Arıkan, 2020; Ünlü, 2021; Özgenel ve ark., 2002; Karaca Sivrikaya & Erdem, 2019; Özkan Ünlü, 2021)

Bu bölümde, kronik hastalıklarda bası yaralarının etyopatolojisi, farklı anatomik bölgelerdeki dağılımı, önleme yöntemleri ve güncel tedavi yaklaşımları ayrıntılı bir şekilde ele alınmaktadır.

2. BASI YARALARININ ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Bası yaralarının oluşumunda birçok farklı faktör etkili olabilir. Uzun süreli basınç, sürtünme, dolaşım bozuklukları ve hareket kısıtlılığı gibi mekanik etkenlerin yanı sıra; anemi, ödem, ileri yaş, bilinç değişikliği, duyu kaybı, idrar ve gaita inkontinansı, ilaç kullanımı, sigara, kronik hastalıklar ve beslenme bozuklukları gibi bireysel faktörler de önemli rol oynar (Özkan Ünlü, 2021; Yeniçağ & Rakıcıoğlu, 2019; Karaca Sivrikaya & Erdem, 2019; Özel, 2014, Demirel ve ark., 2007).

2.1. Basınç: Bası yaralarının gelişiminde temel etkenlerden biri, doku kapiller basıncını aşan ve uzun süre devam eden basınçtır. Normal kapiller basınç 12-32 mm Hg arasında değişir. Dokuya uygulanan basınç, bu değerin üzerine çıktığında, oksijenlenme bozulur ve

mikrosirkülasyonda problemler oluşur. Sonuç olarak, doku iskemiye uğrar. İki ila altı saat süren sabit bir basınç iskemiye, altı saatten uzun süreli bir basınç ise deride ülserasyona yol açabilir. Sağlıklı bireyler bu tür basınca maruz kaldığında rahatsızlık hissederek pozisyon değiştirir. Ancak, hareket kısıtlılığı olan veya yoğun bakımda tedavi gören hastalarda pozisyon değişikliği sağlanmadığında, iskemi ve basınç devam eder ve doku nekrozuna sebep olur. Ayrıca, alçı veya atel gibi tıbbi malzemeler de benzer şekilde bası yaralarına yol açabilir.

2.2. Sürtünme ve Makaslama: Hastaya pozisyon verilirken meydana gelen sürtünme, özellikle yer çekimiyle birleştğinde makaslama etkisine neden olabilir. Makaslama, doku düzlemleri boyunca ters yönlerde doğru paralel kayma hareketleri yapan kuvvetlerin etkisidir. Doku bütünlüğünü bozarak yara oluşumuna sebep olur.

2.3. Sıcaklık ve Nem: Yatağa bağımlı bireylerde sıcaklık ve nem önemli risk faktörlerindendir. Artan nem, epidermal dokunun gerginliğini azaltarak deriyi yumuşatır ve bası yarası oluşumunu kolaylaştırır. İdrar ve gaita inkontinansı ile terleme sonucu oluşan nemli ortam, deride maserasyona yol açar. Maserasyon, deri bariyerinin bozulmasına neden olur ve deriyi basınca, sürtünmeye ve gerilmeye karşı daha hassas hale getirir.

2.4. Malnütrisyon: Beslenme bozuklukları, bası yarası oluşumunda önemli bir risk faktörüdür. Özellikle yaşlı hasta grubunda malnütrisyon yaygın olarak görülür ve hem yaraların oluşumunu hem de iyileşme sürecini olumsuz etkiler. Subkutan yağ dokusu azalmış, kas atrofisi olan ve yeterli beslenemeyen hastalar, bası yarası açısından

yüksek risk altındadır. Yeterli protein alımı, pozitif nitrojen dengesi, hidrasyon ve C vitamini ile çinko gibi desteklerin sağlanması, deri bütünlüğünün korunması için hayati öneme sahiptir.

2.5. Anemi: Hemoglobin, doku oksijenlenmesi için kritik bir rol oynar. Hemoglobin seviyesinin düşük olması, dokular arasında oksijen taşıma kapasitesini azaltır. Bu durum, dokuların oksijen desteğini sınırlayarak nekrozun daha hızlı gelişmesine yol açabilir.

2.6. Ödem: Ödem, dokular arasında sıvı birikimine neden olarak dolaşımı ve oksijenlenmeyi olumsuz etkiler. Bu durum, dokuların yeterli beslenememesine ve bası yarası oluşumuna zemin hazırlar.

2.7. Yaş: İleri yaşla birlikte vücutta meydana gelen değişiklikler, bası yarası oluşumunu kolaylaştırır. Yaşlı bireylerde subkütan yağ dokusu ve kollajen miktarındaki azalma, dermisin yapısını zayıflatarak yaralanmalara yatkınlık oluşturur ve yara iyileşmesini geciktirir. Bu deri değişikliklerine ek olarak, hareket kısıtlılığı, duyu bozukluklar, diyabet ve kardiyak problemler gibi kronik hastalıklar, yaşlı bireylerde bası yarası riskini artırır.

2.8. Kronik Hastalıklar: Kronik hastalıklar, doku oksijenlenmesini azaltarak ve bağışıklık sistemini zayıflatarak bası yaralarının iyileşmesini zorlaştırır. Örneğin, diyabetik hastalar sinir hasarı ve dolaşım bozuklukları nedeniyle yüksek risk altındadır. Ayrıca, yüksek kan şekeri seviyeleri iyileşme sürecini yavaşlatır. Damar hastalıkları, arteriyel veya venöz yetersizlik nedeniyle yara bölgesine yeterli kan akışını engeller ve doku beslenmesini olumsuz etkiler. Nörolojik hastalıklar,

örneğin Parkinson, Alzheimer veya felç gibi durumlar, hareket kısıtlılığına yol açarak bası yarası oluşum riskini artırır.

3. BASI YARALARININ GELİŞİM SÜRECİ

Bası yaraları dört ana evrede ilerler (Özkan Ünlü, 2021; Özgenel ve ark., 2002; Demirel ve ark., 2007)

3.1. Evre 1: Genellikle kemik çıkıntılarının üzerindeki deride kızarıklık, hassasiyet ve sıcaklık artışı gözlenir. Deri bütünlüğü henüz bozulmamıştır. Bu aşamada baskıya rağmen solmayan kızarıklık (eritem) mevcuttur. Kişiler bu evrede risk altındadır.

3.2. Evre 2: Derinin yüzeyinde (epidermis, dermis veya her ikisi) kısmi deri kaybı görülür. Bu evrede yüzeysel aşınmalar ve su kabarcıkları oluşabilir.

3.3. Evre 3: Yaralanma deri altı dokuya kadar ilerler ve cilt altı yağ dokusu açığa çıkabilir. Kas veya tendon henüz görünmez. Krater şeklinde derin yaralar oluşabilir.

3.4. Evre 4: Yara, kas, tendon ve kemik dokusuna kadar derinleşir. Ciddi doku yıkımı ve nekroz (ölü doku) mevcuttur. Tam kat doku kaybı görülür.

Evrelendirme yapılamayan bası yaralarında, yara yatağı genellikle kabuk veya siyah renkli nekrotik doku ile kaplıdır. Derin doku bası yaraları ise sağlam deri üzerinde mor ya da koyu kahverengi renkte görünebilir ya da içi kanla dolu kesecikler oluşabilir.

Kronik hastalıklarda, bu evreler daha hızlı ilerleyebilir ve tedaviye direnç gösterebilir. Özellikle

diyabetik hastalarda sinir hasarı nedeniyle ağrı hissetmemeleri yaraların fark edilmesini zorlaştırır.

4. BASI YARALARININ ANATOMİK DAĞILIMI

Bası yaraları, vücudun herhangi bir bölgesinde gelişebilmekle birlikte, özellikle yük taşıyan ve yüzeyle temas eden kemik çıkıntılarında daha sık görülmektedir. Yaranın lokalizasyonu, hastanın paralizi durumu, yatağa bağımlılığı ve yatış pozisyonu (sırtüstü, yan veya yüzüstü) gibi faktörlerle doğrudan ilişkilidir. Erişkin hastalarda en sık sakral bölge ve kalça çevresindeki kemik çıkıntılarında görülürken, neonatal ve pediatrik hasta grubunda oksiput (başın arka kısmı) başlıca risk bölgesidir (Özkan Ünlü, 2021; Özgenel ve ark., 2002; Demirel ve ark., 2007).

4.1. Sırtüstü Yatış Pozisyonunda (supin pozisyon):

Bu pozisyonda oksiput, spina scapula, dirsekler, özellikle sakrum, tuber ishium ve topuklar en yüksek risk taşıyan bölgeler olarak öne çıkar. Bu bölgeler, yer çekimi etkisiyle vücut ağırlığının büyük bir kısmını taşır ve basınca maruz kalır.

4.2. Yüzüstü Yatış Pozisyonunda (prone pozisyon):

Bu pozisyonda başın pozisyonlanmasına bağlı olarak kulak, zigomatik kemik ve burun, dirsek, göğüs kafesi, erkek genital organı, diz ve ayak parmaklarından yerle temas eden ön vücut yüzeyleri risk altındadır.

4.3. Yan Yatış Pozisyonunda (lateral pozisyon):

Bu pozisyonda, kulak, omuz başı, dirsek, femur trokanteri, diz yan bölgeleri, ayak bileği kemik çıkıntıları (malleoller) yüksek basınç altındadır.

4.4. Tekerlekli Sandalye Kullanımı: Oturma pozisyonunda bası yaraları sıklıkla scapula çevresi, gluteal bölge, iskiüm, topuklar ve ayakların plantar yüzeylerinde oluşur. Uzun oturma pozisyonunda bu bölgelerle birlikte başın yüzeyle temas eden yüzeylerinde basınç etkisi daha belirgin hale gelir.

4.5. Cihaz Temasına Bağlı Bası Yaraları: Ventilasyon, entübasyon ve benzeri tıbbi cihazların uzun süreli kullanımı, temas edilen alanlarda basıya bağlı yaraların gelişmesine neden olabilir. Bu tür yaralar, özellikle cihazların sürekli baskı yaptığı oksiput, burun köprüsü, kulak çevresi, ağız kenarları ve trakeostomi bölgelerinde sıklıkla gözlenir

5. BASI YARALARININ BAKIM ÖNERİLERİ

Bası yarasının oluşmadan önlenmesi, en etkili ve geçerli tedavi yöntemidir. Bası yarasının evre 1 ve 2 aşamalarında en önemli adım, hastanın uygun aralıklarla mobilize edilerek basıncın ortadan kaldırılmasıdır. Evre 3 ve 4'te ise bası yarasına neden olan faktörlerin giderilmesi, medikal ve cerrahi müdahale ile iyileşme sağlanması hedeflenir. Bası yarasının gelişmesini önlemek için, vücudun uzun süre basınca maruz kalmasının engellenmesi öncelikli adımdır. Bu kapsamda alınması gereken önlemler şunlardır (Ekim & Sabuncu, 2018; Karaca Sivrikaya & Erdem, 2019; Özkan Ünlü, 2021; Özel, 2014; Özgenel ve ark., 2002; Yeniçağ & Rakıcıoğlu, 2019).

5.1. Pozisyon Deęiřtirme ve Destek Kullanımı:

Hastanın her 2 saatte bir pozisyonu değiştirilmelidir. Sırtüstü, yüzüstü ve yan yatış pozisyonlarının yanı sıra, mümkünse hastanın ayağa kaldırılması sağlanmalıdır. Tekerlekli sandalye kullanan bireylerin ise her yarım saatte bir kollarından destek alarak gövdesini yukarı kaldırmaları önerilir.

5.2. Pozisyonlama Tekniği:

Hastayı pozisyonlandırırken çekme, sürüklenme veya kaydırma işlemleri yapılmamalıdır. Bunun yerine hastayı kaldırarak pozisyon verilmelidir. Cildi sürtünmeden korumak için pozisyonlama sırasında ekstra bir çarşaf kullanımı önemlidir. Baldır altına yerleştirilecek bir yastık topuklardaki basıncı azaltabilir. Ayrıca, ayakların desteklenerek hastanın aşağı kaymasını önlemek ve yatak ayakucunu hafifçe yükseltmek yararlı olacaktır. Yan yatış sırasında bacak arasına yastık desteği sağlanmalıdır.

5.3. Yatak Düzeni:

Basıncı azaltmaya yönelik hava destekli, jel veya köpük dolgu yatak ve yastıklar kullanılmalıdır. Tekerlekli sandalye kullanan hastalar için havalı oturma minderleri ve destek malzemeleri önerilir. Çarşaf lar düzenli aralıklarla değiştirilip temiz, kuru ve kırışksız olmalıdır.

5.4. Giyim Düzeni:

Hastanın kıyafetleri temiz olmalı, sık sık değiştirilmelidir. Kıyafetlerin yüzeyle temas eden kısımlarının düzgün bir şekilde giydirilmesine kırışksız olmasına özen gösterilmelidir.

5.5. Hidrasyon ve Beslenme:

Hastanın yeterli sıvı alımı sağlanmalı, protein, vitamin ve mineral açısından

zengin bir diyet uygulanmalıdır. Özellikle C vitamini, çinko ve protein, yara iyileşmesinde önemli rol oynar.

5.6. Cilt Bakımı: Riskli bölgeler günlük olarak kontrol edilmelidir. Cilt temiz, kuru ve nemli tutulmalı; inkontinans, terleme ya da yaradan sızan sıvının cildi ıslatması önlenmelidir.

5.7. Temizlik ve Bakım: Vücut temizliği düzenli olarak yapılmalı (silme banyosu gibi), gerektiğinde cilde uygun nemlendiriciler kullanılmalıdır.

5.8. Masaj ve Basınç Noktalarına Bakım: Riskli bölgelere düzenli bakım yapılmalı, yara oluşumunu önlemek veya iyileşmeyi hızlandırmak için uygun yara örtüleri veya bantlar kullanılmalıdır. Yara mevcutsa yara bakımı her gün düzenli yapılmalıdır.

5.9. Egzersiz ve Mobilizasyon: Yatakta uygulanabilecek hareket açıklığı egzersizleri ve solunum egzersizleri yapılmalıdır. Her seviyede mümkün olan mobilizasyon, kan dolaşımını artırarak bası yarası gelişme riskini azaltır.

5.10. Tıbbi ve Cerrahi Tedavi: Bası yarası oluşmuşsa, yaranın lokalizasyonu, büyüklüğü, enfeksiyon durumu gibi faktörlere göre tedavi planlanır. Enfekte yaraların tedavisinde drenaj, tam debritleme, ölü boşlukların ortadan kaldırılması, antimikrobiyal tedavi ve cerrahi deri greftleri kullanılarak yara kapatma gibi yöntemler uygulanır.

6. SONUÇ

Bası yaraları, etkili önleyici yöntemlerle büyük ölçüde engellenebilir. Bası yaralarını önlemek için alınacak tedbirler, yaralar oluştuktan sonra yapılacak tedavilerle karşılaştırıldığında hem hastalar hem de sağlık sistemi açısından daha az maliyetli ve daha kolay uygulanabilir olacaktır. Cerrahi müdahale ise en son başvurulması gereken seçenek olmalıdır. Hastalar ve onlara bakım veren kişilerin koruyucu önlemler konusunda bilgilendirilmesi, yandaş sorunlarla mücadelede etkin bir planlama yapılması önemlidir.

Bası yaralarının önlenmesi ve tedavisi, birçok disiplinin bir arada çalışmasını gerektirir. Bu süreçte hasta, aile bireyleri, bakım verenler, aile hekimleri, fizyoterapistler, hemşireler, plastik cerrahlar, ortopedistler, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları, geriatristler ve beslenme uzmanları iş birliği içinde çalışmalıdır (Özkan Ünlü, 2021; Özel, 2014; Demirel ve ark., 2007).

Bu bağlamda, temel çözüm bilinçlendirme, eğitim programları ve erken müdahaledir. Uygulanan yöntemler, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve komplikasyonları en aza indirmek açısından kritik bir rol oynar.

KAYNAKÇA

- Altuğ, F., Cavlak, U., Nabhan, T., & Ünal, A. (2022). Nörolojik hastalıklar nedeni ile yatarak tedavi gören hastalarda bası yarası risk analizi. *Sağlık ve Toplum*.
- Demirel, M., Demiralp, C. Ö., & Yormuk, E. (2007). 2000-2005 yılları arası bası yaraları: Klinik deneyimler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 60(2), 81-87. https://doi.org/10.1501/Tipfak_00000000229
- Ekim, C. E., & Sabuncu, N. (2018). Hemşirelerin basınç ülserlerini önlemeye yönelik tutumlarının incelenmesi. *Istanbul Gelişim University Journal of Health Sciences*, (9), 890-901.
- Gencer, Z. E., & Özkan, Ö. (2015). Basınç ülserleri sürveyans raporu. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care/Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 13(1).
- İnözü, E., Özakpınar, H. R., Durgun, M., & Eryılmaz, A. T. (2012). Geriatrik hastalarda bası yaralarına yaklaşım. *Dicle Tıp Dergisi*, 39(3), 408-412. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.03.0167>
- Kara, H., & Arıkan, F. (2020). Tıbbi cihaza bağlı basınç yarasının önlenmesi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 24(1), 15-21.
- Karaca Sivrikaya, S., & Erdem, G. (2019). Kronik hastalıklarda yara bakımı. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(2), 99-104.

- Özel, B. (2014). Bası yarası olan hastaların yönetimi. *AKTD*, 23(3), 492-505. <https://doi.org/10.17827/aktd.28287>
- Özgenel, G. Y., Kahveci, R., Akın, S., Özbek, S., & Özcan, M. (2002). Bası yaralarında tedavi prensiplerimiz ve sonuçlarımız. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 28(2), 27-32.
- Özkan Ünlü, F. (2021). Bası yaraları. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Öğrenci Ders Notları: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* (pp. 1-4). İstanbul: Galenos Yayınevi. ISBN: 978-605-06264-7-6
- Yeniçağ, R., & Rakıcioğlu, N. (2019). Yaşlılarda bası yaraları ve beslenme tedavisi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 9(3), 387-397.

RADYOTERAPİ TEKNİKLERİNİN RADYASYONUN NEDEN OLDUĞU KRONİK KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARA ETKİSİ

Songül BARLAZ US¹

1. GİRİŞ

Kanser, 21. yüzyılda önemli bir toplumsal, halk sağlığı ve ekonomik sorundur ve dünya çapında neredeyse altı ölümden birinden (%16,8) ve bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanan dört ölümden birinden (%22,8) sorumludur. Küresel çapta bulaşıcı olmayan hastalıklardan kaynaklanan her 10 erken ölümden üçüne neden olur (30-69 yaş grubundakilerin %30,3'ü) ve 183 ülkenin 177'sinde bu yaş grubundaki başlıca üç ölüm nedeni arasındadır (Bray ve ark., 2021). Önemli bir hastalık olmasının yanı sıra, yaşam beklentisinin artmasının önündeki engel olarak kanser; kanser türleri, coğrafya ve cinsiyete göre dereceleri değişen önemli toplumsal ve makroekonomik maliyetlerle ilişkilidir (Chen ve ark., 2023).

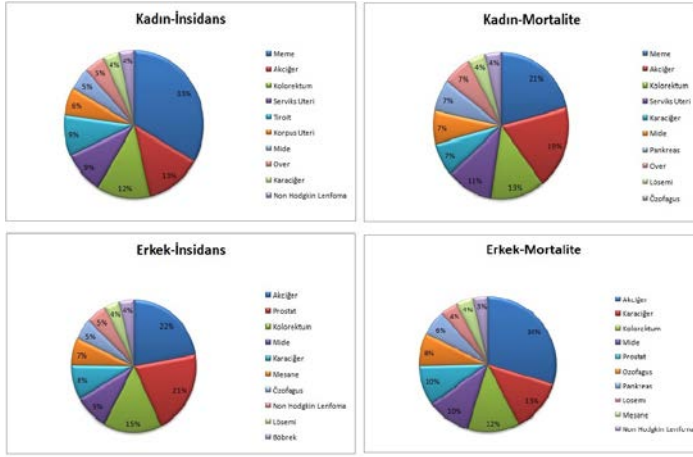
2022 istatistiklerine göre, tüm dünyada 20 milyona yakın yeni kanser vakası (melanom dışı cilt kanserleri dahil) ve 9,7 milyon kanserden ölüm (melanom dışı cilt kanserleri dahil) meydana gelmiştir. Tahminler, yaklaşık beş erkek veya kadından birinin yaşamı boyunca kansere

¹ Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, barlaz@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8695-001X.

yakalandığını, yaklaşık dokuz erkekten ve 12 kadından birinin kanser nedeniyle öldüğünü göstermektedir. Akciğer kanseri 2022'de en sık teşhis edilen kanserdir ve neredeyse 2,5 milyon yeni vakadan veya dünya çapında sekiz kanserden biridir. Akciğer kanserini meme, kolorektum, prostat ve mide kanseri izlemektedir. Akciğer kanseri aynı zamanda tahmini 1,8 milyon ölüm (%18,7) ile kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir; bunu kolorektal (%9,3), karaciğer (%7,8), kadınlarda meme (%6,9) ve mide (%6,8) kanserleri takip etmektedir. Meme kanseri ve akciğer kanseri sırasıyla kadınlarda ve erkeklerde (hem vaka hem de ölüm) en sık görülen kanserlerdir (Bray ve ark., 2024). Şekil 1.'de GLOBACON 2022 kaynaklarına göre çizdirilen, kadın ve erkeklerde görülen yeni kanser vakalarının insidans ve mortaliteleri grafiksel olarak sunulmaktadır.

Geçtiğimiz on yılda, kanser teşhis ve tedavisi yönünde önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve erken teşhis ve çeşitli tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle birlikte birçok kanser tedavi edilebilir hale gelmiştir (Hanahan ve ark., 2011; Pollack ve ark., 2009). Kanser tedavileri genel olarak lokal yada sistemik tedaviler olarak ikiye ayrılmaktadır. Lokal tedavi olarak cerrahi ve radyoterapi (RT), sistemik tedavi olarak ise kemoterapi, hormonoterapi ve biyolojik tedaviler sayılabilmektedir (Ben-Dror ve ark., 2022). Başarılı tedavi için hala güçlü terapötikler beklenirken, gen terapisi, kök hücre terapisi, doğal antioksidanlar, hedefe yönelik tedavi, fotodinamik terapi ve nanoparçacıklar gibi bazı ileri teknolojiler de kullanılmaktadır (Kaur ve ark., 2023). Tüm bu tedaviler, tek başına ya da birlikte uygulanmaktadır.

RT, kanser tedavisinde lokal uygulanan tedavi yöntemlerinden biridir. RT, iyonize radyasyonun kanser hücrelerini yok etmek için kullanılan tedavi yöntemi olarak tanımlanmaktadır. İyonize radyasyon, geçtiği dokulara enerjisini aktarmaktadır. Aktardığı enerji kanser hücrelerini öldürmekte ya da hücrelerde genetik değişikliğe neden olmaktadır. X-ışınlarının 1895'te Alman Wilhelm Conrad Röntgen tarafından keşfedilmesinden sonra, kanser tedavisi olarak klinik yararlılığı ilk kez takdir edilmiş ve Marie Curie'nin radyum üzerine yaptığı araştırmalarla ikinci Nobel Ödülü'nü kazanması ile radyasyon tedavisi alanında öncü konumunu sağlamlaştırmıştır. O zamandan beri RT, çok sayıda disiplinden çeşitli sağlık ve bilim profesyonellerinin birlikte çalıştığı bir disiplin alanı haline gelmiştir (Baskar ve ark., 2012). Cerrahi ve kemoterapinin yanı sıra RT, kanser tedavisinde kullanılan önemli bir yöntem olmaya devam etmekte ve kanser tedavisinin toplam maliyetinin yalnızca %5'ini oluşturan oldukça uygun maliyetli tedavi yöntemi olması açısından önem arz etmektedir (Ringborg ve ark., 2003). Ayrıca, tüm kanser hastalarının yaklaşık %50'si hastalıklarının seyri sırasında RT almakta ve küratif tedaviye yaklaşık %40 oranında katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (Delanay ve ark., 2005; Begg ve ark., 2011; Barnett ve ark., 2009). RT, küratif amaçlı verilebileceği gibi, kanserin neden olduğu semptomları hafifletmek için çok etkili bir palyatif tedavi yöntemi olarak da kullanılmaktadır. RT'nin diğer endikasyonları arasında cerrahi, kemoterapi veya immünoterapi gibi diğer tedavi yöntemleriyle kombinasyon stratejileri de yer almaktadır.



Şekil 1. GLOBACON 2022 kaynaklarına göre kadın ve erkeklerde görülen yeni kanser vakalarının insidans ve mortaliteleri (Bray ve ark., 2024)

Yüksek enerjili iyonize radyasyon hücrelerin DNA'sına zarar vererek, bölünme ve çoğalma yeteneklerini engellemektedir (Jackson ve ark., 2009). Normal hücreler genellikle kendilerini kanser hücrelerinden daha hızlı bir oranda onarabilmekte ve işlevlerini koruyabilmektedirler. Fakat kanser hücreleri genel olarak RT'nin neden olduğu hasarı onarmada normal hücreler kadar etkili değildir ve bu da kanser hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır (Begg ve ark., 2011).

RT, hem normal hücrelere hem de kanser hücrelerine zarar vermektedir ve normal doku ve organlarda toksisiteye neden olmaktadır. Lokal olarak uygulanan RT, ışınlanmış bölgede olan doku ve organlarda yan etkiler meydana getirmektedir. Bu yan etkiler, tedavi süresince ya da tedavi sonrasında haftalarda ortaya çıkabileceği gibi (akut yan etki), tedaviden aylar ya da yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir (kronik yan etki) (Dilalla

ve ark., 2020). Radyasyonun neden olduğu akut ya da kronik etkileri ortadan kaldırmak için, RT, kanser hücrelerine verilen radyasyon dozunu maksimize etmeyi, radyasyon alanında ya da bitişğinde bulunan normal hücrelerin radyasyon maruziyetini en aza indirmeyi amaçlamaktadır.

RT sonrası oluşan kronik etkiler uzun dönem kanser sağ kalımlarında ortaya çıkmaktadır. Radyasyonun neden olduğu kardiyovasküler hastalıklar RT sonrası en sık görülen komplikasyonlardır ve meme, hodgkin lenfoma, total vücut ışınlaması (TBI), akciğer ve özofagus gibi RT uygulamaları esnasında kalbin primer ya da sekonder radyasyondan etkilendiği durumlarda ortaya çıkmaktadır (Banfill ve ark., 2021). Sağkalımlar ve nüksler RT'nin önemini gösterse de, kardiyovasküler yapıların radyasyona maruz kalması radyasyonla ilişkili kalp hastalıklarına yol açabilmektedir (Desai ve ark., 2018). İnsidansı en yüksek kanser türünün kadınlarda meme, erkeklerde akciğer kanseri olduğu göz önünde bulundurulduğunda, uzun dönem sağkalımlarda RT'den dolayı meydana gelen kardiyovasküler hastalıklar önemli hale gelmektedir (Menezes ve ark., 2018). Marks ve ark.'nin yaptığı çalışmaya göre, sol meme RT'si sonrasında hastaların %40'ında miyokardiyal perfüzyon ve duvar hareketi anormallikleri görülmüştür (Marks ve ark., 2005). Gayed ve ark.'nin yaptığı çalışmaya göre ise akciğer RT'si sonrası, anterior/anteroseptal duvarı içeren perfüzyon anormalliği ve merkezi yerleşimli akciğer kanseri için ise perfüzyon anormalliklerinin insidansı yüksektir (Gayed ve ark., 2009).

Tüm kanser hastalarının %50'sinin RT aldığı göz önünde bulundurulduğunda, özellikle akciğer ve meme RT'si sonrası radyasyonun neden olduğu kronik kardiyovasküler hastalıklar uzun sağkalımlarda en sık görülen ve yaşamı tehdit eden olumsuz durum haline gelmektedir (Travis ve ark., 2012). Bu yazıda, kadın ve erkelerde sırasıyla en sık görülen kanser türleri olan meme ve akciğer kanseri RT'sinde, kardivasküler etkiler ve bu etkileri azaltacak RT ışınlama tekniklerinin anlatılması amaçlanmıştır.

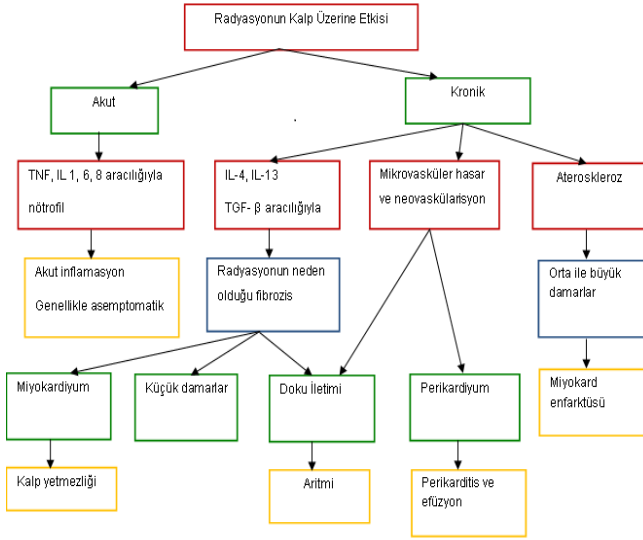
2. RT'NİN NEDEN OLDUĞU KARDİYOVASKÜLER ETKİLER

Kalbin ışınlama alanına girdiği meme, akciğer gibi RT uygulamalarında kalp primer ya da sekonder radyasyona maruz kalmakta ve radyasyon kalpte akut ve kronik etkilere neden olmaktadır. Akut faz, Tümör Nekroz Faktör (TNF) ve interlökinler (IL) (IL-1, 6 ve 8) aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Akut faz asemptomatiktir ve akut perikarditle karakterizedir. Radyasyonun kalpte oluşturduğu asıl hasar kronik etki sonucu görülür. Kronik etkinin ana patolojisi, radyasyonun neden olduğu fibrozistir. Buna IL-4, IL-13 ve transforming büyüme faktörü (TGF- β) aracılık etmektedir. TGF- β radyasyonun kalpte oluşturduğu hasarda kilit rol oynamaktadır. Radyasyon kalpte histopatolojik değişikliklere de yol açmakta ve bu değişiklikler öncelikle inflamatuvar hücrelerde, fibroblastlarda ve kollajende oluşmaktadır. Radyasyonun neden olduğu fibrozis, kalp kasının elastisitesinde ve gerilebilirliğinde azalmaya neden

olmakta ve bu durum kalbin atım hacmini azaltarak kalp yetmezliğine neden olmaktadır. Radyasyon, büyük koroner arterlerde ateroskleroza yol açmakta ve sub-endotelyal fibrozis ise küçük koroner arterlerde vasküler zedelenme oluşturmaktadır (Madan ve ark., 2015). Radyasyonun kalpteki etkileri Şekil 2’de özetlenmiştir.

RT sonrası kalpte perikardiyal, valvüler, koroner arter hastalıkları, miyokarditis, kardiyomiyopati ve iletim anormallikleri gibi semptomlar ortaya çıkabilmektedir (Wang ve ark., 2019). Akut veya uzun dönemde ortaya çıkan bu etkiler, kalbin maruz kaldığı radyasyon miktarına ve radyasyona maruz kalan kalp hacmine göre değişiklik göstermektedir. Darby ve ark.’nın yaptıkları çalışmada, RT sonrası koroner vakalarının ortalama doz ile gray başına %7.4 arttığını ve bu artışın RT’den sonra ilk 5 yılda başlayarak üçüncü dekatta devam ettiğini tespit etmişlerdir (Darby ve ark., 2013). Her ne kadar kardiyak mortalite riski, alınan dozla lineer olarak artsa da ortalama kalp dozunun 5 Gy’den daha düşük olduğu durumlarda ortaya çıkan etkilerle ilgili belirsizlikler vardır. Deneysel çalışmalar, 2 Gy’den fazla radyasyon dozunun, endotelyal hücrelerde enflamatuar ve trombotik moleküllerin ekspresyonunu indüklediğini göstermektedir. Bu durum kalpte, kılcal damarların ilerleyen kaybına neden olmakta ve perfüzyon azalması, miyokardiyal hücre ölümü ve fibrozis meydana gelmektedir. Geniş arterlerde 8 Gy’den büyük dozlar, yüksek kolesterol ile birleştiğinde, ateroskleroza başlatmakta ve inflamatuvar, rupture eğilimli kararsız lezyonların oluşumunu yatkinlaştırmakta ve ölümcül kalp krizi veya felce neden olabilmektedir (Stewart ve ark., 2012). RT’de rutin uygulamalarda kullanılan QUANTEC

(Quantitative Analysis of Normal Tissue Effect in The Clinic) protokolünde, kalbin %46'sının 30 Gy'den (V30) az ve ortalama perikardiyal dozun 26 Gy'den az olması durumunda perikarditis riskinin %15'den düşük, kalbin %10'unun 25 Gy'den az olması durumunda ise uzun dönem (RT'den sonraki 15 yıl) kardiyak mortalitesinin %1'den düşük olduğu bildirilmektedir (Bentzen ve ark., 2010). Andratschke vd'nin yaptıkları çalışmada, kalbin %30'unun, 50 Gy (V50) alması durumunda ortalama 1 yıl sonra perikarditis gelişebileceği, daha düşük dozlarda 5 yıl sonra radyasyona bağlı miyokardiyal hasarların ortaya çıkabileceği, fraksiyonel olarak verilen 40-50 Gy ışınlamalarda kalbin kabul edilen doz miktarının %10'undan daha azını alması durumunda ise RT'den 10 yıl sonra gelişen kardiyovasküler hastalık riskinde önemli miktarda artış olduğu yazılmaktadır (Andratschke ve ark., 2011). Kalbin 20 Gy'den daha yüksek radyasyon dozuna maruz kalması durumunda uzun dönemde koroner akış, aortik akış ve kardiyak outputta belirgin şekilde azalma görülmektedir (Kruse ve ark., 2003).



Şekil 2. Radyasyonun neden olduğu kardiyovasküler hastalıkları (Madan ve ark., 2015)

3. RT IŞINLAMA TEKNİKLERİ

RT'ye bağlı kardiyovasküler risklerin tahmini, her bir hastanın tedavi planlamasına yardımcı olmak için gereklidir. Bu riskler RT'nin mutlak faydaları ile dengelenebilir. Her hastanın radyasyonun neden olduğu mutlak kardiyovasküler risk tahmini için: (i) birim kardiyovasküler radyasyon dozu başına kardiyovasküler hastalıklar oranındaki artış yüzdesi, (ii) RT planından tahmini kalp radyasyon dozu ve (iii) RT olmadığında iskemik kalp hastalığının arka plan riskine ihtiyaç vardır (Taylor ve ark., 2015). Hastalarda radyasyona bağlı kardiyovasküler riskleri azaltmanın yolu ışınlama esnasında kalbin aldığı dozu düşürmektir. Son birkaç on yılda RT'deki teknolojik ilerlemeler, kalbin RT alanına girdiği tedavilerde hastalarda kalbe ve alt yapılarına

uygulanan radyasyon dozunun kantifikasyonunu sağlamıştır. Bu teknolojik ilerlemelerle birlikte, radyasyon kaynaklı kalp disfonksiyonlarında azalmalar söz konusudur (Badiyan ve ark., 2022).

1980'lerde bilgisayarlı tomografi (BT) tabanlı RT tedavi planlamasının ortaya çıkmasından önce, torasik RT, 2 boyutlu x-ışını filmi planlamasıyla sağlanmaktaydı. 2 boyutlu planlama kullanılarak kalbin doz almasının önlenmesi zordu ve kalp dozunun kantifikasyonu neredeyse imkânsızdı. BT tabanlı planlama ve 3-boyutlu RT, kalbe uygulanan radyasyon miktarının belirlenmesine izin vermiştir (Taylor ve Kirby, 2015). BT tedavi planlaması, 3 boyutlu doz dağılımının hesaplanması ve tümör kontrolünün sağlanması ile kritik organ koruması arasındaki dengenin sağlanması için gerekli olan temel standart haline gelmiştir. BT tedavi planlaması için hasta, optimum ışın düzenlemesi ve konforu için pozisyonlandırılmakta ve ardından hastaya özel immobilizasyon gereçleri ile sabitlenmektedir. Sabitleme, hastanın günlük tedavisinde aynı pozisyonunda kalmasını sağlamak içindir. Daha sonra hastanın BT görüntüleri elde edilmekte ve görüntü kesitleri tedavi planlaması yapılmak üzere, bir tedavi planlama sistemine aktarılmaktadır. BT kesitleri üzerinde her bir kesitte, RT uygulanacak hedef hacim (tümör, tümör yatağı ve lenf bölgeleri) ve hedef hacim etrafında bulunan risk altındaki doku ve organlar çizilmektedir (Bradley ve ark., 2018). RT planlama sürecinde, belirlenen dozun hedefi hacmi en iyi kapsayan ve aynı zamanda kritik organlara verilen dozun kabul edilebilir şekilde en aza indirilmesi için en iyi radyasyon kaynağı (foton, elektron, proton), ışın açıları, enerji, alan

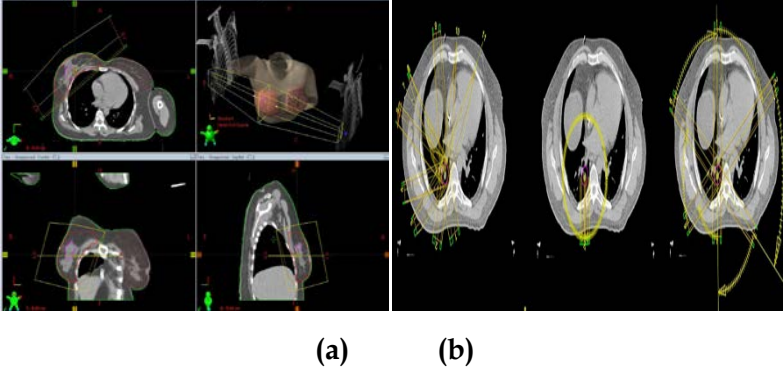
büyüklüğü ve şekli belirlenmektedir. Hastaya uygulanmak üzere seçilen RT planı, hedef hacme istenilen dozun verildiği ve kritik organ dozlarının minimuma indirildiği doz dağılımının elde edildiği planlamadır.

RT'nin temel amacı, hedeflenen bölgeye istenilen dozu verirken, normal doku ve organların dozlarını en aza indirgeyerek komplikasyonların gelişmesini mümkün olduğunca azaltmaktır. Bu amaçla, farklı ışınlama teknikleri kullanılmaktadır. Günümüzde RT planlama ve uygulama teknolojileri hızla değişmekte ve geliştirilmektedir. Hasta yararına olan bu değişimler memnuniyetle karşılanırken, her değişiklik, uygulama ve RT pratiğine dikkatli şekilde entegre edilmelidir. Teknik gelişmeler birbiriyle bağlantılıdır ve her biri diğerinin gelişmesine fırsat vermektedir. RT ışınlama tekniklerindeki gelişmeler aşağıda sırasıyla verilmektedir.

3.1. Üç Boyutlu Konformal RT (3B-KRT)

Radyasyon, vücuda girdiği andan itibaren soğurulmaya başlamaktadır. Bu soğurum, cilde yakın bir mesafede, ki bu mesafe kullanılan radyasyonun enerjisine bağlı olarak değişmekle birlikte, maksimum düzeye çıkmakta ve daha sonra eksponansiyel olarak azalmaktadır. Radyasyon azalım eğrisindeki bu durum hedef alan ışınlanırken, yüzeye yakın bölgelerin istenilenden daha yüksek doz almasına sebebiyet vermektedir. Cilde yakın yerlerin yüksek, tümörün daha düşük doz almasına neden olan bu durumu iyileştirmek için farklı pozisyonlarda birden fazla ışın demeti aynı hacmi hedef alacak şekilde pozisyonlandırılmakta, böylece ışın demetlerinin üst üste binen bölgelerinde daha yüksek

doz elde edilmektedir (Schlegel ve ark., 2006). Şekil 3. 'de meme ve akciğer için 3B-KRT ışınlama tekniğine örnekler görülmektedir.



Şekil 3. 3B-KRT ışınlama tekniğine örnekler: Meme RT planı (a) ve Akciğer RT planı (b) (Becerir ve Alkaya, 2020; Rauschenbach ve ark., 2014)

3B-KRT'de tedavi alanları, aksiyal BT'de konturlanan 3D hedef hacimlere ve kalp ve akciğer gibi kritik organlara dayanmaktadır (yüzey anatomisi, cilt insizyonları ve/veya altta yatan kemik anatomisinin 2 boyutlu görüntüleri). Konturlamalar için çeşitli şekillendirme atlasları veya kılavuzları bulunmaktadır (White ve ark., 2017). Günümüzde planlama, radyasyon dozunun hedef hacmi kapsamı ve risk altındaki organların korunması hedeflerini içermektedir. Tedavi planı değerlendirmesi radyasyon dozu dağılımının, alan boyutu ve şekli, alanların sayısı ve açısı, alanların ağırlığı (belirli bir alandan verilen radyasyonun, toplam radyasyona oranı) ve teknik açısından gözden geçirilmesini içermektedir. Tedavi planının stabilliği veya güvenilirliği de dikkate alınmalıdır. Örneğin, tedavinin uygulanması için gereken sürenin hastanın hareketini veya

nefes alma hareketini etkileyebilirliği, hastanın hareketi veya nefes alma hareketine bağlı olarak doz dağılımının ne kadar etkilendiği gibi klinik durumlar değerlendirilmelidir. Ayrıca, göğüs kafesi, şekli, kalbin göğüs duvarına yakınlığı, meme büyüklüğü ve şekli, genişleticiler ve implantların dozimetrik etkisi, sol meme RT'sinde sol ön inen arter ve sol ventriküle yakınlık gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (Guan ve ark., 2015; Kubasov, 1990).

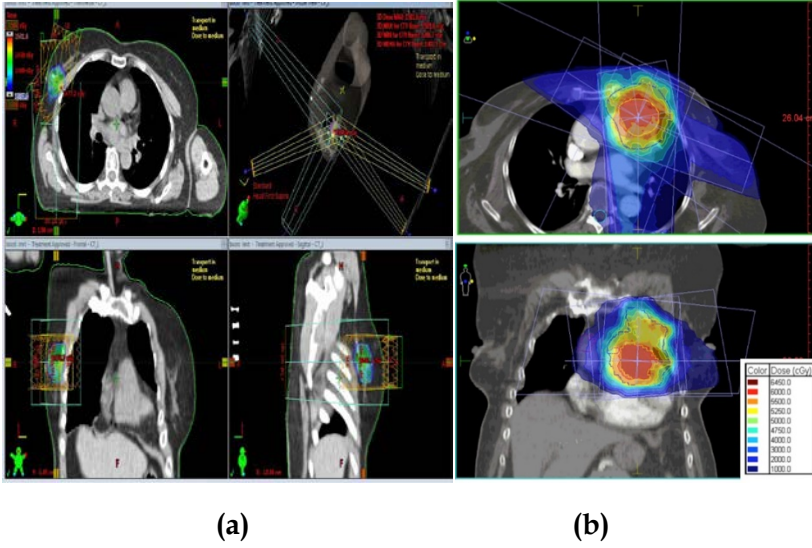
Işınlanan kalp hacmi ile toksisitenin orantılı olduğu bilinmektedir. Kronik kardiyotoksiste sadece ortalama kalp dozuna bağlı değildir (Loap ve ark., 2022). Bu nedenle RT planı değerlendirilirken, farklı doz alan kalp hacimlerine de dikkatle bakılmalıdır. Toksikiteye katkı, büyük oranda yüksek doz alan hacimlerden gelmektedir. Yapılan çalışmalarda meme ve akciğer RT'si uygulanan hastalarda, kritik organ olan kalbin ortalama dozu 3B-KRT'de yüksek olduğu görülmüştür (Prunaretty ve ark., 2022; Racka ve ark., 2023; Kim ve ark., 2018). Ortalama kalp dozunun yüksek olmasının nedeni özellikle 40 Gy doz alan kalp hacminin 3B-KRT'de yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. 3B-KRT'de 5 Gy, 10 Gy gibi daha düşük doz değerleri alan kalp hacimleri ise oldukça düşüktür. 3B-KRT tekniği günümüzde yerini daha ileri teknolojiye tekniklere bırakmıştır.

3.2. Yoğunluk Ayarlı RT (IMRT)

Yoğunluk ayarlı RT (IMRT), çeşitli bilgisayar tabanlı optimizasyon teknikleriyle belirlenen homojen olmayan radyasyon ışın yoğunluklarını kullanan 3B-KRT'nin bir uzantısıdır. IMRT, her alanın yoğunluğunu modüle ederek

doz dağılımlarını daha da iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Basit IMRT planlaması, çeşitli ağırlıklara sahip alt alanları manuel olarak ekleyerek ve doz dağılımını değerlendirerek gerçekleştirilebilir. Sürecin her yinelenmesinde, medikal fizik uzmanı tasarımı revize etmek için hangi değişiklikleri yapacağına karar verir. Planlama süreci otomatik değildir. Bu yöntem ileriye dönük planlama (*forward planning*) olarak adlandırılır. İleri planlama yöntemi, "adım ve atış" (step and shoot) RT tekniklerine uygundur. Bu yaklaşım, hedef hacmin ve normal doku ve organların projeksiyonlarına dayalı olarak hem segmentleri tasarlamak hem de her segmente verilecek göreceli ağırlığı belirlemek için çeşitli derecelerde otomatikleştirilebilir. IMRT planlamasına yönelik bir diğer yaklaşım, her ışını birçok küçük ışına böler ve her birinin yoğunluğunu belirler. Çok sayıda segment veya ışına sahip olmak, her bir segmentin yoğunlukları belirleme sorununu çok karmaşık hale getirir ve çözüm için bilgisayarlı yöntemler gerektirir. Bu işleme ters planlama (*inverse planning*) adı verilmiştir. Medikal fizik uzmanı, ışın yönlerini veya açılarını, hedef hacim doz hedeflerini ve normal doku ve organlar için doz kısıtlamalarını veya hedeflerini belirler ve ardından otomatik bir optimizasyon algoritması, en iyi doz dağılımını hesaplar. Medikal fizik uzmanı, sonucu değiştirmek isterse, hedefleri değiştirir ve yeniden optimize eder. Ters planlamada, doz dağılımı için tek doz değeri, birkaç doz-hacim noktası veya tamamen esnek doz volüm histogramları (DVH) kullanarak hedefler belirlenmektedir (Ezzel ve ark., 2003). Şekil 4.'de meme ve akciğer için IMRT planlama tekniğine ait örnekler verilmiştir.

IMRT, radyasyon dozunu karmaşık geometrik hedeflere tam olarak uyacak şekilde şekillendiren karmaşık modüle edilmiş radyasyon ışınları kullandığı için 3B-KRT'den daha keskin radyasyon dozu gradyanları oluşturmaktadır. Bu sebeplerden dolayı IMRT, tümörlerin doz kapsamasını iyileştirmekte ve risk altındaki komşu organlardan kaçınarak terapötik oranı arttırmaktadır.



Şekil 4. Meme (a) ve akciğer için IMRT tekniği ile yapılan RT planlamaları (Becerir ve Alkaya, 2020; Al Hajri ve ark., 2016)

IMRT ile ilgili ilk çalışmalar, Stanford Üniversitesi'nde yapılmıştır. Az sayıda hasta değerlendirilmiş olmasına rağmen, IMRT ile sol meme kanseri hastalarda memede doz homojenliğinde bir iyileşme ve kardiyak dozda azalma olduğunu gösterilmiştir (Li ve ark., 2000). Daha sonraki çalışmalar, 3B-KRT'ye kıyasla, sadece tüm meme, meme ve bölgesel nodal hacimleri ve mastektomi sonrası göğüs duvarı ve bölgesel nodal hacimleri tedavi edildiğinde IMRT ile

iyileştirilmiş kardiyak dozimetriyi doğrulamıştır. Genel olarak IMRT teknikleri ile yapılan meme ışınlamalarında, kalbin yüksek doz alan hacimlerinde, ortalama kalp dozunda, 5 Gy alan kalp hacminde (V5) 3B-KRT ile karşılaştırıldığında normal doku komplikasyon olasılıklarında iyileşmeler görülmüştür (Popescu ve ark., 2006; Koshy ve ark., 2010). IMRT'nin geleneksel tedaviye kıyasla özellikle koroner arterlere ve sol ventriküle uygulanan dozu azalttığını bulunmuştur (Lohr ve ark., 2009). IMRT planlamasındaki iyileşme, yalnızca ortalama kalp dozunda değil, aynı zamanda ön miyokardiyal bölge ve sol ventrikül dozunda da (RT'den kaynaklanan kardiyak morbidite riskinin en yüksek olduğu alanlar) azalmalara olanak tanımaktadır (Tan ve ark., 2012).

Akciğer RT'sinde kalp dozundaki azalmalar meme RT'sine benzemektedir. Yapılan çalışmalarda, IMRT, lokal olarak ilerlemiş küçük hücreli dışı akciğer kanseri için 3B-KRT'ye göre bir dizi teknik avantaja sahiptir. Dozimetrik çalışmalar, IMRT'nin RT doz dağılımının uyumunu iyileştirerek kalp gibi bitişik normal dokulara verilen dozları azalttığını göstermiştir (Liao ve ark., 2010). Li ve ark.'nin yaptığı çalışmada, akciğer RT'sinde ortalama kalp dozu, V30 ve 40 Gy doz alan kalp hacmi (V40), 3B-KRT'ye göre daha düşük olduğu görülmüştür (Li ve ark., 2023). Chun et al.'un yaptığı çalışmada da ortalama kalp dozu ve V40 anlamlı olacak şekilde düşmüştür (Chun ve ark., 2017). MD Anderson Kanser Merkezi'nin retrospektif bir çalışması, IMRT'yi 3B-KRT ile karşılaştırmış ve IMRT hastalarının performans durumunun önemli ölçüde daha kötü ve tümörlerinin daha büyük olmasına rağmen IMRT'nin 3B-KRT'ye eşdeğer sağ kalım sağladığını

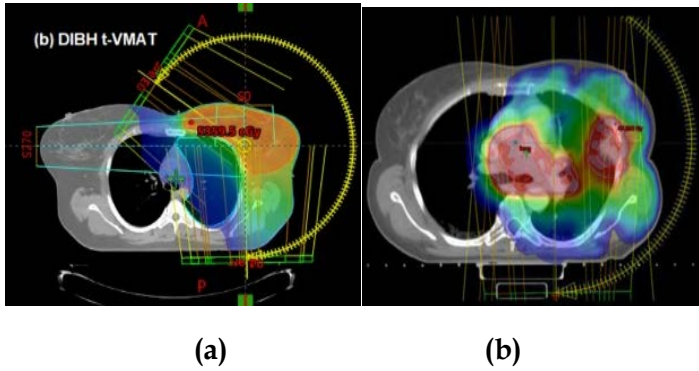
bulmuştur (Yom ve ark., 2007). Bir Ulusal Kanser Veritabanı çalışması, IMRT'nin ABD'de evre III küçük hücreli dışı akciğer kanseri için tedavi edilen hastalarda 3B-KRT'ye kıyasla genel sağ kalımın iyileşmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Jegadeesh ve ark., 2016).

3.3. Ark Tabanlı IMRT Teknikleri (Hacimsel Ark Terapi (VMAT) ve Helikal Işınlama Teknikleri)

Ark tabanlı IMRT teknikleri, sabit tedavi kafası (gantri) açılı IMRT tedavileri sınırlamasını ortadan kaldıran ve hedef hacmi tüm açılardan dönerek tedavi etme olanağı sağlayan ışınlama tekniğidir. Ark terapilerinde, tedavi alanı daha fazla ışın alanı ve açılarla ışımlandığı için daha küçük tedavi hacminin daha yüksek doğrulukla doz almasını sağlarken, risk altındaki organ ve dokuları daha iyi korumaktadır. Modern ark tedavilerini volümetrik ayarlı ark tedavi (VMAT) ve helikal terapi (tomoterapi) olarak ikiye ayrılmaktadır.

VMAT, standart lineer hızlandırıcı tedavi cihazının değişken şekil ve yoğunluğa sahip ışın alanlarının döndürülerek verilmesiyle oluşan hacimsel tedavi şeklidir. VMAT, statik gantri açılı IMRT'de sağlanan normal doku koruması ve doz konformitesini iyileştirmekle birlikte verilen tedavi zamanında ciddi bir azalma sağlamaktadır. Böylece hastada intrafraksiyonel hareket olasılığı da azalmaktadır. Diğer avantajı ise ışınlama süresinin azalması nedeniyle sekonder malignite riskinin azalmasıdır (Becerir ve Alkaya, 2020). Osman ve ark., VMAT tekniğinin, 3B-KRT'ye kıyasla ortalama kalp dozunu 9,0 Gy'den 5,8 Gy'ye düşürebileceğini

göstermişlerdir (Osman ve ark., 2014). Piras ve ark.'nın yaptığı çalışmada, meme ışınlamasında kalbin maksimum doz değeri VMAT'da 3B-KRT tekniğine oranla daha düşük olduğu görülmüştür. Fakat ortalama kalp dozu ile 25 Gy alan kalp hacmi (V25) ve 5 Gy doz alan kalp hacmi (V5) daha yüksek çıkmıştır (Piras ve ark., 2022). Meme RT'si yapılan Zhao ve ark.'nın yaptığı çalışmada yine maksimum kalp dozu ve V40, IMRT ile kıyaslandığında VMAT'da daha düşüktür. Fakat ortalama, V5 ve 20 Gy alan kalp hacmi (V20) VMAT'da daha yüksektir (Zhao ve ark., 2015). Li ve ark.'nın akciğer RT'si ile yaptığı çalışmada, ortalama kalp dozu, V30, V40 ve 45 Gy doz alan kalp hacmi (V45) değerleri IMRT ve 3B-KRT tekniklerine oranla oldukça düşüktür (Li ve ark., 2023). Kang ve ark.'nın, yaptığı çalışmada ise ortalama kalp dozu ve V30 hacmi VMAT'da, V5 değeri ise 3B-KRT'de daha düşüktür (Kang ve ark., 2021). Şekil 5.'de VMAT tekniği ile meme ve akciğer planlamaları görülmektedir.

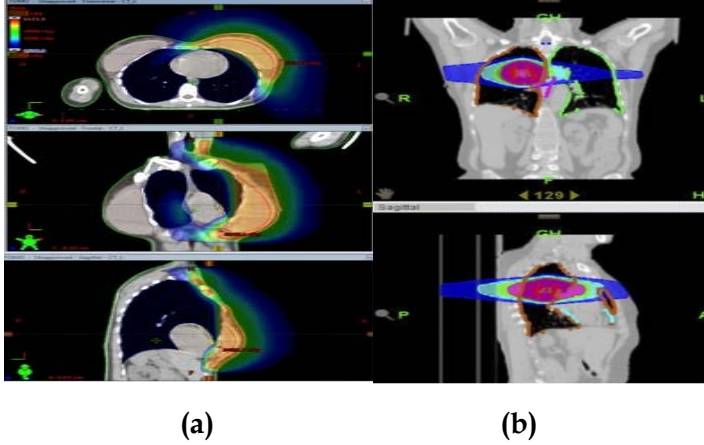


Şekil 5. Meme (a) ve akciğer (b) için VMAT planlama tekniği örnekleri (Karpf ve ark., 2019; Storey ve ark., 2020)

Helikal RT tekniği, entegre tedavi planlama ve uygulama donanımına sahip tomoterapi cihazıyla adından

da anlaşıldığı üzere helikal ışınlama yapabilen bir yöntemdir. Tomoterapi cihazı, standart lineer hızlandırıcı ve bilgisayarlı tomografi cihazının entegre edilmesiyle geliştirilmiştir (Langen ve ark., 2010). Helikal ışınlamada da VMAT gibi farklı şekil ve yoğunluğa sahip ışın alanları kullanılmakta ve cihaz gantrisi dönerek hedef hacme tedavi verilmektedir. Farkı, gantri dönme hareketi ile birlikte tedavi masasının da belirlenen hızlarda hareket etmesidir. Masa hareket ettiği için, hasta kesit kesit ışınlanabilmektedir. Böylece her bir kesitte doz ayarı planlanarak daha hassas ışınlama yapılabilir. Ayrıca, yapısal özelliği sayesinde her hastanın tedavi öncesi BT görüntüsü alınabilmektedir. Palumbo ve ark., meme RT'sinde 3B-KRT tekniği ile helikal tomoterapi tekniğini karşılaştırmışlar ve hem ortalama kalp dozu hem de kalp hacminin %2'sinin aldığı doz (D2) ve V25 değerleri daha düşük çıkmıştır (Palumbo ve ark., 2023). Hou ve ark., yaptıkları çalışmada, meme hastalarında VMAT ve helikal terapi kalp dozlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmada, ortalama kalp dozu ile V30, V25 ve V20 değerleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı, fakat V5, 10 Gy doz alan kalp hacmi (V10) ve 15 Gy doz alan kalp hacmi (V15) değerleri VMAT'da daha düşük olduğu görmüşlerdir (Hou ve ark., 2021). Akciğer RT'sinde de, kalp dozu değerleri meme RT'sine benzerdir. Meng ve ark.'nın çalışmasında 55 Gy doz alan kalp hacmi (V55) ve ortalama kalp dozunun helikal tomoterapide IMRT'ye kıyasla daha iyi olduğu bulunmuştur (Meng ve ark., 2011). Pehlivan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ortalama kalp dozu, V25 ve V30 değerleri VMAT ile kıyaslandığında helikal tomoterapide daha düşük olduğu görülmüştür. (Pehlivan ve ark., 2019).

Şekil 6.'da helikal ışınlama tekniği ile meme ve akciğer ışınlamalarına örnekler verilmiştir.



Şekil 6. Helikal ışınlama tekniği ile meme ve akciğer planlaması örnekleri (Göksel ve ark., 2022; Arcangeli ve ark., 2015)

Ark tabanlı IMRT planlamalarının pek çoğunda, düşük doz alan hacimlerin yüksek, yüksek doz alan hacimlerin düşük olduğu görülmektedir. Her ne kadar düşük doz alan hacmin yüksek olması durumunda ikincil malignite gelişiminin daha yüksek olduğu öne sürülse de, kalbin 40 Gy'den fazla radyasyon alması durumunda önemli derecede kronik kardiyovasüler hastalıklar gözlemlenmekte ve V40'ın azaltılması kalp toksisitelerini azaltmada önem arz etmektedir (Ishikura ve ark., 2011). Bu nedenle tedavi planlamaları kardiyovasküler açıdan değerlendirilirken, yüksek dozların aldığı hacimlerin daha düşük olması gerekliliği gözönünde bulundurulmalıdır.

3.4. Görüntü Rehberliğinde RT (IGRT)

RT'de, tedavi sınırları daha küçük ve daha konformal hale geldikçe, organ hareketi ve hasta set-up

farklılıkları nedeniyle tümörü gözden kaçırma potansiyeli daha büyük hale gelmektedir. Tümör ve normal dokular zamanla hareket etmekte ve bu hareket periyodik ve öngörülebilir (solunum hareketi gibi), düzensiz (peristaltizm gibi) veya hatta kalıcı (tümör küçülmesi gibi) olabilmektedir. Ayrıca, kritik yapılar tümöre yakın olduğunda, hafif bir hasta pozisyon hatası bile normal organların daha çok radyasyona maruz kalmasına yol açabilmektedir RT açısından bakıldığında, bu değişimler tedavi süresince veya tedaviler arasında kabul edilebilir. Yani, her RT süresince bu değişiklikler olacaktır. Önemli olan değişimlerin dozimetrik olarak önemli olup olmamasıdır. Bu gibi değişikliklerin tespit edilmesi için teknolojik olarak önerilen çözüm, tedavi öncesi hastanın tedavi alanının BT'sinin çekilerek günlük tedavi öncesi hataların tespit edilmesini sağlamaktadır. Bu tedavi tekniği Görüntü Rehberliğinde RT (IGRT) olarak adlandırılmaktadır (Baskar ve ark., 2012).

Tedavi öncesi görüntüleme için Kilovoltaj X-ışını tüpü ve tam karşısında flat panel dedektörü ve gantrinin tam karşısında MV elektronik portal görüntüleme sistemi (EPID) kullanılmaktadır. Bu sistemler ile hastanın kV ya da MV enerjilerinde tomografik görüntüleri elde edilmekte, bu görüntüler tedavi planlama BT görüntüsü ile karşılaştırılarak olası hataların niceliksel karşılaştırılması yapılabilmektedir. Organ, tümör ya da immobilizasyon takip edilerek yapılan düzeltmeler ile doz değişiminin minimize edilmesi sağlanmaktadır. Örneğin, akciğer RT'sinde, tümör solunumla hareket edebilir; günden güne üç boyutlu dönme değişiklikleri gösterebilir; değişen atelektazi, ödem ve sıvıdan kademeli olarak etkilenebilir ve

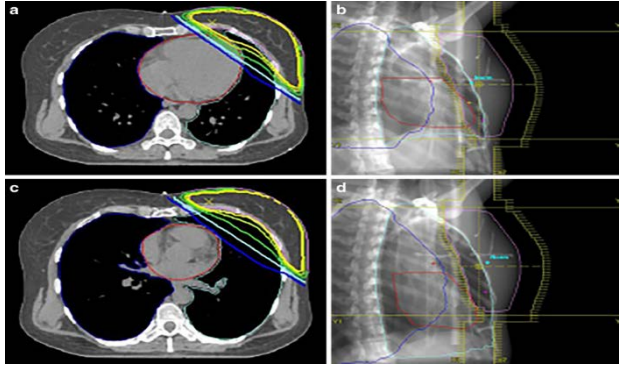
bir tedavi süreci boyunca kademeli olarak küçülebilir. Tekrarlanan BT taramaları ile bu değişikliklerin hepsi tespit edilebilmektedir (Meyer ve ark., 2007).

Hastanın nefes hareketine ve tümör boyutu değişimine bağlı etkileri azaltmak için solunum senkronizeli görüntüleme ve tümör izleme sistemi kullanılmaktadır. Gerçek zamanlı pozisyon yönetimi (RPM) solunum görüntüleme teknolojisi sayesinde solunum hareketinin tümörü ne kadar etkileyeceği tespit edilmektedir. Hasta üzerine konulan işaretler (marker) kızılötesi kamera ile takip edilip, solunum ile tümör hareketi grafiksel olarak elde edilmekte, daha sonra otomatik ışınlama sistemi ile solunum zamanlarında ışınlama yapılması sağlanmaktadır. Fakat bu yöntem, uyumlu hastalarda uygulanabilmektedir (Becerir ve Alkaya, 2020).

IGRT’de görüntüleme esnasında değişiklikler tespit edildiğinde ve hatalar tolerans sınırları dışına çıktığında, hastaya adaptif RT yapılabilir. Adaptif RT(ART), tedaviyi, tedavi süreci sırasında meydana gelen varyasyonları, örneğin hastaların anatomisindeki, risk altındaki organlardaki (OAR) veya tümör değişiklikleri hesaba katarak radyasyon planının yeniden optimize edilmesi yoluyla ayarlamayı amaçlamaktadır. ART ile toraks bölgesi ışınlamalarının, hem hedef kapsamını hem de OAR korumasını iyileştirdiği gösterilmiştir (De-Colle ve ark., 2022).

IGRT ile meme ışınlamalarında kalp dozunda düşme meydana gelmektedir. Sol meme kanserli hastalarda, yüksek radyasyon dozuna maruz kalan kalbin

hacmi önemli ölçüde azalmaktadır (Lemanski ve ark., 2014). Hijal ve ark.'nın yaptığı çalışmada, V30 ve ortalama kalp dozu IGRT ve 3D-KRT için sırasıyla %0,03 ve %1,14 (Hijal ve ark., 2010). Caudrelier ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, IGRT'nin 3D-KRT'ye göre kardiyak koruyucu etkisi doğrulanmıştır (Caudrelier ve ark., 2008). IGRT'nin IMRT'ye göre bir diğer potansiyel avantajı, konik ışınlı BT (CBCT) gibi tedavi öncesi görüntüleme ile RT sırasında hastanın solunum düzenini izleyebilme yeteneğidir. Tedavi esnasında, derin nefes tutabilen hastalarda, kalp göğüs duvarından uzaklaştığı için ışınlanan miyokard hacmi radyasyon sırasında önemli ölçüde azalmaktadır (Betgen ve ark., 2013). Sol taraflı meme kanserli hastalarda kardiyak koruyucu için IGRT'nin uygulanabilirliği prospektif bir çalışmada, 19 sol taraflı meme kanseri hastası IGRT sırasında derin nefes tutma tekniği ile tedavi edilmiş ve serbest nefes alma tekniği ile karşılaştırılmıştır. Derin nefes tutma tekniği ile, kalbe gelen radyasyon dozunun önemli ölçüde azaldığı, sol ventrikülün aldığı radyasyonun yüzdesi derin nefes tutma ve serbest nefes için sırasıyla %28 ve %71 olarak bulunmuştur (Borst ve ark., 2010). Şekil 7.'de nefes tutma tekniği ile meme RT'sinde tedavi alanına giren kalp hacmindeki azalma görülmektedir.



Şekil 7. Meme RT'sinde nefes tutma tekniği ile radyasyon alanına giren kalp hacmindeki azalma (Wolf ve ark., 2023)

3.5. Stereotaktik Vücut RT'si (SBRT)

Stereotaktik Vücut RT'si (SBRT), çok yüksek radyasyon miktarlarının görece olarak küçük tümörlere tek ya da birkaç fraksiyonda, stereotaktik ekipman ve metotlar kullanarak, mutlak bir doğrulukta pozisyonlama ve hedefleme ile verme işlemidir. SBRT'yi diğer tekniklerden ayıran en önemli özellik, tek ya da multiple hedef hacimlere yüksek dozlar uygulayarak daha yüksek biyolojik etkili doz dağılımı oluşturması ve tümör üzerinde ablasyon etkisi yaratabilmesidir. SBRT'de fraksiyon sayısı 5 yada daha azdır. SBRT'nin avantajları arasında yüksek doz konformasyonu oluşturmak, normal doku toksisitesini düşürmek ve hedef hacim ve hemen yakınındaki risk altında hızlı doz düşüşünün sağlanmasıyla maksimum koruma sağlanması sayılabilir.

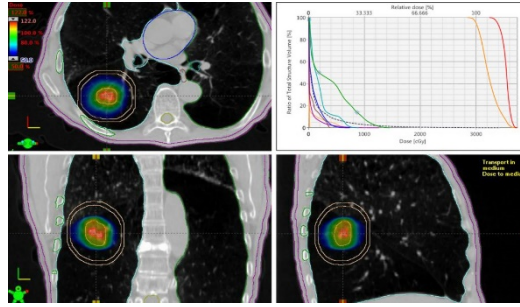
SBRT, vücudun herhangi bir yerindeki küçük, iyi tanımlanmış birincil ve oligometastatik tümörleri yok etmek için kullanılmaktadır. Erken evre, cerrahiye uygun olmayan, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde SBRT oldukça yaygın kullanılmaktadır ve mükemmel

sonuçlar göstermiştir (Baskar ve ark., 2012). Bu teknikle akciğer kanseri lokal kontrol olasılığı oldukça yüksektir (Yang ve ark., 2011). Meme kanseri tedavisinde standart bakım, meme koruyucu cerrahiyi takiben postoperatif RT'dir. Ancak, bu bağlamda tümör yatağını doğru bir şekilde tanımlamak zordur ve genellikle daha fazla sağlıklı dokunun ışınlanmasına yol açmaktadır. Ameliyat öncesi SBRT, tümör yatağına odaklanan postoperatif yaklaşımların aksine, tümörün kendisinin hassas bir şekilde hedeflenmesini sağlayarak umut verici bir alternatif sunmaktadır. Ameliyat öncesi SBRT'nin hassasiyeti, hedef hacminin azaltılmasını, erken tedavi toksisitesinin azaltılmasını ve patolojik tam yanıt oranlarının artırılmasını sağlamaktadır. Kohort faz I ve II çalışmalarından elde edilen güncel veriler, erken toksisite hakkında değerli bilgiler sağlar. Ek olarak, tedavi dizilerinin paradigmaları gelişmektedir ve sistemik tedavi gibi neoadjuvan tedaviler meme kanserinin yönetiminde önem kazanmaktadır. Bu nedenle, RT için optimum zamanlamanın belirlenmesi ve pCR ve toksisite üzerindeki etkisinin anlaşılması gelecekteki araştırmalar için önemli alanlardır. Bu gelişmeler göz önüne alındığında, SBRT standart bir neoadjuvan tedavi seçeneği de olabilmektedir (Bilski ve ark., 2024).

Geleneksel fraksiyone tedavi tekniklerinde, kardiyak toksisiteler için doz-hacim etki değerleri mevcuttur. Fakat SBRT tekniği ile RT uygulamalarında, kalbe yakın hedef lezyonların nasıl güvenli bir şekilde ışınlanacağına dair net bir gösterge bulunmamaktadır. SBRT'de hedef hacim bölgesi dışında kısa mesafede çok hızlı doz düşüşünün olduğu bilinmektedir. Bu nedenle

kalbin aldığı radyasyon dozunun oldukça düşük olduğu aşikârdır.

Florence'daki tek bir kurumsal deneyim, üç fraksiyonda 30-36 Gy kullanılarak SBRT ile tedavi edilen parakardiyak ve kardiyak lezyonları olan 16 hastadan alınan verileri bildirmiştir. 6,7 aylık (aralığı 3-29 ay) medyan takipten sonra, hiçbir hastada tedaviden sonra (klinik olarak veya ekokardiyografi ile) kardiyovasküler hastalık görülmemiştir (Bonomo ve ark., 2013). Şekil 8.'de SBRT uygulanan akciğer kanserinde doz dağılımı ve DVH görülmektedir. DVH eğrilerinden organların aldığı dozların oldukça düşük olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 8. SBRT ile akciğer RT doz dağılımı ve DVH dağılımı
(<https://clearwaterradiation.com/stereotactic-body-radiation-therapy/>)

3.6. Proton Terapi

Proton terapisi, 1980'lerin ortalarından beri rutin klinik kullanımdadır ve ilk hastane tabanlı proton terapi merkezi 1991'de ABD, Kaliforniya, Loma Linda'da faaliyete geçmiştir. Proton terapisinin foton terapisine göre potansiyel avantajları, fiziksel doz dağılımına dayanmaktadır. Proton terapisinde, radyasyon doku ile temas ettiği andan itibaren enerjisinin çoğunu Bragg zirvesi

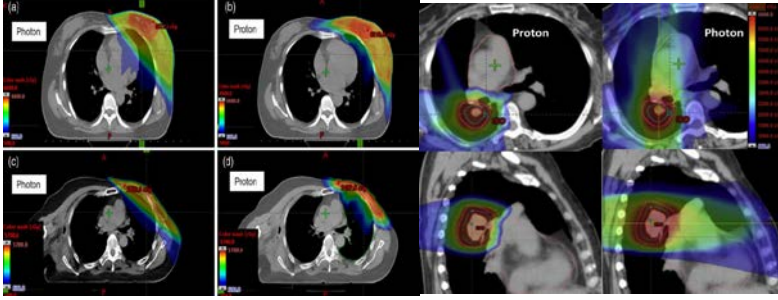
tarafından tanımlanan doku derinliklerinde biriktirecektir. Pratikte bu, i) azaltılmış bir giriş dozu, ii) kalem ışını tarama teknolojisi kullanılarak düzensiz 3 boyutlu hedef hacimlere tepe enerjisini iletme yeteneği ve iii) hedef hacimde enerji birikiminin ardından keskin bir doz düşüşü anlamına gelmektedir. Birkaç milimetre içinde, çıkış dozu kelimenin tam anlamıyla %90'dan %10'a düşer ve bu da bir çıkış dozunun neredeyse yokluğuyla sonuçlanmaktadır. Sayısız doz karşılaştırması, SRS, VMAT ve IMRT gibi çoğu modern foton teknolojisiyle karşılaştırıldığında proton terapisinin gereksiz radyasyona maruz kalan normal dokulara verilen integral dozun azalmasıyla sonuçlandığını doğrulamıştır. İlk klinik endikasyonlar, kafatası tabanı tümörleri, üveal melanomlar ve sarkomlar gibi nispeten nadir tümörlere odaklanmış ve ardından pediatrik tümörlerde uygulanmasına geçilmiştir. Son 10-15 yılda proton terapisi büyük kanser merkezlerinde daha kolay ulaşılabilir hale gelmiştir. Proton terapi uygulamaları yaygın hale gelse de, akciğer ve meme kanseri gibi epidemiyolojik olarak sık görülen tümörler de araştırmalar devam etmektedir (Hug, 2018).

Proton terapi ile yapılan meme ışınlamalarında, kalp dozunda önemli düşüşler gözlenmiştir. Choi ve ark., yaptığı çalışmada, sol mastektomi RT'sinde ortalama kalp dozu, VMAT için 4.67 Gy iken, proton terapide 1.07 Gy olarak bulunmuştur. Protezli meme ışınlamasında ise ortalama kalp dozu VMAT'da 5.5 Gy iken, proton terapide 0.87 Gy'dir. Çalışmaya göre en önemli düşüş bilateral meme ışınlamasında gözlenmiştir. Bilateral meme için, ortalama kalp dozu VMAT'da 7.91 Gy'ken, proton terapide 0.56 olarak bulunmuştur (Choi ve ark., 2024). Kammear ve

ark.'nın yaptığı çalışmada da ortalama kalp dozu 1 Gy'in altındadır (Kammeer ve ark., 2018). Mutter ve ark., yaptıkları çalışmada, proton terapi ile meme ışınlamasında kalbin farklı doz alan hacimlerini araştırmışlar ve V5, V10 ve V20 değerlerinde önemli derecede düşme meydana geldiğini görmüşlerdir (Mutter ve ark., 2021).

Proton terapi ile akciğer ışınlamalarında da meme ışınlamasına benzer şekilde kalp dozunda azalma görülmektedir (Vyfhuis ve ark., 2018). He ve ark.'nın yaptığı çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri proton RT'sinde, ortalama kalp dozu 0.17 Gy, V5 ise %0.69 olarak bulunmuştur (He ve ark., 2024). Köthe ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, akciğer RT'sinde, ortalama kalp dozu proton tedavisinde VMAT planlamasına oranla 14.3 Gy, V30 ise %50 oranında azalmıştır (Köthe ve ark., 2021).

Şekil 9.'da meme ve akciğer proton terapisi için doz dağılımları görülmektedir. Şekil 9.'dan da görüldüğü üzere, foton kullanılan RT tekniklerine kıyasla proton terapide kısa mesafede çok hızlı doz düşüşü gerçekleşmektedir. Bu durum, kalp dozunda da düşüşe neden olduğu için RT'ye bağlı kardiyovasküler riskleri azaltmaya neden olmaktadır.



Şekil 9. Proton terapi RT tekniği ile fotonların kullanıldığı RT planlarının karşılaştırılması. Meme (a) ve akciğer (b) ışınlamalarına örnekler (Qiao ve ark., 2024; Chang ve ark., 2016)

4.SONUÇ

RT’de temel amaç, tedavi edilmesi gereken hedef hacme istenilen dozun tamamını homojen olarak vermek aynı zamanda normal doku ve organların aldığı dozu minimize etmektir. Kritik doku ve organlar tolere edebileceği radyasyon üzerinde doza maruz kaldıklarında istenmeyen yan etkiler meydana gelmektedir. Hatta tolerans dozun aşılmadığı durumlarda bile radyasyon maruziyeti kronik etkiler meydana getirebilmektedir. Toplumda insidansı en yüksek olan iki kanser türü meme ve akciğer kanseridir. Kardiyovasküler hastalıkların da en önde gelen ölüm nedeninin olduğu da bilinen bir gerçektir. Kalbin RT alanına girdiği uygulamalarda, RT’ye bağlı meydana gelen kardiyovasküler hastalıklar bu oranı arttıracaktır.

Uzun dönem sağkalımlarda, hastanın RT’ye bağlı kronik kardiyovasküler hastalıklardan acı çekmemesi tamamıyla kalp dozunun minimal düzeyde tutulmasına

yani kullanılan RT tekniğe bağlı olarak iyi bir tedavi planlaması yapılmasına bağlıdır. Teknoloji ilerledikçe kalbin maruz kaldığı radyasyon dozunda özellikle ortalama radyasyon dozunda önemli azalmalar meydana gelmektedir. Fakat kardiyovasküler etkiler için sadece kalbin ortalama dozu değil aynı zamanda farklı doz alan kalp hacimleri de değerlendirilmelidir. 3B-KRT ve IMRT tekniklerinde ortalama dozlar oldukça düşüktür. VMAT ya da helikal ışınlama gibi dönerek tedavi veren tekniklerde, ortalama kalp dozu nispeten yükselmekte ve düşük doz alan hacimlerde artışlar meydana gelmektedir. Fakat kronik kardiyovasküler hastalıkların özellikle V30-V40 gibi yüksek doz alan hacimlerin büyük olmasından kaynaklandığı göz önünde bulundurulduğunda, ark tedavi yapabilen teknikler oldukça avantajlı hale gelmektedir. IGRT tekniklerinin kullanımı ile hasta, tümör yada nefes hareketi takibi mümkün olmakta ve hasta daha yüksek doğrulukla tedaviye girebilmektedir. Proton tedavi genel olarak akciğer ve meme ışınlama teknikleri arasında kardiyovasküler etkiler açısından en avantajlı tekniktir. Fakat tesis kurulumunun yüksek maliyetli olması ve daha fazla medikal fizik uzmanı gerekliliği nedeniyle ülkemizde halen bulunmamaktadır.

Teknolojinin her geçen gün ilerlemesi ile RT teknikleri de gelişmektedir. Gelişen RT tekniklerinin uygulandığı cihazlara sahip olmak bazı nedenlerle her zaman mümkün olmayabilir. RT'nin neden olduğu kronik kardiyovasküler hastalıkların azalması ile hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi için önemli olan, alanında tecrübeli sağlık profesyonellerinin imkânlar doğrultusunda sahip olunan cihazlarla uygun RT

tekniklerinin doğru bir şekilde uygulanmasını sağlamalarıdır.

KAYNAKÇA

- Al-Hajri T, Chan J, Caudrelier JM. (2016). Successful salvage radiotherapy for a chemo-refractory, non-resectable, undifferentiated pleomorphic sarcoma lung metastasis with pericardial involvement: A case report. *Cureus*, 8(1), e445. <https://doi.org/10.7759/cureus.445>
- Andratschke, N., Maurer, J., Molls, M., & Trott, K. R. (2011). Late radiation-induced heart disease after radiotherapy: Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiotherapy and Oncology*, 100(2), 160–166.
- Arcangeli, S., Agolli, L., Portalone, L., Migliorino, M. R., Lopergolo, M. G., Monaco, A., ... & Donato, V. (2015). Patterns of CT lung injury and toxicity after stereotactic radiotherapy delivered with helical tomotherapy in early-stage medically inoperable NSCLC. *The British Journal of Radiology*, 88(1048), 20140728. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140728>
- Badiyan, S. N., Puckett, L. L., Vlacich, G., Schiffer, W., Pedersen, L. N., Mitchell, J. D., & Bergom, C. (2022). Radiation-induced cardiovascular toxicities. *Current Treatment Options in Oncology*, 23(10), 1388-1404. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-01012-9>
- Banfill, K., Giuliani, M., Aznar, M., Franks, K., McWilliam, A., Schmitt, M., ... & Finn, C. F. (2021). Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: Existing evidence and future directions. *Journal of Thoracic Oncology*,

- 16(2), 216–227.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.002>
- Barnett, G. C., West, C. M., Dunning, A. M., Elliott, R. M., Coles, C. E., Pharoah, P. D., & Burnet, N. G. (2009). Normal tissue reactions to radiotherapy: Towards tailoring treatment dose by genotype. *Nature Reviews Cancer*, 9(2), 134–142.
<https://doi.org/10.1038/nrc2587>
- Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. *International Journal of Medical Sciences*, 9(3), 193–199. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>
- Becerir, H. B., & Alkaya, F. (2020). *Radyoterapi Fiziği*. Nobel Yayınları
- Begg, A. C., Stewart, F. A., & Vens, C. (2011). Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nature Reviews Cancer*, 11(4), 239–253.
<https://doi.org/10.1038/nrc3033>
- Ben-Dror, J., Shalamov, M., & Sonnenblick, A. (2022). The history of early breast cancer treatment. *Genes*, 13(6), 960. <https://doi.org/10.3390/genes13060960>
- Bentzen, S. M., Constine, L. S., Deasy, J. O., Eisbruch, A., Jackson, A., Marks, L. B., ... & Yorke, E. D. (2010). Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(3 Suppl), S3–S9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>

- Betgen, A., Alderliesten, T., Sonke, J. J., van Vliet-Vroegindewey, C., Bartelink, H., & Remeijer, P. (2013). Assessment of set-up variability during deep inspiration breath hold radiotherapy for breast cancer patients by 3D-surface imaging. *Radiotherapy and Oncology*, 106(2), 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.12.016>
- Bilski, M., Konat-Bąska, K., Zerella, M. A., Corradini, S., Hetnał, M., Leonardi, M. C., ... & Fijuth, J. (2024). Advances in breast cancer treatment: A systematic review of preoperative stereotactic body radiotherapy (SBRT) for breast cancer. *Radiation Oncology*, 19(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s13014-024-02497-4>
- Bonomo, P., Livi, L., Rampini, A., Meattini, I., Agresti, B., Simontacchi, G., ... & Biti, G. (2013). Stereotactic body radiotherapy for cardiac and paracardiac metastases: University of Florence experience. *Radiologia Medica*, 118(6), 1055–1065. <https://doi.org/10.1007/s11547-013-0932-0>
- Borst, G. R., Sonke, J. J., den Hollander, S., Betgen, A., Remeijer, P., van Giersbergen, A., ... & van Vliet-Vroegindewey, C. (2010). Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 78(5), 1345–1351. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.006>
- Bradley, J. A., & Mendenhall, N. P. (2018). Novel radiotherapy techniques for breast cancer. *Annual Review of Medicine*, 69, 277–288.

<https://doi.org/10.1146/annurev-med-042716-103422>

- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E., & Soerjomataram, I. (2021). The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*, 127(16), 3029–3030. <https://doi.org/10.1002/cncr.33587>
- Caudrelier, J., Morgan, S. C., Montgomery, L., Lacelle, M., Nyiri, B., & MacPherson, M. (2008). Helical tomotherapy for locoregional radiation including the internal mammary chain in left-sided breast cancer: Dosimetric evaluation. *Radiotherapy and Oncology*, 90(1), 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.09.028>
- Chang, J. Y., Jabbour, S. K., De Ruyscher, D., Schild, S. E., Simone, C. B. II, Rengan, R., ... & Hoppe, B. S. (2016). Consensus statement on proton therapy in early-stage and locally advanced non-small cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 95(1), 505–516. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.01.036>
- Chen, S., Cao, Z., Prettnner, K., & Bloom, D. E. (2023). Estimates and projections of the global economic

- cost of 29 cancers in 204 countries and territories from 2020 to 2050. *JAMA Oncology*, 9(4), 465–472.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7826>
- Choi, S., Dreyfuss, I., Taswell, C. S., Cyriac, J., Butkus, M., & Takita, C. (2024). Proton beam therapy for breast cancer. *Critical Reviews in Oncology*, 29(3), 67–82.
<https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2023050319>
- Chun, S. G., Hu, C., Choy, H., Komaki, R. U., Timmerman, R. D., Schild, S. E., ... & Bradley, J. D. (2017). Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*, 35(1), 56–62.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.1378>
- Darby, S. C., Ewertz, M., McGale, P., Bennet, A. M., Blom-Goldman, U., Bronnum, D., ... & Hall, P. (2013). Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 368(11), 987–998.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>
- De-Colle, C., Kirby, A., Russell, N., Shaitelman, S. F., Currey, A., Donovan, E., ... & Zips, D. (2022). Adaptive radiotherapy for breast cancer. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 39, 100564.
<https://doi.org/10.1016/j.ctro.2022.100564>
- Delaney, G., Jacob, S., Featherstone, C., & Barton, M. (2005). The role of radiotherapy in cancer treatment: Estimating optimal utilization from a review of

- evidence-based clinical guidelines. *Cancer*, 104(6), 1129–1137. <https://doi.org/10.1002/cncr.21324>
- Desai, M. Y., Jellis, C. L., Kotecha, R., Johnston, D. R., & Griffin, B. P. (2018). Radiation-associated cardiac disease: A practical approach to diagnosis and management. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(8), 1132–1149. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.028>
- Dilalla, V., Chaput, G., Williams, T., & Sultanem, K. (2020). Radiotherapy side effects: Integrating a survivorship clinical lens to better serve patients. *Current Oncology*, 27(2), 107–112. <https://doi.org/10.3747/co.27.6233>
- Ezzell, G. A., Galvin, J. M., Low, D., Palta, J. R., Rosen, I., Sharpe, M. B., ... & Yu, C. X. (2003). Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT Subcommittee of the AAPM Radiation Therapy Committee. *Medical Physics*, 30(8), 2089–2115. <https://doi.org/10.1118/1.1591194>
- Gayed, I. W., Liu, H. H., Wei, X., Liao, Z., Yusuf, S. W., Chang, J. Y., ... & Komaki, R. (2009). Patterns of cardiac perfusion abnormalities after chemoradiotherapy in patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 4(2), 179–184. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181990c46>
- Göksel, E. O., Tezcanlı, E., Arifoğlu, A., Küçücük, H., Şenkesen, Ö., Abacıoğlu, U., ... & Şengöz, M. (2022). Dosimetric evaluation of VMAT and helical

- tomotherapy techniques comparing conventional volumes with clinical target volumes based on new ESTRO ACROP post-mastectomy with immediate implant reconstruction contouring guidelines. *Radiation Oncology*, 17(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s13014-022-02134-y>
- Guan, H., Dong, Y. L., Ding, L. J., Sun, Y. J., Wu, Z. Q., Chen, Y., & Zhang, J. (2015). Morphological factors and cardiac doses in whole breast radiation for left-sided breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(7), 2889-2894. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.7.2889>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Harada, H., & Murayama, S. (2017). Proton beam therapy in non-small cell lung cancer: State of the art. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, 8, 141-145. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S117647>
- He, J., Liu, Y., Zhang, X., Li, B., Yang, L., Wang, H., ... & Wang, L. (2024). Comparison of proton therapy and photon therapy for early-stage non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Biomarker Research*, 12(1), 90. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00642-5>
- Hijal, T., Founier-Bidoz, N., Castro-Pena, P., Kirova, Y. M., Zefkili, F., Bollet, M. A., ... & Bollet, M. A. (2010). Simultaneous integrated boost in breast conservative treatment of cancer: A dosimetric comparison of helical tomotherapy and three-

dimensional conformal radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 94(3), 300–306.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.12.043>

Hou, P. Y., Hsieh, C. H., Wu, L. J., Hsu, C. X., Kuo, D. Y., Lu, Y. F., ... & Shueng, P. W. (2021). Modern rotational radiation techniques with volumetric modulated arc therapy or helical tomotherapy for optimal sparing of the lung and heart in left-breast cancer radiotherapy plus regional nodal irradiation: A comparative dosimetric analysis. *Cancers*, 13(20), 5043. <https://doi.org/10.3390/cancers13205043>

<https://clearwaterradiation.com/stereotactic-body-radiation-therapy/>

Hug, E. B. (2018). Proton therapy for primary breast cancer. *Breast Care*, 13(3), 168–172.
<https://doi.org/10.1159/000489893>

Ishikura, S., Nihei, K., Ohtsu, A., Boku, N., Hironaka, S., Mera, K., ... & Yoshida, S. (2003). Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Journal of Clinical Oncology*, 21(14), 2697–2702.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2003.03.055>

Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267), 1071–1078.
<https://doi.org/10.1038/nature08467>

Jegadeesh, N., Liu, Y., Gillespie, T., Badiyan, S. N., Lin, S. H., Cortez, M. A., & Patel, S. H. (2016). Evaluating intensity-modulated radiation therapy in locally

- advanced non-small-cell lung cancer: Results from the National Cancer Data Base. *Clinical Lung Cancer*, 17(4), 360-371.
<https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.01.007>
- Kammerer, E., Guevelou, J. L., Chaikh, A., Danhier, S., GeffreLOT, J., Levy, C., ... & Thariat, J. (2018). Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Treatment Reviews*, 63, 19-27.
<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.008>
- Kang, Z., Chen, S., Shi, L., He, Y., & Gao, X. (2021). Predictors of heart and lung dose in left-sided breast cancer treated with VMAT relative to 3D-CRT: A retrospective study. *PLoS One*, 16(6), e0252552.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252552>
- Karpf, D., Sakka, M., Metzger, M., & Grabenbauer, G. G. (2019). Left breast irradiation with tangential intensity modulated radiotherapy (t-IMRT) versus tangential volumetric modulated arc therapy (t-VMAT): Trade-offs between secondary cancer induction risk and optimal target coverage. *Radiation Oncology*, 14(1), 156.
<https://doi.org/10.1186/s13014-019-1363-4>
- Kaur, R., Bhardwaj, A., & Gupta, S. (2023). Cancer treatment therapies: Traditional to modern approaches to combat cancers. *Molecular Biology Reports*, 50(11), 9663-9676.
<https://doi.org/10.1007/s11033-023-08809-3>

- Kim, S. J., Lee, J. W., Kang, M. K., Kim, J. C., Lee, J. E., Park, S. H., ... & Ko, B. S. (2018). Evaluation of the hybrid-dynamic conformal arc therapy technique for radiotherapy of lung cancer. *Radiation Oncology Journal*, 36(3), 241-247. <https://doi.org/10.3857/roj.2018.00171>
- Koshy, M., Zhang, B., Naqvi, S., Liu, B., & Mohiuddin, M. M. (2010). A novel technique for post-mastectomy breast irradiation utilising non-coplanar intensity-modulated radiation therapy. *The British Journal of Radiology*, 83(994), 874-881. <https://doi.org/10.1259/bjr/24512238>
- Köthe, A., Bizzocchi, N., Safai, S., Lomax, A. J., Weber, D. C., & Fattori, G. (2021). Investigating the potential of proton therapy for hypoxia-targeted dose escalation in non-small cell lung cancer. *Radiation Oncology*, 16(1), 199. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01914-2>
- Kruse, J. J. C. M., Strootman, E. G., & Wondergem, J. (2003). Effects of amifostine on radiation-induced cardiac damage. *Acta Oncologica*, 42(1), 4-9. <https://doi.org/10.1080/02841860310004879>
- Kubasov, I. V. (1990). [The potassium ion yield from the frog muscle studied using a contact ion-selective electrode]. *Fiziologicheskii Zhurnal SSSR Imeni I. M. Sechenova*, 76(12), 1550-1556.
- Langen, K. M., Papanikolaou, N., Balog, J., Crilly, R., Followill, D., Goddu, S. M., ... & Shi, C. (2010). QA for helical tomotherapy: Report of the AAPM Task

- Group 148. *Medical Physics*, 37(9), 4817–4853.
<https://doi.org/10.1118/1.3462971>
- Lemanski, C., Thariat, J., Ampil, F. L., Bose, S., Vock, J., Davis, R., ... & Nguyen, N. P. (2014). Image-guided radiotherapy for cardiac sparing in patients with left-sided breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 4, 257.
<https://doi.org/10.3389>
- Li, C., Luo, H., Song, W., Hu, Y., Li, J., & Cai, Z. (2023). Dosimetric comparison of four radiotherapy techniques for stage III nonsmall cell lung cancer. *Oncology Letters*, 26(2), 347.
<https://doi.org/10.3892/ol.2023.13933>
- Li, J. G., Williams, S. S., Goffinet, D. R., Boyer, A. L., & Xing, L. (2000). Breast-conserving radiation therapy using combined electron and intensity-modulated radiotherapy technique. *Radiotherapy and Oncology*, 56(1), 65–71. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(00\)00189-4](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(00)00189-4)
- Liao, Z. X., Komaki, R. R., Thames, H. D., ... & Cox, J. D. (2010). Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced nonsmall-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 76(3), 775–781.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.062>
- Loap, P., Fourquet, A., & Kirova, Y. (2022). Should we move beyond mean heart dose to optimize cardiac safety in breast cancer radiotherapy? *Current Opinion in*

- Oncology*, 34(6), 575–583.
<https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000870>
- Lohr, F., El-Haddad, M., Dobler, B., Grau, R., Wertz, H. J., Kraus-Tiefenbacher, U., ... & Wenz, F. (2009). Potential effect of robust and simple IMRT approach for left-sided breast cancer on cardiac mortality. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 74(1), 73–80.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.015>
- Madan, R., Benson, R., Sharma, D. N., & Julka, P. K. (2015). Radiation induced heart disease: Pathogenesis, management and review literature. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 27, 187–193.
- Marks, L. B., Yu, X., Prosnitz, R. G., et al. (2005). The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 63(1), 214–223.
- Mavroidis, P., Shi, C., Plataniotis, G. A., Delichas, M. G., Ferreira, B. C., Rodriguez, S., ... & Papanikolaou, N. (2011). Comparison of the helical tomotherapy against the multileaf collimator-based intensity-modulated radiotherapy and 3D conformal radiation modalities in lung cancer radiotherapy. *The British Journal of Radiology*, 84(998), 161–172.
<https://doi.org/10.1259/bjr/89275085>
- Menezes, K. M., Wang, H., Hada, M., & Saganti, P. B. (2018). Radiation matters of the heart: A mini-review.

Frontiers in Cardiovascular Medicine, 5, 83.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00083>

- Meng, L. L., Feng, L. C., Wang, Y. L., Dai, X. K., & Xie, C. B. (2011). Dosimetric comparison between helical tomotherapy and intensity-modulated radiation therapy plans for non-small cell lung cancer. *Chinese Medical Journal (English Edition)*, 124(11), 1667–1671.
- Meyer, J. L., Verhey, L., Xia, P., Wong, J. (2007). New technologies in the radiotherapy clinic. *Frontiers in Radiation Therapy Oncology*, 40, 1–17.
<https://doi.org/10.1159/000106025>
- Mutter, R. W., Choi, J. I., Jimenez, R. B., Kirova, Y. M., Fagundes, M., Haffty, B. G., ... & MacDonald, S. M. (2021). Proton therapy for breast cancer: A consensus statement from the Particle Therapy Cooperative Group Breast Cancer Subcommittee. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 111(2), 337–359.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.05.110>
- Osman, S. O., Hol, S., Poortmans, P. M., & Essers, M. (2014). Volumetric modulated arc therapy and breath-hold in image-guided locoregional left-sided breast irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, 112, 17–22.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.03.009>
- Palumbo, I., Marcantonini, M., Scialpi, M., Bini, V., Di Benedetto, M., Nucciarelli, S., ... & Aristei, C. (2023). Heart and coronary artery dose sparing in left-sided breast cancer: 3D-conformal radiotherapy vs. helical

- tomotherapy. *In Vivo*, 37(6), 2760–2767.
<https://doi.org/10.21873/invivo.13387>
- Pehlivan, B., Şengül, K., Yeşil, A., Nalbant, N., Öztürk, Ö., Özdemir, Y., ... & Topkan, E. (2019). Dosimetric comparison of lung-sparing radiation therapy between volumetric arc therapy and helical tomotherapy for unresectable malignant pleural mesothelioma. *Biomed Research International*, 2019, 4568958. <https://doi.org/10.1155/2019/4568958>
- Piras, A., Menna, S., D'Aviero, A., Marazzi, F., Mazzini, A., Cusumano, D., ... & Valentini, V. (2022). New fractionations in breast cancer: A dosimetric study of 3D-CRT versus VMAT. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 69(2), 227–235.
<https://doi.org/10.1002/jmrs.530>
- Pollack, L. A., Rowland, J. H., Crammer, C., & Stefanek, M. (2009). Introduction: Charting the landscape of cancer survivors' health-related outcomes and care. *Cancer*, 115(19), 4265–4269.
- Popescu, C. C., Olivotto, I., Patenaude, V., Wai, E., & Beckham, W. A. (2006). Inverse-planned, dynamic, multi-beam, intensity-modulated radiation therapy (IMRT): A promising technique when target volume is the left breast and internal mammary lymph nodes. *Medical Dosimetry*, 31(4), 283–291.
- Prunaretty, J., Bourgier, C., Gourgou, S., Lemanski, C., Azria, D., Fenoglietto, P. (2023). Different meaning of the mean heart dose between 3D-CRT and IMRT for breast cancer radiotherapy. *Frontiers in Oncology*,

- 12, 1066915.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1066915>
- Qiao, K., Wei, Y., Tao, C., Zhu, J., & Yuan, S. (2024). Proton therapy for breast cancer: Reducing toxicity. *Thoracic Cancer*, 15(30), 2156–2165.
<https://doi.org/10.1111/1759-7714.15451>
- Racka, I., Majewska, K., & Winiecki, J. (2023). Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) vs. volumetric modulated arc therapy (VMAT) in deep inspiration breath-hold (DIBH) technique in left-sided breast cancer patients: Comparative analysis of dose distribution and estimation of projected secondary cancer risk. *Strahlentherapie und Onkologie*, 199(1), 90–101. <https://doi.org/10.1007/s00066-022-01979-2>
- Rauschenbach, B. M., Mackowiak, L., & Malhotra, H. K. (2014). A dosimetric comparison of three-dimensional conformal radiotherapy, volumetric-modulated arc therapy, and dynamic conformal arc therapy in the treatment of non-small cell lung cancer using stereotactic body radiotherapy. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 15(5), 4898.
<https://doi.org/10.1120/jacmp.v15i5.4898>
- Ringborg, U., Bergqvist, D., Brorsson, B., Cavallin-Ståhl, E., Ceberg, J., Einhorn, N., ... & Andersson, S. (2003). The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care: Systematic overview of radiotherapy for cancer including a prospective survey of radiotherapy practice in Sweden 2001 – summary and conclusions. *Acta Oncologica*, 42(3), 357–365.

- Stewart, F. A. (2012). Mechanisms and dose-response relationships for radiation-induced cardiovascular disease. *Annals of the ICRP*, 41(3-4), 3-4.
- Storey, C. L., Hanna, G. G., & Greystoke, A. (2020). Practical implications to contemplate when considering radical therapy for stage III non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, 123(Suppl 1), 28-35. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01072-4>
- Takabi, F. S., Broomand, M. A., Nickfarjam, A., Asadi, A., & Namiranian, N. (2023). Determination and comparison of dosimetric parameters of three-dimensional conformal radiotherapy, field in field, and intensity-modulated radiotherapy techniques in radiotherapy of breast-conserving patients. *Journal of Cancer Research and Therapy*, 19(3), 624-632. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_234_21
- Tan, W., Liu, D., Xue, C., Xu, J., Li, B., Chen, Z., ... & Wang, X. (2012). Anterior myocardial territory may replace the heart as organ at risk in intensity-modulated radiotherapy for left-sided breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 82(5), 1689-1697. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.08.034>
- Taylor, C. W., & Kirby, A. M. (2015). Cardiac side effects from breast cancer radiotherapy. *Clinical Oncology*, 27(11), 621-629. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.06.007>
- Travis, L. B., Ng, A. K., Allan, J. M., Pui, C. H., Kennedy, A. R., Xu, X. G., Purdy, J. A., Applegate, K., Yahalom, J.,

- Constine, L. S., Gilbert, E. S., Boice, J. D. Jr. (2012). Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(5), 357–370. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr533>
- Vyfhuys, M. A. L., Onyeuku, N., Diwanji, T., Mossahebi, S., Amin, N. P., Badiyan, S. N., Mohindra, P., Simone, C. B. (2018). Advances in proton therapy in lung cancer. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 12, 1753466618783878. <https://doi.org/10.1177/1753466618783878>
- Wang, H., Wei, J., Zheng, Q., et al. (2019). Radiation-induced heart disease: A review of classification, mechanism, and prevention. *International Journal of Biological Sciences*, 15, 2128–2138. <https://doi.org/10.7150/ijbs.35460>
- Wolf, J., Stoller, S., Lübke, J., Rothe, T., Serpa, M., Scholber, J., Zamboglou, C., Gkika, E., Baltas, D., Juhasz-Böss, I., Verma, V., Krug, D., Grosu, A. L., Nicolay, N. H., Sprave, T. (2023). Deep inspiration breath-hold radiation therapy in left-sided breast cancer patients: A single-institution retrospective dosimetric analysis of organs at risk doses. *Strahlentherapie und Onkologie*, 199(4), 379–388. <https://doi.org/10.1007/s00066-022-01998-z>
- Yang, W., Jones, R., Lu, W., Geesey, C., Benedict, S., Read, P., Larner, J., Sheng, K. (2011). Feasibility of non-coplanar tomotherapy for lung cancer stereotactic body radiation therapy. *Technology in Cancer Research*

& Treatment, 10(4), 307-315.
<https://doi.org/10.7785/tcrt.2012.500207>

Yom, S.S., Liao, Z., Liu, H. H., et al. (2007). Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 68(1), 94-102.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.041>

KRONİK HASTALIĞI OLAN ÇOCUĞA SAHİP EBEVEYNLERİN TIBBİ BAKIM SÜRECİNDE PSİKOLOJİK DESTEK İHTİYAÇLARI

Oya ÖGENLER¹

Kardeniz TÜRKMEN²

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, kronik sağlık sorunları (hem hastalıklar hem de fiziksel engeller) genellikle bir yıldan uzun süren ve günlük yaşam aktivitelerinde belirli sınırlamalara yol açabilecek kadar ciddi durumlar olarak tanımlanır. Kronik hastalıklar, bulaşıcı olmayan hastalıklar olarak da adlandırılır; genetik, fizyolojik, çevresel ve davranışsal etmenlerin birleşiminden kaynaklanır. Bu hastalıklar, geçici sağlık problemlerine göre daha fazla duygusal yük getirme eğilimindedir. Önde gelen kronik hastalıklar arasında kalp ve damar hastalıkları (kalp krizi ve felç gibi), kanser türleri, kronik solunum hastalıkları (örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım), serebral palsi, görme ve işitme kayıpları ile diyabet bulunmaktadır (WHO-2022). Maalesef, kronik hastalıkların

¹ Prof. Dr. Oya Ögenler Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik ABD, oyaogenler@mersin.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-5118-6170

² Psk. YL. Öğr. Kardeniz Türkmen Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik ABD ORCID ID:0009-0005-4171-803X.

etkisi düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde daha fazladır (WHO-2022). Bununla birlikte, çocukları etkileyen kronik hastalıkların tanı ve tedavisindeki ilerlemeler yaşam süresini uzatmıştır (Engin ve ark, 2021). Türkiye'de Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) verilerine göre 22 milyon 750 bin 657 çocuk bulunmaktadır ve bunların yaklaşık %10'unda kronik hastalık görülmektedir. Günlük yaşamı etkilenen çocukların oranı ise %1'dir. Son yıllarda çocuklardaki kronik hastalık oranı dört kat artış göstermiştir (Engin ve ark, 2021).

Çocukların hastalık süreçlerinde yaşadıkları sorunlar hastaneye yatışları, fiziksel farklılıkları ve sınırlamalar nedeniyle diğer çocuklardan ayrı kalmaları, reddedilmeleri, oyun oynama fırsatından mahrum olmaları, okul çağında okula gidememeleri, farklı görülmekten hoşnutsuz olmaları, ailenin aşırı koruyuculuğu ya da hastalığın kendi özelliklerinden dolayı bağımsızlıklarını elde edememeleri gibi sıralanabilir. Kronik hastalığı olan çocuğa sahip ebeveynlerin hastalık sürecinde psikolojik, mali, duygusal ve fiziksel yükleri çoğu zaman ebeveynler arasındaki ilişkiyi zorlayabilir. Bu çalışmada kronik hastalığı olan çocuğa sahip ebeveynlerin sağlık çalışanıyla ilişkilerinde aile danışmanlığı ihtiyaçlarıyla ilgili literatür incelenecektir.

1.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın ana amacı, kronik hastalığı olan çocuklara sahip ebeveynlerin ailece karşılaştıkları zorlukları, sağlık çalışanlarıyla ilişkilerinde psikolojik danışmanlık ihtiyaçlarını literatür üzerinden irdelemektir. Bununla birlikte kronik hastalık hastalıklı çocuğun

ebeveynlerin hastalık süreciyle ilgili yaşanan zorlukların, sosyokültürel veya hastalığın kendisinden kaynaklanan sorunların aileyi nasıl etkilediği ve çözüm yolları aile danışmanlığına duyulan ihtiyaçla ilgili literatür araştırılmıştır. Sağlık çalışanları ve hasta arasındaki ilişkinin, aileyi de kapsayacak şekilde genişletilmesi gerektiği vurgulanmış ve psikolojik danışmanlığın bu sürece dahil edilmesinin önemine dair daha derinlemesine bir tartışma sunulmuştur.

1.2. Çalışmanın Önemi

Kronik bir hastalık teşhisi almak, hastaların ve ailelerinin yaşamlarını alt üst edebilir. Günlük rutinlerden aile dinamiklerine kadar her şey, hastalığın getirdiği yeni normale uyum sağlamak için değişmek zorundadır. Doğru kaynaklara erişim, aileler ve bakıcılar için bu zorlukla yüzleşmeyi biraz daha kolaylaştırabilir (Er ve Yıldırım, 2019). Kronik hastalığı olan çocukların ihtiyaç duyduğu hizmetler; doktorlar, hemşireler, evde bakım personeli, sosyal hizmet uzmanları ve danışmanlardan oluşan çeşitli profesyoneller tarafından sağlanan bakım hizmetlerini içerebilir. Gerektiğinde, çocukların ve ailelerinin hastalık ve hastane yatışıyla ilgili zorluklarla başa çıkmalarına destek olmak için aile danışmanlığı konusunda eğitilmiş ekipler önemli bir kaynak teşkil eder. Karmaşık kronik hastalığı olan çocuklar için ise tıbbi bakımın koordinasyonu sağlanmanın yanı sıra, aile ve çocuğun psikolojik danışmanlık, eğitim ve geçici bakım gibi psikolojik ve sosyal destek hizmetlerine erişimi sağlanmalıdır. Toplumun temelini oluşturan aileye bir çocuğun katılımı ile ailenin içindeki iletişim ve etkileşim değişir, bu değişim

kronik hastalıklı bir çocuğun varlığında ise ailenin hastalığın tıbbi özelliklerinin getirdiği sorunlar haricinde birtakım zorlukların yaşamasına neden olur. Ailenin genel işleyişini bozan kronik hastalık, psikososyal sorunlara yol açabilir. Ailenin sahip olduğu olanaklar ve yaşamsal beklentiler zorluklarla baş etme üzerinde etkilidir.

- Tüm süreç boyunca ebeveynler zorluklarla nasıl başa çıkacaklarını bilmeyebilirler.
- Aile üyeleri, hastalığa sahip sevilen kişiyle olan ilişkilerine bağlı olarak farklı duygusal zorluklarla karşılaşabilirler.
- Ebeveynler hastalığı olan çocukla ilgili teşhis konmadan önce hayal ettikleri gelecekle ilgili keder veya kayıp hissedebilirler.
- Bozukluğu olmayan kardeşler, ebeveynlerinin hastaya olan ilgisinden daha az ilgi görürlerse bazen izolasyon veya içleme duyguları geliştirebilirler.
- Hastanın bakımını yüklenen aile üyesi bazen bunalmış, bitkin hissedebilir ve şefkat yorgunluğu yaşayabilirler.

Kronik hastalıkla ilgili çocuğa verilen bakım hizmetlerini kimin koordine ettiğine bakılmaksızın, aile çocuğun temel güç ve destek kaynağı olduğu için ailenin danışmanlığı önemlidir. Aile danışmanlığı ebeveynin sorunlarla ilgili çözüm yolları bulmasını, farklı eylem seçeneklerini görmesini sağlar. Yapılan danışmanlık sayesinde istendik değişim ve dönüşüm aile içindeki genel etkileşim ve iletişim süreçleri üzerinde etkilidir. Kronik hastaya sahip ebeveyn danışmanlık sayesinde ailelerinin

mücadele edebileceği keder, suçluluk, depresyon, kızgınlık, çaresizlik ve kaygı gibi duyguları keşfederek, gözlem ve analiz sayesinde gerektiği durumlarda ihtiyacı olan ebeveyn veya aile üyesini ihtiyaçlarına uygun psikolojik destek alması sağlanabilir. Aile üyelerini, sevdikleri kişi için empati geliştirme ve olumsuz duygularla yapıcı bir şekilde başa çıkma teknikleri konusunda eğitir, aileleri, özellikle hasta ve aile bakıcıları arasında değişen ilişki dinamikleri konusunda destekler. Bu çalışma, kronik hastalığı olan çocukların aileleriyle birlikte ele alınması ve bu ailelerin danışmanlık gereksinimlerinin vurgulanması açısından özgün ve önemlidir. Alan yazınına katkı sunması beklenen bu çalışma, kronik hastalıklı çocukların ailelerinin, çocuklarına uygun danışmanlık, psikolojik ve sosyal destek sağlanması konusundaki farkındalığını artırabilir (Consolini, 2022; Aydın Engin ve ark., 2021; Kuo ve ark., 2018; Compas ve ark., 2012; Dana, 2022; Gürbüz, 2020).

2. KURAMSAL ÇERÇEVE

2.1. Kronik Hastalıklı Çocuk ve Ailesi

2.1.1. Kronik Hastalık

Dünya Sağlık Örgütü, sağlığı fiziksel, zihinsel ve sosyal yönleriyle birlikte tam bir iyilik hali olarak tanımlarken, hastalık ise çok boyutlu bir kriz olarak kabul edilir. Krizin boyutları bireylerde yaşamı, kimliği ve varoluşu etkilemektedir.

Kronik hastalık:

- Normal işleyiştten sapma veya bozulma durumudur.
- Kalıcı bir yeti kaybına yol açabilir.
- Tanı konmadan önceki duruma tam olarak geri dönüş sağlanamayabilir.
- Fizyolojik veya patolojik değışimlere neden olabilir.
- Hastanın rehabilitasyon süreci için özel eğitim gerekebilir.
- Uzun vadede bakım, gözetim ve denetim ihtiyacı doğurabilir (Kudubeş ve Bektaş, 2015).

2.2. Aile ve kronik hastalık

2.2.1. Aile Tanımı

Ailenin insanların toplumsal varlık olması nedeniyle doğal olarak oluşan bir bağ, hukuk alanında düzenlenmesi nedeniyle hukuki bağ vardır. Aile bir sistemdir ve bir amaca yönelmiş alt sistemlerden meydana gelmiştir. Her birey, bu amacın gerçekleşmesi için bir araya gelir. Her bir alt sistem birbirini etkileyerek etkileşim içinde çalışır; birindeki değışiklik diğerlerini de etkiler. Sistem, parçaların toplamından daha fazlasını ifade eder. Bir kişide ortaya çıkan bir hastalık, bütün sistemi etkiler ve beklenenden daha büyük bir etki yaratabilir. Sistemin tamamı, onun parçalarının basit bir toplamından öte bir anlam taşır (Zubaroğlu Yanardağ ve Özmete, 2017; Hallaç ve Öz, 2014). Hastanın sağlığının yerine getirilmesi, yaşam kalitesinin artırılması onun birey olarak tedavi sürecine alınmasıyla birlikte hastanın çevresiyle birlikte bütüncül olarak ele alınmasıyla gerçekleşecektir. Toplumun en

küçük yapı taşı olan ailenin süreç dışında tutulmasının aileyi zorlayan sorunların hastanın tam iyilik haline ulaşmasını engelleyebileceği açıktır. Hastanın etkileşimde bulunduğu özellikle psikososyal çevresini özellikle ebeveynleri dahil eden çalışmalar ne yazık ki azdır. Sağlığı tam anlamıyla sağlamak ve yaşam kalitesini artırmak, ancak biyopsikososyal bir varlık olan hastayı çevresiyle birlikte bütüncül bir yaklaşımla değerlendirmekle mümkün olabilir. Bu nedenle, yalnızca bireyin kendisine odaklanmak yerine, hastanın çevresiyle olan etkileşimini de inceleyen araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.2. Aile Yapısı ve İşlevleri

Ailenin işlevleri, “biyolojik”, “sosyal”, “psikolojik” ve “ekonomik” olmak üzere dört ana başlık altında ya da “beslenme, barınma, korunma, sağlıklı yaşam” şeklinde üç ana başlık altında toplanabilir. Aile, bu fonksiyonları yerine getirerek alt sistemler arasında bir denge kurar ve toplumda uyum sağlar (Kır, 2006). Ailenin kronik hastalıklı çocuğa sahip olması doğuştan veya sonrasında gelişen kaza veya sebebe bağlı fiziksel veya zihinsel farklılıklara sahip özel gereksinimli bir çocuğa sahip olmasına ve ailenin türünün, fonksiyonlarının değişimine neden olabilir. Her aile içinde alt sistemler, aile yaşam döngüsü, roller, sınırlar hiyerarşi ve sınırlara göre farklı sorunlar görülebilir. Hastalık öncesinden farklı olarak rollerin değişimi, yaşam döngüsünde sorunların ortaya çıkmasına neden olur. Ailenin çocukların biyolojik duygusal yönden korunması ve yetiştirilmesi gerilimleri azaltma ve yumuşatma işlevi özellikle çocuğun kronik hastalığında daha fazla dikkate alınması gerekir. Psikolojik destek

sağlayan uzmanlar, bu durumda olan aileleri kendi özel koşullarına göre değerlendirmeli ve çocuğun ve ebeveynlerin ihtiyaçlarını belirlerken, dile getirilen sorunların ötesinde ailenin yapısı ve işleyişine dair diğer olası sorunları da göz ardı etmemelidir. Psikolojik danışmanın aileyi anlaması ve sorunları çocuğun özel gereksinimlerini göz ardı etmeden süreci yönetmesi önemlidir (Gürbüz, 2020; Kır, 2006).

2.2.3. Kronik Hastalığın Aile Üzerine Etkisi

Uzun süredir devam eden veya yaşamı tehdit eden bir hastalığı olan bir çocuğa ebeveynlik yapmak zordur ve ebeveynlerin yaşamının birçok yönü üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir. Bu çocukların ebeveynleri, özellikle anneleri çocuklarının bakımını üstlenirken hastalığın bakımına yönelik diğer sorumluluklar ve talepleri dengelemekte genellikle zorluk yaşarlar. Kronik hastalıklı çocukla birlikte aynı ev içinde ebeveynler daha fazla stres, endişe, ruh hali bozukluğu, partner tartışmaları yaşayabilir ve çocukları rahatsız edici veya problemlı davranışlar gösterebilir. Ebeveynler çocuklarının refahı ve hastalık sürecine uyumu üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Çocuklarının sahip oldukları kronik durum, yaşamı tehdit eden hastalığıyla yaşamaya nasıl uyum sağladığı konusunda önemli bir rol oynarlar. Uzun süredir devam eden bir hastalığı olan çocukların ebeveynlerine yönelik uygulamalar, ebeveyn sıkıntısını, ebeveynlik davranışlarını, aile çatışmasını, çocuk sıkıntısını, çocuk engelliliğini ve çocuğun tıbbi semptomlarını iyileştirmeyi amaçlar. Kronik hastalığı olan çocuğun durumu ailede yer alan tüm bireyleri ve ebeveynleri iki şekilde etkiler. Ailede

ilişkilerde sorun varsa çocuğun hastalık süreciyle ilgili ihtiyacına problemli tepki verebilirler çocuğun hastalık sürecine doğrudan veya dolaylı olarak olumsuz etkisi olabilir. Eğer ebeveynler çocuğun durumuna uyum sağlarsa çocuğun hastalığının tedavi sürecine uyumu üzerinde olumlu etkisi olacaktır (Logan 2005 ; Palermo 2007).

Ebeveynler birdenbire bir kaza veya hastalık ile normal yaşantılarının dışında bilmedikleri bir ortama girebilirler. Hastalık süreci içinde karşılaştıkları yeni terimler, çok farklı insanlarla ilişkiler çocuk ve ailesini zorlar. Ailedeki tüm bireylerin yaşantılarının hastalık öncesi zamandan farklı olması kaygıya neden olacaktır. Çocuğun hastalığı, hastaneye yatışı, ekonomik ve sosyokültürel zorluklar, hastalığa bağlı sınırlamalar, ebeveynlerin her ikisini ama özellikle anneyi daha fazla etkiler. Özellikle çocukların sürekli hastaneye yatması ailenin psikososyal etkilere sürekli maruz kalmasına neden olmaktadır. Çocuk ve ailenin birlikte değerlendirilmesi bir zorunluluktur. Çocuğa sağlık hizmeti sunan ekip bu konuda bilgi sahibi olmalıdır (Engin, 2021).

Kronik Hastalığı Olan Birine Bakan Aileler İçin sorunlar:

- Bakıcılar, özellikle ebeveynler kendilerine zaman ayırmazlar.
- Diğer kardeşler, ebeveynlerden ihtiyaç duydukları ilgiyi göremedikleri için kendilerini dışlanmış hissederek.
- Bakıma muhtaçlık nedeniyle eş ilişkileri dengesizleşir.

- Bir aile üyesi nasıl destek isteneceğini bilmediği için her şeyi tek başına yapmaya çalışır.

Ebeveynler için yapılabilecek en iyi şey birbirini sevmektir. Çocuklar genellikle ebeveynlerinin evlilik sorunları için kendilerini suçlarlar. Çocuğun kendi hayatıyla ilgili değişikliklerden dolayı suçluluk duyarken ebeveynlerin ilişkisindeki bozukluktan dolayı suçluluk hissi artar (Dana, 2022).

2.2.3.1. Evlilik nasıl etkilenir?

Ebeveyn çocuğunun kronik hastalığı tanısı alması hatta hastalığın belki de ölümcül olması durumunda hayal edebileceği en kötü korkulardan ve streslerden bazılarıyla karşı karşıyadır. Ebeveynin dünyaya bakışını etkiler. Kronik veya ölümcül hastalığı olan çocukları olan çiftler, artan evlilik sıkıntısı yaşarlar. Evliliğin başlangıçta sorunları varsa, artan gerginliği tolere edemeyebilir. Çoğu evlilik ise bu zorlu yolculukta paylaşımları sayesinde birbirine bağlanarak daha güçlü ve daha yakın hale gelebilir (Dana, 2022).

2.2.3.1.1. Ekonomik sorun: Aile için kronik hastalıklarda süreç içinde baskı yapan sorunların farkında olmak hazırlık yapmayı sağlar. Tıbbi faturaların yanı sıra seyahat, yemek, konaklama, telefon görüşmeleri ve hastaneye getirmeyi unuttuğunuz eşyaların satın alınması için yapılan masraflar vardır. Maddi yardım gerekiyorsa sosyal hizmetler uzmanından öğrenilebilir, destek kurumlarına başvurulabilir. Maddi/ekonomik baskının yükü azaltılabilir.

2.2.3.1.2. Fiziksel sorun: Kronik hastanın hastaneye yatma süreci ve takibi kişiyi fiziksel olarak yorabilir, uykusuz kalmasına neden olabilir. Hastanelerde bakım sırasında ihtiyaç duyulan uyku, çocuk taburcu olsa bile ilaçlar katı bir programa göre verilmesi ve çocuğun gece boyunca başka bakımlara da ihtiyacı olmasından dolayı giderilemeyecektir. Bakım veren kişinin hastalık ve gelecek ile ilgili endişesi ve stresi iyi bir uykuya engel olabilir. Uykusuzluk nedeniyle fiziksel yorgunluk huy değişikliğine, yanlış anlaşılmalara neden olabilir. Hastanede geçirilen uzun süreler, evden ve günlük çevreden uzaklaşma izolasyon duygusu oluşturabilir. Bazı hastalıklarda, çocuk için tecrit dönemleri gerekebilir. Arkadaşlar ve aile "ne söyleyeceklerini bilemedikleri" için bakım verenden ve hastadan kaçınabilirler. Kronik hastalığı olan bir çocuğa sahip ebeveynin arkadaşlarıyla iletişimi sürdürmek için fazla enerjisi kalmayabilir. "Yokluk kalbi güçlendirir" bu durumda geçerli değildir. Kronik olarak hasta bir çocuğa bakarken destek sistemi sınırlıysa çok zor anlar yaşanabilir (Dana, 2022, Compas ve ark.2012). Çocuğun hastalık sürecinde toplumdan uzak kalması ailenin en önemli işlevlerinden birisini yerine getirememesine neden olabilir. Sosyalleşme sürecinde en büyük sorumluluk yüz yüze etkileşimde bulunduğu için anneye aittir. Bununla birlikte baba, kardeşler, akrabalar ve aileye yakın diğer bireyler de bu süreçte destek olan kişilerdir (Kır,2006). Ancak kronik hastalıklı çocuğun izolasyonu diğer fertlerin işlev dışı kalmasına neden olmaktadır.

2.2.3.1.3. İletişim sorunu: Bakıcı konumdaki ebeveyn için sürekli hastanede bulunmak iletişim için birçok

engelleyiciyi beraberinde getirir. Çocuğun veya ailenin geleceğini ilgilendiren önemli bir konuda konuşma yapmak için uygun ortamın olmaması eşiyle arasındaki iletişimde sorun yaratabilir. Bunun süresinin uzaması ve tekrarlaması kişinin gerilmesine ve duygusal açıdan patlamasına neden olabilir. Hastanede ebeveynlerin özel görüşme yapabileceği alanların yapılması ve bunun farkında olup ebeveyn tarafından istenmesi önemlidir (Dana, 2022).

Diğer Sorumluluklar Üzerine Etkisi: Kronik hastalık tanısı aldıktan sonra ebeveyn için çocuğun bakımı her türlü sorumluluğun üzerinde hissedilebilir. Ancak ailenin başka çocuğu varsa, başka bakıma ihtiyacı olan aile üyesi varsa dengeyi kurmak güçleşebilir. Toplum içinde yaşayan ebeveyn toplumun gereklerini yerine getirmek gerekebilir. Denge açısından zamanların bölüşümünde en fazla eşine zaman ayırma geri plana atılabilir (Dana, 2022). Evlilikte, eşler sosyal bir ihtiyaç olarak birlikte güven içinde yaşama, dayanışma hissi, geleceğe güvenle bakma, toplumda bir yer edinme, birbirlerinden gurur ve mutluluk duyma gibi bireyin destek, korunma ve yaşam gereksinimlerini karşılama fırsatını bulurlar (Kır,2006). Bu ortam kronik hastalık varlığında bozulabilir, ebeveynler kendilerini güvensiz hissedebilir.

2.2.3.1.4. İlişkinin zorlanması: Evlilikte var olan içsel sorunlar kronik hastalığın getirdiği zorluklar nedeniyle artabilir. Eşler arasındaki gerilimi artıracak olayların fark edilmesi ve açıkça dillendirilmesi önemlidir.

Aradaki Gerilimi Artıracak Durumlar:

Görüş Farklılıkları

Ebeveynler, çocukları için neyin en iyi olduğu konusunda her zaman hemfikir olmazlar. Ancak kronik hastalığa sahip çocuğun geleceği açısından kararlar sonucu değiştirebilecek öneme sahiptir. Ebeveynlerin fikir aykırılığı olduğunda aradaki tartışma kazan veya kaybetme şeklinde algılanmamalıdır, çocuğun yararı için en üst fikrin kabul edilmesi önem arz eder. Fikir aykırılığında çocuk için yapılan eylemin sonunda ebeveynler birbirini suçlamayacak şekilde konuyu irdelemelidir.

Duygular

Ebeveynlerin mücadele ettiği yaygın duygular inkâr, korku, kaygı, suçluluk, öfke, depresyon, kıskançlık, kızgınlık, suçluluk, çaresizlik ve umutsuzluk gibi farklı olabilir. Ailenin tepkisi, sahip oldukları inançlara, değer sistemlerine ve strese karşı verdikleri tepkilere bağlı olarak farklılık gösterebilir (Zengin ve ark, 2012). Eşler duygu durumlarında değişiklik olduğunda geri çekilmeyi bir araç olarak kullanabilir. Kendisini sorunlarla baş edebilme amacıyla duygusal olarak ayırmak/kapatmak durumu kötüleştirebilir. Çocuk tarafından yanlış yorumlanabilir, fiziksel özelliklerinin değişimi ve sevgiden mahrum bırakılmak terk korkusu, yalnızlık ve çilesini aile içindeki dinamiklerden değişimden kendisini suçlu hissetmesini artırabilir. Öfke, suçluluk ve hayal kırıklığının eşler tarafından birbirine yönlendirilmesi, geri dönüşü zor söylemlerin kırgınlıkların oluşmasına neden olabilir. Baş etme yöntemlerinin kazandırılması elzemdir.

Eşten Destek Eksikliği

İşler zorlaştığında, stres zamanlarında en yakından destek alma, sosyal bağlanma ihtiyacı artar. Bu ihtiyaç çocuklar kadar yetişkinler için de geçerlidir. Bu durumda kadın veya erkek desteğe ihtiyacı olan için şefkatli, tarafsız, dinleyen bir kulak bulmak stresi azaltmaya yardımcı olur (Dana, 2022). Çocuğun yetişmesinde aile içindeki huzur, karşılıklı anlayış, sevgi ve saygı ortamı büyük önem taşır. Aile, yüz yüze ve samimi birincil ilişkilerle bireyler arasında sevgiyi artırır, nefreti azaltır, gerginlikleri yumuşatır ve dayanışma sağlar. Bu şekilde aile üyelerinin birbirine destek olduğu, karşılıklı sevgi dolu bir ortam oluşturarak huzurlu ve güvenli bir yaşam sunar (Kır, 2006).

Tükenmişlik Sendromu

İlk kez gönüllü sağlık çalışanları arasında yorgunluk, hayal kırıklığı ve işi bırakma belirtileri ile tanımlanan bir durum olarak ortaya çıkmıştır. Tükenmişlik, bireylerin sürekli ve yoğun etkileşimler sonucunda yaşadığı bir durumdur. Kronik hastalığı olan bir bireye bakan kişi, kendini yalnız hisseder ve yeterince destek görmezse ya da çabasının takdir edilmediğini düşünürse tükenmişlik durumu ortaya çıkabilir. Ancak bakım veren kişinin kendisine ve hastaya ait özellikler tükenmişliğin farklı derecelerde olmasına neden olabilir (Tuna ve Olgun, 2010).

2.2.3.1.5. Sevgi: Evlilik ilişkileri içinde 'sevgi' doyuma ulaşması gereken psikolojik bir gereksinimdir. Sevgiyle birlikte hem acı hem de tatlı anlar paylaşılır ve birlikte olmaktan büyük bir mutluluk duyulur. Sevgi, çocuğun beslenme, barınma, giyim gibi temel ihtiyaçlarının

karşılanmasının yanı sıra manevi ve duygusal bir tatmin sağlar. Sevgi; çocuğun gözlerine bakmak, ona tebessüm etmek, onu dinlemek, birlikte vakit geçirmek, paylaşmak, dokunmak, onunla oyun oynamak, şakalaşmak ve onunla ilgilenmektir (Kır, 2006). Kronik hastalık sevginin gösterilmesinde ve hissedilmesinde sorun yaratma potansiyeli taşıyabilir.

2.2.3.1.6. Yas: Kronik hastalıklı çocuk hala hayatta olmasına rağmen, umutların, hayallerin ve "olması gerektiği gibi hayatın" çocuk için kaybedilmiş olması keder oluşturur. Keder çok kişiseldir ve herkese farklı şekilde temas eder. Ölüm, yaşam sürecinin bir parçasıdır. İnsanlar, ölümün nedenlerini bulmak ve organların işlevini yitirmesiyle biyolojik yaşamın sona ermesini anlamlandırmak için çaba göstermektedir. Bilim ve teknolojinin gelişimi ölümün nedenleri hakkında bilgilenmeyi sağlamaktadır. Hastalık tanıları içinde hastalığın gidişatı ve muhtemel ölüm zamanı hakkında fikir oluşturabilir. Bu durum ölümcül hasta ve hasta ailesi için tanı öncesi ve sonrası arasında fark oluşmasına neden olacaktır. Kronik hastalıklı çocuk olduğu zaman, çocuğun ölümü algılaması ailesinden farklı olabilir. Ailenin her bir üyesinin hastanın ölümüne ve o zamana kadar geçen sürede verdiği tepkiyi "yas" içinde değerlendirebiliriz. İnsanın yaşadığı kayıpla ilgili gösterdiği duygusal, davranışsal, sosyal ve fiziksel tepkilerin ifadesidir. Kronik hasta çocuk ise ölümcül bir hastalık beraberinde gelecek ve hayallerin kaybını da içerebilir. Süreci yaşayan aile hem sonrası hem de süreç hastalığın tanısı, remisyon, relaps ve terminal dönemleri içermektedir. Ölüm kavramı "geri döndürülemez olma", "işlevsizlik", "evrensellik", "nedensellik", ve "fiziksel

olmayan yaşamı sürdürme” bileşenlerini kapsar. Yaşamı tehdit edici veya ölümcül hastalıkla baş etmek için sırasıyla Elizabeth Kubler-Ross’un beş kademeli yaklaşımına göre inkâr (yadsıma), öfke, pazarlık etme, depresyon ve kabullenme tepkileri gelişir (Önal ve Yalçın, 2019; Özel ve Özkan, 2020; Sarman ve ark.2021).

2.2.3.1.7. Ebeveynin cinsiyeti: Her aile benzersiz olmasına rağmen babalar ve annelerin aynı çocuk için düşünce yapıları ve davranışları farklıdır. Genelde anneler çocuğu besleyen ve bakımını üstlenen iken babalar ise koruyucu, yol gösterici bir rol üstlenirler. Toplum ayrıca keder ve stresle başa çıkmak için cinsiyete uygun davranışları tanımlamıştır.

Anneler genel olarak hasta çocuğun birincil bakımını üstlenir, evin yönteminden, esenliğinden kendini sorumlu tutar, annenin taşıdığı bunaltıcı yük suçluluk, hayal kırıklığı, öfke depresyon duygusuna neden olabilir (Dana,2022). Hasta bakımı beraberinde tükenmişliği getirebilir. Literatürde, bakım verme sorumluluğunun genellikle kadınlara yüklendiği görülmektedir; ev işleri ve aileyle ilgili özel alanların kadının doğal görevi olarak kabul edilmesi, bakım yükümlülüğünü de kadının omuzlarına yüklemektedir (Tuna ve Olgun, 2010). Eşlerin arasındaki iletişimdeki sorunlar duygusal sorunları kadının aleyhine geliştirebilir. İnsan korumasız, aciz, bakıma muhtaç halde doğar. Ailenin görevi çocuğun en temel fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamaktır. Temel ihtiyaçların yanı sıra, çocuğun üzülme, ağlama, öfkelenme, sevinç duyma, oyun oynama, şımarma, naz yapma, güven arama, sevgi ve saygı gibi psikolojik gereksinimlerini en iyi

karşılayan unsur anne şefkatidir (Kır, 2006). Kronik hastalık döneminde bakım yükünü de üstlenen annenin desteğe daha çok ihtiyacı olabilir, onun psikososyal durumu çocuğu daha fazla etkileyeceğı açıktır.

Erkekler açısından kronik hastalık tanısı alan çocuğun babasının hayal kırıklığı davranışlarına yansıyabilir. Hasta çocuk ile ilgili gerekleri yerine getirirken artan sorumluluk, iş yükü, çocuğun bakımından soyutlanması, çocuğun günlük yaşam içinden uzaklaşması, çocuk ile birlikteliğinin azalması geri çekilmeye neden olabilir. Baba durumu inkâr edebilir, duygusal geri çekilme, tükenmişlik, stres, çalışma yeriyle ilgili sorunlar, alkol kötüye kullanımı, iş kaybı yaşayabilir.

2.3. Aile Değerlendirmesi

Aile danışmanlığı, profesyoneller tarafından sunulan ve aile yapısındaki işlev bozukluklarını gidermeyi, ortaya çıkan sorunları çözmeyi ve ihtiyaçları karşılamayı amaçlayan bir destek hizmetidir. Sorunlar psikososyal veya cinsel içerikli olabilir. Bu sorunların ailenin işlevini ve yapısını etkilemesi önemlidir. Kronik hastalık ebeveynlerin tüm yaşam döngüsünü etkilemektedir. Ebeveynler daha fazla stres, endişe, ruh hali bozukluğu, aile tartışmaları yaşayabilir ve çocuklar rahatsız edici veya problemlı davranışlar gösterebilir. Çocukların yetişkinlerden ayrılan en önemli özelliklerinden biri, bebeklerin ve çocukların doğa koşullarına karşı yeterince dirençli olmamasıdır. Onların bakım, destek, sevgi, denetim ve koruma gibi ihtiyaçları bulunmaktadır. Bu gereksinimlere ek olarak, kronik hastalık durumu hastalığın türüne bağılı olarak hastane süreçlerini ve sosyokültürel ya da ekonomik

sorunları beraberinde getirebilir. Anne ve baba hastalık öncesinde disiplinli olabilir ve çocuğun isteklerine göre sınırlar koyabilirken, hastalık sürecinde daha koruyucu ve kollayıcı davranarak sınırları kaldırabilirler. Akraba evliliği varsa ebeveynlerin birbirini veya çocuğu suçlama eğilimleri ortaya çıkabilir. Ayrıca, annenin hamilelik dönemine ilişkin bazı faktörler üzerinden tartışmalar yaşanabilir, bu da çocuğun ve ailenin mutsuzluk düzeyini artırabilir. Psikolojik danışmanın, aile içindeki ilişkilerin çocuğa nasıl yansıdığını değerlendirmesi önemlidir (Dana, 2022; Acar, 2011).

Kronik hastalıklı çocuğu olan ailelerde, birey aile sistemi üzerinden ele alınarak, aile odaklı çözüm üretme yolu tercih edilir. Aile sistemleri terapi yöntemleri değerlendirmeye göre tek başına veya birlikte danışmanlık sırasında kullanılabilir.

Kronik hastalık tanısı konan bir çocuğun ebeveynlerinde, ruhsal belirtiler ve işlevsel bozuklukları ilişkisel açıdan ele alıp azaltmak, evlilik içinde yaşanan çatışmaları çözmek, ailede ortaya çıkan şikayetlerin çözümü için kaynakları ve davranışları belirleyip kullanma becerilerini harekete geçirmek; kronik hastalığa sahip çocuk da dahil olmak üzere tüm aile üyelerinin duygusal ihtiyaçlarının anlaşılması ve karşılanmasını kolaylaştırmak; bireysel özerkliği ve iletişim becerilerini artırmak; toplumsal çevreyle daha iyi bütünleşmelerini sağlamak; ayrıca zorlayıcı bir sağlık durumu karşısında problem çözme ve iletişim yeteneklerini geliştirmektir.

Kronik hastalığın aile üzerindeki etkilerini değerlendirmek için, başvuru sebebi olarak her aile

üyesinden sorunun tanımlanması ve çözüm yolları üzerine düşüncelerini paylaşmaları istenmesi faydalı olacaktır. Hastalık tanısından önce ve sonra rollerin ve görevlerin nasıl dağıtıldığı, aile içi hiyerarşinin nasıl düzenlendiği ve kuralların kim tarafından uygulandığı incelenmelidir. Ayrıca, kronik hastalığın ailedeki bireylerde hangi duyguları uyandırdığı, bu duyguların aile içinde ne kadar açık veya gizli ifade edildiği ve aile üyeleri arasındaki iletişimin net mi yoksa karmaşık mı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Son olarak, üst sistem değerlendirmesi yapılarak ailenin diğer sistemlerle olan ilişkileri, ne tür destekler alabileceği ve kimlerin yardımcı olabileceği gibi konular ele alınır (Gündüz, 2022). Aile değerlendirmesi, kronik hastalığın etkisinin süreci hızlandırması nedeniyle olabildiğince çabuk gerçekleştirilmelidir.

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik hastalık süreci üç ana aşamadan oluşur: kriz aşaması, kronik aşama ve terminal aşama. Kriz aşaması, hastalığın belirtilerinin ortaya çıkışı, tanının konulması, ilk tedavi planının yapılması ve ilk uyum sağlama ile başa çıkma çabalarını içerir. Kronik aşama ise tanı konulduktan, bireyin yaşamının sonuna yaklaştığı terminal döneme kadar olan süreci kapsar. Terminal aşama olarak adlandırılan son aşama ölümün varlığını hissettirir. Tartışma bölümünde kronik hastalıklı çocuğun ailesine yaklaşım bu üç aşamaya göre belirlenerek irdelenecektir.

Kronik hastalığı olan çocuklarda hastalık tanısı alındıktan sonra ebeveynlerin ne durumda olduğu her biri

için ayrı ayrı değerlendirmeli ancak ailenin parçalarından bir bütün olduğu unutulmamalıdır.

3.1.Kronik Hastalıklı Çocuğun Ailesinde Kriz Olarak Değerlendirmesi

Anne ve babanın, çocuğunun kronik hastalık tanısını aldığı an, tedavi süreci ve bu süreçte geçirdikleri zaman dilimi, kronik hastalık olgusunun tanımını değiştirebilir. Bir çocuğa kronik hastalık tanısı konulması, aile için bir kriz, stres kaynağı ve travmatik bir olay olarak değerlendirilebilir. Kriz, “bir birey için son derece sarsıcı veya başa çıkması zor olan, varoluşunu tehdit eden, hatta ölüm düşüncesi uyandırabilecek, günlük yaşamın dışında gerçekleşen herhangi bir olay” olarak tanımlanır. “Benim çocuğumun başına gelmemeli” düşüncesi, acil durumdan uzun vadeli planlamaya doğru değişir (Gündüz, 2022). Hasta ve yakınlarında kriz anında ortaya çıkan şok, tepki, işlem ve yeniden uyum aşamaları görülür. Ailede fiziksel, duygusal, bilişsel, sosyal ve davranışsal tepkiler görülebilir. Kriz ile denge ne kadar şiddetli bozulursa düzelmesi zaman alır ve zorlayıcı olabilir. Kriz gelişimsel veya durumsal (rastlantısal) olarak ortaya çıkabilir, bireyin yaşamsal olaylarına göre evlilik, emeklilik gibi olursa gelişimseldir ancak önceden kestirilemeyen biyolojik, fizyolojik sosyal bütünlüğü tehdit eden hastalık kaza gibi olaylar durumsaldır. Her bir kriz birbirinden farklıdır acil müdahale gerektirir (Aydoğdu ve ark, 2012). Ailede kriz ise ailenin normal yaşantı sürecinde karşılaştıkları yetersizlikler ve beklenmedik olaylar ailenin işlevlerini yerine getirememesine neden olur yaşamını tehdit eder. Aile kendi başına çözüm üretiyorsa sorun olmaz ancak hiç

karşılaşmadığı bir olayda, örneğin çocuğun kronik hastalık tanısı alması durumunda yardıma gereksinim duyar (Demiröz, 2003).

Kriz aşamasının başında, aileler her şeyin düzeleceğine dair bir güvence arayışındadır. Hastalığın özelliklerine uygun bir zaman çizelgesi belirlemek, aileye oldukça fayda sağlayacaktır. Kriz dönemi boyunca sağlık çalışanlarının, ailenin kendini yeterli hissetmesi üzerindeki etkisi oldukça büyüktür. Konuşma tarzı, kullanılan kelimeler, konuşma ortamı aile bireylerinin yeterlilik duygusunu olumlu ya da olumsuz etkileyebilir. Geç başvurma, kötü sağlık alışkanlıkların iması, hasta yokken konuşma, aileden uzak durma aile üyelerine istenmeyen mesaj içerebilir (Tüzer, 2001).

Çocukların kronik hastalık tanısı almasıyla ortaya çıkan kriz ailenin her bireyini farkı etkileyebilir. Aile üyelerinden olan çocukların da kendi yaş gruplarına göre fiziksel, duygusal, bilişsel, davranışsal, inanç sisteminde değişiklikler olur (Gündüz, 2022). Travma; gerçek bir ölüm tehdidi, ölüm olayı, fiziksel bütünlüğe yönelik bir tehdit oluşması ve bireyin olağan başa çıkma yöntemleriyle bu sıra dışı olayları yönetememesi durumu olarak tanımlanır. Buna ek olarak, literatürde en travmatik olayları yaşayan bireylerin bile bu zorluklardan en azından bir miktar yarar sağladıklarını fark edebildiklerini öne süren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Çünkü tüm travma sonrası tepkiler olumsuz değildir. Bu duruma travma sonrası büyüme denir (Gündüz, 2022; İnci ve Boztepe, 2013). Kronik hastalığa sahip ailenin deneyimlenen kötü olarak adlandırılabilir olacak olayla dolu olan bu dönemde yaşama

devam edebilmesi ve bir amaca sahip olabilmesi psikolojik sağlamlık (yılmazlık) yeteneğine bağlıdır. Kronik hastalık tanısı alan bir çocuğun zorlu dönemlerinde yaşanan duygusal krizlerde uygulanan terapötik yaklaşım, krize müdahale veya kriz tedavisi olarak adlandırılır. Ölümcül hastalığı olan çocukların ailelerinde krize müdahale yöntemi yas sürecinde destek sağlayabilir. Bu müdahale yöntemi hem koruma hem de iyileştirme amaçlarını taşıyarak bireylerin öğrenme yeteneklerini güçlendirir, bireye gelişme şansı verir tüm ailenin işleyişini etkiler, dengeyi kurmasına yardım eder. Kronik hastalıklı çocuğun bakımında sosyoekonomik kültürel veya hastalığın özelliğine bağlı çekilen acıyı önler ya da azaltır.

Kriz dönemi belirli bir süre ile sınırlıdır; 4 ila 6 hafta içinde bireyin durumu ya iyileşir ya da kötüleşir. Krizle müdahalede soruna odaklı teknikler ve sosyal destekler yüz güldürebilir. Ancak danışmanın kişisel özellikleri süreci etkiler. Aile üyelerinin yaşam durumlarında önemli değişimlerden birisi sayılan çocuğun kronik hastalık tanısı alması durumunda krize müdahale uygulanmalıdır (Sayıl, 1992).

Kriz döneminde, kişi ilk aşamada duygusal dengesini yeniden sağlamak amacıyla alışkın olduğu problem çözme yöntemlerini kullanır. İkinci aşamada, bu tekniklerin yetersiz kaldığını, tehdidin devam ettiğini ve gerginliğin arttığını hissederek dezorganize olabilir. Üçüncü aşamada, sorun çözme çabaları yine başarısız olabilir. Tüm içsel ve dışsal kaynaklar seferber edilerek ya sorun çözülebilir ya da yoğun stres sonucunda akut depresyon belirtileri ortaya çıkabilir. Dördüncü aşamada

ise kişi, ciddi bir duygusal çöküntü yaşayabilir ve krizi uygun olmayan davranışlarla çözerek gerilimi azaltabilir ancak bu durum sosyal işlevselliğine zarar verebilir (Gündüz,2022; Ünlü Akyollu, 2015). Krize müdahale hızlı olmalıdır. Yapılandırılmış görüşme formatı kullanılabilir ancak kriz ölçme araçlarının avantajları ve sınırlılıkları bulunmaktadır. Kriz patolojik bir durum değildir. Bununla birlikte zamanında ve yeterli önlem alınmazsa psikolojik ve somatik sorunlara neden olabilir. Kronik hastalığı olan bir çocuğun ailesinden başvuru alındığında ailenin değerlendirilmesi aile danışmanlığının gerekliliği konusunda yol gösterici olabilir. Aile hakkında bilgi toplarken, ailenin bulunduğu yaşam aşaması ve aile üyelerinin hangi gelişim evresinde olduğu dikkate alınmalıdır. Ailenin sisteminden kaynaklanan ek bir sorun olup olmadığı, her bir üyenin kronik hastalıklı çocuğun kriz yaratan durumuyla ilgili tanımının nasıl olduğu öğrenilmelidir.

Kriz müdahalesinin planı ve amacı tanımlanmalıdır. Aile üyelerinin müdahalenin amacını nasıl anladıkları ve iş birliği yapmaya ne kadar açık oldukları değerlendirilmelidir. Seansın sonunda, bir sonraki oturumda neler yapılacağına dair düzenleme yapılması, seansların devamlılığı açısından önemlidir.

Dört tür kriz vardır, daralma (organ kaybı veya hastalık tanı öncesinden farklı bir hayat olur), değişim (geleneksel aileden gelip modern yaşama geçme gibi sahip olunandan daha fazlasına sahip olma), çözülme (çocukların büyüyüp evden ayrılması gibi yaşam dönemindeki gelişimsel krizlere benzer), dönüşüm (eski sistem dağılır ve

kişi tamamen kendini değiştirir ve yeni bir sisteme geçilir) krizleridir. Kronik hastalık tanısı bir daralma krizidir ancak çözülmeye dönebilecek potansiyelleri içinde taşımaktadır (Gündüz, 2022).

Krize müdahalede yaşama biçimini yeniden oluşturmayı, krizin kronikleşmesini, önleme, sosyal yıkımları engellemeyi, psikolojik dengeyi korumayı ve sağlık sorunlarına bağlı hastane yatışlarını azaltmayı amaçlar. Kronik hastalıklı çocuğun ailesinde özellikle bakım yüküne sahip annenin krize bağlı hastalık sürecinden korunması çocuğun bakımının sürekliliği açısından da önemlidir. Psikoterapötik görüşmelerle desteklenme ve çevrenin tedavi planına dahil edilmesi önem taşır (Sözer, 1992).

3.2.Kronik Hastalıklı Çocuğun Ailesinin Tükenmişlik Açısından Değerlendirilmesi

Kronik dönem, hastalığın tanısının konulmasından ölüm ya da ölümcül temaların belirgin hale geldiği zamana kadar geçen, kısa ya da uzun sürebilen bir süreçtir. Aile sürece eğer uyum sağlamış ise normaline yakın bir yaşam sürmeye çalışmaktadır. Eğer hastalık ölümcül ise boşlukta hissi olabilir. Ölümcül değilken yeti yitimi çoksa sonu gelmeyen bir ıstırap gibi hissedilebilir. Aile ölümden sonra normale dönecekmiş gibi hissine kapılabilir. Hastalığın kronik tablosunun yadsınması daha sonrası için daha büyük problemleri içinde barındırılabilir (Tüzer, 2001).

İlk kez 1970'li yıllarda ortaya atılan tükenmişlik kavramı başka insanlarla çalışan ya da hizmet veren kişilerde ortaya çıkan bir stres durumu olarak kabul edilebilir: Duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel

başarı algısı üç farklı boyutta değerlendirilir. Duygusal tükenme, bireyin yaptığı iş nedeniyle aşırı stres altında hissederek enerjisinin azalmasıdır. Duyarsızlaşma, hizmet verdiği kişilere karşı ilgisiz ve duygusuz tavırlar sergilemesi anlamına gelir. Kişisel başarı algısı ise, bireyin kendini başarısız ve yetersiz hissetmesi olarak açıklanabilir. Özellikle meslek grupları için düşünmekle birlikte tükenmişlik durumu hasta yakınları sağlık personeli ya da hasta ile ilgili herhangi bir işlem yapan kişilerde de görülebilir. Kronik hastalıklarda hasta yakınlarının evde bakım sağlamaları veya sağlık ve rehabilitasyon sisteminin bir parçası olarak işlev görmeleri, kişinin kendisini tükenmiş hissetmesine neden olabilir. Kronik hastalıklar hasta yakınlarına ağır fiziksel ve sosyal yükler getirebilir. Tıbbi yönlerinden öte, bakım sağlayan kişinin bakım süreciyle ilgili duygusal ve davranışsal tepkileri "öznel yük" olarak, bakıma ayrılan zaman ve harcanan maddi kaynaklar ise "nesnel yük" olarak ifade edilir. Bakım veren kişinin yaşadığı yük, kişinin bireysel özellikleri, hasta özellikleri ve çevresel faktörlerden etkilenir. Çeşitli çalışmalarda, durumu daha ağır olan hastalarla uzun süre vakit geçirmenin, sosyal destekten yoksun olmanın, başa çıkma becerilerinin yetersiz olmasının, bakım sağlayanların daha fazla yük altında kalmasının tükenmişlik olasılığını arttırdığı belirtilmiştir. Meslek grubunda tükenmişliğin azaltılmasına yönelik stratejilerin hasta yakınları için de düşünülmesi ve yaklaşımların tükenmişlik durumuna uygun olarak seçilmesi gerekmektedir.

Bununla birlikte tükenme, kişinin duygusal ve fiziksel olarak yorulması, enerji kaynaklarının

tükenmesidir. Duygusal tükenme en açık şekilde gözlenebilen durum olarak karşımıza çıkar. İnsanlar enerji kaybı, bitkinlik yorgunluk gibi durumları hem kendisi için hem başkası için ifade edebilir ancak tükenen insan hem kendinden hem de çevresinden uzaklaşabilir. Tükenmişlik iş ve gereksinimlerden kaynaklanıyor gibi görünse de hasta yakınlarının bakım süreçlerinde karşılaşılabilecekleri durumlar nedeniyle de ortaya çıkabilir. Hasta bakımına ayrılan sürenin fazlalığı ağır vakaların rehabilitasyon hizmetine ihtiyaç duyması hasta ile sık iletişim kurma zorunluluğu ve artan iş yükü hasta yakınlarında tükenmişlik riskini arttırabilir. Hastalığın tanısının konulmasından itibaren, rol belirsizlikleri ve çatışmalar, sosyal desteğin yetersizliği gibi durumlar da tükenmişliğe yol açabilir. Karar süreçlerine dahil olamama, özerklikten yoksun olma, geri bildirim eksikliği ve bu sebeple kendi ve hasta bakımına ilişkin düzenlemeleri etkileyememe gibi faktörler de buna katkı sağlayabilir. Özellikle, zorlayıcı kronik rahatsızlıkları olanlara hizmet sunma, ölüm veya ölümle yüzleşme gibi durumlar da tükenmişliği tetikleyebilir (Tunç ve Gündüz, 2010). Kronik hastalık, kişinin yoğun ve dolu bir programda çalışmasını gerektirdiğinde, duygusal bağ nedeniyle kişinin kendisinden beklenenden fazlasını yapma isteği doğabilir. Bu durum bireyin kendi sınırlarını belirlemede zorlanmasına ve tükenme belirtilerinin artmasına yol açabilir. Gündüz'ün yaptığı incelemeye göre tükenmişlikle ilgili birçok çalışmanın yapıldığı tespit edilmiştir. Tarafımızca yapılan alanyazın incelemesi sonucunda ise kronik hastalıkları olan çocuk ve ebeveynleri için müdahalelere yönelik çok fazla çalışma bulunmadığı

görülmektedir. Tükenmişlikle ilgili çalışmaların, kronik hastalığa sahip bireylerle ilgili özel olarak çocukları ve ailelerini kapsamaması oldukça düşündürücüdür. Tükenmişliği önleme ve azaltmaya yönelik olarak hangi tür müdahale yöntemlerinin uygulanabileceği sorusu, çalışma kapsamında ele alınması gereken bir başlık olarak öne çıkmaktadır. Uygulanacak müdahale yaklaşımının duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı gibi alt boyutlar üzerinde etkili olup olmayacağı değerlendirilmelidir.

Bireylere terapötik alanlar oluşturan farkındalık geliştirme terapisi, ifade temelli sanat terapisi (örneğin, yaratıcı müzik veya müzikle desteklenen sanat terapisi), stresle başa çıkma odaklı psikososyal paylaşım grupları, akran ve sosyal destek sağlama, psikolojik danışmanlık gibi müdahaleler ve çalışma vardiyalarının değerlendirilmesi (kronik hastaya bakım veren kişinin hasta başında geçirdiği uzun saatler göz önünde bulundurularak dinlenmesi veya kendine vakit ayırması için zaman ayarlaması yapılabilir), bakım verenin ailenin diğer üyeleriyle iletişime geçebilmesi için fırsatlar yaratılabilir ve hastanın tıbbi durumuyla ilgili alınacak kararlara katılımı sağlanabilir. Doktorun veya sağlık hizmeti sunucusunun verdiği kararlara katılım, mesleki bilgilendirme (kronik hastalık ile ilgili yaşanan süreci, kullanılan terimleri ne anlama geldiği konusunda, hasta ile veya sağlık personeli ile iletişim konusunda olabilir) şeklindedir. Kronik hastalığa sahip çocuğun ailesine uygulanacak müdahalenin süresi içeriğine göre değişecektir. Çalışmalardan da elde edilen veriler sürelerin birkaç günlük eğitimden birkaç aylık eğitime kadar değiştiğini göstermektedir. Ancak kronik hastalığının

gidişatı, ölümcül olup olmaması, tıbbi özelliklerine bağlı bakım yükünün ağırlığı ve hastalığın süresi müdahalenin süresini etkileyebilir.

Literatürde ağırlıklı olarak yapılan müdahalelerin duygusal tükenmeyi hafifletirken, kişisel başarıyı arttırdığı sonucu görülmektedir. Kronik hastalığı olan çocuğa sahip ailelerin ve destek sunan uzmanların müdahaleden beklentilerinin bu doğrultuda uyumlu olması önemlidir.

Tükenmişliği önlemek amacıyla yapılan müdahaleler psikolojik danışmanlık ya da etkileşimli grup çalışmaları şeklinde düzenlenebilir ve bu çalışmaların etkili olabileceği öne sürülebilir. Duygusal ve bilişsel müdahalelerin, genel olarak tükenmişlik seviyesini düşürebileceği de vurgulanmaktadır. Duyarsızlaşma, kişiler arası ilişkileri etkilediği için dolaylı olarak kronik hastalıklı çocuğun veya partnerin duygusal durumuna da yansiyabilir. Aile üyelerinden biri duyarsızlaştığında, bakım verdiği kişiden uzaklaşabilir ve ona karşı düşmanlık içeren olumsuz tepkiler gösterebilir.

Ayrıca kronik hastalıklı bir çocuğun tedavi süreci, akut ataklar ve sakin dönemler arasında dalgalanabilir veya hastalığın özelliğine bağlı olarak kötüleşerek ölümle sonuçlanabilir. Bazen, ölüm olmasa bile, başlangıcından itibaren belirsiz bir süre boyunca kötüye gidiş görülebilir. Bu süreçte, hasta yakınının kişisel başarısını bakım hizmetine bağlamaması gerektiğini bilmesi önemlidir.

Kronik hastalıklara bakım sağlayan sağlık personellerinin hasta bakımı sırasında çocuklar veya ebeveynlerine yönelik olumsuz bir tutumdan kaçınmaları gerekmektedir. Hasta bakımı sırasında aileye bırakılan tüm

rehabilitasyon ve tıbbi müdahalelerde, aileyi suçlayıcı, önyargılı veya aşağılayıcı tutum ve davranışlar sergilenmemelidir. Araştırmalar, çocuk uzmanı hekimlerin ve sağlık profesyonellerinin beklenen empati düzeyinden uzak olduklarını göstermektedir. Örneğin, tarafımızca yapılan bir çalışmada, çocuk nörolojisi bölümünde epilepsi gibi bakımı zor hastalığı olan çocukların ailelerine yeterince empati gösterilmediği bulunmuştur (Okuyaz ve ark, 2019). Kronik hastalıkları olan bireylere sağlık hizmeti veren sağlık çalışanlarında tükenmişlik durumunun yüksek olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Kronik hastalıklı bireyin hayatla olan ilişkisinde hekimin başrolü düşünülerek, yapılacak psikososyal müdahalelere sağlık personelinin de katılması uygundur.

3.3.Terminal Dönem ve Yas

Aile çocuğun hastalığının ilerlemesi halinde ölüm veya ölümcül bir durumla karşılaşıldığında ayrılık, ölüm, yas ve kayıpla başa çıkmak zorunda kalır. Bu durumda, yalnızca fiziksel kayıp değil, çocuğun geleceğiyle ilgili umutların da yitirilmesi söz konusudur. Yas süreci, kaçınılmaz olarak yaşanması gereken acılı bir vazgeçiştir. Ancak yas sadece ölüme verilen bir tepki değil, aynı zamanda bazı değerlerin veya durumların kaybı için de yaşanabilir.

Aile üyeleri zorlantılı durumu çocuklarına yansıtmamak için onlarla konuşmayabilir. Ancak çocuğun bu süreçte ailesine ihtiyacı daha fazla olabilir. Sürecin her aşamasında umudun korunması, çocuklara yaklaşırken gerçekçi olunması önemlidir. Ancak çocuğun bilişsel

durumu konuşmaya ayrı bir önem vermeyi gerektirir (Sarman ve ark. 2021).

Yaş, dini inanışları, cinsiyet, sosyal ve eğitim durumu, kültür ve daha önceki yas deneyimine bağlı olarak kişilerin kayba karşı tepkisi farklı olabilir. Buna bağlı olarak bir insan yakınının ölümüne, kedisinin kaybına veya herhangi bir işinin gerçekleşmemesine birbirinden farklı düzeylerde yas tepkisi verebilir. Yasa bağlı olarak davranışsal, fiziksel, duygusal ve bilişsel bir dizi tepkiler oluşabilir. Her birey için farklı deneyimlenmesinden dolayı kayıp ve yas durumunda bireylere yaklaşımın farklılık göstermesi gerekir. Bireyler için iyileştirici ve tamamlayıcı bir iletişim kurulmalı, uygun yas sürecini tamamlamalarına izin verilmeli, duygularını rahatça ifade edebilmesi konusunda destek olunmalı ve kararlar verme dönemlerinde yanında olunmalıdır. Yas müdahalesi problem çözme, rol model olma, cesaretlendirme, öğretme ve psikolojik danışmanlık desteklerini kapsayabilir. Kayıp ve yasa etki eden faktörlerde bireyin yaşı ve gelişim evresi, kaybedilen kişi ile kurulan ilişkinin kalitesi ve anlamı, kaybedilen kişinin kimliği önemlidir. Literatürde en fazla uzun süreli yasin çocuğunu kaybeden ebeveynlerde görüldüğü belirtilmektedir. Sevilen kişide meydana gelen ölüm şekli yas sürecini belirler. Ölümden sonra yapılan geleneksel ritüeller ölümün normalleşmesini sağlayıp bireyin yas sürecini atlatmasına yardımcı olabilir. Baş etme yöntemleri, dini inançlar, sosyal destek, ruhsal bozukluk varlığı kayba verilen tepkinin birey üzerindeki etkisini artırabilir ya da azalmasına neden olabilir. Kaybın ussal ve duygusal olarak farkına varılması, kabullenilmesi, kaçınma sürecidir. Kaybedilen kişiye duyulan bağlılığın azaldığı,

ayrılığa tepki verildiği, yeni hayata alışabilmek için çaba harcadığı, yüzleşme süreci sonrasında yaşamın yeniden yapılandırıldığı ve eskiyi unutmadan sağlıklı ilişkilerin kurulduğu evre, uyum evresidir.

Yas sürecinde ATTEND destek bakım modeli uygulanabilir. Bu modelin aşamaları uyum sağlama (attunement), güven ve inanç geliştirme (trust), terapötik dokunuş (therapeutic touch), eşitlik (egalitarianism), ayırt etme ve farkındalık (nuance), ve ölüm eğitimi (death education) olarak sıralanır. Yas süreci boyunca, ölüm kavramıyla ilgili eğitim de verilebilir (Özel ve Özkan, 2020). Bilişsel Davranışçı Terapi, Grup Psikolojik Danışma, Sanat Terapisi ve Oyun Terapisi yas sürecinde kullanılan diğer etkili danışmanlık yöntemleridir. Yas yaşayan kişinin bu süreci deneyimlemesine, farkındalık geliştirmesine ve kabul etmesine destek olunmalı; duygularını ifade etmesi ve konuşmasına izin verilmelidir. Akut yas dönemi, danışman için de zorlu olabilir, bu nedenle danışmanın süreci yönetirken yardım alması normaldir.

3.4.Öneriler

1. Kronik hastalığa sahip çocukların ailelerini psikososyal açıdan kapsamlı bir şekilde değerlendirmek ve aile danışmanlığı gereksinimlerini belirlemek, hem çocukların tedavi sürecinin sağlıklı ilerlemesi hem de ailenin genel sağlığı için büyük önem taşımaktadır. Kronik hastalık süreçleri, hastalığın gidişatı ve özellikleri aile sistemi içerisinde irdelenmelidir.
2. Kriz, tükenmişlik ve yas gibi konular üzerine aile değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bunların yanı sıra

ebeveynlerin hayatlarını kolaylaştıracak sosyal destek ve bilgi akışının sağlanması gerekebilir.

3. Partnerlerden birisi çocuğun geleceği ile ilgili düşünmekten kaçınıyorsa, konuşmak istemiyorsa bu durumun olağan karşılanması, eşlerin birbirine bu konuda baskı yapmaması uygundur. Bu konuda sosyal destek çok önemlidir.
4. Eşlerin periyodik olarak birlikte zaman geçirmesi fiziksel olarak iyileşmeye olanak sağlayabilir. Ayrıca cinsellik için zaman ve alan yaratmak veya baş başa yemek, yürüyüşe ya da gezintiye çıkmak gibi aktiviteler partnerler arası ilişkiyi ve dolayısıyla aile içerisindeki ruhsallığı olumlu etkileyecektir.
5. Ebeveynler, hasta çocuğun sağlığı ve bakımıyla ilgili kararları ortaklaşa aldıklarında, suçlama ve yalnızlık hissi azalacaktır.
6. Çocuk kronik hastalık tanısı aldıktan sonra, eğer gelecekle ilgili korkular varsa, bu korku ve mahcubiyetin öfkeyle örtülmemesi ve ebeveynin duyguları konusunda dürüst olması gerekir.
7. Olumsuz duygular ve eylemlerin yıkıcı etkileri göz önünde bulundurularak psikososyal destek alınması için harekete geçilmelidir.
8. Yas, bireysel ve biricik olduğu kadar kolektif ve toplumsal bir olaydır. Bu süreçte sosyal çevre bireyin yasla başa çıkmasına önemli ölçüde katkı sağlar.
9. Ebeveyni iyi hissettiren tüm süreçlerden yararlanılabilir.

10. Kronik hastalıklı çocukların ailelerine yönelik danışmanlık gerekliliğinin bakım veren sağlık personeli tarafından öngörülmesi, ailenin sosyal destek mekanizmalarının ve danışmanlıkla ilgili hizmet alabileceği kurum ve kuruluşlara yönlendirilmesi gerekir. Bu farkındalığın geliştirilmesi adına sağlık personellerinin mezuniyet öncesi ve sonrası eğitim yaşantılarına kronik hastalıklı çocukların ailelerine yönelik psikososyal desteğin gerekliliğine dair çalışmalar eklenmesi önerilmektedir.
11. Çocuğun hastalık sürecinde ailesinden aldığı bakım hizmetinin kalitesi de ailenin işlevlerini sağlıklı şekilde yerine getirmesine bağlıdır. Bu yüzden hekim ve tüm sağlık çalışanlarının kronik hastalıklı çocuğun ailesinin değerlendirmesini yapabilecek duyarlılığa sahip olması ilişkin ders içerikleri müfredata eklenebilir.
12. Kronik hastalıklı çocuğun ailesinin danışmanlığına yönelik Sağlık Bakanlığı destekli proje oluşturulabilir.

KAYNAKÇA

- Acar, E. A. (2011). Kronik hastalıkların, hastaların aile işlevleri ve yaşam doyumları üzerine etkisi (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Dokuz Eylül Üniversitesi, Eğitim Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Aydın Engin E, Yıldırım F, Purutçuoğlu E. Kronik Hastalığa Sahip Çocukların Psikososyal Sorunları: Pediatrik Sosyal Hizmet Müdahaleleri Odağında Bir Derleme. J Curr Pediatr 2021; 19:271-279.
- Aydoğdu, A., Yıldırım, N. K., Özkan, M., & Özkan, S. (2012). Gelişimsel ve Durumsal Krize Müdahale: Olgu Sunumu. Journal of Psychiatric Nursing/Psikiyatri Hemşireleri Derneği, 3(2).
- Compas BE, Jaser SS, Dunn MJ, Rodriguez EM: Coping with chronic illness in childhood and adolescence. Ann Rev Clin Psychol 8:455-480, 2012. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032511-143108
- Consolini D.M. (2022), Chronic Health Problems in Children
- Deborah Raiees-Dana Diamonds or Dust: Keeping Your Marriage Together When Your Child Fights for Life (<https://www.onlinemswprograms.com/resources/resources-family-support-chronic-illness/#Parents-Caretaker>) Erişim Tarihi: 6.1.2023
- Demiröz, F. (2003). Ailede krizler ve sosyal hizmet. Toplum ve Sosyal Hizmet, 14(1), 85-98.
- Er, F., & Yıldırım, Ş. (2019). İnme Sonrası Hasta ve Bakım Verenlerin Aile İçi İlişkilerinin Değerlendirilmesi.

Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Dergisi, 6(3), 182-189.

- Gürbüz, B. (2020). Hemodiyaliz Hastalarının Aile Değerlendirmeleri ve Aile Danışmanlığı Gereksinimleri Üzerine Bir Çalışma. Karatay Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Disiplinlerarası Aile Danışmanlığı Anabilim Dalı, Aile Danışmanlığı Tezli Yüksek Lisans Programı,
- Hallaç, S., & Öz, F. (2014). Aile kavramına kuramsal bir bakış. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6(2), 142-153.
- İnci, F., & Boztepe, H. (2013). Post traumatic growth: if something not killing could be mi? Travma Sonrası Büyüme: Öldürmeyen Acı Güçlendirir mi? *Journal of psychiatric nursing*, 4(2), 80-85.
- Kır İ. (2006). Toplumsal bir kurum olarak ailenin işlevleri. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 10(36), 381-404.
- Kudubeş, A. A., & Bektaş, M. (2015). Çocukluk dönemi kronik hastalıklarında kullanılan model ve teoriler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 8(1), 39-44.
- Kuo DZ, McAllister JW, Rossignol L, et al: Care coordination for children with medical complexity: Whose care is it, anyway? *Pediatrics* 141(Suppl 3): S224-S232, 2018. doi: 10.1542/peds.2017-1284G
- Logan 2005. Logan DE, Scharff L. Relationships between family and parent characteristics and functional abilities in children with recurrent pain syndromes:

an investigation of moderating effects on the pathway from pain to disability. Journal of Pediatric Psychology. 2005;30(8):698-707.

Okuyaz, S., Direk, M., Ögenler, O. & Derici Yıldırım, D. (2019). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Doktorlarının Empati Becerisi Üzerine Bir Pilot Çalışma. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 9 (2), 228-235. DOI: 10.31020/mutftd.552907

Önal, A. A., & Yalçın, İ. (2019). Yas Sürecinin Grupla Psikolojik Danışmada Ele Alınması Üzerine Bir İnceleme. Turkish Psychological Counseling and Guidance Journal, 9(55), 1013-1051.

Özel Y., Özkan B. (2020) Kayıp ve Yasa Psikososyal Yaklaşım. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar. 12(3): 352-367.

Palermo TM, Chambers CT. (2005) Parent and family factors in pediatric chronic pain and disability: an integrative approach. Pain. 119(1-3),1-4.

Sarman, A., Tuncay, S., & Sarman, E. (2021) Çocukta Ölüm Kavramı, Ölümcül Hastalığı Olan Çocuklara ve Ailesine Yaklaşım. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi, 3(1), 37-44.

Sayıl, I. (1992). Olağanüstü koşullarda krize müdahalenin yeri ve önemi. Kriz Dergisi, 1(1), 4-7.

Sözer, Y. (1992). Psikiyatride Kriz Kavramı ve Krize Müdahale. Kriz Dergisi, 1 (1), 8-12

- Tuna, H. M., & Olgun, N. (2010). İnmeli hastalara bakım veren hasta yakınlarında görülen tükenmişlik durumunda algılanan sosyal desteğin rolü. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 17(1), 41-52.
- Tüzer, V. (2001). Kronik hastalıklar ve yeti yitiminde sistemik aile yaklaşımı. Klinik Psikiyatri, 4(3), 193-202.
- Ünlü Akyollu, İ. İ. (2015). Psikososyal destek ve krize müdahale birimine ilişkin Sakarya örneğinde bir değerlendirme (Master's thesis, Kocaeli Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü). Kocaeli
- WHO(2022) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> Erişim tarihi: 06.01.2023
- Zengin, O., Saltık, S., Duysak, Y., Soytürk, G., Orbay, E., & Tekin, O. (2012). Kanseri çocuğa sahip ailelerin aşama yaklaşımına göre gösterdikleri tepkiler. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2(1), 1-4.
- Zubaroglu Yanardağ, M. & Özmete, E. (2017). Bir mesleki uygulama alanı olarak geçmişten geleceğe klinik sosyal hizmet. Toplum ve Sosyal Hizmet, 28(1), 203-226.

KRONİK HASTALIKLARDA ÖLÜM SÜRECİ VE ÖLÜM KAYGISI VARLIĞI

Oya ÖGENLER¹

Kardeniz TÜRKMEN²

1. GİRİŞ

Kronik hastalıklar nedeniyle ölüm sayısı her yıl artmaktadır. Sağlık personeli diğer mesleklere nazaran daha fazla ölüm sürecine tanıklık etmektedir, özellikle hemşireler hastalarla yakın temas halinde olduğu için bu sürecin etkisini diğer sağlık personeline göre farklı yaşayabilir. Ölüm, geciktirilmesine - ertelenmesine yönelik çabalar üzerinden klinik tıp pratiğinin konusu olmasının yanı sıra ölme hakkı, saygınlığını koruyarak ölme gibi kavramlar çerçevesinde biyoetik gündeminde tartışılan bir olgudur. Kaçınılmaz bir gerçek olan ölüm karşısında insan, farkındalığı nedeniyle diğer canlılardan ayrılır. Ölümle karşılaşan sağlık personelinin tutumu davranışı ve duygusal duruşu personelin yaşı, eğitimi, bedensel özellikleri gibi içsel özellikleri yanı sıra yaşadığı sosyokültürel çevreye göre de değişmektedir. Ölüm - tıp ilişkisi sağlık personelinin özelliklerine doğrudan bağlantılardan ibaret değildir; ölümün felsefi, sosyal, psikik, kültürel, hukuki ve diğer boyutlarından her birinin

¹ Prof. Dr. Oya Ögenler Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik ABD, oyaogenler@mersin.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-5118-6170.

² Psk. YL. Öğr. Kardeniz Türkmen Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik ABD ORCID ID:0009-0005-4171-803X.

tıbbın düşünsel altyapısında az ya da çok izleri, etkileri bulunmaktadır (Kadioğlu ve ark., 2012; Menekli, 2014; Moon, 2015; Namal, 2016; Falcó-Pegueroles ve ark., 2016; Ögenler ve Kadioğlu 2018; Elif, 2020, Salas-Bergües V., ve ark., 2023). Ölüm süreci ve özellikle bu sürecin önemli bir unsuru olan ölüm kaygısının yönetiminin sağlık personelinin bir görevi olduğu görüşü, literatürde yer alan çalışmalar ışığında bu çalışmada incelenecek ve tartışılacaktır.

2. KRONİK HASTALARDA ÖLÜM

Çağdaş tıp olanakları bilgi ve teknolojinin ilerlemesine paralel insanın sonsuza kadar yaşama arzusunu gerçekleştirmeye çabalamanın yanısıra büyük ölçüde besleyip büyütmektedir. İnsanın hayatta kalma arzusu ölüm sürecinin genelde tıbbi ortamlarda gerçekleşmesine ve tıbbın ölüm sürecine bir şekilde müdahil olmasına, tıp uygulayıcılarının ölüm üzerinde daha güçlü birer otorite haline gelmesine neden olur. Sağlık personelinin ölümle karşılaşması hastanede (özellikle acil ve yoğun bakım servislerinde), bakımevi-hospis³ gibi tıbbi-sosyal mekânlarda ve evlerde olabilir. Bu karşılaşma ölüm sürecini kronik hastalığı bulunan terminal dönemdeki hastaya tıbbi yaklaşım süreci haline getirmektedir (Shanafelt, 2002; Namal, 2016; Dewa, 2017; Stephen Ekpenyong ve ark., 2021).

³ Hospis, Avrupa'da Orta Çağlardan beri var olan, sağlık sorunları olan insanlara ağrı ve acılarını azaltıcı sağlık hizmetlerinin verildiği tesislerdir.(TKD)

Kronik hastalığı olan birey evde ölümü tercih edebilir. Evde ölümü tercih eden hastanın süreçlerinin yönetimi sağlık personelinin çok hasta yakınının görevi olacaktır. Bu nedenle hasta yakınının hastanın tıbbi ve ölüm süreciyle ilgili bilgilendirilmesi hastanın sürekli değişim gösteren değişikliklerini izlemesinin sağlanması gerekmektedir. Hasta ölmek için evini tercih ederken ailenin hastane olanaklarını istemesi ciddi bir sorundur. Hasta açısından evde ölümün istenmesinin nedeni, mahremiyeti daha az zedelenmesi, özerkliği üst düzeyde gerçekleşmesidir. Uzun dönemdir hasta olan kişi sevdikleriyle birlikte tanıdık bir ortamda olmak; bir sağlık kuruluşundan daha az tıbbi bir yerde olmak; ne yiyeceği ve ne zaman uyuyacağı gibi seçimlerde özerkliğe sahip olmak gibi nedenlerden dolayı da evde ölüm sürecini yaşamak isteyebilir. Ancak evde ölüm sürecinde hasta yakınlarının devreye girmesi gerekir, evde tıbbi olanaklar sınırlıdır ve eğer uzun süren bir süreç yaşanırsa hasta yakınlarının dikkati ve ilgisi azalabilir. (Turgut ve Soylu, 2020) Aile ölüm sürecine kendini çok iyi hazırlamış olsa da hem duygusal ve hem de fiziksel olarak zorlanabilir. Hasta yakınının evde bakım hizmetlerinden yararlanabilme olanakları olsa da evde bakım hizmet sağlayıcılarının hastalara evlerinde hastanedeki kadar kapsamlı bakımı gerçekleştirecek personel kaynakları bulunmayabilir. Ölüm yaklaştıkça hasta ve yakını evde ölmenin zorluklarıyla karşılaştıkça tercihlerini sorgulayabilir. Yatağa bağımlı hastaların ağrı, ajitasyon ve dispne dahil sıkıntı verici semptomlarının yönetilmesi, ilaçların uygun şekilde uygulanması, banyo ve tuvalet yardımı dahil kişisel bakımın sağlanması gibi hastanın

tıbbi ve özbakım ihtiyacı evdeki bakıcının kapasitesini aşabilir. Hastanın en temel ihtiyaçları bile hasta yakını tarafından karşılanırken hasta ve yakının beklentisinden zor olabilir. Hastanın yatağında çevrilmesi, tuvalete götürülmesi sırasında hasta yakının hatalı taşıması nedeniyle hasta düşebilir, kırık olabilir. Kırığın tedavisi olsa bile bu zararın meydana gelmesinde kendini sorumlu hisseden hasta yakınının vicdani rahatsızlığının tedavi edilmesi zordur. Kronik hastalığı olan bir hastanın aylarca beklenen ölümünün stresiyle hasta yakınının başa çıkması gerekir (Akdeniz ve ark., 2021; Stephen Ekpenyong ve ark., 2021; Tegegne , 2022; Geber ve ark., 2019).

Günümüzde ileri teknolojinin yarattığı olanaklar hastaların ve yakınlarının beklentilerini yükseltir ve yükselen beklentiler bu kesimin süreçleri yöneten sağlık personeli üzerinde baskı oluşmasına yol açar. Ancak her ne kadar beklenti yüksek olsa da ölüm süreci yönetiminde, ölene yapılacak tıbbi uygulamaların belirlenmesi gerekmektedir (Namal, 2016; Tegegne, 2018). Ölmek üzere olan hastada tedavinin sonlandırılması veya devamı, hastaya müdahale etmeme kararının verilmesi, ölüm anksiyetesi ile baş etmek için beceri geliştirilmesi gerekmektedir. Ölüm anına ve sonrasına hazırlık sağlık personeli için gereklidir. Ölüm kaçınılmaz bir son içeren üzücü bir süreçtir; içinde ayrılığı taşır ve tıbbın yetersizliğini gösterir, bu nedenle hasta ile yakın temasta olan başta hemşireler olmak üzere tüm sağlık personeli kendini başarısız hissedebilir. Dolaylı veya doğrudan sürece dâhil olan her bireyin ölüm anksiyetesi bu süreci etkiler, hasta yakını ile iletişim hastanın tıbbi özelliklerinden etkilenecek daha zor bir hal alabilir

(Akdeniz ve ark., 20 ve ark.,21; Goligher Ewan ve ark., 2017; Rigaud , Ecarnot ve Quenot, 2023; Ghorbanzadeh ve ark., 2022; Kadioğlu ve ark., 2012).

Ölüm süreci bireysel olarak, hasta, hasta yakını ve tedavi sürecinde yer alan tüm sağlık personeli ilgilendirir. Ölüm olgusu biyolojik, psikolojik, metafizik, teolojik ve ekonomik boyutlara sahiptir. Ölümden öncesi, anı ve sonrası, sağlık personeli özellikle hemşireleri iş yükü olarak fazla etkilemektedir. Tüm süreci yönetmesi gereken sağlık personelinde mesleki tıbbi beceri, etik ve hukuk donanımı olmalıdır. Ölecek hastadaki ve yakınındaki fiziksel ve ruhsal fonksiyonları kaybetme, ölüm süreci ve ıstırap çekme, öte dünya, çürüme ve bozulma gibi kaygılar, sağlık personeli tarafından belirlenip, umudun ve tedavi/bakım sürecinin yönetilmesi gerekmektedir. Hasta, hasta yakını ve sağlık personelinin aralarındaki mekânsal ve zaman paylaşımından dolayı süreçteki duygular/kaygılar benzer şekilde hissedilebilir. Ölüm karşısında ölmek üzere olan hastanın ve yakınlarının tutumları, Kubbler Ross'a göre yadsıma, öfke, pazarlık, depresyon ve kabullenme şeklinde değişecektir (Karahisar, 2006; Karakuş ve Öztürk 2012; Gillett, 2015; Ögenler ve Kadioğlu, 2015; Ergan ve ark., 2016; Ögenler, 2018; Ramathuba ve Ndou 2020; Salas-Bergües ve ark., 2023; Namal , 2016; Saraç, 2022). Ancak tedavi ve bakımdaki tüm zorluklar hastanın veya hasta yakının bu aşamaları yaşamasına izin vermeyebilir. Bu konuda farkındalığı olan bir sağlık personeli sürecin daha kabul edilebilir insani bir şekilde yürütülmesini sağlayabilir. Ölecek hastanın ve yakının ölüme bağlı kayıp konusunda eğitilmesi, her birinin hazırlanması sürecin

daha rahat atlatılmasını sağlayacaktır. Bazen hekimlik mesleğinde ölümle ilgili konularda doğruluk ilkesi hastaya karşı göz ardı edilebilir. Hastaya durumunun ağırlığı ile ilgili gerçeğin söylenmemesi en fazla yapılan etik ihlallerden birisidir. Ölüm sürecinde yer alan hastalar için yapılması gerekenler genelde sağlık personelinin mesleki becerisine bağlı olarak düzenlenmektedir. Özellikle duygu paylaşımı, son dilek, veda gibi konular sağlık personelinin en fazla yoran ve etik sorun yaşamasına neden olan bir durumdur. Ölüm sürecindeki hasta kritik bakım gereken hastadan farklıdır. Onun son döneme uygun beslenmesi, yakınlarıyla ölenin veda görüşmelerinin yapılabilmesi, resüsitasyon konusunda tıbbi kararın verilmesi hekim tarafından yönetilmesi gerekirken, ölüm sonrasının planlanması, dini-geleneksel-töremsel uygulamaların yapılıp yapılmayacağı hastanın, yakınının belki de hasta ile birlikte yakınının ortaklaşa planlayacağı bir durumdur. Tüm psikolojik ve sosyal ihtiyaçlarının haricinde tıbbi durumuna göre ağrı yönetimi, solunum sıkıntısını giderme, beslenme ve sıvı dengesi temini, palyatif bakımı, takip, ölecek olanın rahatı, kontrol edilemeyen sorunlarla mücadele, son saatler için tedavi planı yapma, eğer hastanede ise sağlık personelinin görevi olup, ekip içindeki farklı görüşlere bağlı etik sorun çıkarma potansiyeli taşıyan bir durumdur. Eğer hastanede değil evde bakım yapılan bir hasta ise hasta ile yakının altından kalkması zorluk barındırmaktadır. Sağlık personeli, hasta ve yakını arasındaki iletişim ölüm sürecindeki en önemli aşamadır, hasta ve yakını durumun ciddiyetini anlamadığında veya sağlık personeli tarafından yeterince bilgilendirme yapılmadığında

zorlayıcıdır (Karahisar, 2006; Namal, 2016; Karakuş ve Öztürk 2012; Ögenler, 2018; Temür Çatal ve Özdemir, 2022; Torun, Kadioğlu ve Öztunç, 2012).

3. ÖLÜM KAYGISI VARLIĞI

Ölüm yaşamın anlamlandırılmasını sağlamaktadır. Ancak yaşamın sonlanması, hiçlik duygusu kaygı ve korku kaynağı olabilir. Açıkça ve net bir şekilde ölüm hakkında konuşulamaması kaygıyı ve korkuyu daha fazla artırabilir. Ölümde zamanın belli olmaması tüm yaşama yayılması kaygıyı artırır (Hökelekli, 1991; Cengiz ve ark., 2021).

Kronik hastalığı olan bireylerin birçok yönden yaşamı olumsuz etkilenmektedir ve ölüm kaygılarının fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır ayrıca kronik hastalık yanı sıra ölümcül hastalığa sahip olunması hem hastanın hem yakının ölüm kaygısını artırabilir. Ölüm kaçınılmazken yine de insanlar ölüme hazır olmayabilirler. Kronik hastalıklı bireylerin yaşamı anlamlandırması zorlaşırken, kronik hastalıkta yaş artıkça ölüm kaygısının arttığını ya da azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Kadınların erkeklerden ölüm konusunda daha kaygılı olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi cinsiyetin ölüm kaygısı üzerinde etkisi olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Gelir düzeyi düşük olanların ölüm konusunda daha kaygılı olduğunu, ölümün kader olarak görülmesinin, dinsel veya farklı inanışların, insanı sevmenin, çalışmanın yaşamın anlam kazanmasına ve ölümden duyulan kaygının azalmasına destek olduğunu ileri süren çalışmalar

bulunmaktadır (Cengiz ve ark., 2021). Sağlık personelinin hasta yakınının ölüm ve ölüm sonrası kaygılarını yok sayması memnuniyetsizlik oluşturmakta; ölenin acılı yakınları, tıptan yana, yardımsız kalmaktadır. Hasta ve yakını ile sağlık personeli arasındaki güven üzerine kurulu ilişki ölüm süreci içinde zedelenmektedir (Hökelekli, 1991; Adıgüzel, 2011; Namal, 2016; Karakuş ve Öztürk 2012; Karahisar, 2006; Temür ve ark., 2022; Torun ve ark., 2012).

4. HASTA VE HASTA YAKININA SÜREÇ HAKKINDA BİLGİLENDİRME YAPILMA(MA)SI

Hastaların yaşamını tehdit eden durumlarla karşı karşıya kalması, hızlı ve doğru karar verme zorunluluğunu beraberinde getirmektedir. Bu süreçte, hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi, hem etik açıdan bir gereklilik, hem de hastaların ve ailelerinin süreci daha iyi anlamalarına ve kabullenmelerine yardımcı olmaktadır. Bilgilendirme, hastaların ve yakınlarının kaygılarını azaltabilir, belirsizlikleri giderebilir ve karar verme süreçlerinde aktif rol almalarını, gelecekleri ile ilgili plan yapmalarını sağlayabilir (İbrahimoğlu, 2017; Abuhammad, 2020)

Son yüzyıla kadar hekimler hastalarına ölümcül durumlarıyla ilgili bilgi vermeyi hasta zararına olduğunu düşünerek pek yaklaşmamışlardır. Geleneksel zihniyetteki hekimler ve hasta yakınları hastaların tanı ve prognozu bilmesinin, hastalığın gelecekteki seyrini olumsuz etkileyeceğini ve hastaların stres, depresyon,

umut kaybı ve güven yaşamasına neden olabileceğini düşünmüşlerdir. Paternalizm adı verilen yaklaşım hastanın iyiliği için bütün sorumluluğu hekime yüklemektedir. Paternalizm yaklaşımı doktorun en iyisini bildiği ve hastanın, hekim teşhis ve tedavi için bütün müdahalelerine, tüm talimatlarına ve tavsiyelerine uyması gerektiği anlamına geliyordu. Geleneksel hekimlik anlayışı, hastanın iyiliği için hastadan bilgi saklamayı da içine almaktadır. Hekimler tarafından eskiden hastalara çok az şey anlatılırdı. Bu eğer kötü bir haberse haber yumuşatılarak söylenirdi. Gerçek tanıyı içermeyen veya yetersiz bilgilendirilme o günlerde rutin bir uygulama olarak kabul edilirdi. Günümüz anlayışına göre ise tıbbi bilgilerin dürüst ve eksiksiz bir şekilde ifşa edilmesi tıp etiği ve hukuk otoriteleri tarafından desteklenmektedir. Ancak ne yazık ki hâlâ günümüzde bu söylem şeklini seçen hekim arkadaşlarımız bulunmaktadır. Hatta bu düşünceyi destekler şekilde Deontoloji Nizamnamesi'nde hasta kötü etkilenecekse bilgi saklanabilir diye belirtilmekte; Dünya Tabipler Birliği tarafından güncellenen Hekimlik Andı'nda da doğruluk ilke olarak yer almamaktadır. Hasta yakını tanının söylenmemesini istediği ya da hekim, hasta tek başına bu bilgiyi kaldıramaz diye düşündüğü zaman, temel etik ilkelerinden birisi olan özerkliğe saygı ilkesi açısından sorunla karşılaşmaktadır. Hasta yakınının hastama gerçeği söyleme isteğinin yerine getirilmesinin tek yolu, tüm sağlık ekibinin hastanın özerkliğini yok saymasına bağlıdır, bu da onların hepsini aldatmada suç ortağı yapar. Bu, hastayla sürekli temas halinde olan personel için çok rahatsız edici bir pozisyon olabilir. Günümüz

hasta özerkliği ve hasta hakları çağıdır (TDN, 1960; Ersoy, 1995; Atıcı, 2007; Murgic ve ark., 2015; Weafer, 2016; Kilbride ve Joffe 2018; Akdeniz ve ark., 2021; Sallnow ve ark., 2022; Berntzen , Rustøen ve Kynø 2024).

Hastanın kendisinde neyin yanlış olduğunu ve yaşamını neyin tehdit ettiğini, tanısını ve prognozunu yani kalan yaşam süresini bilmeye, hastalığı ile ilgili çizelgesini okumaya, herhangi bir teşhis testi veya tedavi önerisini reddetmeye, kendisi ve geleceğiyle ilgili her şeyi sorgulama hakkı vardır. Buna ek eğer hastanın ölümcül düzeyde bir hastalığı var ise hastanın veya yakınının gidişatı ile ilgili ileri test ya da palyatif bakım için ek kararlar almasını sağlayacak açıklama gerekebilir, hastanın gerçeği bilmemesi ek kararlar konusunda fikir beyan edemeyeceği anlamına gelir. Hasta bilgilendirmeyi anlamayacak ya da ruhen kaldırmayacak durumda, yeterliliği yok ise sağlık bakım temsilcisi atama hakkı vardır. Ek olarak çoğu hastanın tanıları ve prognozları hakkında bilgilendirilmek istediğini ve yalan söylenirse tanılarında şüphelendiğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Hekimin tam tanıyı olduğu gibi söylemesi, sağlık ekibi üyelerinin hastaya yalan söylemesini veya hastayı aldatmasını engellemektedir (Institute of Clinical Bioethics, 2024; Murgic ve ark., 2015; Berntzen ve ark., 2024; TDN, 1960) Yoğun bakım üniteleri çok hızlı karar verilmesi gereken, hastayla ilgili ani ve olumsuz değişikliklerin olabileceği birimdir. Hasta veya yakınının ölüm dahil bütün olasılıkları bilmesi önemlidir.

Kötü tanı söylemek bir sanattır. Hekimin duygu ve düşüncesi insani değerleri taşımalıdır. Hekim, nasıl

iletişim kurmasıyla ilgili ipuçlarını her zaman hastadan almalıdır. Hastalığın, prognozun derecesi konuşmanın şeklini belirleyecektir. Geriye kalan en önemli soru, gerçeğin hastaya veya hasta yakınına nasıl açıklanacağıdır. Bilinci açık yoğun bakım ünitesinde bulunan hastanın geleceğine dair, bedenine uygulanacak işlemlerde dahil bilgi alma hakkıdır. Bilgilendirme merhamet ve duyarlılıkla yapılmalı, ne pahasına olursa olsun hastanın/yakınının umutsuzluğa düşmesini önlemeye çalışılmalıdır. Umut asla terk edilmemelidir. Doktor, bireysel vakanın koşulları uygun hastaya yalan söylemeden mümkün olan gerçek resmi çizmelidir. Yalan ya da gerçeği saklama, olanı daha hafif gösterme asla iyi bir seçenek değildir. Literatürde hekimlerin ve hastaların gerçeği açıklama kalitesine ilişkin değerlendirmeleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Pek çok ülkede kötü haber verilmesini öğreten eğitim programları eksiktir. Bir hastaya gerçeği açıklamayı etkileyen en önemli ve yaygın sorun, özerklik, hastanın kendi bedeniyle ilgili aydınlatılmış onam ve hasta haklarına ilişkin yasa ve yönetmelikler olmasına rağmen bu konuda halkın yeterli bilgisi bulunmamaktadır. İnsanlar hakları konusunda bilgi sahibi değildir (TTB, 2017; Okyavuz ve Ülgen, 2003) Toplumumuzda bu alanda çalışmalara ve eğitim programlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada kronik hastalıklar ve ölüm sürecine ilişkin tıbbi, etik, psikolojik ve sosyal boyutları kapsamlı

şekilde ele alınmıştır aşağıdaki sonuç ve öneriler belirlenmiştir.

Ölüm Sürecinin Yönetimi: Kronik hastalıklar ve terminal dönem, sağlık personelinin yoğun bir şekilde ölüm sürecine dahil olmasını gerektirir. Özellikle hemşireler, hasta ile yakın temasta olduklarından sürecin duygusal yükünü daha fazla hisseder.

Mesleki Donanım ve Etik Sorunlar: Sağlık personeli, ölüm sürecini yönetirken tıbbi bilgi, etik ilkeler ve iletişim becerileriyle donatılmalıdır. Hasta ve yakınıyla etkili iletişim, sürecin insani bir şekilde yürütülmesinde kritik öneme sahiptir.

Bilgilendirme Gerekliği: Hasta ve yakınlarının ölüm süreciyle ilgili bilgilendirilmesi etik bir zorunluluktur. Bilgilendirme, belirsizlikleri azaltarak hasta ve yakınının süreci daha iyi anlamasını ve kabullenmesini sağlar.

Paternalizm ve Hasta Özerkliği: Geleneksel yaklaşımda bilginin saklanması yaygındı, ancak günümüzde hastaların tanı ve prognozlarını bilme hakları ön plandadır. Hasta veya yakını bu bilgilere dayanarak daha bilinçli kararlar alabilir.

Evde Ölümü Tercih Eden Hastalar: Mahremiyet, özerklik ve tanıdık bir çevre gibi nedenlerle evde ölümü tercih eden hastalar olabilir. Ancak bu tercih, hasta yakınlarına fiziksel ve duygusal olarak ağır sorumluluklar yükler.

Evde Bakım Hizmetlerinin Sınırlılığı: Evde bakım, hastanın temel ihtiyaçlarının bile karşılanmasında

zorluklar yaratabilir. Bu süreçte hasta yakınlarının duygusal tükenmişlik yaşaması olasıdır.

Kaygının Kaynakları ve Etkileri: Ölüm kaygısı, hastaların ve yakınlarının yanı sıra sağlık personeli de etkiler. Bu kaygı, bireyin yaşına, cinsiyetine, sosyoekonomik durumuna ve dini inançlarına bağlı olarak değişebilir.

Kaygının Azaltılması: Hasta ve yakınlarının eğitilmesi, süreçle ilgili bilgi verilmesi ve destek sağlanması, kaygının azaltılmasına yardımcı olabilir.

Hekim ve Sağlık Personeli Eğitimi: Kötü haber verme gibi konuların etkin bir şekilde ele alınması, sağlık personelinin hastalarla daha şefkatli ve etkili iletişim kurmasını sağlayabilir.

Toplumda Bilinçlendirme: Hasta hakları ve aydınlatılmış onam gibi konular hakkında toplumun bilgilendirilmesi gereklidir.

Sonuç olarak ölüm sürecinin tıbbi yönetimi kadar, duygusal ve etik boyutlarının da sağlık personeli ve hasta yakınları için ne kadar zorlayıcı olduğunu açıkça vurgulamaktadır. Ayrıca, süreçte karşılaşılan güçlüklerin çözümü için multidisipliner yaklaşıma ve toplumun eğitilmesine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Abuhammad, S., Alzoubi, K. H., Al-Azzam, S. I., & Karasneh, R. A. (2020). <p>Knowledge and Practice of Patients' Data Sharing and Confidentiality Among Nurses in Jordan</p> *Journal of Multidisciplinary Healthcare, Volume 13*, 935–942. <https://doi.org/10.2147/jmdh.s269511>
- Adıgüzel S. Yoğun bakım ünitelerinde aydınlatma ve onam alma yükümlülüğü, Danışman. Oktay Özdemir S., İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Özel Hukuk Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2011
- Akdeniz, M., Yardımcı, B., & Kavukcu, E. (2021). Ethical considerations at the end-of-life care. *SAGE Open Medicine*, 9. <https://doi.org/10.1177/20503121211000918>.
- Atıcı, E. (2007) Hasta-hekim ilişkisi kavramı.Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 33(1):45-50.
- Berntzen, H., Rustøen, T., & Kynø, N. M. (2023). “Hope at a crossroads” – Experiences of hope in intensive care patients: A qualitative study. *Australian Critical Care*, 37(1), 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2023.07.037>
- Cengiz, Z., Yıldırım, H., & Gürdap, Z. (2021). Meaning of Life and Death Anxiety in Individuals with Chronic Disease. *Van Medical Journal*, 28(3), 348–353. <https://doi.org/10.5505/vtd.2021.43650>.
- Dewa, C. S., Loong, D., Bonato, S., Trojanowski, L., & Rea, M. (2017). The relationship between resident

- burnout and safety-related and acceptability-related quality of healthcare: a systematic literature review. *BMC Medical Education*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12909-017-1040-y>
- Efil Ş. (2020). Modern Tıpta Ölümün Neliği Üzerine. *Felsefe Dünyası* (72), 172-197.
- Ekpenyong, M. S., Nyashanu, M., Ossey-Nweze, C., & Serrant, L. (2021). Exploring the perceptions of dignity among patients and nurses in hospital and community settings: an integrative review. *Journal of Research in Nursing*, 26(6), 517-537. <https://doi.org/10.1177/1744987121997890>.
- Ergan, B., Tokur, M. E., Coban, S., Tursunoglu, S., Ergun, R., Ergun, D., & Comoglu, S. (2016). The Relationship between Nurse Workload and Mortality in Two Different ICUs. *Turkish Journal of Medical and Surgical Intensive Care*, 7(1), 21-27. <https://doi.org/10.5152/dcbybd.2016.1154>.
- Ersoy, N. (1995). Aydınlatılmış onam öğretisinin gelişimi. *Türkiye Klinikleri Tıbbi Etik Dergisi*, 3(1), 1-5.
- Falcó-Pegueroles, A., Lluch-Canut, M. T., Martínez-Estalella, G., Zabalegui-Yarnoz, A., Delgado-Hito, P., Via-Clavero, G., & Guàrdia-Olmos, J. (2016). Levels of exposure to ethical conflict in the ICU: Correlation between sociodemographic variables and the clinical environment. *Intensive and Critical Care Nursing*, 33, 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2015.10.004>

Gerber, K., Hayes, B., & Bryant, C. (2019). 'It all depends!': A qualitative study of preferences for place of care and place of death in terminally ill patients and their family caregivers. *Palliative Medicine*, 33(7), 802-811.
<https://doi.org/10.1177/0269216319845794>

Ghorbanzadeh, K., Ebadi, A., Hosseini, M., Maddah, S. S. B., Khankeh, H., Pishkhani, M. K., & Adiban, V. (2022). Factors Influencing the Decision-making of Healthcare Providers Regarding the Transition of Patients from the Intensive Care Unit to the General Ward in Iran: A Qualitative Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 26(5), 568-573.
<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24211>

Gillett, G. R. (2015). Intensive Care Unit Research Ethics and Trials on Unconscious Patients. *Anaesthesia and Intensive Care*, 43(3), 309-312.
<https://doi.org/10.1177/0310057x1504300304>.

Goligher, E. C., Ely, E. W., Sulmasy, D. P., Bakker, J., Raphael, J., Volandes, A. E., . . . Downar, J. (2017). Physician-Assisted Suicide and Euthanasia in the ICU: A Dialogue on Core Ethical Issues*. *Critical Care Medicine*, 45(2), 149-155.
<https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001818>

Hökelekli H. (1991) Ölüm ve ölüm ötesi psikolojisi. *Uludağ Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi*, 3(3): 151-165.

Institute of Clinical Bioethics Truth-Telling in Medicine,
<https://www.sju.edu/centers/icb/blog/truth-telling-in->

medicine#:~:text=Thus%2C%20patients%20should
%20be%20told,patient's%20personal%20values%20
and%20needs.

- İbrahimoglu, Ö. (2017). Son dönem yoğun bakım hastalarının bakımında etik sorunlar ve etik yaklaşım. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 4(3), 216-220. <https://doi.org/10.5455/sad.13-1504687755>
- Kadıoğlu, S, Ogenler, O, Kadıoğlu, F & Sungur, M. (2012). Death Anxiety in University Students. *Eubios Journal of Asian and International Bioethics* 22 (2):65-68.
- Karahisar, F. (2006) Ölümcül hasta, hemşire ve hekimlerin ölüm ve ötenaziye ilişkin görüşlerinin incelenmesi. Master's Thesis. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Karakuş G, Öztürk Z ve Tamam L. (2012) Ölüm ve ölüm kaygısı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 21(1): 42-79.
- Kilbride, M. K., & Joffe, S. (2018). The New Age of Patient Autonomy. *JAMA*, 320(19), 1973. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14382>.
- Menekli T. (2014) Hemşirelerin Ölüm Algısının Ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*. 17(4):222-9.
- Moon, J. Y., & Kim, J. (2015). Ethics in the Intensive Care Unit. *Tuberculosis & Respiratory Diseases*, 78(3), 175. <https://doi.org/10.4046/trd.2015.78.3.175>
- Murgic, L., Hébert, P. C., Sovic, S., & Pavlekovici, G. (2015). Paternalism and autonomy: views of patients and providers in a transitional (post-communist)

- country. *BMC Medical Ethics*, 16(1).
<https://doi.org/10.1186/s12910-015-0059-z>
- Namal FA. (2016). Ölmekte Olan Hastaya Bakanların Etik Yükümlülükleri Üzerine. *Türkiye Klinikleri Medical Ethics, Law and History-Special Topics*, 2(3): 42-50.
- Okyavuz, Ulgen H. (2003). Ölümciül Hastalık Tanısı Almak: Bir Yaşam Krizi Kötü Haber Verilmeli Mi?.*Kriz Dergisi*, 11(3): 29-35.
- Ögenler O ve Kadioğlu N.S. (2017). Ölü İnsan Bedeni ile İlişkiler: Mersin Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Görüşleri. *Turkish Journal of Bioethics*, 4(1):3-13
- Ögenler O ve Kadioğlu S. (2015) Bir Tıp Etiği Konusu Olarak Ölüm Süreci ve Ölüm Anksiyetesi Yönetim 8. *Uluslararası Türkiye Biyoetik Derneği Kongresi*, 9 - 12 Nisan 2015
- Ögenler O, Dağ A, Doğan H, GençT, Kuzgun H, Çelik T, Yıldırım DD. (2018). Opinions of nurses on the ethical problem encountered while working as a team in intensive careunits. *Clinical Ethics*, 13(3): 120-125.[doi:10.1177/1477750918779307](https://doi.org/10.1177/1477750918779307)
- Ramathuba, D. U., & Ndou, H. (2020). Ethical conflicts experienced by intensive care unit health professionals in a regional hospital, Limpopo province, South Africa. *Health SA Gesondheid*, 25(0).
<https://doi.org/10.4102/hsag.v25i0.1183>
- Rigaud, J., Ecartot, F., & Quenot, J. (2023). Patient Information and Consent for Care in the Intensive

- Care Unit. *Healthcare*, 11(5), 707.
<https://doi.org/10.3390/healthcare11050707>
- Salas-Bergües, V., Lizarazu-Armendáriz, E., De Urabayen, M. E., Mateo-Manrique, P., Mendívil-Pérez, M., & Goñi-Viguria, R. (2023). Levels of burnout and exposure to ethical conflict and assessment of the practice environment in nursing professionals of intensive care. *Enfermería Intensiva (English Ed)*, 34(4), 195–204.
<https://doi.org/10.1016/j.enfie.2023.02.003>
- Sallnow, L., Smith, R., Ahmedzai, S. H., Bhadelia, A., Chamberlain, C., Cong, Y., . . . Wyatt, K. (2022). Report of the Lancet Commission on the Value of Death: bringing death back into life. *The Lancet*, 399(10327), 837–884.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02314-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02314-x)
- Saraç, Y. (2022)"Ölüme ve Ölmeye Dair Ölümsüz Bir Eser: Elisabeth Kübler-Ross' un "Ölüm ve Ölmek Üzerine" Kitabı." *TJOB*. 9(3): 114-119.
- Shanafelt, T. D., Bradley, K. A., Wipf, J. E., & Back, A. L. (2002). Burnout and Self-Reported Patient Care in an Internal Medicine Residency Program. *Annals of Internal Medicine*, 136(5), 358.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-5-200203050-00008>
- Tegegne, M. D., Melaku, M. S., Shimie, A. W., Hunegnaw, D. D., Legese, M. G., Ejigu, T. A., . . . Chanie, A. F. (2022). Health professionals' knowledge and attitude towards patient confidentiality and

associated factors in a resource-limited setting: a cross-sectional study. *BMC Medical Ethics*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12910-022-00765-0>

Temür BN, Çatal E ve Özdemir C. (2022) Hasta ve Hasta Yakınları Arasındaki Duvar: Yoğun Bakım Ünitelerinde İletişim. *Akdeniz Hemşirelik Dergisi*, 1(2): 48-54.

Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi. (TDN) RG. 19.2.1960. s.10436.

Türk Kanser Derneği (Erişim Adresi: <https://turkkanserderneği.org/projeler/hospis> Erişim Tarihi: 1.7 2024.)

Torun S, Kadioğlu S ve Öztunç G. (2012) Yoğun bakımda yatan bilinci açık hastaların ziyaret edilme hakkı. *CMJ*. 34(1):33-40.

TTB, (2017). Hekimlik andı (Erişim Adresi:https://www.ttb.org.tr/haber_goster.php?Guid=b6b3bd8a-c9e0-11e7-8a71-159198489f44) Erişim Tarihi: 1.7 2024.

Turgut, A.Ş. ve Soylu, G. (2020). Palyatif bakım hasta yakınları ile nitel bir çalışma. *Toplum ve Sosyal Hizmet*, 31(2), 460-476

Weafer, J. A. (2016). A Perspective on Advance Planning for end-of-life. Irish Hospice Foundation.

KRONİK HASTALIKLARIN EKONOMİK MALİYETLERİ

Sabahattin TEKİNGÜNDÜZ¹

1. GİRİŞ

Günümüzde sağlık sistemleri, dünya genelinde yaşlı nüfusun hızla artması, sağlık personeli eksikliği ve yükselen sağlık maliyetleri nedeniyle önemli zorluklarla karşı karşıyadır. Özellikle, 65 yaş ve üzeri nüfusun iki katına çıkmasıyla birlikte bu sorunlar daha da belirgin hale gelmektedir. Artan maliyetler sistemin mali sürdürülebilirliği üzerinde baskı yaratmaktadır. Bu bağlamda, sağlık sistemlerinin yeniden düzenlenmesi üzerine tartışmalar devam etmektedir (Lok-Visser ve ark., 2024).

Sağlık sistemleri üzerinde önemli basınç oluşturan bileşenlerden biri olan kronik hastalıklar, genellikle bir yıl veya daha uzun süre devam eden, sürekli tıbbi müdahale gerektiren ve günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan veya her ikisinin görüldüğü durumlar olarak tanımlanmaktadır (<https://www.cdc.gov>, t.y.). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Birleşmiş Milletler (BM) tarafından 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunları arasında gösterilen kronik hastalıklar, neden olduğu yüksek ölüm oranları ve aşırı sağlık harcamaları sebebiyle sağlık sistemlerinin

¹ Prof. Dr. Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, stekingunduz@mersin.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2528-9029.

sürdürülebilirliği açısından küresel bir tehdit haline gelmişlerdir (Hakverdioğlu Yönt, 2023).

Kronik hastalıklardan olan diyabet, kalp hastalığı, felç ve kanser gibi hastalıklar dünya çapında morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerindendir. ABD’de yetişkinlerin %27,2’sinin birden fazla kronik hastalığa sahip olduğu belirtilmektedir (Hacker, 2024). Ayrıca, çocuklar ve genç yetişkinler arasında da kronik hastalıkların yaygınlaştığı bildirilmektedir. ABD’de çocukların %27’sinin en az bir kronik hastalığı varken, %6’sının birden fazla kronik hastalığı olduğu tespit edilmiştir. Yetişkinlerde ise bu oranlar daha yüksektir. Yetişkinlerin %60’ının en az bir, %42’sinin ise birden fazla kronik hastalığı bulunmaktadır. 60 yaş ve üzeri kişiler arasında en az %80’inin bir kronik hastalığı ve %50’sinin iki kronik hastalığı olduğu bildirilmiştir (Hayes & Gillian, 2020). Türkiye’de de kronik hastalıklar dünyadaki ile benzer olarak artmaktadır. TÜİK 2017 Ölüm Nedeni İstatistikleri’ne göre, Türkiye’de ölümlerin %40’ı dolaşım sistemi hastalıklarından, %20’si kanserlerden, %12’si solunum sistemi hastalıklarından, %5’i ise endokrin-beslenme ve metabolizma ile ilgili hastalıklardan kaynaklanmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2021).

Kronik hastalıklar, genellikle bulaşıcı olmayan hastalıklar olarak adlandırılmakta ve her yıl 41 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. Bu rakam, dünya genelindeki tüm ölümlerin %74’üne karşılık gelmektedir. Kronik hastalıkların ortaya çıkmasında şu temel risk faktörleri önemli rol oynamaktadır (Ackland, 2003; World Health Organization, 2023b):

Değiştirilebilir Davranışsal Faktörler: Sigara kullanımı, fiziksel hareketsizlik, sağlıklı beslenme ve aşırı alkol tüketimi.

Metabolik Faktörler: Yüksek tansiyon, aşırı kilo, yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ve yüksek kolesterol (hiperlipidemi).

Çevresel Faktörler: Kirlilik gibi çevresel riskler.

Sosyoekonomik Faktörler: Yoksulluk, düşük eğitim düzeyi ve benzeri koşullar.

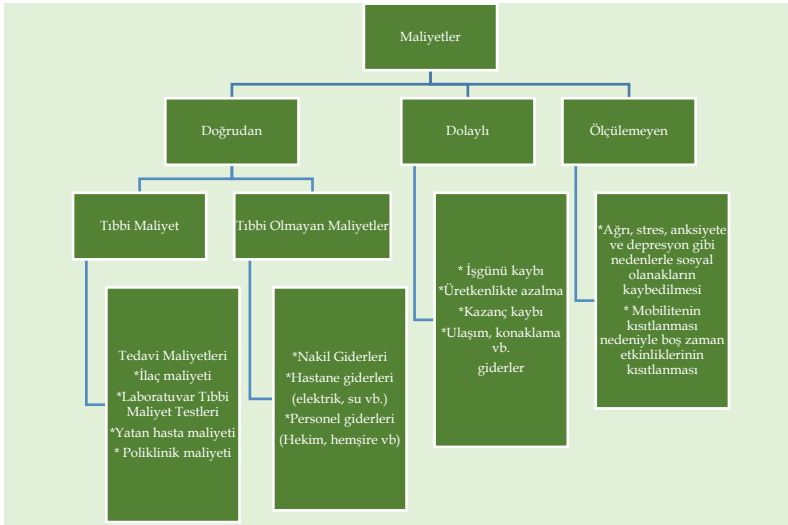
Araştırmalar, 2007-2017 yılları arasında kronik hasta sayısındaki artışın ana nedeninin, bu hastalıkların daha yaygın hale gelmesi değil, hastalıktan en çok etkilenen nüfusun (örneğin yaşlılar) büyümesi olduğunu göstermektedir. Bu durum, özellikle yaşlanan nüfusun sağlık sistemleri üzerindeki yükünü daha belirgin hale getirmiştir (Hayes & Gillian, 2020).

2. KRONİK HASTALIKLARIN EKONOMİK MALİYETLERİ

Kronik hastalıklar, sağlık sistemi ve ekonomi üzerinde geniş kapsamlı etkiler yaratır. Bu hastalıkların ekonomik maliyetleri, tanı, tedavi, yönetim ve sürekli gözetim süreçlerini kapsarken, sağlık harcamalarını önemli ölçüde artmaktadır. Ancak etkileri sağlık sisteminin ötesine geçerek hükümet, endüstri ve toplum için de ciddi maliyetlere yol açmaktadır. Kronik hastalıklar, uzun süreli tedavi gereksinimi, erken ölüm ve sakatlık gibi sonuçlarla iş gücü ve üretkenlik kayıplarını artırarak bireyler, aileler ve toplum üzerinde ağır bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Bu durum, yaşam kalitesini düşürmekte

ve sağlık sistemlerinin sürdürülebilirliğini de tehlikeye atmaktadır (Akhtar ve ark., 2022; De Guzman ve ark., 2022; <https://preventioncentre.org.au/>, 2024). Kronik hastalıkların artmasıyla birlikte, bireyler daha fazla cepten sağlık harcaması yapmak zorunda kalmakta, bu da maddi açıdan zorlayıcı harcamalara ve yoksulluğa yol açmaktadır (Akhtar ve ark., 2022). DSÖ'ye göre de sağlık harcamalarının büyük bir kısmı (%60-80) kronik hastalıkların tedavisine ayrılmaktadır (Hakverdioğlu Yönt, 2023). ABD'de 2010 yılında gerçekleşen sağlık harcamalarının %86'sı en az bir kronik hastalığı olan bireylere yapılmıştır (Chapel ve ark., 2017; De Guzman ve ark., 2022).

Hastalık maliyetinin saptanmasında mevcut sağlık sorununa ilişkin bütün maliyetler göz önünde bulundurulmalıdır. Şekil 1'de görüldüğü üzere bu maliyetler 'doğrudan', 'dolaylı' ve 'ölçülemeyen' olmak üzere üç kategoride sınıflandırılmaktadır (Süt, 2012).



Şekil 1. Maliyetlerin Sınıflandırılması

Ancak alan yazınında bunun haricinde doğrudan maliyetler, dolaylı maliyetler ve resmi olmayan (informal) maliyetler de bulunmaktadır (Hofmarcher ve ark., 2020).

2.1. Doğrudan Maliyetler

Doğrudan maliyetler, kronik hastalığı olan bireylerin tedavisi için gereken reçetelere, prosedürlere, diğer sağlık bakım ürünlerine ve hizmetlerine atfedilen maliyetlerdir (Hayes & Gillian, 2020). Bu maliyetlere tıbbi personel (temel tıp bilimleri alanında hekimler, dâhili tıp bilimleri hekimleri, cerrahi tıp bilimleri hekimleri), tıbbi ekipmanlar (tarayıcılar, biyopsi iğneleri vb.), kurumlar (hastaneler, ayakta tedavi klinikleri vb.), ilaçlar ve aşılar olarak değerlendirilmektedir.

Sağlık sektöründe yapılan doğrudan harcamalar aşağıda gösterildiği gibi sunulmuştur (Süt, 2012).

- Personel ödemeleri (hekim, hemşire, laborant vb.)
- Yatak işgal ücreti (servis yatağı, yoğun bakım yatağı vb.)
- Tanı maliyetleri (radyolojik, biyokimyasal analiz, hormon vb.)
- Tedavi maliyetleri (ilaçlar, enjektör, özel uygulama malzemeleri, protezler vb.)
- Hasta nakil maliyetleri (ambulans)
- Hasta eğitim maliyetleri (maliyet materyali)
- Hasta ve ailesine özgü doğrudan harcamalar
- Hastanede yatarken alınan (su, yiyecek, temizlik malzemesi)

- Ailenin ödediği otopark, taksi benzeri transfer maliyetleri
- Aile taramaları (bulaşıcı hastalıklarda yapılan)

Kronik hastalığı olan bireylerin sağlık bakım maliyetleri, kronik hastalığı olmayan bireylerle kıyaslandığında çok daha yüksektir. Kronik hastalığı olan bir kişinin yıllık sağlık bakım maliyeti ortalama 6.032 dolar olup, bu miktar kronik hastalığı olmayan bir bireyin maliyetinin yaklaşık 5 katıdır. Bu yüksek maliyetler, daha sık hastaneye yatışlar, acil servis ziyaretleri ve daha fazla reçeteli ilaç kullanımı nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Hayes & Gillian, 2020).

2018 yılında, Avrupa'da kanser bakımına yönelik toplam sağlık harcaması 103 milyar avro olmuştur. Bu miktar, kişi başına 195 avroya ve toplam sağlık harcamalarının %6,2'sine denk gelmektedir. Aynı yıl, kanser ilaçlarına yapılan harcamalar ise 32 milyar avroya ulaşmış, bu da kişi başına 61 avro olarak hesaplanmıştır. Bu rakamlar, kanser bakımının sağlık sistemleri üzerinde önemli bir mali yük oluşturduğunu açıkça göstermektedir (Hofmarcher ve ark., 2020). Diyabet nedeniyle küresel sağlık harcamalarında ki artış önemli olmuştur; 20-79 yaş aralığındaki yetişkinler için 2007'de 232 milyar dolardan 2021'de 966 milyar dolara çıkmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu, diyabet ile ilgili toplam sağlık harcamalarının 2030'a kadar 1,03 trilyon dolara ve 2045 yılına kadar 1,05 trilyon dolara ulaşacağını tahmin etmektedir (Magliano & Boyko, 2021).

Amerikan Diyabet Derneği 2007 yılında ABD'de diyabetin toplam maliyetinin yaklaşık 174 milyar dolar

olduğunu, bunun 116 milyar dolarının tıbbi harcamalara, 58 milyar dolarının ise azalan verimliliğe gittiğini bildirmiştir (American Diabetes Association, 2008). Dernek, diyabetle ilgili maliyetler konusunda aşağıdaki bilgiyi vermiştir.

Tıbbi maliyetlerin detayları:

- Diyabetin doğrudan tedavisi için 27 milyar dolar harcanmıştır.
- Diyabete bağlı kronik komplikasyonların tedavisi için 58 milyar dolar ayrılmıştır.
- Diğer genel tıbbi maliyetler 31 milyar dolar olarak belirlenmiştir.

Diyabetin en yüksek maliyet kalemleri:

- Hastaneye yatarak bakım: Toplam maliyetin %50'sini oluşturmuştur.
- Diyabet ilaçları ve malzemeleri: %12 oranında bir maliyet.
- Reçeteler: %11'lik bir pay.
- Doktor muayenehanesi: %9'luk bir maliyet payı (American Diabetes Association, 2008).

Bu rakamlar, diyabetin sadece bireylerin sağlığı üzerinde değil, aynı zamanda sağlık sistemi ve ekonomi üzerinde de büyük bir yük oluşturduğunu göstermektedir.

2.2. Resmi Olmayan Bakımın Maliyeti (İnformel Maliyetler)

Resmi olmayan bakım, genellikle akrabalar ve arkadaşlar tarafından sağlanan destek hizmetlerini ifade

eder. Bu maliyetler, hastaların hastaneye götürülmesi, eşlik edilmesi ve evde bakım hizmetlerini kapsamaktadır. Avrupa'da 2018 yılında, resmi olmayan bakımın maliyeti 26 milyar avro olarak hesaplanmıştır. Bu miktar, kişi başına 50 avroya denk gelmektedir. Ancak, bu tür bakım hizmetlerinin maliyetini tam olarak hesaplamak oldukça zordur, çünkü bu hizmetler genellikle kayıt dışı olarak görülmektedir (Hofmarcher ve ark., 2020).

Bir başka çalışmada, "Görünmeyen Maliyetler" başlığı altında, hastalıkların bireylerin yaşamına olumsuz etkileri ele alınmıştır. Bu etkiler arasında günlük yaşam kalitesinin düşmesi, sosyal ve toplumsal aktivitelere katılımın azalması, hastalığın neden olduğu kronik ağrı, depresyon ve sinirlilik gibi psikolojik sorunlar yer almaktadır (Süt, 2012). Bu tür sonuçlar, kronik hastalıkların fiziksel maliyetlerin ötesinde ciddi duygusal ve sosyal yükler de getirdiğini göstermektedir.

2.3. Dolaylı Maliyetler

Dolaylı maliyetler, üretkenlik kayıplarından kaynaklanır ve iki türde incelenir:

ii. Erken Ölümden Kaynaklanan Üretkenlik Kaybı: Çalışma çağındaki bireylerin erken ölümü, emeklilik yaşına kadar kazanmaları beklenen gelirlerin kaybına neden olur. Bu, gelecekteki kazançların kaybını ifade etmektedir.

ii. Hastalıktan Kaynaklanan Üretkenlik Kaybı: Hastalık nedeniyle işe devam edemeyen bireylerin kazanç kaybını kapsamaktadır. Bu, iki şekilde gerçekleşebilir:

a. Geçici İşe Devamsızlık: Hastalık nedeniyle kısa süreli işe gitmeme durumudur.

b. Kalıcı İş Göremezlik: Hastalığın neden olduğu engellilik sonucu iş hayatının tamamen sona ermesidir (Hofmarcher ve ark., 2020).

2018 yılında Avrupa'da erken ölümler nedeniyle yaşanan üretkenlik kaybının 50 milyar avro olduğu tahmin edilmiştir. Bu, kişi başına 94 avroya denk gelmektedir. Ayrıca, hastalıklar (morbidity) nedeniyle yaşanan üretkenlik kaybı 20 milyar avroya ulaşmış ve bu da kişi başına 39 avro olarak hesaplanmıştır (Hofmarcher ve ark., 2020). Kardiyovasküler hastalıklar, kronik bir hastalık olarak sakatlığa, erken emekliliğe ve iş gücü kaybına yol açarak hem bireyler hem de toplum için üretkenlik ve ekonomik verimlilik üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır (Luengo-Fernandez ve ark., 2023). 2018 yılında, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 54 üye ülkesinde yapılan bir çalışma, kardiyovasküler hastalıkların bu konuda ciddi bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmada, kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle 4,4 milyon kişinin yaşamını yitirdiği, bu ölümler sonucunda 7,1 milyon çalışma yılının kaybolduğu belirlenmiştir. Bu erken ölümler, toplamda 62 milyar avroluk üretkenlik kaybına yol açmıştır (Luengo-Fernandez ve ark., 2024).

Aşağıda ABD ve Avrupa'da kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili maliyet konusunda bazı çalışmalardan alınan bilgiler sunulmuştur.

Kardiyovasküler hastalıkların ABD'deki Durumu:

2017-2018: Kardiyovasküler hastalıkların ABD'deki toplam yıllık maliyeti hem doğrudan hem de dolaylı harcamalar dahil, 378 milyar dolar olarak tahmin edilmiştir.

Doğrudan maliyetler:

1996-1997 yıllarında 103,5 milyar dolar,

2017-2018 yıllarında 226,2 milyar dolara yükselmiştir.

2018-2019: Kardiyovasküler hastalıkların toplam maliyeti 407,3 milyar dolara çıkmıştır. Doğrudan maliyetler bu dönemde 251,4 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (Tsao ve ark., 2022, 2023)

Kardiyovasküler hastalıkların Avrupa'daki Durumu:

2021: Avrupa Birliği'nde (AB), kardiyovasküler hastalıklar sağlık sistemlerine yaklaşık 155 milyar avroya mal olmuştur. Bu, AB'deki toplam sağlık harcamalarının %11'ine denk gelmektedir.

Ülkeler arasında harcama oranları farklılık göstermiştir:

Danimarka'da %6,

Macaristan'da %19.

Kardiyovasküler hastalıklarla ilgili bakım maliyetlerinin en büyük kısmını, 79 milyar avroyu bulan hastane harcamaları oluşturmıştır. (Luengo-Fernandez ve ark., 2023). Hollanda'da 2019 yılında kardiyovasküler hastalıkların toplam sağlık hizmetleri maliyeti 7 milyar avro olarak tahmin edilmiştir. Bu, ülkenin toplam sağlık harcamalarının %7'sine karşılık gelmektedir (Luengo-Fernandez ve ark., 2023).

Kronik hastalıkların dolaylı etkileri arasında yer alan iş devamsızlığı, erken emeklilik ve çalışma isteğinin azalması gibi hastalıklar, bireylerin gelirlerini düşürerek fiziksel ve zihinsel sağlıklarını olumsuz etkilemektedir. Sonuç olarak, bireyler hem üretkenliklerini hem de yaşam

refahlarını kaybetme riskiyle karşı karşıya kalmaktadır. ABD'de yapılan araştırmalara göre, haftalık iş devamsızlığının maliyeti, çalışan başına yılda ortalama 1.685 dolar olarak hesaplanmıştır. Üstelik, toplam verimlilik kaybının yaklaşık %71'i, iş yerinde performans düşüklüğünden kaynaklanmaktadır. Ayrıca astım, kanser, kalp hastalıkları ve solunum yolu hastalıkları gibi kronik rahatsızlıkların, kişi başına yıllık 200 doların üzerinde iş kaybı maliyetine neden olduğu tahmin edilmektedir (Akhtar ve ark., 2022). KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı), iş kaybı, erken emeklilik ve malulen emeklilik nedeniyle ülke ekonomileri üzerinde ciddi bir mali yük oluşturmaktadır. 2011 yılında Avrupa'da KOAH'a bağlı dolaylı maliyetlerin 25,1 milyar avro olduğu tahmin edilmiştir. Bu dolaylı maliyetlerin %24-41'i, hastalığa bağlı verimlilik kaybından kaynaklanmaktadır. Erken emeklilik nedeniyle oluşan ek yükler de dahil edildiğinde, dolaylı maliyetler toplam maliyetin %80'ine kadar ulaşabilmektedir (Rehman ve ark., 2020).

Depresyon, düşük iş performansı, devamsızlık ve üretkenlik kaybı gibi ciddi dolaylı maliyetlere neden olmaktadır. DSÖ'ye göre, depresyon ve anksiyete küresel ekonomiye yılda 1 trilyon dolar üretkenlik kaybı getirmektedir. Kronik hastalıkları olan yaşlı bireylerde depresyon, yıllık ortalama 676 dolar ek üretkenlik kaybıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, hem depresyonu hem de kronik hastalıkları olan yaşlı bireylerde üretkenlik kaybı daha da yüksek olup, bu kayıp yalnızca depresyonu olan bireylere göre 1,7 kat fazladır (676 dolara karşı 394 dolar) (Neo ve ark., 2024).

DSÖ 2019 verilerine göre, kanser, 183 ülkenin 112'sinde 70 yaşından önce ölüm nedenleri arasında birinci veya ikinci sırada yer almaktadır. 23 ülkede ise üçüncü veya dördüncü sıradadır (Sung ve ark., 2021). Kanser, 2020 yılında yaklaşık 10 milyon ölüme, yani her altı ölümden birine neden olmuştur (<https://www.who.int/>, 2022). Küresel kanser yükünün 2040 yılında 2020'ye göre %47 artışla 28,4 milyon vaka olması beklenmektedir (Sung ve ark., 2021). Avrupa Birliği'nde kanser maliyetinin 2009 yılında toplam 126 milyar Avro olduğunu tahmin edilmiştir, bunun 51 milyar Avrosu (kişi başı 102 Avro) AB sağlık sistemleri tarafından karşılanmıştır (Luengo-Fernandez ve ark., 2023). Brezilya, Rusya, Hindistan, Çin ve Güney Afrika ülkelerinde (BRICS) kanser nedenli erken ölümlerden kaynaklanan üretkenlik kayıplarını saptamak için yapılan çalışmada kanser ölümü ile emeklilik yaşı arasındaki üretken yaşam yılları belirlenmeye çalışılmıştır. Ücretler için ulusal ve uluslararası veriler ve iş gücü istatistikleri kullanılmıştır. Çalışma sonucunda BRICS ülkelerinde 2012 yılında erken kanser ölümlerinden kaynaklanan toplam üretkenlik kaybı maliyeti 46,3 milyar dolar çıkmıştır (Pearce ve ark., 2018).

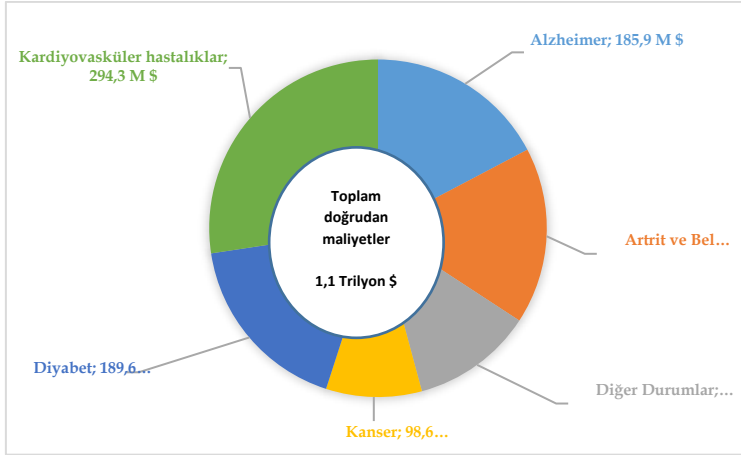
Kronik hastalıklar, bireylerin eğitim, geçim kaynakları ve sosyal yaşamını olumsuz etkilemektedir. Bu durum, yalnızca bireylerin değil, ailelerinin ve toplumun genel refahını da tehdit etmektedir. Kronik hastalıkların ekonomik etkileri sadece tedavi ve sağlık hizmetlerine yapılan harcamalarla sınırlı kalmaz; dolaylı maliyetler çoğu zaman doğrudan maliyetlerden çok daha yüksek olabilmektedir. Bazı hastalıklar için dolaylı maliyetler oldukça çarpıcıdır (Waters & Graf, 2018):

- Hipertansiyon: Dolaylı maliyet, doğrudan maliyetin 14,7 katıdır.
- Koroner Kalp Hastalığı: Dolaylı maliyet, doğrudan maliyetin 1,7 katıdır.
- Prostat Kanseri: Dolaylı maliyet, doğrudan maliyetin 6,8 katıdır.
- Kronik Bel Ağrısı: Dolaylı maliyet, doğrudan maliyetin 5,7 katıdır.
- Osteoartrit: Dolaylı maliyet, doğrudan maliyetin 2,5 katıdır.
- Akciğer Kanseri: Dolaylı maliyet, doğrudan maliyetin 1,6 katıdır.

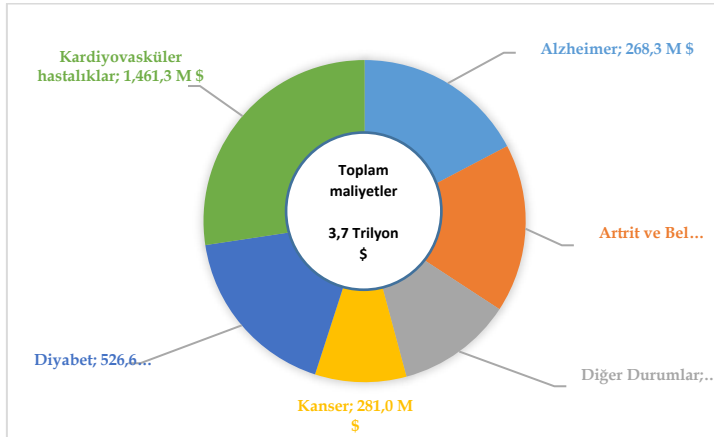
Bu rakamlar, kronik hastalıkların dolaylı etkilerinin, sağlık sistemlerinin ötesinde bireylerin ve toplumların ekonomik ve sosyal yaşamında ciddi sonuçlar doğurduğunu göstermektedir.

2016 yılında ABD'de kronik hastalıkların tedavisi için doğrudan sağlık hizmeti maliyetleri yaklaşık 1,1 trilyon dolar olarak hesaplanmıştır. Bu tutar, ABD'nin Gayri Safi Yurtiçi Hasılası'nın (GSYİH) %5,8'ine denk gelmektedir. Doğrudan sağlık hizmetleri kapsamında en yüksek maliyetlere neden olan hastalıklar sırasıyla diyabet (189,6 milyar dolar), Alzheimer hastalığı (185,9 milyar dolar) ve osteoartrit (115,5 milyar dolar) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, kronik hastalıkların dolaylı maliyetleri de dikkate alındığında, yani kaybedilen ekonomik üretkenlik de hesaba katıldığında, toplam maliyetin 3,7 trilyon dolara ulaştığı görülmektedir. Bu, ABD'nin GSYİH'sinin %19,6'sına, başka bir deyişle ülke ekonomisinin yaklaşık

beşte birine karşılık gelmektedir. Bu veriler, kronik hastalıkların yalnızca sağlık sistemi üzerinde değil, aynı zamanda ulusal ekonomik performans üzerinde de derin etkiler yarattığını ortaya koymaktadır(Waters & Graf, 2018) (Şekil 2, Şekil 3).



Şekil 2. ABD'deki Kronik Hastalıkların Toplam Doğrudan Maliyetleri, 2016 (M \$= Milyar \$)



Şekil 3. ABD'de Kronik Hastalıkların Toplam Maliyetleri, 2016 (M \$ =Milyar \$)

Kronik hastalıklardan olan diyabete bağlı komplikasyonlar, sakatlık, yaşam kalitesinde düşüş ve ölüm gibi önemli sonuçlara yol açabilmektedir. Diyabetli çalışanlar, hastalığın etkileri nedeniyle işlerini bırakmak zorunda kalmakta ya da işsiz kalabilmektedirler. Bu durum, gelir kaybına, birikimlerin azalmasına ve bireylerde özgüven kaybına neden olabilir. İşverenler için ise diyabet, devamsızlık, iş yerinde performans düşüklüğü (işte varolmama) ve erken emeklilik gibi nedenlerle verimlilik kaybına yol açar. Bu tür kayıplar, işverenler açısından önemli bir ekonomik yük oluşturur ve iş gücü verimliliğini olumsuz etkiler (Breton ve ark., 2013). 2017 yılında ABD’de yaklaşık 24,7 milyon kişiye diyabet tanısı konmuş olup, bu sayı toplam nüfusun %7,6’sını ve yetişkin nüfusun %9,7’sini oluşturmaktadır. Diyabetin ulusal ekonomik maliyeti 2017 yılında toplam 327 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Bu maliyetin 237 milyar doları (%73), diyabetle doğrudan ilişkili sağlık harcamalarını (örneğin tedavi, ilaçlar ve hastane masrafları) kapsamaktadır. Geriye kalan 90 milyar dolar (%27) ise iş yerindeki devamsızlık, verimlilik kaybı, işsizlik ve erken ölüm gibi üretkenlik kayıplarından kaynaklanmıştır. Diyabetin neden olduğu yüksek tıbbi maliyetlerde, diğer hastalıkların da etkisi büyüktür. Örneğin, diyabet nedeniyle kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili harcamalar tahmini olarak 37,3 milyar dolar olmuştur. Dolayısıyla diyabet, kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için yapılan harcamaları artırmaktadır, çünkü diyabetli hastaların tıbbi harcamaları genellikle daha yüksektir (American Diabetes Association, 2018). 2015 yılında dünya genelinde diyabet nedeniyle yapılan toplam sağlık harcamaları 673 milyar

dolar olarak tahmin edilmiştir. Bu miktarın, 2040 yılına kadar 802 milyar dolara ulaşması beklenmektedir. Diyabetin, küresel sağlık harcamalarının yaklaşık %12'sini oluşturduğu belirtilmiştir. Ayrıca, diyabetli bir kişinin yıllık sağlık harcaması ortalama 1917 dolar olarak hesaplanmıştır (Ogurtsova ve ark., 2017).

Demans, dünya genelinde yaşlılar arasında yedinci en yaygın ölüm nedeni olup, engellilik ve bağımlılığın da başlıca sebeplerinden biridir. 2019 yılında demansın dünya ekonomilerine maliyeti yaklaşık 1,3 trilyon dolar olarak hesaplanmıştır. Bu maliyetin yaklaşık %50'si, hastalara günlük ortalama 5 saat bakım ve gözetim sağlayan gayri resmi bakıcılara (aile üyeleri ve yakın arkadaşlar gibi) dayanmaktadır (World Health Organization, 2023a).

Önlenebilir kronik hastalıklar, Avustralya'da önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. 2018-2019 yıllarında, önlenebilir risk faktörlerine bağlı olarak sağlık sistemi harcamalarının toplam 24 milyar dolar civarında olduğu tahmin edilmiştir (<https://www.aihw.gov.au>, 2022). Bu durum, önleyici sağlık politikalarının önemini açıkça göstermektedir.

Türkiye'de ölümlerin yaklaşık %90'ı bulaşıcı olmayan kronik hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Kanseri, diyabet, obezite, solunum yolu rahatsızlıkları ve kalp-damar hastalıkları gibi kronik hastalıkların ülkeye yıllık maliyetinin toplam 45,1 milyar TL olduğu tahmin edilmektedir. Nüfusun %70'ine denk gelen yaklaşık 38 milyon kişinin en az bir kronik hastalığa sahip olduğu belirtilmiştir. Devletin bu hastalıklar nedeniyle yaptığı sağlık harcamalarının, engellilik ödemeleri de dahil olmak

üzere, toplamda 24,6 milyar TL'ye ulaştığı ifade edilmektedir. Ayrıca, kronik hastalıkların neden olduğu erken ölümler ve iş gücü kayıpları nedeniyle toplam ekonomik kaybın 45,1 milyar TL olduğu ileri sürülmüştür. Bu veriler, kronik hastalıkların Türkiye ekonomisi ve sağlık sistemi üzerindeki büyük etkisini açıkça ortaya koymaktadır (<https://www.saglik.gov.tr>, 2018). 2012 yılında Türkiye'de kalp yetersizliğinin ekonomik maliyeti detaylı bir şekilde hesaplanmıştır. Doğrudan maliyetler 59 milyon dolar, dolaylı maliyetler ise 474 milyon dolar olarak belirlenmiştir. Toplam maliyet, bu iki kalemin toplamıyla 533 milyon dolara ulaşmıştır. Bu hesaplamalara göre, 2012 yılında Türkiye'de kişi başına kalp yetersizliği maliyeti 7,14 dolar olarak tahmin edilmiştir. Bu rakamlar, kalp yetersizliğinin ülke ekonomisi üzerindeki etkisini net bir şekilde göstermektedir (Ekinci, 2023).

3. SONUÇ

Kronik hastalıklar ve bunlara bağlı maliyetler, dünya genelinde tüm yaş gruplarında hızla artmakta ve toplumsal, ekonomik ve insani açıdan ciddi etkiler yaratmaktadır. Bu hastalıklar, kamu kaynaklarına büyük bir mali yük getirirken, aynı zamanda ekonomik büyümeyi de yavaşlatmaktadır. Yoksul ve savunmasız kesimler bu etkilerden daha fazla zarar görmekte ve bu durum kronik hastalıkların yıkıcı boyutlarını daha da artırmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde, sağlığı teşvik eden ve farkındalık artırıcı programlar genellikle sistemli bir şekilde uygulanmaktadır. Ancak düşük ve orta gelirli ülkelerde, örneğin Hindistan'da, bu tür programların yaygın

olmaması ciddi bir eksiklik olarak öne çıkmaktadır. Bu durum, sağlığın geliştirilmesinin kronik hastalıkların önlenmesi ve azaltılmasındaki kritik rolünü açıkça göstermektedir (Garud ve ark., 2024; Hayes & Gillian, 2020; World Health Organization, 2014). Yapılan tahminlere göre, kronik hastalıkların küresel maliyetlerinin 2030 yılına kadar 47 trilyon dolara ulaşması beklenmektedir (<https://www3.weforum.org>, 2011). Bu rakamlar, koruyucu sağlık hizmetlerinin güçlendirilmesi, sağlıklı yaşam tarzının teşvik edilmesi, kronik hastalık yönetim modellerinin uygulanması, erken teşhis ve düzenli takip, finansal teşvik ve politikaların geliştirilmesi, sağlık hizmetlerinde teknolojinin etkin kullanımı ve toplum temelli sağlık programlarının desteklenmesi gibi stratejilere öncelik verilmesi gerektiğini açıkça göstermektedir. Sosyoekonomik durumu düşük grupların bu hastalıklardan daha fazla etkilendiği göz önüne alındığında hem küresel hem de ulusal düzeyde kronik hastalıkların yükünü azaltmaya yönelik etkili politika ve stratejiler geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Ackland, M. (2003). Rethinking the terms non-communicable disease and chronic disease. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 57(11), 838-839. <https://doi.org/10.1136/jech.57.11.838>
- Akhtar, S., Mohanty, S. K., Singh, R. R., & Sen, S. (2022). Chronic diseases and productivity loss among middle-aged and elderly in India. *BMC Public Health*, 22(1), 2356. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14813-2>
- American Diabetes Association. (2008). Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care*, 31(3), 596-615. <https://doi.org/10.2337/dc08-9017>
- American Diabetes Association. (2018). Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*, 41(5), 917-928. <https://doi.org/10.2337/dci18-0007>
- Breton, M.-C., Gu  nette, L., Amiche, M. A., Kayibanda, J.-F., Grégoire, J.-P., & Moisan, J. (2013). Burden of diabetes on the ability to work: A systematic review. *Diabetes Care*, 36(3), 740-749. <https://doi.org/10.2337/dc12-0354>
- Chapel, J. M., Ritchey, M. D., Zhang, D., & Wang, G. (2017). Prevalence and medical costs of chronic diseases among adult medicaid beneficiaries. *American Journal of Preventive Medicine*, 53(6), S143-S154. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.07.019>
- De Guzman, K. R., Snoswell, C. L., Taylor, M. L., Gray, L. C., & Caffery, L. J. (2022). Economic evaluations of remote patient monitoring for chronic disease: A

- systematic review. *Value in Health*, 25(6), 897-913.
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.12.001>
- Ekinci, G. (2023). Economic impacts of cardiovascular diseases: An econometric evaluation in Turkey. *Iranian Journal of Public Health*.
<https://doi.org/10.18502/ijph.v52i1.11673>
- Garud, A., Biswas, D., Moitra, S., & Moitra, S. (2024). Health promotion in the management of respiratory diseases: An Indian perspective. *The Lancet Respiratory Medicine*, S2213260024003321.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00332-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00332-1)
- Hacker, K. (2024). The burden of chronic disease. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 8(1), 112-119.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2023.08.005>
- Hakverdioğlu Yönt, G. (2023). Kronik hastalıklarda bakım bağımlılığı ile ilgili literatürün gözden geçirilmesi. *Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 8(2), 575-578.
- Hayes, T., & Gillian, S. (2020). *Chronic disease in the united states: a worsening health and economic crisis* [Post].
<https://www.americanactionforum.org/research/chronic-disease-in-the-united-states-a-worsening-health-and-economic-crisis/>
- Hofmarcher, T., Lindgren, P., Wilking, N., & Jönsson, B. (2020). The cost of cancer in Europe 2018. *European Journal of Cancer*, 129, 41-49.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.011>

- <https://preventioncentre.org.au/>. (2024). *What are the trends in chronic disease in Australia?* [Post].
<https://preventioncentre.org.au/about-prevention/what-is-the-burden-of-chronic-disease/>
- <https://www3.weforum.org>. (2011). *Methodological Appendix: The Global Economic Burden of Non-Communicable Diseases*.
https://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_MethodologicalAppendix_2011.pdf
- <https://www.aihw.gov.au>. (2022). *Health system spending per case of disease and for certain risk factors* [Post].
<https://www.aihw.gov.au/reports/health-welfare-expenditure/health-system-spending-per-case-of-disease/contents/about>
- <https://www.cdc.gov>. (t.y.). *Centers for disease control and prevention* [Post]. Geliş tarihi 11 Kasım 2024, gönderen <https://www.cdc.gov/chronic-disease/about/index.html>
- <https://www.saglik.gov.tr>. (2018). *Türk Tıp Kurultayı "Kronik Hastalıklar" Gündemiyle Toplanıyor* [Post].
<https://www.saglik.gov.tr/TR-49929/turk-tip-kurultayi-kronik-hastaliklar-gundemiyle-toplaniyor.html#:~:text=T%C3%BCrkiye'de%20%C3%B6l%20m%20nedenleri%20%90,ise%2045%2C1%20milyar%20TL>

<https://www.who.int/>. (2022). *Cancer* [Post].
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Lok-Visser, J., Leenen, J. P. L., Den Hertog, H. M., Van Vemde, G., Rekveldt, J., Van Den Berg, J. W. K., Patijn, G. A., Cornelisse-Vermaat, J. R., Leeftink, G., & Maring, J. G. (2024). A prospective cost analysis model for financial impact of Connected Care interventions on hospitals' budget. *Health Policy and Technology*, 13(6), 100926.
<https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2024.100926>

Luengo-Fernandez, R., Little, M., Gray, A., Torbica, A., Maggioni, A. P., Huculeci, R., Timmis, A. D., Vardas, P., & Leal, J. (2024). Cardiovascular disease burden due to productivity losses in European Society of Cardiology countries. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, 10(1), 36-44.
<https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcad031>

Luengo-Fernandez, R., Walli-Attaei, M., Gray, A., Torbica, A., Maggioni, A. P., Huculeci, R., Bairami, F., Aboyans, V., Timmis, A. D., Vardas, P., & Leal, J. (2023). Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: A population-based cost study. *European Heart Journal*, 44(45), 4752-4767.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad583>

Magliano, D., & Boyko, E. J. (with International Diabetes Federation). (2021). *IDF diabetes atlas* (10th edition). International Diabetes Federation.

- Neo, J. W., Guo, X. Y., Abdin, E., Vaingankar, J. A., Chong, S. A., Subramaniam, M., & Chen, C. (2024). Excess costs of depression among a population-based older adults with chronic diseases in Singapore. *BMC Public Health*, 24(1), 3119. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-20306-1>
- Ogurtsova, K., Da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., Cavan, D., Shaw, J. E., & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 128, 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
- Pearce, A., Sharp, L., Hanly, P., Barchuk, A., Bray, F., De Camargo Cancela, M., Gupta, P., Meheus, F., Qiao, Y.-L., Sitas, F., Wang, S.-M., & Soerjomataram, I. (2018). Productivity losses due to premature mortality from cancer in Brazil, Russia, India, China, and South Africa (BRICS): A population-based comparison. *Cancer Epidemiology*, 53, 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.12.013>
- Rehman, A. U., Hassali, M. A. A., Muhammad, S. A., Harun, S. N., Shah, S., & Abbas, S. (2020). The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: Results from a systematic review of the literature. *The European Journal of Health Economics*, 21(2), 181-194. <https://doi.org/10.1007/s10198-019-01119-1>

- Sağlık Bakanlığı. (2021). *Türkiye bulaşıcı olmayan hastalıklar ve risk faktörleri kohort çalışması* (1. Baskı). T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Süt, N. (2012). Hastalık maliyet analizi. *RAED Dergisi*, 4(1), 24-28.
- Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Alonso, A., Beaton, A. Z., Bittencourt, M. S., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Carson, A. P., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Ferguson, J. F., Generoso, G., Ho, J. E., Kalani, R., Khan, S. S., Kissela, B. M., ... on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2022). Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 145(8). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>
- Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Anderson, C. A. M., Arora, P., Avery, C. L., Baker-Smith, C. M., Beaton, A. Z., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Fugar, S., Generoso, G., Heard,

D. G., Hiremath, S., Ho, J. E., ... on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2023). Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 147(8).
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>

Waters, H., & Graf, M. (2018). *The costs of chronic disease in the U.S.* (1st ed.). Milken Institute.
https://milkeninstitute.org/sites/default/files/reports-pdf/ChronicDiseases-HighRes-FINAL_2.pdf

World Health Organization. (2014). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. World Health Organization.
<https://iris.who.int/handle/10665/148114>

World Health Organization. (2023a). *Dementia* [Post].
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia#:~:text=Currently%20more%20than%2055%20million%20people%20have%20dementia,dementia%20and%20may%20contribute%20to%2060%E2%80%9370%25%20of%20cases>

World Health Organization. (2023b). *Noncommunicable diseases* [Post]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

KRONİK HASTALIKLARDA TEMEL YAKLAŞIMLAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com



Kapak Fotoğrafı: İnci AKALPER